



Artigo de revisão narrativa

Best of ASCO 2024
Pulmão Localizado e Mesotelioma

Autores:

Inês Guerreiro¹

Afilição:

¹ Serviço Oncologia Médica - ULS de São José

ORCID:

Inês Guerreiro - 0000-0002-9295-7605

Autor para correspondência:

Inês Guerreiro
ULS de São José
Rua José António Serrano
1150-199 Lisboa
ines.m.guerreiro@gmail.com

Recebido/Received: 2024-08-15

Aceite/Accepted: 2024-10-03

Published/Publicado: 2024-11-25

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2024.
Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol
2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.
Nenhuma reutilização comercial.

Pulmão Localizado e Mesotelioma

Best of ASCO 2024

Resumo

O tratamento do cancro de pulmão tem evoluído significativamente nos últimos anos principalmente devido ao desenvolvimento da imunoterapia e das terapêuticas alvo-molecular. À semelhança do que acontece na doença avançada, também na doença localizada têm-se verificado avanços importantes que se traduzem em alterações do paradigma de tratamento neste contexto de doença. Neste artigo é feita uma análise dos principais trabalhos apresentados no congresso anual da American Society of Clinical Oncology, 2024, no âmbito de cancro do pulmão localizado e mesotelioma.

Artigo

O carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC) estadio III é uma doença heterogénea, sendo que 20-25% dos doentes são diagnosticados neste estadio.¹ Esta heterogeneidade implica que, para a definição da melhor estratégia, o plano terapêutico seja definido em reunião multidisciplinar. À partida, é essencial definir se a doença é ou não ressecável. No cenário de irresscabilidade, no CPNPC sem mutações acionáveis, a realização de quimio-radioterapia concomitante seguido de tratamento de consolidação com Durvalumab²⁻⁴ constitui a melhor prática clínica. Caso a doença seja ressecável, a ressecção cirúrgica associada ou não a tratamento (neo)adjuvante será a melhor estratégia. O CPNPC no estadio III ressecável associa-se a baixa sobrevivência com taxas de sobrevivência global aos 5 anos a variar entre 24%-41%,⁵ sendo que o benefício em termos de sobrevivência global aos 5 anos com quimioterapia no contexto adjuvante ou neoadjuvante é de apenas 5%.^{6,7} No entanto, no CPNPC localizado sem mutações acionáveis destaca-se o importante papel que a associação de imunoterapia à quimioterapia tem demonstrado. A quimio-imunoterapia neoadjuvante ou peri-operatória quando comparada com quimioterapia resulta numa melhoria significativa da taxa de resposta patológica completa (pCR), taxa major de resposta (MPR), sobrevivência livre de eventos (EFS), sobrevivência global (OS) e taxa de ressecção completa (RO).⁸

O ensaio de fase 3 CheckMate 77T,⁹ à semelhança de outros ensaios,¹⁰⁻¹³ demonstrou que o nivolumab peri-operatório se associou a uma melhoria significativa da EFS quando comparado com placebo nos doentes com CPNPC ressecável estadio II-IIIB bem como melhoria das taxas de pCR e MPR. A análise exploratória deste ensaio apresentada na ASCO 2024, pretendeu avaliar o papel do nivolumab no contexto peri-operatório considerando o status ganglionar (N2 e não-N2). Concluiu-se que o nivolumab peri-

-operatório demonstrou benefício clínico, nomeadamente em termos EFS e aumento da taxa de pCR. Este benefício ocorreu tanto nos doentes no estadió clínico III N2 (HR 0,46) e não-N2 (HR 0,60), que são doentes tipicamente de mau prognóstico.

Após o tratamento neoadjuvante com nivolumab e quimioterapia, a viabilidade cirúrgica foi idêntica nos 2 subgrupos, sendo que 86% das cirurgias foram R0. Considerando o grupo de doentes N2, ocorreu um *downstaging* ganglionar em 67% dos doentes, sendo que 57% foram ypN0. A taxa pCR global foi de 29% e nos doentes com doença ganglionar em estações múltiplas foi de 38%. No grupo de doentes N2 que não obtiveram resposta patológica completa, ocorreu uma melhoria da EFS após a cirurgia com nivolumab quando comparado com placebo (HR 0,48). Em relação ao perfil de toxicidade, verificou-se que o nivolumab peri-operatório demonstrou um perfil idêntico nos 2 grupos (N2 e não N2). Os eventos adversos G3-4 relacionadas com o tratamento na doença N2 foi de 34% no grupo do nivolumab (26% no grupo do placebo). No grupo não-N2 foi de 29% (21% no grupo do placebo). Ocorreram 2 mortes em relação com o tratamento no grupo N2, após término do tratamento neoadjuvante com nivolumab, ambas por pneumonite. Relativamente aos efeitos adversos que levaram à suspensão de tratamento com nivolumab foi de 25% no grupo N2 vs 14% no grupo não-N2.

