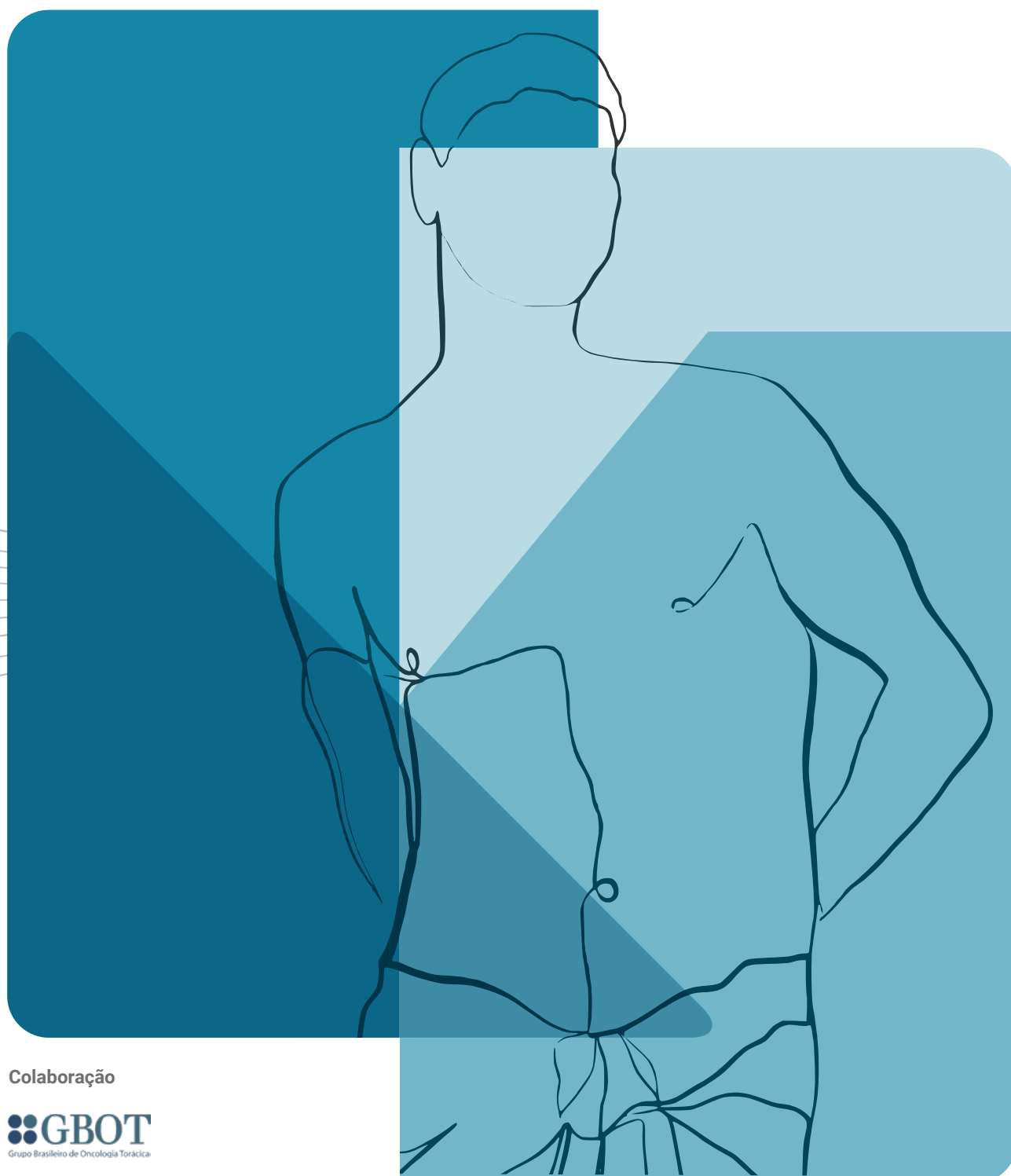


Diretrizes de tratamentos oncológicos

Pulmão não-pequenas células: doença avançada



Colaboração

GBOT
Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica

Apresentação

Esta diretriz tem como objetivo apoiar as decisões clínicas no tratamento de tumores de pulmão não-pequenas células: doença avançada. As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (Sistema Grade). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de considerações fisiopatológicas sobre as doenças. Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem ser recomendadas dentro de um cenário de restrição orçamentária no sistema público de saúde brasileiro.

AUTORES

Coordenação

Comitê de Tumores Torácicos SBOC

Dr. Vladmir Claudio Cordeiro de Lima

Dra. Ana Caroline Zimmer Gelatti

Dra. Danielli de Almeida Matias

Dra. Eldsamira da Silva Mascarenhas

Dr. Guilherme Harada

Dr. Tiago Elias Heinen

Dra. Aknar Freire de Carvalho Calabrich

Colaboração

Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT)

Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC | Capítulo "Pulmão não-pequenas células: doença avançada" DATA DE PUBLICAÇÃO 17/05/2025 PRESIDENTE Dra. Angélica Nogueira PRESIDENTE ELEITA Dra. Clarissa Baldotto PRESIDENTE DE HONRA Dra. Anelisa Coutinho DIRETORIA Dr. André Sasse, Dra. Aline Lauda, Dr. Cristiano Resende, Dra. Daniele Assad, Dra. Danielle Laperche, Dr. Duilio Rocha Filho, Dr. Rodrigo Guedes, Dr. Romualdo Barroso e Dr. William William CONSELHO FISCAL Dra. Aknar Calabrich, Dr. Fábio Franke e Dr. Fernando Meton ORGANIZAÇÃO E EDIÇÃO Rafael Luis Moura Lima do Carmo (DUO Consultoria e Design) PROJETO GRÁFICO Bruno de Jorge (DUO Consultoria e Design) ILUSTRAÇÕES Evelyn Gonçalves (DUO Consultoria e Design) (Ilustração da capa baseada na obra "São Sebastião" de Ticiano Vecellio, 1575) CONTATO SBOC Av. Paulista, 2073, Horsa II, cj. 1003 - Conjunto Nacional - CEP: 01311-300 - São Paulo/SP TELEFONES (11) 3179.0090, (11) 3192.9284

Lista de abreviaturas

ACTH	<i>Adrenocorticotrophic Hormone</i> (hormônio adrenocorticotrópico)
ALK/ALK	Gene ou proteína <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Asco	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AUC	<i>Area under the curve</i> (área sob a curva)
BRAF/BRAF	Gene ou proteína B-Raf
CEC	Carcinoma espinocelular
CPNPC	Câncer de pulmão não-pequenas células
ctDNA	DNA tumoral circulante
del19	Deleção do éxon 19
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EGFR	Gene <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EV	Endovenoso
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FR	Força de recomendação
HER2	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i> (vírus da imunodeficiência humana)
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
MET/MET	<i>Mesenchymal epithelial transition factor</i>
NE	Nível de evidência
NGS	<i>Next generation sequencing</i> (sequenciamento de nova geração)
NTRK/NTRK	Gene ou proteína <i>Neurotrophic receptor tyrosine kinase 1</i>
PD-1	<i>Programmed cell death 1</i>
PD-L1	<i>Programmed cell death-ligand 1</i>
PET/CT	<i>Positron emission tomography/computed tomography</i>
PS	<i>Performance status</i>
QT	Quimioterapia
RET/RET	<i>Rearranged during transfection</i>
RM	Ressonância magnética
RNA	Ácido ribonucleico
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
T4	Tetraiodotironina
TC	Tomografia computadorizada
TKI	<i>Tyrosin-kinase inhibitor</i> (inibidor de tirosina-quinase)
TSH	<i>Thyroid-stimulating hormone</i> (hormônio estimulante da tireoide)
VO	Via oral
WJTOG	<i>West Japan Thoracic Oncology Group</i>



Estadiamento

Vide capítulo de doença localizada.



Exames para estadiamento

Exames de imagem

PET/CT é recomendado para estadiamento do CPNPC EC IV, porém, se não disponível, substituir por TC de tórax, abdome e pelve e acrescentar cintilografia óssea;

RM de crânio.

Exames laboratoriais¹

Hemograma;

Função hepática;

Função renal com eletrólitos;

Glicemia;

Em caso de utilização de imunoterapia, considerar avaliar, conforme indicação clínica: TSH, T4 livre, ACTH, cortisol, sorologias HIV e hepatites, amilase, lipase e urina I.

Anatomopatológico

Recomenda-se a testagem com um painel amplo de alterações genômicas somáticas por NGS, de preferência que avalie DNA e RNA, em amostra de tecido tumoral que possibilite a pesquisa de mutações de *EGFR*, *BRAF*, *MET skipping 14*, *KRAS*, *HER2*, e fusões de *ALK*, *ROS1*, *RET* e *NTRK* para todos os pacientes com histologia não-escamosa e expressão de PD-L1 por imunohistoquímica para todos CPNPC (se disponível, painel de sequenciamento genético para ampliar outras mutações).² Considerar a mesma avaliação molecular para pacientes com CEC avançado que sejam não fumantes, jovens, ou com baixa carga tabágica (menos que 15 maços-ano).

Sempre que possível, aguardar o resultado dos testes moleculares para decidir a melhor conduta terapêutica com o intuito de evitar as toxicidades relacionadas ao uso de terapia alvo após exposição à imunoterapia.³

A avaliação do DNA tumoral circulante (ctDNA) através da biópsia líquida é uma ferramenta valiosa para guiar decisões terapêuticas em câncer de pulmão, principalmente nos cenários em que o material de biópsia tecidual não está disponível ou é insuficiente. As indicações de biópsia líquida acompanham as indicações de análise molecular da biópsia tecidual. A técnica é capaz de detectar as mesmas alterações genômicas somáticas detectáveis na análise de tecido, com a potencial vantagem de refletir melhor a heterogeneidade tumoral, embora a avaliação de fusões gênicas e variações do número de cópias (amplificações e deleções) possa ficar prejudicada a depender do método empregado. Cabe ressaltar que, uma vez que não sejam encontradas alterações na análise de ctDNA, deve-se proceder a avaliação molecular no material tecidual.^{4,5}

Tratamento

O câncer de pulmão avançado é uma doença grave e de alta morbimortalidade. O paciente nessa condição deve ser acompanhado, desde o início, por equipe multidisciplinar em vistas de melhor cuidado dos sintomas relacionados à doença e das toxicidades secundárias ao tratamento. O acompanhamento precoce de equipe de cuidados paliativos está associado a aumento de SG nesses pacientes.⁶

Sem mutação dirigida

1ª linha

PD-L1 < 1% ou desconhecido

Não-escamoso

Platina (Carboplatina AUC 5 ou Cisplatina 75 mg/m²) + Pemetrexede 500 mg/m² + Pembrolizumabe 200 mg EV D1 a cada 3 semanas por 4 ciclos, seguido de manutenção com Pembrolizumabe* e Pemetrexede por um total de 35 ciclos NE ALTO/FR FORTE

Carboplatina AUC 6 + Paclitaxel 200 mg/m² + Bevacizumabe 15 mg/kg + Atezolizumabe 1.200 mg EV D1 a cada 3 semanas por 4 ciclos, seguido de manutenção com Atezolizumabe** e Bevacizumabe NE ALTO/FR FORTE

Carboplatina AUC 6, EV, D1 + Nab-Paclitaxel 100 mg/m², EV, D1, D8 e D15 + Atezolizumabe 1.200 mg D1, a cada 3 semanas, seguido de manutenção com Atezolizumabe** NE ALTO/FR FORTE

Platina (Carboplatina AUC 5 ou Cisplatina 75 mg/m²) + Pemetrexede 500 mg/m² + Nivolumabe 360 mg EV D1 a cada 3 semanas + Ipilimumabe 1 mg/kg EV D1 a cada 6 semanas por 2 ciclos, seguido de manutenção com Nivolumabe 360 mg EV D1 a cada 3 semanas + Ipilimumabe 1 mg/kg EV D1 a cada 6 semanas por até 24 meses NE ALTO/FR FORTE

Platina (Carboplatina AUC 5 ou Cisplatina 75 mg/m²) + Pemetrexede 500 mg/m² + Cemiplimabe 350 mg EV D1 a cada 3 semanas por 4 ciclos, seguido de manutenção com Cemiplimabe e Pemetrexede até progressão de doença ou total de 35 ciclos NE ALTO/FR FORTE

Platina (Carboplatina AUC 5 ou Cisplatina 75 mg/m²) + Pemetrexede 500 mg/m² + Tremelimumabe 75 mg + Durvalumabe 1.500 mg EV D1 a cada 3 semanas por 4 ciclos, seguido de dose única adicional de Tremelimumabe 75 mg EV na semana 16 + Durvalumabe 1.500 mg com ou sem Pemetrexede 500 mg/m² EV D1 a cada 4 semanas, até progressão de doença NE ALTO/FR FORTE

Escamoso

Carboplatina AUC 6 + Paclitaxel 200 mg/m² (ou Nab-Paclitaxel 100 mg/m² EV D1, D8 e D15) + Pembrolizumabe* 200 mg EV D1 a cada 3 semanas por 4 ciclos, seguido de manutenção com Pembrolizumabe* por um total de 35 ciclos NE ALTO/FR FORTE

Carboplatina AUC 6 + Paclitaxel 200 mg/m² + Nivolumabe 360 mg EV D1 a cada 3 semanas + Ipilimumabe 1 mg/kg EV D1 a cada 6 semanas por 2 ciclos, seguido de manutenção com Nivolumabe 360 mg EV D1 a cada 3 semanas + Ipilimumabe 1 mg/kg EV D1 a cada 6 semanas por até 24 meses NE ALTO/FR FORTE

Carboplatina AUC 6 + Paclitaxel 200 mg/m² + Cemiplimabe 350 mg EV D1 a cada 3 semanas por 4 ciclos, seguido de manutenção com Cemiplimabe até progressão de doença ou até de 35 ciclos NE ALTO/FR FORTE

Platina (Carboplatina AUC 5 ou Cisplatina 75 mg/m²) EV D1 + Gencitabina 1.000 -1.250 mg/m² EV D1 e D8 + Tremelimumabe 75 mg EV D1 + Durvalumabe 1.500 mg EV D1 a cada 3 semanas por 4 ciclos, seguido de 1 dose de Tremelimumabe 75 mg EV na semana 16 + manutenção com Durvalumabe 1.500 mg EV D1 a cada 4 semanas até progressão de doença NE ALTO/FR FORTE

*O Pembrolizumabe pode ser feito na dose de 200 mg EV D1 a cada 3 semanas ou 400 mg EV D1 a cada 6 semanas.

**O atezolizumabe pode ser feito na dose de 1.680 mg EV D1 a cada 4 semanas

PD-L1 1-49%

Mesmas opções de PD-L1 < 1%

Pembrolizumabe 200 mg EV D1 a cada 3 semanas por 35 ciclos ou 400 mg EV D1 a cada 6 semanas por 18 ciclos NE ALTO/FR FRACA

PD-L1 ≥ 50%

Mesmas opções de PD-L1 < 1%

Pembrolizumabe 200 mg EV D1 a cada 3 semanas por 35 ciclos ou 400 mg EV D1 a cada 6 semanas por 18 ciclos NE ALTO/FR FORTE

Atezolizumabe 1.200 mg a cada 3 semanas ou 1.680 mg (2 ampolas de 840 mg) a cada 4 semanas NE ALTO/FR FORTE

Cemiplimabe 350 mg EV D1 a cada 3 semanas por até 3 anos NE ALTO/FR FORTE



Considerações e bases científicas para recomendações

CPNPC não-escamoso:

- Estudo Keynote-189: fase III com 616 pacientes, independente do *status* PD-L1, randomizou 2 grupos, um com platina, pemetrexede e pembrolizumabe *versus* platina e pemetrexede, demonstrou ganho em SG de 69% *versus* 49% em 12 meses (HR 0,49; IC 95% 0,38-0,64; $p < 0,001$), taxa de resposta de 48% *versus* 19%.⁷ Última atualização de 5 anos de *follow-up* demonstrou SG 3 anos depois de completados os 35 ciclos de 71,9%, demonstrando manutenção de resposta prolongada após os 35 ciclos.⁸

- Estudo IMpower150: fase III com 1.202 pacientes, compara carboplatina, paclitaxel e bevacizumabe contra as 3 drogas adicionadas a atezolizumabe, estudo revela ganho em SG de 19,2 *versus* 14,7 meses (HR 0,78; IC 95% 0,64-0,96; $p = 0,02$).⁹

- Estudo IMpower130: fase III com 724 pacientes, randomizou pacientes para carboplatina, nab-paclitaxel e atezolizumabe ou QT apenas, demonstrando ganho de SG de 18,6 meses *versus* 13,9 meses com a adição do atezolizumabe (HR 0,79; IC 95% 0,64-0,98; $p = 0,033$).¹⁰

- Estudo Empower Lung-3: fase III com 466 pacientes *EGFR/ALK/ROS* negativos, independente da expressão do PD-L1, randomizou para dupla de platina combinado a cemiplimabe ou placebo. Houve aumento da SG mediana 21,1 *versus* 12,9 meses (HR 0,65; IC 95% 0,51-0,81, $p = 0,0003$) e taxa de resposta de 43,6% *versus* 22,1%.¹¹