A análise exploratória do ensaio de fase 3 CheckMate 77T, sugere que a associação de nivolumab à quimioterapia parece trazer maior benefício aos doentes que apresentam doença mais avançada, ou seja, parece erradicar doença micro-metastática de forma mais precoce. Nos doentes com doença ressecável, a estratégia peri-operatória ou neoadjuvante parece ser preferível. Evidência clínica e pré-clínica demonstrou que poderá ocorrer uma resposta imunitária mais intensa quando a imunoterapia é administrada na presença de doença mensurável (tumor primário e adenopatias).¹⁴ No caso de uma estratégia peri-operatória, seria importante compreender se existe uma verdadeira vantagem em realizar o componente de tratamento adjuvante pelo que se aguardam estudos adicionais que comparem diretamente uma estratégia neoadjuvante com uma estratégia peri-operatória.

No caso do CPNPC estadió III irressecável, com mutação do gene *EGFR*, existe uma necessidade de otimizar o tratamento uma vez que o benefício do tratamento de consolidação com Durvalumab é incerto.¹⁵

O ensaio de fase 3 LAURA¹⁶ veio precisamente responder a esta necessidade, tendo avaliado o papel do osimertinib após quimio-radioterapia definitiva nos doentes com CPNPC estadió III irressecável com mutação do gene *EGFR*. Foram incluídos doentes com WHO *performance status* 0 ou 1 com mutações frequentes do *EGFR* (deleção do exão 19 ou mutação L858R) que não apresentassem progressão após tratamento de quimio-radioterapia (QRT) definitiva. Até 6 semanas após término da QRT definitiva, os doentes foram randomizados

de 2:1 para realizarem osimertinib 80 mg id ou placebo id até progressão ou toxicidade. Foi permitido *crossover* do braço placebo para o braço do osimertinib, após progressão de doença. O objetivo primário foi a sobrevivência livre de progressão (PFS). Os objetivos secundários foram OS, PFS ao nível do sistema nervoso central e avaliação de segurança.

Aproximadamente 2/3 doentes apresentavam doença estadió IIIB/C e a maioria dos doentes apresentaram a deleção do exão 19 (52% no braço osimertinib; 59% no braço do placebo). Em ambos os braços de tratamento, a maioria dos doentes realizou QRT concomitante. Com um tempo de seguimento mediano de 22 meses, o osimertinib associou-se a uma melhoria significativa na PFS em todos os subgrupos de doentes (39,1 vs 5,6 meses; HR IC 95%: 0,16 (0,10-0,24).

Aos 2 anos, 65% dos doentes no braço do osimertinib encontravam-se vivos sem evidência de progressão de doença. A taxa de resposta objetiva foi de 57% com osimertinib e de 33% com placebo com uma diminuição do aparecimento de novas lesões (22% com osimertinib e 68% com placebo). Relativamente à OS, com 20% de maturidade dos dados, verificou-se uma tendência a favor do osimertinib com um HR 0,81 apesar da ausência de significância estatística, aguardando-se resultados adicionais. No braço do placebo, 81% dos doentes com progressão de doença fizeram *crossover* para o braço de tratamento com osimertinib, o que influencia a interpretação dos dados de OS. Em termos de perfil de segurança, verificou-se que ocorreram efeitos adversos \geq grau 3 em relação com o tratamento em 13% de doentes sob osimertinib (pneumonite de radiação, diarreia e pneumonia) vs 3% no braço do placebo (pneumonia). Ocorreram 3 mortes no braço do osimertinib por pneumonite, pneumonia e acidente de viação e 2 mortes no braço do placebo por enfarte do miocárdio e rutura de aneurisma aórtico.