CPNPC escamoso

- Estudo Keynote 407: fase III com 559 pacientes, independente do *status* PD-L1, randomiza grupo carboplatina, paclitaxel, pembrolizumabe *versus* carboplatina e paclitaxel, revela ganho em SG de 15,9 *versus* 11,3 meses (HR 0,64; IC 95% 0,49-0,85; $p < 0,001$), taxa de resposta de 58% *versus* 38%.¹² Atualização de 5 anos do Keynote-407 corroborou o benefício da adição da imunoterapia em tumores escamosos com SG em 5 anos de 18% *versus* 9,7%.¹³

- Estudo Empower Lung-3: vide acima

Esquemas com dupla combinação de imunoterapia (não escamoso e escamoso):

- Estudo CheckMate 9LA: fase III com 1.150 pacientes, independente do PD-L1 e *EGFR/ALK* negativos, randomizou a QT dupla de platina com ou sem dupla imunoterapia (nivolumabe e ipilimumabe), e demonstrou ganho de SG (mediana de 14,1 *versus* 10,7 meses; HR 0,69, IC 95% 0,55-0,87; $p = 0,00065$) em favor da QT-imunoterapia.¹⁴ A atualização do estudo mantém o ganho em SG e mostra 27% dos pacientes vivos em 3 anos contra 19% no grupo controle.¹⁵

- Estudo Poseidon: fase III com 1.013 pacientes, independente do PD-L1 e *EGFR/ALK* negativos, randomizou a QT dupla de platina isolada ou combinada a durvalumabe ou dupla imunoterapia (durvalumabe e tremelimumabe). Os resultados demonstraram aumento da SLP (HR 0,72; IC 95% 0,60-0,86; $p = 0,0003$) e SG (HR 0,77; IC 95% 0,65-0,92; $p = 0,003$) no braço da QT + dupla imunoterapia comparado à QT isolada, com uma mediana 14 *versus* 11,7 meses em SG. O braço da QT + durvalumabe não atingiu significância estatística para SG (HR 0,86; IC 95% 0,72-1,02; $p = 0,0758$).¹⁶

Esquemas monodroga (escamoso e não-escamoso)

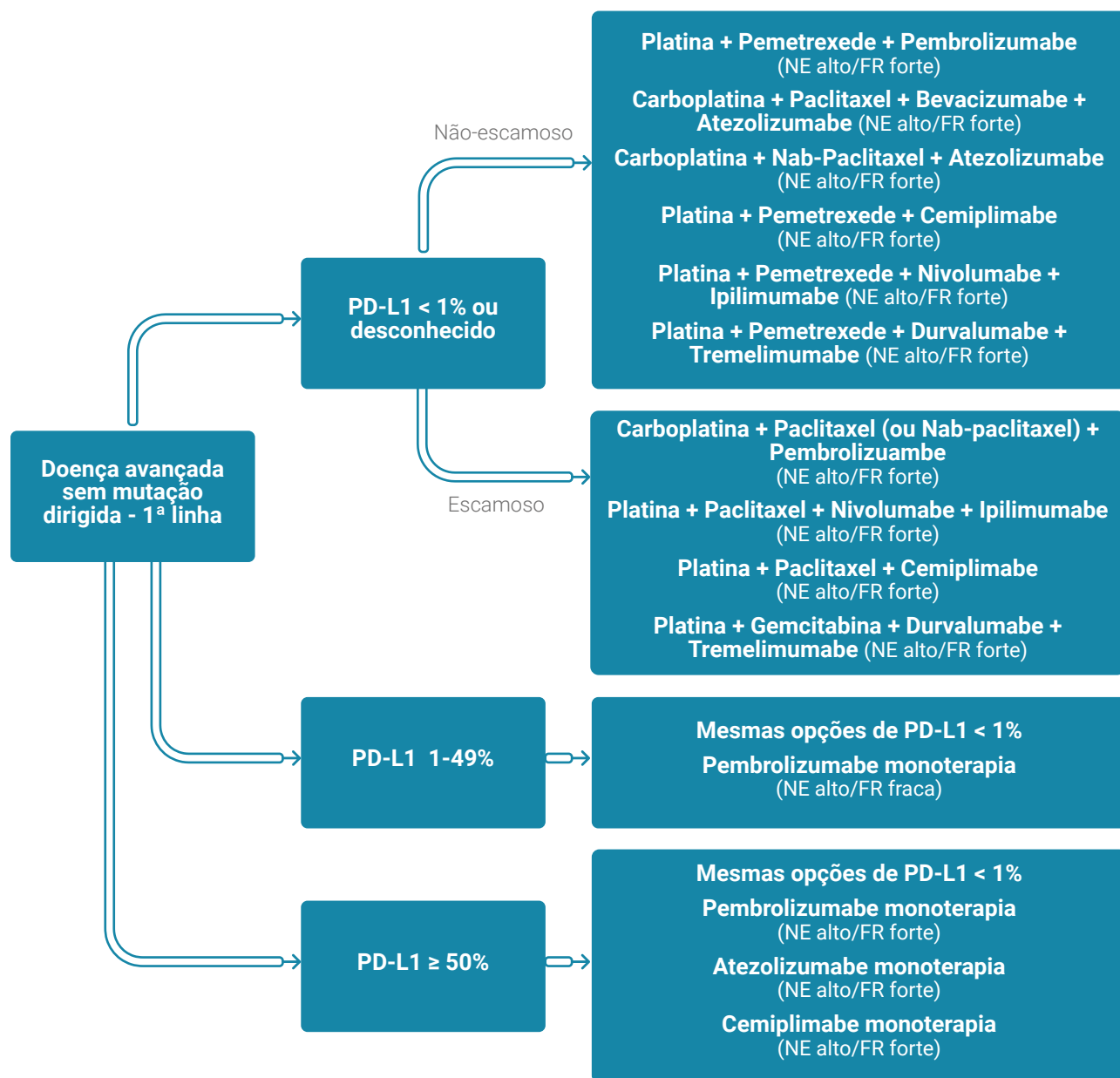
- Estudo Keynote-042: fase III com 1.274 pacientes com PD-L1 $\geq 1\%$, comparando pembrolizumabe *versus* QT, estudo revelou ganho em SG de 20 *versus* 12,2 meses (HR 0,69; IC 95% 0,56-0,85; $p=0,0003$).¹⁷

- Estudo Keynote-024: estudo de fase III com 305 pacientes, diagnosticados com CPCNP com PD-L1 $\geq 50\%$, randomizados para receber pembrolizumabe (grupo experimental) *versus* QT (grupo controle), demonstrou ganho em SG de 26,3 *versus* 13,4 meses (HR 0,62; IC 95% 0,48-0,81) na sua atualização de 5 anos.^{18,19}

- Estudo IMpower 110: fase III, demonstrou superioridade de atezolizumabe sobre QT no subgrupo de pacientes com CPCNP *EGFR/ALK* negativos e com PD-L1 alto expressor, com SG mediana de 20,2 *versus* 13,1 meses; (HR 0,59; IC 95% 0,40-0,89; $p=0,01$).²⁰

- Estudo EMPOWER-Lung-1: com 710 pacientes (ex-)fumantes (ITT), PD-L1 $\geq 50\%$ ($n=563$), randomizou para 2 grupos comparando cemiplimabe monodroga *versus* QT convencional. Houve redução no risco de morte de 43% (HR 0,57; IC 95% 0,42-0,77; $p=0,0002$) e na progressão de 46% (HR 0,54; IC 95% 0,43-0,58; $p<0,0001$).²¹

Fluxograma para tratamento da doença avançada sem mutação dirigida (1ª linha)



Terapias subsequentes

Nivolumabe quinzenal (Nivolumabe 3 mg/kg EV D1 a cada 2 semanas) NE ALTO/FR FORTE
Nivolumabe (Nivolumabe 480 mg EV D1 a cada 4 semanas) NE ALTO/FR FORTE
Pembrolizumabe 200 mg EV D1 a cada 3 semanas (ou 400 mg EV D1 a cada 6 semanas) (se PD-L1 $\geq$ 1%) NE ALTO/FR FORTE
Atezolizumabe 1.200 mg EV D1 a cada 3 semanas (ou 1.680 mg EV D1 a cada 4 semanas) NE ALTO/FR FORTE
Docetaxel 75 mg/m ² EV D1 a cada 3 semanas NE ALTO/FR FORTE
Docetaxel 75 mg/m ² + Ramucirumabe 10 mg/kg EV D1 a cada 3 semanas NE ALTO/FR FORTE
Docetaxel 75 mg/m ² EV D1 + Nintedanibe 200 mg VO 12/12h D2 a D21 a cada 3 semanas (histologia não-escamosa) NE ALTO/FR FORTE
Paclitaxel 90 mg/m ² EV D1,D8 e D15 + Bevacizumabe 10 mg/kg D1 e D15 a cada 4 semanas NE MODERADO/FR FRACA
Previamente tratados com imunoterapia isolada: Carboplatina AUC 5 + Pemetrexede 500 mg/m ² EV D1 (não-escamoso) ou gemcitabina 1.000-1.250 mg/m ² EV D1 e D8 (escamoso) ou Paclitaxel 200 mg/m ² (escamoso e não-escamoso) $\pm$ Bevacizumabe 15 mg/kg EV D1 (apenas em não-escamoso) NE ALTO/FR FORTE
Pemetrexede 500 mg/m ² EV D1 a cada 3 semanas (histologia não-escamosa) NE ALTO/FR FORTE
Afatinibe 40 mg VO 1x/dia continuamente (histologia escamosa) NE ALTO/FR FRACA



Considerações e bases científicas para recomendações

A escolha da terapia de 2ª linha ou linhas subsequentes deve levar em consideração o esquema utilizado anteriormente, tipo histológico, PS e efeitos colaterais dos medicamentos. Para pacientes que tenham recebido imunoterapia (anti-PD-1 e anti-PD-L1) como 1ª linha, a terapia subsequente não deve incluir esquemas com estes medicamentos. Caso o paciente tenha recebido imunoterapia isolada como 1ª linha de tratamento, esquemas de combinação com platina devem ser considerados. Os protocolos mencionados são opções para pacientes resistentes ou não candidatos a platina. Os estudos que embasam a utilização de imunoterapia são:

- CheckMate-057 mostrou ganho de SG significativo com o uso de nivolumabe comparado a docetaxel em pacientes com histologia não-escamosa (12,2 *versus* 9,4 meses; HR 0,73; IC 95% 0,59-0,89; $p=0,002$).²² A dose fixa a cada 4 semanas é equivalente e pode trazer maior comodidade;²³
- CheckMate-017 mostrou ganho de SG significativo com o uso de nivolumabe comparado a docetaxel em pacientes com histologia escamosa (9,2 *versus* 6 meses; HR 0,59; IC 95% 0,44-0,79; $p<0,001$);²⁴
- Keynote-010 mostrou ganho de SG significativo, para pacientes de qualquer histologia, com expressão de PD-L1, com o uso de pembrolizumabe 2 mg/kg quando comparado a docetaxel (10,4 *versus* 8,5 meses; HR 0,71; IC 95% 0,58-0,88; $p=0,0008$);²⁵
- OAK *trial* mostrou ganho de SG significativo, para pacientes de qualquer histologia, com o uso de atezolizumabe comparado a docetaxel (13,8 *versus* 9,6 meses; HR 0,73; IC 95% 0,62-0,87; $p=0,0003$).²⁶

QT é o padrão de tratamento para pacientes que já falharam a imunoterapia isolada ou combinada. Os estudos que avaliaram imunoterapia monodroga como tratamento inicial permitiram o tratamento com dupla de platina na progressão. Docetaxel confere ganho de SG comparado ao melhor suporte clínico (7,0 *versus* 4,6 meses; $p=0,047$).²⁷

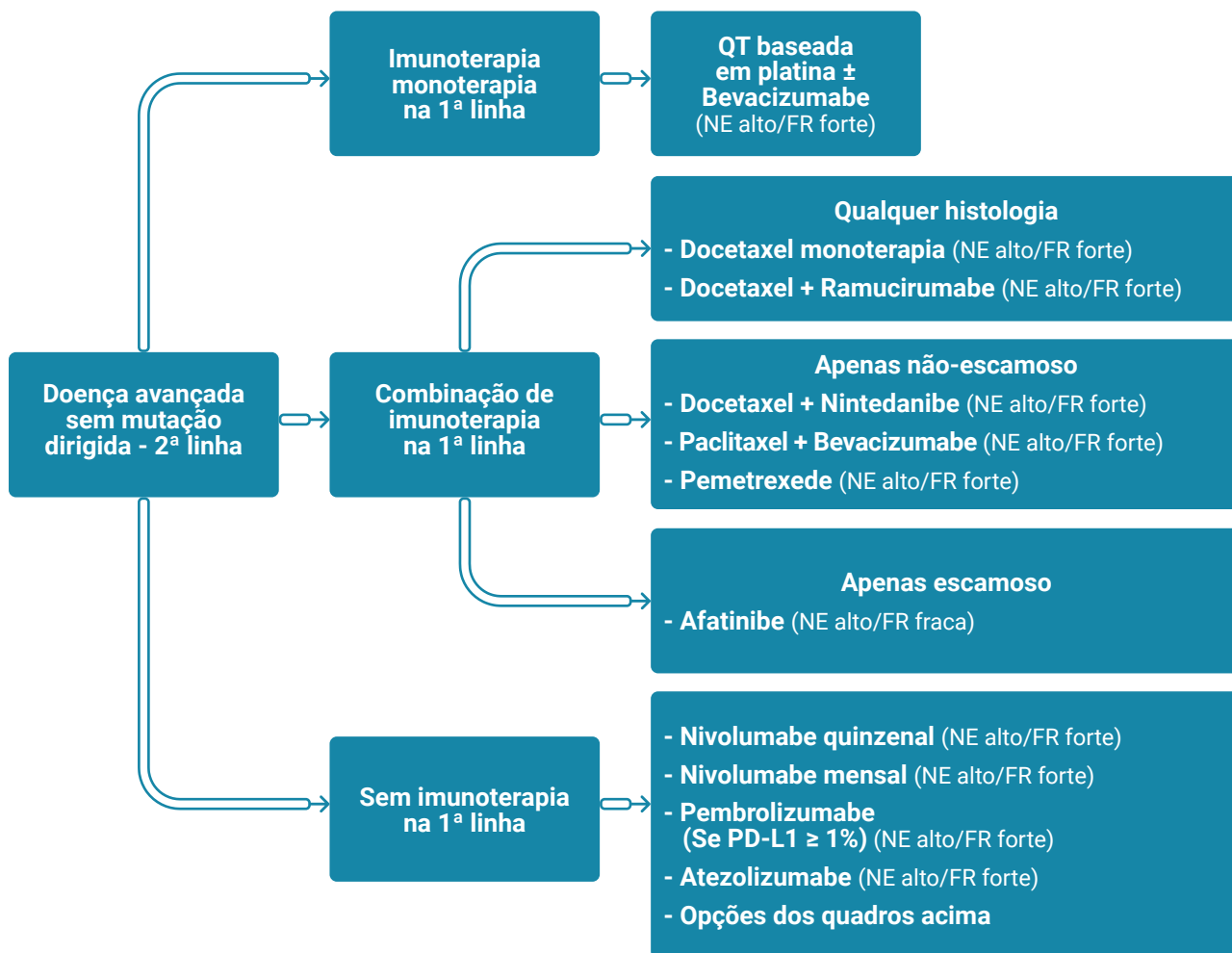
O estudo Revel mostrou também ganho de SG com a adição do antian-giogênico ramucirumabe ao docetaxel (10,5 *versus* 9,1 meses; HR 0,86; IC 95% 0,75-0,98; $p=0,023$).²⁸ Assim como o estudo Lume-Lung 1, que comparou docetaxel e nintedanibe com a droga isolada (10,9 *versus* 7,9 meses; HR 0,75; IC 95% 0,60-0,92; $p=0,0073$).²⁹

Pemetrexede isolado pode ser utilizado para pacientes de histologia não-escamosa, e não expostos previamente ao medicamento.³⁰

O uso de Paclitaxel e bevacizumabe comparado ao docetaxel foi investigado no estudo Ultimate, com benefício significativo de SLP (5,4 *versus* 3,9 meses; HR 0,61; IC 95% 0,44-0,86; $p=0,005$).³¹

Para pacientes com histologia escamosa, o uso de afatinibe pode ser considerado pelo ganho de SG, comparado ao erlotinibe, no estudo Lux-Lung 8 (7,9 *versus* 6,8 meses; HR 0,81; IC 95% 0,69-0,95; $p=0,0077$).³² Entretanto, deve-se destacar que o comparador neste estudo foi erlotinibe, tratamento que não é considerado padrão neste cenário. Dessa forma, embora aprovado, não acreditamos tratar-se da melhor opção disponível.

Fluxograma para tratamento da doença avançada sem mutação dirigida (2ª linha)



Com mutação dirigida

EGFR

(mutações de sensibilidade - del19 ou L858R no éxon 21)

1ª linha

Preferencial
Osimertinibe 80 mg VO 1x/dia continuamente NE ALTO/FR FORTE .
Carboplatina AUC 5 ou Cisplatina 75 mg/m ² EV D1 + Pemetrexede 500 mg/m ² EV D1 + Osimertinibe 80 mg VO 1x/dia D1 a D21 a cada 3 semanas por 4 ciclos seguido de manutenção com Pemetrexede 500 mg/m ² EV D1 + Osimertinibe 80 mg VO 1x/dia D1 a D21 a cada 3 semanas NE ALTO/FR FORTE .
Amivantamabe 1.050 mg (para pacientes < 80 kg) ou 1.400 mg (para pacientes ≥ 80 kg) EV D1 semanalmente por 4 semanas e, a seguir, a cada 2 semanas, começando na semana 5 + Lazertinibe 240 mg VO 1x/dia continuamente NE ALTO/FR FORTE .
Opções NE ALTO/FR FORTE
Gefitinibe 250 mg VO 1x/dia continuamente.
Erlotinibe 150 mg VO 1x/dia continuamente.
Afatinibe 40 mg VO 1x/dia continuamente.
Erlotinibe 150 mg VO 1x/dia continuamente + Ramucirumabe 10 mg/kg EV a cada 2 semanas.