Este estudo virá modificar o tratamento do CPNPC estadió III irressecável com mutação do gene *EGFR*, uma vez que neste contexto uma estratégia apenas com quimio-radioterapia é insuficiente. Por outro lado, a realização de tratamento de consolidação com imunoterapia no contexto de doença com mutação do *EGFR* também não parece trazer benefício. Assim, o tratamento de consolidação com osimertinib parece responder a esta necessidade. No entanto, existem algumas questões que devem ser consideradas, nomeadamente em relação à duração do tratamento. Neste ensaio os doentes realizavam tratamento até progressão ou toxicidade, ou seja, admite-se que a doença estadió III com mutação *EGFR* é efetivamente incurável e que por isso o tratamento deve manter-se. No entanto, será que esta estratégia é a melhor para todos os doentes ou alguns poderão parar o tratamento com segurança? Considerando os dados aos 5 anos do ensaio ADAURA¹⁷, percebemos que ao parar o tratamento com osimertinib, existe uma maior probabilidade de recidiva de doença, nomeadamente ao nível do SNC. Assim, a discussão deverá ser tomada caso a caso,

tendo em consideração o benefício que a manutenção do tratamento poderá conferir, principalmente ao nível de proteção ao nível do SNC, bem como o custo e toxicidade associado ao mesmo. Por outro lado, a avaliação da doença residual mínima ao longo do tratamento poderia ser uma ferramenta útil de forma a auxiliar nesta decisão.

O cancro do pulmão de pequenas células (CPPC) é uma doença agressiva que se caracteriza por um rápido tempo de duplicação celular, alta fracção de crescimento e desenvolvimento precoce de metastização. Cerca de 2/3 dos doentes são diagnosticados com CPPC avançado, ou seja, com metastização à distância ou com um volume elevado de doença que impede o tratamento com radioterapia.¹⁸ Atualmente, o tratamento de CPPC limitado consiste em quimio-radioterapia concomitante, conferindo uma sobrevivência global mediana de cerca de 25-30 meses e uma taxa de sobrevivência aos 5 anos de 29-34%.^{19,20} No contexto de doença avançada,^{21,22} verificou-se que a associação de imunoterapia à quimioterapia se traduziu numa melhoria significativa da sobrevivência global quando comparado com uma estratégia pura de quimioterapia. Por outro lado, no CPNPC estadio III irressecável, como referido anteriormente, o tratamento de consolidação com imunoterapia após quimio-radioterapia também demonstrou benefício em termos de SLP e SG quando comparado com uma estratégia única de quimio-radioterapia.^{3,4}

O ensaio ADRIATIC é um ensaio de fase 3, randomizado, duplamente cego que incluiu doentes com CPPC limitado, inoperável, estadio I a III com um WHO PS 0 ou 1, submetidos a tratamento de quimio-radioterapia concomitante sem progressão de doença. Os doentes realizaram 3 a 4 ciclos de quimioterapia com platino e etoposido e 60 a 66 Gy diariamente ao longo de 6 semanas ou 45 Gy duas vezes por dia ao longo de 3 semanas. Foi permitida a realização de irradiação profilática intracraniana (PCI) antes da randomização. Os doentes foram randomizados 1:1:1 para realizarem durvalumab 1500 mg a cada 4 semanas até progressão, toxicidade ou um máximo de 24 meses; placebo a cada 4 semanas até progressão, toxicidade ou um máximo de 24 meses; ou 4 ciclos de durvalumab 1500 mg a cada 4 semanas e tremelimumab 75 mg a cada 4 semanas seguido de durvalumab 1500 mg a cada 4 semanas até progressão, toxicidade ou um máximo de 24 meses.

Os objetivos primários foram a avaliação da OS e PFS no braço do durvalumab vs placebo. Os objetivos secundários foram a avaliação da OS e PFS no braço do durvalumab e tremelimumab vs placebo bem como dados de segurança. Os dados apresentados dizem respeito aos objetivos primários e aos dados de segurança. Globalmente, as características dos doentes estavam bem balanceadas entre o grupo do Durvalumab (n=264) e o grupo do placebo (n=266), sendo que a maioria dos doentes incluídos apresentavam doença no estadio III. O esquema de quimioterapia mais realizado consistiu em cisplatina-etoposido e a maioria dos doentes realizou o

esquema de radioterapia diário. A PCI foi realizada na maioria dos doentes (54% em cada braço). Completaram os 2 anos de tratamento, cerca de 1/3 dos doentes no braço de Durvalumab e ¼ no braço do placebo. A principal razão para a suspensão do tratamneto foi progressão de doença – 46% no braço de Durvalumab e 58% no braço do placebo. A realização de Durvalumab associou-se a uma melhoria estatisticamente significativa da OS em todos os subgrupos. Globalmente a realização de Durvalumab associou-se a uma redução do risco de morte de 27% (HR 0,73, valor *p* 0,0104). Com um tempo de seguimento mediano de 37 meses (3 anos), a SG mediana foi de 55,9 vs 33,4 meses (diferença de aproximadamente 2 anos). Aos 3 anos, 56,5% dos doentes estavam vivos no braço de Durvalumab e 47,6% no braço do placebo.

O mesmo se verificou em termos de PFS em todos os subgrupos, com uma melhoria significativa no grupo de Durvalumab com 16,6 meses vs 9,2 no grupo de placebo (HR 0,76, valor *p* 0,0161). Aos 2 anos, 46,2% dos doentes no braço do Durvalumab mantinham tratamento sem progressão e 34,2% no grupo do placebo. Em termos de segurança, os eventos adversos ≥ G3 ocorreram em 24% em ambos os grupos. Os eventos adversos que levaram à suspensão do tratamento ocorreram em 16% dos doentes sob Durvalumab e 10,6% dos doentes sob placebo. Relativamente aos eventos adversos imuno-mediados ≥ G3 ocorreram em 5,3% dos doentes sob Durvalumab e 1,5% sob placebo. A toxicidade mais frequente em ambos os braços de tratamento foi a pneumonite de radiação uma vez que todos os doentes randomizados tinham de ter cumprido QRT concomitante (23%). O excesso de toxicidade documentado com Durvalumab relacionou-se com a toxicidade esperada tendo em conta o tratamento com imunoterapia. Ocorreu uma morte no grupo do durvalumab por pneumonite.

Este estudo valida uma estratégia já avaliada no contexto de doença extensa, validando a realização de Durvalumab num contexto de doença localizada. Apesar do benefício demonstrado em termos de sobrevivência global com a realização de Durvalumab durante 2 anos, a mediana do número de ciclos de tratamento realizados foram de apenas 9. Concluiu-se que a maioria dos doentes não completou o tempo de tratamento previsto por progressão de doença. Analisando os dados da estratégia de quimio-imunoterapia na doença extensa, a magnitude do benefício com Durvalumab na doença localizada é francamente superior relativamente à doença extensa (2 anos vs 2 meses de diferença na OS). Colocam-se algumas questões: existirão diferenças biológicas que expliquem esta diferença entre doença localizada e doença extensa? Considerando os subtipos moleculares de CPPC, será que neste ensaio foram incluídos predominantemente doentes com subtipos que impliquem uma ambiente pró-inflamatório, contribuindo desta forma para uma melhor resposta à imunoterapia? Ou a promoção deste ambiente pró-inflamatório dever-se-á à realização de quimio-radioterapia?

O mesotelioma pleural maligno é uma neoplasia agressiva associada à exposição ao asbestos, cujas opções terapêuticas são limitadas. As associações nivolumab-ipilimumab²³ ou platina-pemetrexed-pembrolizumab²⁴ demonstraram melhoria da OS comparativamente com QT à base de platina-pemetrexed, especialmente no subtipo não-epitelióide. Também a associação de bevacizumab à cisplatina-pemetrexed²⁵ traduz-se numa melhoria da SG comparativamente com QT, especialmente no subtipo não-epitelióide. O facto do bevacizumab exercer um efeito imunomodulador poderá condicionar um papel sinérgico com os iCI²⁶. Neste sentido o ensaio de fase 3 BEAT-meso avaliou o papel do atezolizumab em associação com bevacizumab e quimioterapia (ABC) comparativamente com a associação de bevacizumab com quimioterapia (BC). Foram incluídos doentes com ECOG PS 0-1, com diagnóstico histológico confirmado de mesotelioma pleural maligno, sem indicação para cirurgia radical e com doença mensurável pelos critérios RECIST modificado. Os doentes foram randomizados 1:1 para o braço de tratamento ABC que consistia em 4-6 ciclos de QT à base de carboplatina e pemetrexed associado a atezolizumab e bevacizumab até progressão de doença ou toxicidade inaceitável ou para o braço de controlo que consistia no mesmo esquema de QT em associação com bevacizumab até progressão ou toxicidade inaceitável. O objetivo primário foi OS e os secundários foram PFS, taxa de resposta, taxa de controlo da doença, duração de resposta, tempo até falência do tratamento, eventos adversos e qualidade de vida. No total, foram incluídos 400 doentes, sendo que à data de censura, 55 doentes estavam vivos no braço de tratamento ABC e 50 no braço BC. A causa mais frequente para suspensão do tratamento foi progressão de doença. Como seria de esperar, tendo em conta o diagnóstico de mesotelioma, verificou-se um predomínio de doentes do sexo masculino em ambos os braços de tratamento e a histologia predominante foi do tipo epitelióide. Globalmente, entre os dois grupos de tratamento, as características dos doentes estavam bem balanceadas entre grupos, apesar de existir um predomínio numérico no braço BC relativamente a doentes com ECOG PS 1, histologia do tipo não epitelióide, expressão de PD-L1 positiva e score da EORTC de mau prognóstico. Relativamente ao objetivo primário, OS, verificou-se que este não foi atingido apesar da estratégia ABC se ter traduzido numa melhoria da OS relativamente à estratégia BC (20,5 meses versus 18,1; HR 0,84, IC 95%: 0,66-1,06, valor p 0,14).