2ª linha

Osimertinibe 80 mg VO 1x/dia continuamente (se mutação T790M positiva e uso de TKI-EGFR 1ª ou 2ª geração na 1ª linha) NE ALTO/FR FORTE .
Carboplatina AUC 5 EV D1 a cada 3 semanas por 4 ciclos + Pemetrexede 500 mg EV D1 a cada 3 semanas até progressão + Amivantamabe na seguinte dose: 1.400 (1.750 mg se 80 kg) semanalmente por 4 semanas seguido de 1.750 mg (2.100 mg se 80 kg) EV D1 a cada 3 ciclos iniciando no 3º ciclo até progressão NE ALTO/FR FORTE .
QT (doublet de platina) ± Bevacizumabe NE ALTO/FR FORTE .
Carboplatina + Paclitaxel + Bevacizumabe + Atezolizumabe (conforme esquema descrito na 1ª linha) NE ALTO/FR FORTE .

3ª linha

As linhas subsequentes a partir da terceira linha seguem as mesmas diretrizes dos tumores sem mutação conhecida. A pesquisa de mutações de resistência após inibidor de 3ª geração deve ser encorajada num ambiente de pesquisa clínica.
Não favorecemos a utilização de imunoterapia.

EGFR (inserção no éxon 20)

1ª linha

Carboplatina AUC 5 EV D1 a cada 3 semanas por 4 ciclos + Pemetrexede 500 mg EV D1 a cada 3 semanas até progressão + Amivantamabe na seguinte dose: 1.400 (1.750 mg se ≥ 80 kg) semanalmente por 4 semanas seguido de 1.750 mg (2.100 mg se ≥ 80 kg) EV D1 a cada 3 ciclos iniciando no 3º ciclo até progressão NE ALTO/FR FORTE.

2ª linha

Amivantamabe 1.050 mg (1.400 mg se ≥ 80 kg) EV D1, semanalmente, por 4 semanas, seguido de 1.050 mg (1.400 mg se ≥ 80 kg) EV D1, a cada 2 semanas (se não receberam Amivantamabe previamente) NE ALTO/FR FORTE.



Considerações e bases científicas para recomendações

A seleção dos pacientes para o uso de TKI deve ser feita tendo como base os critérios genotípicos e realizado rotineiramente para todos os que apresentam componente de adenocarcinoma na biópsia, de acordo com recomendações do Colégio Americano de Patologia. As mutações ativadoras do *EGFR* representam os principais *drivers* CPNPC, sendo representadas em sua grande maioria (85%) pelas deleções do éxon 19 e por mutações pontuais no éxon 21 (L858R). As inserções no éxon 20 (*exon20ins*) aparecem em terceiro lugar nesse cenário ($\leq 12\%$). A prevalência da mutação varia de, aproximadamente, 15% na população ocidental até 60% em algumas séries que avaliaram a população asiática, exclusivamente.

As indicações acima baseiam-se no estudo Flaura que inicialmente demonstrou SLP quando comparado com outros TKIs e, posteriormente, demonstrou ganho de SG³³ e em diversos estudos de fase III, prospectivos, randomizados, os quais compararam TKI *versus* QT baseada em platina no tratamento de 1ª linha de pacientes com mutação de *EGFR* e mostraram maior taxa de resposta e de SLP com o uso de TKIs. Os principais estudos são:

- Osimertinibe *versus* gefitinibe ou erlotinibe: Flaura (SG 38,6 *versus* 31,8 meses; HR 0,799);³³
- Gefitinibe *versus* QT: Ipss (SLP 9,5 *versus* 6,3 meses; HR 0,48), WJTOG 3405 (9,2 *versus* 6,3 meses; HR 0,49) e NEJ-002 (SLP 11 *versus* 5,4 meses; HR 0,30).³⁴⁻³⁶
- Erlotinibe *versus* QT: Optimal (SLP 13 *versus* 4,6 meses; HR 0,16) e Eurtac (SLP 9,7 *versus* 5,2 meses; HR 0,37).^{37,38}
- Afatinibe *versus* QT: Lux-Lung 3 (SLP *versus* 6,9 meses; HR 0,58) e Lux-Lung 6 (SLP 11 *versus* 5,6 meses; HR 0,28).^{39,40}

O *doublet* de platina oferecido no braço controle variou de acordo com o estudo e, ao analisá-los, deve-se levar em consideração o momento em que o mesmo foi desenhado e a população avaliada (predileção por *doublet* de platina com gencitabina na população chinesa, por exemplo).

Estudos clínicos mais recentes têm avaliado o papel do tratamento combinado de inibidor de *EGFR* combinado a QT, anticorpo bi-específico ou antiangiogênicos.

O estudo Flaura2 demonstrou que osimertinibe combinado a QT com platina e pemetrexede levou a um aumento da SLP (HR 0,62; $p < 0,001$) com aumento de controle no SNC.⁴¹ O regime de QT + osimertinibe representa uma das opções preferenciais de 1ª linha, porém não está clara qual população deve ser tratada com osimertinibe monodroga *versus* a combinação. Já o estudo Mariposa avaliou o uso de lazertinibe (TKI de 3ª geração) combinado a amivantamabe (anticorpo bi-específico anti-EGFR e anti-MET) *versus* osimertinibe. Houve aumento da SLP de 30% favorecendo a combinação (HR 0,70; IC 95% 0,58–0,85; $p < 0,001$), com benefício também demonstrado em pacientes com metástase em SNC.⁴² Os regimes de intensificação de tratamento (Flaura 2 e Mariposa) estão entre as opções preferenciais de 1ª linha, porém não está clara qual população deve ser tratada com osimertinibe monodroga *versus* combinações.

O estudo Relay avaliou o uso de erlotinibe 150 mg/dia combinado ou não com ramucirumabe 10 mg/kg a cada 2 semanas e demonstrou ganho de SLP de 12, 4 meses para 19,4 meses (HR=0,59; IC 95%: 0,46, 0,76).⁴³ Já o estudo NEJ009 avaliou a combinação de gefitinibe 250 mg/dia e QT (carboplatina AUC 5 + pemetrexede 500 mg/m² a cada 3 semanas por até 6 ciclos), com ganho de SG para a combinação (50,9 *versus* 38,8 meses; HR 0,722).⁴⁴ No geral, as combinação evidenciam maior benefício clínico às custas de maior toxicidade.

A Asco preconiza que todos os pacientes com mutação ativadora do *EGFR* expostos a um TKI de 1ª ou 2ª gerações e que tenham apresentado progressão de doença em vigência do mesmo sejam rebiopsiados para investigação do mecanismo adquirido de resistência à droga. Diversas publicações mostram que o principal destes mecanismos é a mutação secundária T790M no éxon 20 do gene codificador do *EGFR*, responsável por 50-60% dos casos.

Nestes pacientes, a recomendação é o uso do TKI de 3ª geração osimertinibe, baseado em estudo de fase II com 253 pacientes mostrando taxa de resposta de 61% e SLP aproximada de 10 meses. Dados muito superiores aos que se encontram com QT padrão.⁴⁵ O estudo Mariposa-2 avaliou o uso de amivantamabe + QT combinado ou não a lazertinibe *versus* QT apenas em pacientes após progressão ao osimertinibe. Houve benefício na SLP (HR 0,44 e 0,48; $p < 0,001$) e taxa de resposta (63%, 64% e 36%) em ambos os grupos experimentais comparados a QT, respectivamente.⁴⁶ Outra opção é o estudo IMpower150, que demonstrou benefício da imunoterapia na subpopulação de 111 pacientes com mutação de *EGFR* ou *ALK* num cenário de tratamento prévio com inibidor (SLP 9,1 *versus* 6,1; HR 0,59).^{9,47}

O estudo Attlas mostrou aumento de SLP (8,5 *versus* 5,6 meses; HR 0,62) sem aumento de SG em pacientes tratados com carboplatina, paclitaxel, bevacizumabe e atezolizumabe *versus* carboplatina e pemetrexede.⁴⁸

Vale ressaltar um cenário específico que são as oligoprogressões; isto é, paciente que apresenta progressão de doença lenta, em geral pontual e assintomática. Neste cenário, existe a possibilidade de seguir com o tratamento definido em 1ª linha e postergar o de 2ª linha para momento em que haja progressão de doença mais declarada, como surgimento de novas lesões ou aumento inquestionável, ou clinicamente significativo, de lesões preexistentes.