Analisando os subgrupos, verificou que o benefício em termos de OS com a estratégia ABC foi superior nos doentes com histologia do tipo não epitelióide (17,9 meses no grupo do tipo não epitelióide vs 10 meses no grupo do tipo epitelióide; HR 0,50; p 0,0022), expressão de PD-L1 positiva (21,2 meses no grupo PD-L1 positivo vs 15 meses no grupo PD-L1 negativo; HR 0,66; p 0,027) e de mau prognóstico. Relativamente ao objetivo secundário PFS, verificou-se uma melhoria significativa no braço ABC, 9,2 meses comparativamente com 7,6 meses no

braço BC (HR 0,72, valor p 0,0020). Os doentes com histologia do tipo não epitelióide e os doentes com score EORTC mau prognóstico beneficiaram de forma significativa em termos de PFS com o esquema ABC. Em termos de taxa resposta, não existiu uma diferença significativa entre os 2 grupos de tratamento (ABC - 55% vs BC - 49%). Nos doentes respondedores, verificou-se uma melhoria significativa em termos da duração de resposta no braço ABC (8,2 meses vs 5,6 meses; valor p 0,0041). Em termos de toxicidade, verificou-se que a adição de atezolizumab à quimioterapia e bevacizumab se associou a uma maior taxa de eventos adversos. Globalmente, os efeitos secundários mais frequentes em relação com o tratamento, foram fadiga, náuseas, anemia, neutropenia e hipertensão. Os efeitos secundários mais frequentes no grupo ABC relativamente ao braço BC, foram a trombocitopenia, elevação da creatinina, prurido e rash maculo-papular. A suspensão do tratamento por toxicidade ocorreu em 27% dos doentes no braço ABC e em 15% no braço BC. Ocorreram 7 mortes no braço ABC (perforação cólica, neutropenia febril, miocardite, miosite e 3 doentes por sépsis) e 1 morte no grupo BC (hemorragia intracraniana). Relativamente à qualidade de vida, não existiram diferenças significativas entre os 2 braços de tratamento.

Este ensaio corrobora a já atual prática clínica no tratamento do mesotelioma pleural maligno. Os doentes com histologia do tipo não epitelióide respondem pior à quimioterapia, pelo que têm benefício em realizar imunoterapia. Isto já não é tão evidente nos doentes com histologia do tipo epitelióide.^{23,24} Existem diferenças na expressão de genes relacionados com a imunidade na histologia sarcomatóide e na histologia epitelióide que poderão explicar esta diferença. Seria relevante compreender quais os doentes com histologia epitelióide que beneficiam em realizar imunoterapia. Mais ainda, seria essencial banir os asbestos sendo esta uma medida essencial para prevenir o aparecimento de mesotelioma.

Referências

1. Rebecca L Siegel, Kimberly D Miller, Nikita Sandeep Wagle, Ahmedin Jemal. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J. Clin.* 2023, 73, 17-48.
2. Megan E Daly, Navneet Singh, et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2022 Apr 20;40(12):1356-1384.
3. Scott J Antonia, Augusto Villegas, et al; PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Nov 16;377(20):1919-1929.
4. Scott J Antonia, Augusto Villegas, et al; PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018 Dec 13;379(24):2342-2350.
5. Peter Goldstraw, Kari Chansky, John Crowley, Ramon Rami-Porta, Hisao Asamura, Wilfried E Eberhardt, Andrew G Nicholson, Patti Groome, Alan Mitchell, Vanessa Bolejack; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the

- TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016 Jan;11(1):39-51.
6. Jean-Pierre Pignon, Hélène Tribodet, et al; LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 20;26(21):3552-9.
 7. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2014 May 3;383(9928):1561-71.
 8. Antonio Nuccio, Giuseppe Viscardi, et al. Systematic review and meta-analysis of immune checkpoint inhibitors as single agent or in combination with chemotherapy in early-stage non-small cell lung cancer: Impact of clinicopathological factors and indirect comparison between treatment strategies. *Eur J Cancer.* 2023 Dec;195:113404.
 9. Tina Cascone, Mark M Awad, et al.; CheckMate 77T Investigators. Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2024 May 16;390(19):1756-1769.
 10. Spicer JD, Gao S, Liberman M, et al. LBA56 Overall survival in the KEYNOTE-671 study of perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2023;34:Suppl 2:S1297-S1298 ([https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(23\)04196-0/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(23)04196-0/fulltext)).
 11. Heymach JV, HarpoleD, Mitsudomi T, et al. Perioperative durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2023;389:1672-84.
 12. Lu S, Chang W, Wu L, et al. Perioperative toripalimab plus chemotherapy for patients with resectable non-small cell lung cancer: the Neotorch randomized clinical trial. *JAMA* 2024;331:201-11.
 13. D. Yue, W. Wang, H. Liu, et al. VP1-2024: RATIONALE-315: Event-free survival (EFS) and overall survival (OS) of neoadjuvant tislelizumab (TIS) plus chemotherapy (CT) with adjuvant TIS in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC) (RATIONALE 315). *Ann Oncol* 2024;35:332-3 ([https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(24\)00012-7/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(24)00012-7/fulltext)).
 14. Wen-Yu Zhai, Ze-Rui Zhao, Si Chen, et al. Response of primary tumor and lymph node in non-small cell lung cancer after neoadjuvant immunotherapy: a pooled analysis. *J Immunother Cancer.* 2022 Sep;10(9):e005160.
 15. Jarushka Naidoo, Scott Antonia, et al. Brief Report: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Unresectable Stage III EGFR-Mutated NSCLC: A Post Hoc Subgroup Analysis From PACIFIC. *J Thorac Oncol.* 2023 May;18(5):657-663.
 16. Shun Lu, Terufumi Kato, Xiaorong Dong, et al. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med.* 2024 Aug 15;391(7):585-597.
 17. Roy S. Herbst, Yi-Long Wu, Thomas John, et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *J Clin Oncol.* 2023 Apr 1; 41(10): 1830-1840.
 18. Jon Zugazagoitia, Luis Paz-Ares. Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: First-Line and Second-Line Treatment Options. *J Clin Oncol.* 2022 Feb 20;40(6):671-680.
 19. Corinne Faivre-Finn, Michael Snee, et al.; CONVERT Study Team. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol.* 2017 Aug;18(8):1116-1125.
 20. Jeffrey Bogart, Xiaofei Wang, et al. High-Dose Once-Daily Thoracic Radiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: CALGB 30610 (Alliance)/RTOG 0538. *J Clin Oncol.* 2023 May 1;41(13):2394-2402.
 21. Luis Paz-Ares, Mikhail Dvorkin, et al.; CASPIAN investigators. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019 Nov 23;394(10212):1929-1939.
 22. Horn L, Mansfield AS, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2220.
 23. Paul Baas, Arnaud Scherpereel, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Jan 30;397(10272):375-386.
 24. Quincy Chu, Francesco Perrone, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in untreated advanced pleural mesothelioma in Canada, Italy, and France: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2023 Dec 16;402(10419):2295-2306.
 25. Gérard Zalcman, Julien Mazieres, et al.; French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016 Apr 2;387(10026):1405-1414.
 26. Ryota Tamura, Toshihide Tanaka, et al. The role of vascular endothelial growth factor in the hypoxic and immunosuppressive tumor microenvironment: perspectives for therapeutic implications. *Med Oncol.* 2019 Nov 11;37(1):2.