Em relação aos pacientes com câncer de pulmão com inserções do éxon 20 do *EGFR*, o estudo de fase 1 Chrysalis avaliou o uso de amivantamabe nesta população específica, em pacientes previamente expostos à QT a base de platina. A taxa de resposta foi de 40% e a mediana de duração de resposta foi de 11,1 meses (IC 95% 6,9-não atingido).⁴⁹

Mais recentemente, o estudo Papillon avaliou o uso de amivantamabe combinado à QT em 1ª linha em pacientes com *EGFR* inserção no éxon 20. Houve redução no risco de progressão ou morte de 60% (SLP 11,4 versus 6,7 meses; HR 0,40; p < 0,01) e esta é a opção de 1ª linha de tratamento preferencial.⁵⁰

ALK

1ª linha

Preferencial
Alectinibe 600 mg VO 12/12h continuamente NE ALTO/FR FORTE .
Brigatinibe 90 mg/dia VO D1 a D7, seguido de 180 mg VO a partir do D8, continuamente NE ALTO/FR FORTE .
Lorlatinibe 100 mg VO 1x/dia, continuamente NE ALTO/FR FORTE .
Opções NE ALTO/FR FORTE
Crizotinibe 250 mg VO 12/12h continuamente NE ALTO/FR FRACA .

2ª linha

Alectinibe (se Crizotinibe na 1ª linha) NE MODERADO/FR FORTE .
Brigatinibe (se Crizotinibe na 1ª linha) NE MODERADO/FR FORTE .
Lorlatinibe, se disponível (fora do rol da ANS) (se Crizotinibe, Alectinibe ou Brigatinibe na 1ª linha) NE MODERADO/FR FORTE .
QT <i>doublet</i> de platina NE ALTO/FR FRACA .
Carboplatina + Pemetrexede + Bevacizumabe + Atezolizumabe NE BAIXO/FR FRACA .



Considerações e bases científicas para recomendações

As indicações acima de 1ª linha preferencial baseiam-se em estudos fase III que compararam inibidores de ALK de 2ª ou 3ª geração com crizotinibe. O estudo Alex, que avaliou alectinibe em 1ª linha, evidenciou em sua última atualização uma SLP mediana de 35 meses no grupo alectinibe *versus* 11 meses no grupo crizotinibe (HR 0,43).⁵¹ O estudo Alta 1L comprovou a eficácia do brigatinibe em 1ª linha e demonstrou uma SLP mediana de 31 *versus* 9 meses (HR 0,43).⁵² Por fim, o uso de lorlatinibe na 1ª linha foi corroborado pelo estudo de fase III Crown. Com um seguimento acima de 60 meses, a mediana de SLP não foi atingida com lorlatinibe e foi de 8 meses com crizotinibe (HR=0,19).⁵³ Os resultados de SG destes estudos ainda não estão maduros e os dados apresentados acima representam as avaliações realizadas pelos investigadores. Sem um estudo que compare diretamente os diferentes inibidores de ALK de 2ª e 3ª geração, a escolha do inibidor de ALK de 1ª linha deve levar em consideração diversos fatores como eficácia, perfil de toxicidade e comorbidades do paciente.

Caso inibidores de ALK de 2ª e 3ª geração não estejam disponíveis, crizotinibe em 1ª linha pode ser uma opção e foi avaliado no estudo Profile 1014. Este estudo comparou crizotinibe *versus* QT baseada em platina (cisplatina ou carboplatina) com pemetrexede no tratamento de 1ª linha dos pacientes com rearranjo ALK, o qual mostrou maior taxa de resposta SLP com o uso da terapia alvo (TR 74% *versus* 45%; $p<0,001$ e SLP 10,9 *versus* 7,0 meses; HR 0,45).⁵⁴

No cenário de 2ª linha após o uso de inibidores de ALK, recomendamos que, se possível, o paciente realize uma nova biópsia (líquida ou tecidual), a fim de identificar o possível mecanismo de resistência e avaliar a terapia subsequente. Se o paciente utilizou crizotinibe previamente, pode-se utilizar alectinibe, brigatinibe ou lorlatinibe em 2ª linha, independente de retestagem molecular.⁵⁵⁻⁵⁷ Caso o paciente tenha feito uso de alectinibe ou brigatinibe, o lorlatinibe pode representar uma opção de tratamento eficaz em 2ª ou demais linhas, principalmente em pacientes com mecanismos de resistência identificados e associados à mutação no ALK sensíveis ao lorlatinibe.

Em um cenário em que inibidor de ALK não seja opção na progressão a um TKI prévio, QT (platina e pemetrexede) permanece como opção favorável.

Embora o estudo IMpower150 (carboplatina, paclitaxel, atezolizumabe e bevacizumabe) seja positivo e tenha incluído pacientes com tumores ALK positivos, essa foi uma população sub-representada, com apenas 4% dos pacientes incluídos (34/800 pacientes), apresentando assim dados limitados neste cenário.⁴⁷

RET

1ª linha

Preferencial

Selpercatinibe 160 mg VO 12/12h continuamente NE ALTO/FR FORTE.

ROS1

1ª linha

Preferencial

Crizotinibe 250 mg VO 12/12 hs continuamente
(se disponível, fora do rol da ANS) NE MODERADO/FR FORTE.

BRAF

Dabrafenibe 150 mg VO 12/12hs + Trametinibe 2 mg VO 1x/dia
continuamente NE MODERADO/FR FORTE ;

Encorafenibe 450 mg VO 1x/dia + Binimetinibe 45 mg VO 12/12h
continuamente NE MODERADO/FR FORTE.

NTRK

1ª linha

Preferencial

Larotrectinibe 100 mg VO 12/12h continuamente NE MODERADO/FR FORTE.

MET skipping éxon 14

1ª linha

Preferencial

Capmatinibe 400 mg VO 12/12 h continuamente NE MODERADO/FR FORTE ;
ou
Tepotinibe 500 mg VO 1 x/dia continuamente NE MODERADO/FR FORTE.

KRAS G12C (2ª linha ou mais)

Segunda linha ou mais

Sotorasibe 960 mg VO 1x/dia continuamente NE ALTO/FR FORTE.

HER2 (mutação ou superexpressão)

Segunda linha

Trastuzumabe-deruxtecana 5,4 mg/kg EV D1 a cada 3 semanas
NE MODERADO/FR FORTE.



Considerações e bases científicas para recomendações

RET

As fusões do gene *RET* representam uma alteração molecular acionável em pacientes com CPNPC. Selpercatinibe, um inibidor seletivo do *RET*, foi recentemente aprovado pela Anvisa.

O estudo Libreto-431, fase III, randomizou 212 pacientes virgens de tratamento com fusão do *RET* para selpercatinibe *versus* dupla de platina com ou sem pembrolizumabe demonstrando aumento da SLP (24 *versus* 11 meses; HR 0,46; $p < 0,001$) e taxa de resposta 84% *versus* 65%, respectivamente. Em SNC, o HR para progressão foi de 0,28.⁵⁸

ROS1

ROS1 é um receptor de tirosina quinase que pode estar alterado em CPNPC resultando em desregulação e sinalização inapropriada através do domínio da quinase *ROS1*. A presença de rearranjo *ROS1* é associada à resposta aos inibidores orais de tirosina quinase de *ROS1*. Resultados de estudo fase II com 50 pacientes, demonstrou TR de 72% e SLP de 19,2 meses com crizotinibe.⁵⁹

BRAF

BRAF é uma quinase serina/treonina, parte da via de sinalização *MAP/ERK* que podem ser encontradas em CPNPC. A presença de uma mutação específica resultando na modificação da posição do aminoácido 600 (p.V600E) está associada com a resposta a inibidores orais de *BRAF* e *MEK*.^{60,61} A Anvisa aprovou as associações de dabrafenibe/trametinibe e encorafenibe/binimetinibe para o tratamento de pacientes com CPNPC com mutação de *BRAF*.

NTKR

NTRK 1/2/3 são quinase dos receptores de tirosina quinase que são estão alterados em CPNPC e em outros tipos de tumor, resultando na desregulação e sinalização inapropriada. Larotrectinibe é um inibidor de tirosina quinase oral, recentemente aprovado pela Anvisa, que inibe o TRK em vários tipos de tumores sólidos positivos para fusão de *NTRK*.⁶²

MET skipping éxon 14

A ativação da via do *MET* pode ser causada por hiperexpressão, amplificação gênica ou mutação do tipo *skipping* do éxon 14. Esta última ocorre em 3-4% dos pacientes com CPNPC. O capmatinibe é um inibidor seletivo potente do receptor de *MET*, e a sua aprovação pelo FDA e pela Anvisa se baseou nos resultados do estudo de fase II, Geometry mono-1, em pacientes com tumores com mutação do tipo *splicing* do éxon 14 do *MET*. A taxa de resposta objetiva foi de 68% entre pacientes sem tratamento e 41% entre os previamente tratados, com base na avaliação de um comitê de revisão independente. O estudo também demonstrou uma duração mediana de resposta de 12,6 e 9,7 meses, respectivamente. Os efeitos adversos mais comuns foram náuseas, fadiga, vômitos, dispneia e diminuição do apetite.⁶³

Já o tepotinibe, outro inibidor seletivo de *MET*, também foi aprovado pelo FDA e pela Anvisa com base no estudo de fase II, Vision, que demonstrou taxa de resposta objetiva de 46% e duração mediana de benefício de 11,1 meses, e as toxicidades mais frequentes foram: edema periférico, náuseas, diarreia, elevação de creatinina e hipoalbuminemia.⁶⁴

Assim, o uso de terapia alvo para pacientes com CPNPC com mutação do tipo *skipping* do éxon 14 do *MET* podem receber a terapia alvo com capmatinibe ou tepotinibe em 1ª linha, ou em linhas subsequentes.

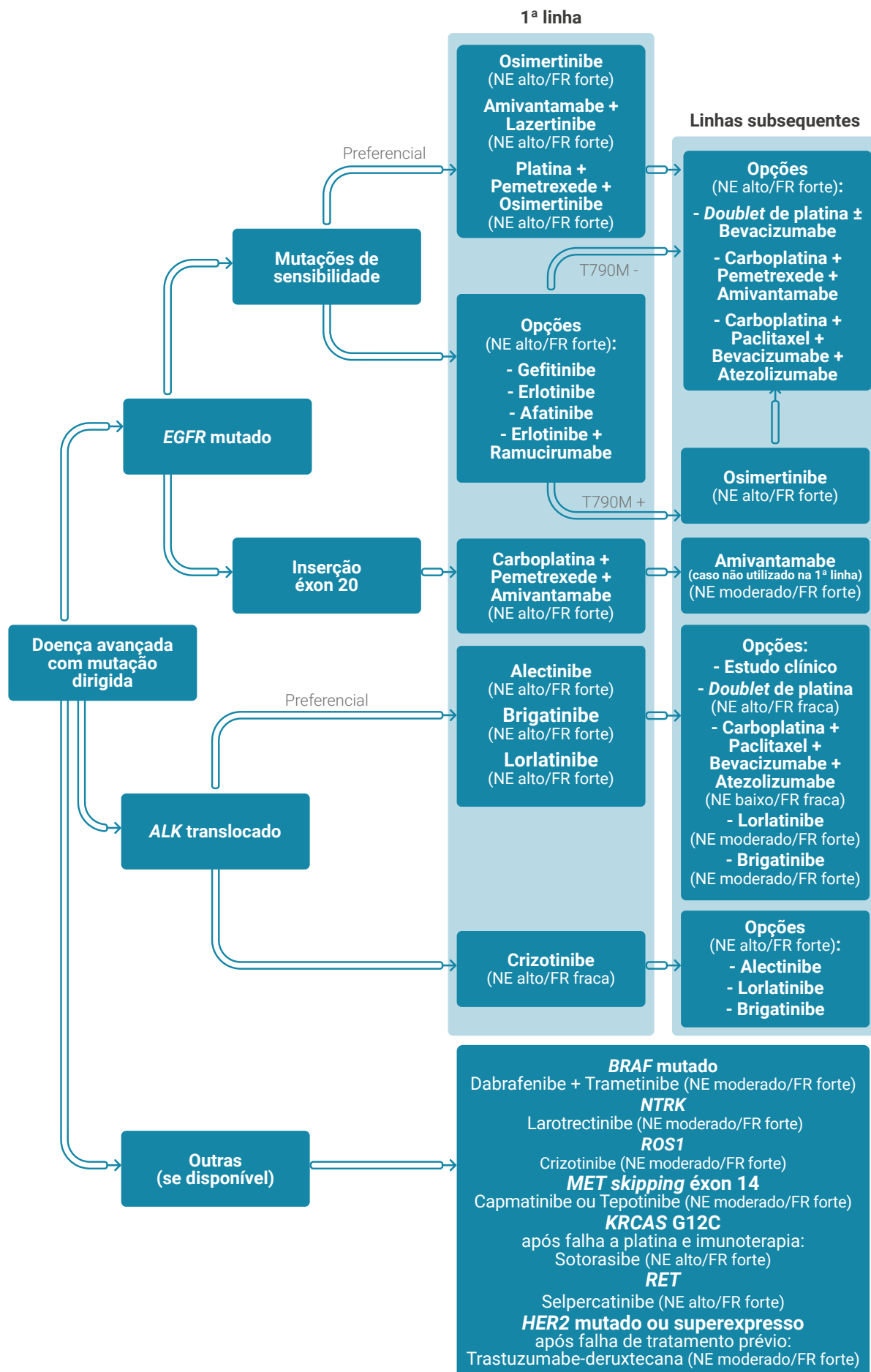
KRAS G12C (2ª linha ou mais)

Esta mutação pode ser encontrada em até 13% dos casos de CPNPC. Recentemente foram apresentados os resultados do CodeBreak200, fase III comparando sotorasibe a docetaxel na 2ª linha, em pacientes com mutação *KRAS* G12C. Este estudo demonstrou TR 28 *versus* 13% e SLP 5,6 *versus* 4,5 meses respectivamente, com menor toxicidade para o sotorasibe (se disponível fora do rol ANS).^{65,66} Assim, o uso de terapia alvo para pacientes com CPNPC, com mutação do tipo G12C no gene *KRAS*, pode ser utilizada após falha a QT baseada em platina (combinada ou não à imunoterapia).

HER2 (mutação ou superexpressão)

O estudo Destiny-Lung2, 54 pacientes com mutação de HER2 previamente tratados foram randomizados para receberem 5,4 mg/kg ou 6,4 mg/kg de trastuzumabe-deruxtecana. A taxa de resposta foi de 49% e 56%, respectivamente, com um melhor perfil de toxicidade na dose menor.⁶⁷ No cenário de superexpressão, o estudo Destiny-Lung01 avaliou Trastuzumabe-deruxtecana em pacientes com CPCNP e superexpressão de HER2 (IHQ 2+ ou 3+). O estudo demonstrou uma taxa de resposta objetiva de 26,5% na coorte com dose de 6,4 mg/kg e 34,1% na dose de 5,4 mg/kg. O estudo incluiu pacientes com CPCNP com ou sem alterações moleculares acionáveis e com a recente aprovação agnóstica de trastuzumabe deruxtecana 5,4 mg/kg, esta é uma opção de tratamento para os pacientes previamente tratados com IHQ 3+.⁶⁸

Fluxograma para tratamento da doença avançada com mutação dirigida



Referências

1. Calabrich A, Wainstein AJ, Melo AC de, Buzaid AC, Katz A, Ferreira CG, et al. Updated Brazilian guidelines for the management of immune-related adverse events associated with checkpoint inhibitors - edition 2.0. Brazilian Journal of Oncology [Internet]. 2022 May 6 [cited 2025 Mar 16];18.
2. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. Arch Pathol Lab Med. 2018 Mar;142(3):321–46.
3. Désage AL, Duruisseaux M, Lafitte C, Bayle-Bleuez S, Chouaid C, Fournel P, et al. Toxicities associated with sequential or combined use of immune checkpoint inhibitors and small targeted therapies in non-small cell lung cancer: A critical review of the literature. Cancer Treat Rev. 2024 Sep 1;129.
4. Pascual J, Attard G, Bidard FC, Curigliano G, Mattos-Arruda LD, Diehn M, et al. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol. 2022 Aug 1;33(8):750–68.
5. Mack PC, Banks KC, Espenschied CR, Burich RA, Zill OA, Lee CE, et al. Spectrum of driver mutations and clinical impact of circulating tumor DNA analysis in non-small cell lung cancer: Analysis of over 8000 cases. Cancer. 2020 Jul 15;126(14):3219–28.
6. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2010 Aug 19;363(8):733–42.
7. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 May 31;378(22):2078–92.
8. Garassino MC, Gadgeel SM, Speranza G, Felip E, Gonzalez EE, Gomez MD, et al. 973MO KEYNOTE-189 5-year update: First-line pembrolizumab (pembro) + pemetrexed (pem) and platinum vs placebo (pbo) + pem and platinum for metastatic nonsquamous NSCLC. Ann Oncol. 1o de setembro de 2022;33:S992–3.
9. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med. 2018 Jun 14;378(24):2288–301.

- 10.** West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Jul;20(7):924–37.
- 11.** Makharadze T, Gogishvili M, Melkadze T, Baramidze A, Giorgadze D, Penkov K, et al. Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced NSCLC: 2-Year Follow-Up From the Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial. *J Thorac Oncol.* 2023 Jun;18(6):755–68.
- 12.** Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 22;379(21):2040–51.
- 13.** Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gumus M, Vicente Baz D, Mazieres J, et al. 974MO 5-year update from KEYNOTE-407: Pembrolizumab plus chemotherapy in squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol.* setembro de 2022;33:S993–4.
- 14.** Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Feb 1;22(2):198–211.
- 15.** Paz-Ares LG, Ciuleanu TE, Cobo M, Bennouna J, Schenker M, Cheng Y, et al. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab With Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Metastatic NSCLC in CheckMate 9LA: 3-Year Clinical Update and Outcomes in Patients With Brain Metastases or Select Somatic Mutations. *J Thorac Oncol.* 2023 Feb 1;18(2):204–22.
- 16.** Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol.* 2023 Feb 20;41(6):1213–27.
- 17.** Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019 04;393(10183):1819–30.
- 18.** Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016 10;375(19):1823–33.
- 19.** Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score $\geq$ 50%. *J Clin Oncol.* 2021 Jul 20;39(21):2339–49.

- 20.** Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med.* 2020 Oct 1;383(14):1328–39.
- 21.** Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 13 de fevereiro de 2021;397(10274):592–604.
- 22.** Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Oct 22;373(17):1627–39.
- 23.** Long GV, Tykodi SS, Schneider JG, Garbe C, Gravis G, Rashford M, et al. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer. *Ann Oncol.* 2018 01;29(11):2208–13.
- 24.** Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 9;373(2):123–35.
- 25.** Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Apr 9;387(10027):1540–50.
- 26.** Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017 21;389(10066):255–65.
- 27.** Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000 May;18(10):2095–103.
- 28.** Garon EB, Ciuleanu T-E, Arrieta O, Prabhash K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2014 Aug 23;384(9944):665–73.
- 29.** Reck M, Kaiser R, Mellempgaard A, Douillard J-Y, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014 Feb;15(2):143–55.

- 30.** Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004 May 1;22(9):1589–97.
- 31.** Cortot AB, Audigier-Valette C, Molinier O, Le Moulec S, Barlesi F, Zalcman G, et al. Weekly paclitaxel plus bevacizumab versus docetaxel as second- or third-line treatment in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer: Results of the IFCT-1103 ULTIMATE study. *Eur J Cancer.* 2020 May;131:27–36.
- 32.** Soria J-C, Felip E, Cobo M, Lu S, Syrigos K, Lee KH, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Aug;16(8):897–907.
- 33.** Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020 Jan 2;382(1):41–50.
- 34.** Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009 Sep 3;361(10):947–57.
- 35.** Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010 Feb;11(2):121–8.
- 36.** Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010 Jun 24;362(25):2380–8.
- 37.** Zhou C, Wu Y-L, Chen G, Feng J, Liu X-Q, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011 Aug;12(8):735–42.
- 38.** Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Mar;13(3):239–46.
- 39.** Wu Y-L, Zhou C, Hu C-P, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Feb;15(2):213–22.
- 40.** Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013 Sep 20;31(27):3327–34.

- 41.** Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, Yang JCH, Yanagitani N, Kim SW, et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2023 Nov 23;389(21):1935–48.
- 42.** Cho BC, Lu S, Felip E, Spira AI, Girard N, Lee JS, et al. Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2024 Oct 24;391(16):1486–98.
- 43.** Nakagawa K, Garon EB, Seto T, Nishio M, Ponce Aix S, Paz-Ares L, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Dec;20(12):1655–69.
- 44.** Noronha V, Patil VM, Joshi A, Menon N, Chougule A, Mahajan A, et al. Gefitinib Versus Gefitinib Plus Pemetrexed and Carboplatin Chemotherapy in EGFR-Mutated Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2020 Jan 10;38(2):124–36.
- 45.** Jänne PA, Yang JC-H, Kim D-W, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015 Apr 30;372(18):1689–99.
- 46.** Passaro A, Wang J, Wang Y, Lee SH, Melosky B, Shih JY, et al. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. *Ann Oncol.* 2024 Jan;35(1):77–90.
- 47.** Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2019 May;7(5):387–401.
- 48.** Park S, Kim TM, Han JY, Lee GW, Shim BY, Lee YG, et al. Phase III, Randomized Study of Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Patients With EGFR - or ALK -Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer (ATTLAS, KCSG-LU19-04). *J Clin Oncol.* 2024 Apr 10;42(11):1241–51
- 49.** Park K, Haura EB, Leighl NB, Mitchell P, Shu CA, Girard N, et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion–Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. *J Clin Oncol.* 2021 Oct 20;39(30):3391–402.
- 50.** Zhou C, Tang KJ, Cho BC, Liu B, Paz-Ares L, Cheng S, et al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. *N Engl J Med.* 2023 Nov 30;389(22):2039–51.
- 51.** Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol.* 2020 Aug;31(8):1056–64.

- 52.** Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naïve Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. *J Thorac Oncol.* 2021 Dec;16(12):2091–108.
- 53.** Solomon BJ, Liu G, Felip E, Mok TSK, Soo RA, Mazieres J, et al. Lorlatinib Versus Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase III CROWN Study. *J Clin Oncol.* 2024 Oct 10;42(29):3400–9
- 54.** Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2014 Dec 4;371(23):2167–77.
- 55.** Ou S-HI, Ahn JS, De Petris L, Govindan R, Yang JC-H, Hughes B, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol.* 2016 Mar 1;34(7):661–8.
- 56.** Huber RM, Hansen KH, Paz-Ares Rodríguez L, West HL, Reckamp KL, Leigh NB, et al. Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK+ NSCLC: 2-Year Follow-up on Systemic and Intracranial Outcomes in the Phase 2 ALTA Trial. *J Thorac Oncol.* 2020 Mar;15(3):404–15.
- 57.** Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018 Dec;19(12):1654–67.
- 58.** Zhou C, Solomon B, Loong HH, Park K, Pérol M, Arriola E, et al. First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in RET Fusion-Positive NSCLC. *N Engl J Med.* 2023 Nov 16;389(20):1839–50.
- 59.** Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2014 Nov 20;371(21):1963–71.
- 60.** Planchard D, Besse B, Groen HJM, Hashemi SMS, Mazieres J, Kim TM, et al. Phase 2 Study of Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic NSCLC: Updated 5-Year Survival Rates and Genomic Analysis. *J Thorac Oncol.* 2022 Jan;17(1):103–15.
- 61.** Riely GJ, Smit EF, Ahn MJ, Felip E, Ramalingam SS, Tsao A, et al. Phase II, Open-Label Study of Encorafenib Plus Binimetinib in Patients With BRAFV600-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2023 Jul 20;41(21):3700–11.
- 62.** Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018 Feb 22;378(8):731–9.
- 63.** Wolf J, Seto T, Han J-Y, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Sep 3;383(10):944–57.

- 64.** Paik PK, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med*. 2020 Sep 3;383(10):931–43.
- 65.** Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI, et al. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med*. 2020 Sep 24;383(13):1207–17.
- 66.** Langen AJ de, Johnson ML, Mazieres J, Dingemans AMC, Mountzios G, Pless M, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 4 de março de 2023;401(10378):733–46.
- 67.** Goto K, Goto Y, Kubo T, Ninomiya K, Kim SW, Planchard D, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Primary Results From the Randomized, Phase II DESTINY-Lung02 Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Nov 1;41(31):4852–63.
- 68.** Smit EF, Felip E, Uprety D, Nagasaka M, Nakagawa K, Paz-Ares Rodríguez L, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with metastatic non-small-cell lung cancer (DESTINY-Lung01): primary results of the HER2-overexpressing cohorts from a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2024 Apr;25(4):439–54.

É profissional da saúde?

Conheça os benefícios de ser associado SBOC:



Redução na inscrição do Congresso SBOC que pode chegar a mais de 50% nos primeiros lotes



Biblioteca Virtual com acesso gratuito a aproximadamente 900 periódicos, como Nature Cancer, The Lancet Oncology e JAMA Oncology



Participação nas atividades da Escola Brasileira de Oncologia, como programas educacionais e de atualização



Uso da sede SBOC para reuniões e aulas virtuais mediante agendamento



Networking profissional



Acesso ao SBOC Review, uma seleção periódica de artigos científicos recém-publicados nas melhores revistas da especialidade



Valores reduzidos para realização do exame de obtenção do Título de Especialista em Oncologia Clínica



Acesso às pesquisas clínicas em andamento no país cadastradas no site da SBOC, com possibilidade de encaminhar pacientes



Simplificação do processo de associação à ASCO e à ESMO (com direito a gratuidade na entidade europeia)

Residentes em Oncologia Clínica não pagam anuidade!

Acesse o site
e associe-se:

