Curso Preparatório para
Prova de Título de Especialista em

ONCOLOGIA CLÍNICA

Edição 2024

Tumores Torácicos

OC-TEOC
INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

Carcinoma de pulmão de pequenas células (CPPC)

Mesotelioma pleural maligno

Carcinoma de pulmão de não pequenas células (CPNPC)

Timoma e carcinoma tímico

Curso Preparatório para
Prova de Título de Especialista em

ONCOLOGIA CLÍNICA

Edição 2024

Tumores Torácicos

OC-TEOC
INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

Carcinoma de pulmão de pequenas células (CPPC)

Mesotelioma pleural maligno

Carcinoma de pulmão de não pequenas células (CPNPC)

Timoma e carcinoma tímico

DOC

RJ Estrada do Bananal, 56 - Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ - (21) 2425-8878
SP (11) 97269-9516
www.universodoc.com.br | atendimento@universodoc.com.br

CEO
Renato Gregório

Gerentes editoriais
Marcello Manes e Thamires Cardoso

Coordenador médico
Guilherme Sargentelli (CRM: 541480-RJ)

Coordenadora de Pró-DOC
Alice Selles

Coordenadores e revisores
Bruno Aires e Mariana Lopes

Designers gráficos
Clarissa Duarte, Jean Ferreira, Monica Mendes e Pablo Souza

Marketing
Alanderson Verissimo, Heryka Nascimento e Sergio Oliveira

Gerente comercial
Thiago Garcia

Comercial
Allan Gomes, Ana Sousa, Caio Miranda, Camila Diniz, Ingrid Faria, Jéssica Oliveira e Sâmya Nascimento

Produção gráfica
Alberto Davis, Abraão Araújo, Lucelena Vidal, Sophie Blanco e Viviane Telles

---

De Marchi, Pedro; Ferreira, Carlos Gil; Ferrari, Bruno (eds.). Laloni, Mariana; Montella, Tatiane; Gimenes, Nathália; Leite, Denise; Nassib, William.

Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica - Tumores Torácicos / Pedro De Marchi, Carlos Gil Ferreira, Bruno Ferrari et al. - Rio de Janeiro: DOC, 2024.

ISBN 978-85-8400-189-7

1. Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica - Tumores Torácicos. I. Marchi, Pedro (ed.); II. Ferreira, Carlos Gil (ed.); III. Ferrari, Bruno (ed.); IV. Laloni, Mariana; V. Montella, Tatiane; VI. Gimenes, Nathália; VII. Leite, Denise; VIII. Nassib, William.

CDD-616.006

Reservados todos os direitos. É proibida a reprodução ou duplicação deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia ou outros), sem permissão expressa dos autores. Direitos reservados aos autores.

Carcinoma de pulmão de pequenas células (CPPC)

Mesotelioma pleural maligno

Carcinoma de pulmão de não pequenas células (CPNPC)

Timoma e carcinoma tímico

EDITORES

Pedro De Marchi

Coordenador médico do Instituto Oncoclínicas; líder da especialidade de Cabeça e Pescoço (CP) da Oncoclínicas; coordenador adjunto do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Oncoclínicas; médico oncologista de CP e tórax da Oncoclínicas RJ; mestre e doutor em oncologia; membro diretor do GBCP (Grupo Brasileiro de Câncer de Cabeça e Pescoço); membro fundador do GTOP (Grupo Translacional de Oncologia Pulmonar); membro da SBOC (Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica), IALSC (International Association for the Study of Lung Cancer), LACOG (Latin American Cooperative Oncology Group) e GBOT (Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica)

Carlos Gil Ferreira

Presidente do Instituto Oncoclínicas; CMO do Grupo Oncoclínicas; membro do Board da International Association for the Research and Treatment of Lung Cancer (IALSC); membro dos Boards da Americas Health Foundation (AHF) e International Network for Cancer Treatment and Research (INCTR) – braço no Brasil

Bruno Ferrari

Presidente do Grupo Oncoclínicas; oncologista clínico, fundador e CEO do Grupo Oncoclínicas; graduado em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) em 1993; observership em Oncologia Clínica na Universidade do Texas (MD Anderson Cancer Center) e Fellowship na Oncology Consultants em Houston; Former Member do Comitê de Clinical Guidelines da ASCO (American Society of Clinical Oncology); Membro da ASCO, Membro Afiliado da Stanford Alumni Association (Stanford University Graduate School of Business) e Membro Titular da Academia Mineira de Medicina

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

Bruno Lemos Ferrari
Presidente, fundador e CEO da Oncoclínicas

Carlos Gil Ferreira
Presidente do Instituto Oncoclínicas

Pedro De Marchi
Coordenador Médico do Instituto Oncoclínicas

Sérgio Azevedo
Coordenador do Comitê de Educação e Ensino (CEE) do Instituto Oncoclínicas

Eduardo Maluf
Gerente Executivo de Ensino do Instituto Oncoclínicas

Coordenação do curso

Pedro De Marchi
Coordenador geral do Curso OC-TEOC

Aline Lauda
Coordenadora do módulo Tumores de Cabeça e Pescoço

Andreia Melo
Coordenadora do módulo Tumores Ginecológicos

Breno Jeha
Coordenador do módulo Oncogenética e Diagnóstico de Precisão

Bruna David
Coordenadora do módulo Sarcoma

Bruno Protasio
Coordenador do módulo Emergências oncológicas, Cirurgias Oncológicas e Radioterapia

Carolina Fittipaldi
Coordenadora do módulo Tumores do Sistema Nervoso Central

Denis Jardim
Coordenador do módulo Tumores Geniturinários

Márcio Nucci
Coordenador do módulo Neoplasias Hematológicas

Pedro Liedke
Coordenador do módulo Epidemiologia, Sistema de Saúde do Brasil e Pesquisa Clínica e do módulo Tumores da Mama

Rodrigo Perez Pereira
Coordenador do módulo Tumores da Pele

Sarah Ananda
Coordenadora do módulo Cuidados Paliativos e Oncogeriatria

Victor Hugo de Jesus
Coordenador do módulo Tumores Gastrointestinais

William Nassib William Junior
Coordenador do módulo Tumores Torácicos

SUMÁRIO

10 Capítulo 1
Carcinoma de pulmão de pequenas células (CPPC)

37 Capítulo 2
Mesotelioma pleural maligno

54 Capítulo 3
Carcinoma de pulmão de não pequenas células (CPNPC)

143 Capítulo 4
Timoma e carcinoma tímico

PREFÁCIO

A educação vem progressivamente ganhando espaço em uma sociedade que anseia conhecer, inovar e se desenvolver. No campo da Saúde, percebe-se o grande interesse em aprimorar tratamentos, diagnosticar com mais precisão e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Pensando nisso, apresentamos o **Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica – OC-TEOC**, atualizado, revisado e pronto para atender aos anseios daqueles que buscam excelência dentro da Oncologia.

Como grande desafio, tivemos a busca dos trabalhos mais relevantes que foram publicados ou apresentados, para entregar o que há de mais atual no conhecimento cientifico. Nosso corpo clínico, juntamente com a equipe acadêmica do Instituto Oncoclínicas, traz nessa edição mais conhecimento e mais qualidade, com intenção de integrar conhecimento e prática, e tornar o processo de ensino e de aprendizagem dinâmico, interativo e atraente.

O **OC-TEOC** é um curso completo, inovador, flexível e com abordagem pedagógica que se propõe a contribuir efetivamente com o processo de aprendizagem. Está organizado em áreas temáticas da Oncologia: tumores da mama, do trato geniturinário, do trato gastrointestinal, ginecológicos, de pele, do sistema nervoso central (SNC), de cabeça e pescoço e torácicos, além das neoplasias hematológicas. Abrange também as áreas de pesquisa clínica, sistema de saúde do Brasil, cuidados paliativos, Oncogeriatria, diagnóstico de precisão, Oncogenética, emergências oncológicas e conceitos de cirurgia e de radioterapia.

Esse é mais um projeto que entregamos à sociedade médica e às equipes multidisciplinares com a sensação de dever cumprido. O resultado obtido com a primeira edição do curso foi surpreendente: foram mais de 800 inscritos e mais de 60% de aprovados na prova de título de especialista em Oncologia Clínica (TEOC). Esse sucesso é fruto de um trabalho em equipe e segue o compromisso do Instituto Oncoclínicas de levar para a sociedade o que há de mais importante, recente e inovador no tratamento oncológico.

Rio de Janeiro, inverno de 2024

***Dr. Carlos Gil Ferreira** – Presidente do Instituto Oncoclínicas*
***Dr. Pedro De Marchi** – Coordenador Médico do Instituto Oncoclínicas*
***Professor Eduardo Mendes Maluf** – Gerente Executivo de Ensino*
***Maria Guiomar Benuto Frastrone** – Coordenadora de Ensino e Inovação*
***Flavia Christina Moitinho Ferreira da Silva** – Especialista de Ensino*
***João Paulo de Almeida** – Analista Administrativo III*
***Vinicius de Oliveira Bartole** – Analista Administrativo II*
***Joicelyn Monteiro** – Assistente Administrativo*
***Suellen Duarte** – Analista administrativo II*
***Yuri Arnaldo de Abreu** – Secretário Acadêmico*

COLABORADORES

Coordenador

Dr. William Nassib William Junior

Líder nacional de Oncologia Torácica e colíder nacional de Oncologia de Cabeça e Pescoço do Grupo Oncoclínicas; professor adjunto associado do MD Anderson Cancer Center; oncologista e pesquisador clínico e translacional nas áreas de Prevenção e Tratamentos de Tumores Torácicos e de Cabeça e Pescoço

Professores

Drª. Ana Caroline Zimmer Gelatti

Oncologista clínica - Grupo Oncoclínicas e Hospital São Lucas PUC - RS; mestre em Medicina e Ciências da Saúde; preceptora do Serviço de Residência em Oncologia Clínica Hospital São Lucas - RS; investigadora - Centro de Pesquisa em Oncologia HSL PUC - RS

Drª. Denise Leite

Oncologista clínica da Oncoclínicas - SP; especialização em Oncologia Clínica pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); doutorado em Ciências pela Unifesp; médica oncologista do Centro Paulista de Oncologia (CPO); título de especialista em Oncologia Clínica pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC); membro da American Society of Clinical Oncology (ASCO), da International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) e da European Society for Medical Oncology (ESMO)

Drª. Mariana Laloni

Oncologista clínica da Oncoclínicas - SP; diretora médica da Oncoclínicas - SP; diretora médica de Projetos Médicos e de Corpo Clínico da Oncoclínicas

Drª. Nathália Gimenes

Oncologista torácica e de cabeça e pescoço do Grupo Oncoclínicas, do Rio de Janeiro; oncologista de cabeça e pescoço na Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Uerj); concluiu o programa de fellowship em Oncologia Torácica e de Cabeça e Pescoço no Grupo Oncoclínicas

Drª. Tatiane Montella

Oncologista clínica da Oncoclínicas - RJ; médica oncologista torácica e diretora médica do grupo Oncoclínicas, Botafogo; médica oncologista torácica na Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Uerj); coordenadora de Oncologia Clínica da Casa de Saúde São José - RJ

Capítulo 1

Carcinoma de pulmão de pequenas células (CPPC)

1 – INTRODUÇÃO

O carcinoma de pulmão de pequenas células (CPPC) é o subtipo histológico mais agressivo entre as neoplasias de origem pulmonar. Forte associação com tabagismo, apresentação avançada da doença e relativo pior prognóstico, mesmo nos estádios mais iniciais, são características clássicas do CPPC. Embora apresente reconhecida quimiossensibilidade ao tratamento inicial, invariavelmente desenvolve resistência e progressão relativamente precoces ao tratamento sistêmico, com poucas opções efetivas para linhas posteriores[1-4].

Progressos no entendimento da fisiopatologia e das alterações biomoleculares do CPPC são progressivamente identificados, porém não são acompanhados de novas estratégias terapêuticas que modifiquem substancialmente o prognóstico da doença[1-4]. Após cerca de quatro décadas de quimioterapia baseada em platina e etoposídeo como tratamento padrão, a adição de imunoterapia demonstrou ganho de sobrevida global na doença extensa, estabelecendo a combinação como tratamento de primeira linha. Apesar dos ganhos observados, contudo, identificar os pacientes que se beneficiam é um grande desafio, principalmente pela ausência de biomarcadores no CPPC[2-5].

O papel de biomarcadores como expressão de PD-L1 e TMB, muito mais claro no cenário do carcinoma de pulmão de não pequenas células (CPNPC), ainda é incerto e não interfere na decisão de tratamento do CPPC. Recentemente, uma nova classificação do CPPC baseada na expressão diferencial de genes associados a comportamentos clínicos específicos e sensibilidade terapêutica foi sugerida e deu início a um novo campo de intensa investigação. Porém, devido à heterogeneidade tanto inter como intratumoral do CPPC, a busca por biomarcadores, mesmo em constante evolução, é bastante complexa e desafiador[6].

2 – EPIDEMIOLOGIA

O CPPC representa cerca de 15% a 20% das neoplasias malignas pulmonares[1-3]. A incidência mundial é de cerca de 200 mil casos por ano[2]. Acomete mais frequentemente o sexo masculino e pacientes com faixa etária superior a 70 anos. Sua principal associação epidemiológica é com o tabagismo, presente em cerca de 95% dos casos, de forma tempo e intensidade-dependentes[1-3].

Nos Estados Unidos, em 2021, ocorreram 235.760 casos e 131.880 mortes por CPPC[7]. Nesse país, sobre o qual há mais dados estatísticos disponíveis, a incidência apresentou pico de elevação em 1980 e vem declinando desde então, secundariamente ao declínio da prevalência do hábito do tabagismo. A prevalência do CPPC caiu de 17% em 1988 para 13% a 15% em 2002[2,8].

Entretanto, esse declínio é questionado pelo relativo aumento do hábito do tabagismo entre mulheres a partir da década de 1950 e consequente aumento

na proporção de casos de câncer nesta subpopulação. A proporção dos casos entre as mulheres aumentou de 28% em 1973 para 50% em 2002, o que é refletido na queda da relação de incidência homens-mulheres de 2,6:1 para 1:1 no mesmo período. Além disso, mudanças nos critérios patológicos de diagnóstico pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1999 ocasionaram o redirecionamento dos casos até então considerados CPPC para a categoria de carcinoma neuroendócrino de grandes células[8,9].

Apesar da queda de incidência, contudo, o CPPC continua representando a sétima causa de morte relacionada ao câncer nos Estados Unidos, com pequeno incremento na sobrevida em cinco anos: de 4,3% para 6,3% entre 1973 e 2002[2].

3 – HISTÓRIA NATURAL

Refletindo o prognóstico reservado do CPPC, cerca de 75% a 80% dos casos se apresentam como doença metastática e, geralmente, com grande volume de doença. O intervalo entre o início dos sintomas até o diagnóstico é relativamente curto, com duração estimada de oito a 12 semanas. A sobrevida mediana após o diagnóstico na condição metastática é de cerca de dois a quatro meses, caso não haja tratamento. Os sítios mais comuns de metástases são: ossos (19%-38%), fígado (17%-34%), adrenais (10%-17%) e cérebro e sistema nervoso central (SNC) (15%-20%)[1]. Vale ressaltar que dos 15% dos pacientes que apresentam metástases cerebrais ao diagnóstico, metade é assintomática neurologicamente[1,3].

Devido à apresentação mais comum de doença volumosa (e especialmente localização pulmonar central, seja do tumor primário e/ou linfonodomegalia regional), os sintomas mais comuns do CPPC se relacionam a fenômenos compressivos: dispneia, hemoptise, rouquidão (por comprometimento do nervo recorrente), dor e sintomas decorrentes de síndrome de compressão da veia cava. Sintomas constitucionais também são comuns: astenia, fadiga e perda ponderal. Podem ocorrer sintomas neurológicos decorrentes de metastização para o SNC e seus efeitos compressivos ou consequentes a síndromes paraneoplásicas[1,3].

As síndromes neurológicas associadas ao CPPC são: síndrome de Lambert-Eaton (síndrome miastênica), encefalomielite e neuropatia sensorial. A síndrome miastênica é caracterizada por perda de força proximal dos membros inferiores causada por anticorpos anticanais de cálcio voltagem-dependente[10]. Encefalomielite paraneoplásica e neuropatia sensorial são causadas por anticorpos anti-Hu. A encefalomielite paraneoplásica pode preceder o diagnóstico oncológico[11].

As células tumorais também podem produzir outros hormônios peptídicos, incluindo o hormônio corticotrópico (ACTH) e o hormônio antidiurético ou vasopressina (ADH), resultando em síndrome de Cushing e em síndrome de secreção inapropriada de ADH, respectivamente. Vale lembrar que, no

contexto da condução do CPPC, os pacientes podem apresentar ainda outras causas de hiponatremia, como tratamento com agentes platinantes e opioides. Geralmente, o controle bem-sucedido da doença reverte a hiponatremia[12].

Outras síndromes paraneoplásicas mais raras são: dermatomiosite, ginecomastia, hipercalcemia, hiper e hipoglicemia. É rara a ocorrência de síndrome paraneoplásica isolada que leve ao diagnóstico do CPPC[1,3].

4 – PREVENÇÃO

Dada a relação entre CPPC e tabagismo, a prevenção está intimamente relacionada à interrupção do hábito, intervenção fundamental para diminuir a mortalidade específica por este câncer[1,3]. A interrupção do tabagismo deve ser estimulada para pacientes diagnosticados e reforçada para os ex-tabagistas. A não interrupção do hábito durante o tratamento resulta em maior toxicidade e menor sobrevida[13,14]. Programas antitabagismo com aconselhamento e suporte psicológico e medicamentoso devem ser encorajados e aplicados[13,14].

5 – PATOLOGIA

Os tumores neuroendócrinos representam 20%-25% das neoplasias pulmonares. A neoplasia pulmonar neuroendócrina mais comum é o CPPC, caracterizado por alta taxa de replicação tumoral e potencial elevado de metastização[1-3].

Pela hematoxilina-eosina, apresenta-se como células pequenas e azuis, arredondadas, com citoplasma escasso, cromatina granular, nucléolo ausente e índice mitótico elevado (> 10 mitoses por campo 10X). Focos extensos de necrose estão tipicamente presentes[1].

Os critérios diagnósticos histopatológicos do CPPC são estabelecidos pela OMS. A classificação vem passando por revisões ao longo das últimas décadas com o objetivo de correlacionar padrões histopatológicos com o quadro clínico. A classificação de 2021 elenca quatro tipos de tumores originários de células neuroendócrinas pulmonares, distribuídos conforme grau histológico em tumores neuroendócrinos de baixo, intermediário e alto grau. Neoplasias neuroendócrinas de alto grau envolvem o carcinoma neuroendócrino de grandes células (classificado como CPNPC) e o CPPC (tabela 1)[1,15,16].

Tabela 1. Classificação das neoplasias pulmonares de origem neuroendócrina (OMS 2021)[16]

Critério diagnóstico	Tumor carcinoide típico	Tumor carcinoide atípico	Carcinoma de grandes células	Carcinoma de pequenas células
Grau	Baixo	Intermediário	Alto	Alto
Mitoses por 0,2mm^2	< 2	2-10	> 10	> 10

A OMS reconhece dois subtipos de CPPC: puro e misto. No tipo misto, o CPPC coexiste com outros subtipos de CPNPC. Se coexiste com carcinoma de grandes células, esse componente deve ter pelo menos 10% de representatividade para que a neoplasia seja considerada mista[1]. Para os outros subtipos, não há proporção mínima de representatividade.

Tumores mistos são raros, principalmente devido à relativamente baixa pouca quantidade de material comumente contemplado nas biópsias e extenso componente de necrose quase sempre presente. Em até 30% das necrópsias de pacientes com CPPC, são observadas áreas de diferenciação para CPNPC[1,17]. Esse achado sugere que a carcinogênese pulmonar ocorra a partir de células pluripotentes. Reforça essa observação o fato de que 14% dos pacientes com CPNPC e EGFR-mutados, ao adquirirem resistência ao tratamento-alvo, apresentam biópsias com morfologia semelhante ao CPPC, com a mesma expressão de marcadores e a mesma sensibilidade ao tratamento[17].

Na doença mista metastática, geralmente o componente predominante é do CPPC. O tratamento deve ser dirigido para esse componente[17].

É importante a adequada diferenciação do CPPC com outros tumores neuroendócrinos. Com relação à imuno-histoquímica, virtualmente todos os casos de CPPC apresentam imunorreatividade às citoqueratinas AE1/AE3. Cerca de 85% a 90% dos casos apresentam positividade para a proteína *thyroid transcription factor 1* (TTF-1). Cerca de 75% dos casos apresentam um ou mais marcadores neuroendócrinos: CD56 (*neural cell adhesion molecule* – NCAM), cromogranina e sinaptofisina[18]. Ao contrário do que ocorre com o carcinoma neuroendócrino de grandes células, a demonstração de diferenciação neuroendócrina por esses marcadores não é obrigatória para o diagnóstico[19] do CPPC. Da mesma maneira, a presença isolada desses marcadores não confirma o diagnóstico, pois até 10% dos CPNPC podem expressá-los[18]. A análise de expressão do Ki-67 também é útil para o diagnóstico diferencial entre outros tumores neuroendócrinos, pois apresenta-se com valores bastante elevados no CPPC: entre 80% e 100%. Porém, a expressão de

Ki-67 não foi incorporada à classificação de neoplasias neuroendócrinas de pulmão[1].

6 – ALTERAÇÕES GENÉTICAS

Refletindo sua relativa maior velocidade de proliferação, o CPPC apresenta alta frequência de alterações genéticas (mutações, translocações, deleções e amplificações) tanto de oncogenes quanto de genes supressores tumorais[3]. Análise de 236 genes por *next-generation sequencing* (NGS) em 98 pacientes evidenciou pelo menos uma mutação em todos os casos, com média de 3,9 mutações/caso[3,20].

As alterações mais comuns são: perda de função do gene retinoblastoma (RB1), praticamente universal, e mutações no gene da proteína p53, que ocorre em 78%-98% dos casos. Contudo, em diferentes proporções também já foram identificadas alterações nos seguintes genes: PIK3CA, PTEN, MEK1, AKT, C-KIT, FGFR1, C-MET, MYC, MLL2, RICTOR e NOTCH. Apesar disso, nenhuma alteração genética acionável foi encontrada ainda com aplicabilidade clínica para o tratamento do CPPC[3,20].

7 – DIAGNÓSTICO

A avaliação diagnóstica do paciente com CPPC inclui: história, exame físico, avaliação laboratorial com contagem hematológica, confirmação anatomopatológica e estadiamento.

7.1 – Rastreamento

Não há método de rastreamento efetivo estabelecido para a detecção precoce do CPPC[21]. Nos estudos que suportam o rastreamento do CPNPC com tomografias de baixa dosagem (TCBD), a proporção de casos de CPPC diagnosticados (em todos os estadiamentos) foi de 0,7% a 15%, com incidência absoluta de 22 a 97 por 100 mil casos-ano[22]. A sensibilidade para detecção de casos iniciais foi significativamente menor para o CPPC quando comparada ao CPNPC (8,8%, 56,6% e 31% para estadiamento IA do CPPC, adenocarcinoma e carcinoma escamoso, respectivamente)[23].

Os benefícios em sobrevida observados nos principais estudos de rastreamento não se aplicam ao CPPC, provavelmente porque a agressividade da doença leva ao desenvolvimento de sintomas antes do intervalo de rastreamento estabelecido pelos estudos[21,24]. Embora a análise seja limitada pelo pequeno número de casos, até 67,5% dos casos de CPPC encontrados nos estudos de rastreamento não foram detectados pela TCBD, confirmando o comportamento

biológico mais agressivo da doença[25]. Dos 34,2% dos pacientes com CPPC diagnosticados pela TCBD, não foi observado benefício de sobrevida no estudo NLST em relação a pacientes não rastreados[25].

Devido à inefetividade da TCBD de rastreamento em prolongar a sobrevida dos pacientes com CPPC, novas metodologias para detecção precoce do CPPC devem ser estudadas.

7.2 – Amostragem anatomopatológica

O diagnóstico do CPPC é firmado pela confirmação anatomopatológica. Como é infrequente a apresentação como doença inicial/produto cirúrgico, o tumor primário é comumente biopsiado por via endo/transbrônquica ou percutânea. Sítios metastáticos também podem ser biopsiados. Na eventualidade de apresentação como nódulo periférico isolado sem linfonodomegalia identificável por imagem, aspiração por agulha fina geralmente contribui para a diferenciação do CPPC de outros tumores neuroendócrinos[1,26].

7.3 – Exames de estadiamento

O estadiamento do CPPC inclui tomografia computadorizada (TC) constrastada do tórax e abdômen, cintilografia óssea e imagem do SNC, preferencialmente ressonância nuclear magnética (RNM). Metástases para o SNC ocorrem em até 10%-15% dos pacientes assintomáticos, incluindo 12% dos casos estadiados como doença limitada[27].

O CPPC tipicamente surge como massa central/adjacente a vias aéreas, infiltrando submucosa e gradualmente obstruindo o lúmen brônquico por compressão extrínseca ou disseminação endobrônquica. É comum, portanto, o achado de atelectasia e/ou broncopneumonia obstrutiva[1]. Também se destacam apresentações com massas mediastinais e hilares (84% e 92% dos casos, respectivamente), muitas vezes compondo conglomerados que tornam difícil a identificação precisa do tumor primário. Identifica-se envolvimento de estruturas torácicas adjacentes em 68% dos casos, como grandes vasos, coração, veia cava e esôfago[28].

Em menos de 5% dos casos, o CPPC se manifesta como nódulo periférico isolado sem linfonodomegalia evidente. Da mesma maneira e no espectro oposto de disseminação, apresentação inicial como linfangite carcinomatosa pulmonar é infrequente[28].

A RNM de crânio deve utilizada rotineiramente para avaliação do SNC. Pode ser utilizada, ainda, em outras situações específicas, como avaliação de compressão medular ou de estruturas vasculares intratorácicas[28].

Por apresentar elevada avidez pelo FDG, devido a sua alta atividade proliferativa/metabólica, o PET-CT pode aumentar a acurácia do estadiamento. Embora seja inferior à TC e à RNM na detecção de metástases cerebrais, é

mais sensível para detecção em outros sítios, levando à modificação do estadiamento de doença limitada para extensa em 19% e de doença extensa para limitada em 8% do casos[29]. Em análise prospectiva de 24 pacientes, o FDG-PET-CT modificou a conduta terapêutica em 27% e modificou o planejamento radioterápico em 68% dos pacientes[30]. Embora o PET-CT aumente a acurácia do estadiamento, confirmação patológica é recomendada se o exame sugerir estadiamento mais avançado do que a TC[31]. A cintilografia óssea é dispensável quando PET-CT é realizado.

Biópsia da medula óssea é positiva para infiltração neoplásica em 15%-30% dos pacientes ao diagnóstico, porém menos de 5% apresentam disseminação medular como sítio único de metástase. Por isso, a biópsia de medula óssea não é recomendada para estadiamento de casos com hemograma normal[1].

8 – ESTADIAMENTO

A classificação *Veterans' Affairs Lung Study Group* (VALSG) é utilizada desde 1950 por sua praticidade e aplicabilidade clínica, dividindo o CPPC em dois grupos: doença limitada ou doença extensa. O principal fator definidor entre as duas categorias é a possibilidade de tratamento da doença intratorácica com radioterapia com intuito curativo (RT)[32].

Desde a publicação da sétima edição do estadiamento TNM pela AJCC, a IASLC também recomenda que a classificação TNM substitua a classificação VALSG no estadiamento do CPPC[1]. Em estudo americano retrospectivo, mais de 10 mil pacientes foram avaliados, e a classificação TNM determinou a sobrevida estádio-específica com maior acurácia[33].

Em linha com as diretrizes do National Comprehensive Cancer Network (NCCN), utilizamos tanto a classificação do VALSG quanto TNM. Aplicando-se, portanto, a classificação TNM à classificação do VALSG, consideramos doença limitada tumores estádio I a III (qualquer T, qualquer N, M0) que podem ser tratados com segurança com radioterapia com intuito curativo. São excluídos tumores T3 e T4 com múltiplos nódulos e os tumores muito extensos ou com envolvimento linfonodal que não podem ser incluídos em um único campo seguro de radioterapia. Já a doença extensa representa toda situação não pertinente ao cenário não limitado (incluindo estádio IV). Dessa forma, linfonodos hilares contralaterais e linfonodos supraclaviculares contralaterais são classificados de maneira individualizada, a depender da factibilidade da radioterapia. Derrame pleural ou derrame pericárdico maligno são critérios para estádio IV, ou seja, sua presença representa doença extensa[34]. A tabela 2 resume os critérios de estadiamento pelos sistemas VALSG e TNM.

Tabela 2. Estadiamento do CPPC e correlação entre os sistemas VALSG e TNM

Classificação	Extensão da doença	Implicação terapêutica	Classificação TNM
Doença limitada	1) Tumor limitado a um único hemitórax 2) Envolvimento linfonodal: a) Ipsilateral-hilar, mediastinal ou supraclavicular b) Contralateral-mediastinal ou supraclavicular 3) Envolvimento pleural ipsilateral (maligno ou não)	Passível de tratamento com um único campo seguro e eficaz de RT	I a III (exceto T3-4 não passível de tratamento com um único campo de RT, múltiplos nódulos)
Doença extensa	Não se enquadra na doença limitada: metástases à distância, derrama pericárdico ou pleural contralateral ou bilateral, envolvimento linfonodal não passível de tratamento com campo único de RT	Tratamento sistêmico exclusivo	IV

Embora a classificação TNM seja mais precisa na estimativa de sobrevida estádio-específica, depende de confirmação patológica e, muitas vezes, cirúrgica. A classificação TNM pode impactar a definição de casos cirúrgicos (T1-T2N0), porém essa situação se aplica a menos de 5% dos casos. A classificação TNM também é útil como documentação e registro e deve ser encorajada no planejamento dos estudos clínicos[32].

O estadiamento mais simplificado VALSG, por outro lado, é mais prático e mais acurado na determinação prognóstica. Vale ressaltar que cerca de 90% dos pacientes com CPPC se apresentam ou com doença localmente avançada ou metastática e não são candidatos a tratamento cirúrgico. Além disso, a maioria dos estudos clínicos relacionados ao tratamento do CPPC, até o momento, utilizou a classificação VALSG[1,35].

Todos os pacientes com CPPC necessitam de tratamento quimioterápico, mesmo os com doença inicial (como tratamento adjuvante). Por isso, o estadiamento é determinante nas decisões em relação ao tratamento

radioterápico, sempre indicado para doença limitada. Na prática, portanto, ambas as classificações são permitidas, pois não levam a diferenças significativas na decisão terapêutica[29,35].

9 – PROGNÓSTICO

Por ser uma neoplasia de crescimento rápido e com potencial elevado de metastização, o CPPC apresenta alta taxa de letalidade quando comparado ao CPNPC[1-3]. Independentemente do estadiamento, o prognóstico do CPPC é desfavorável. Sem tratamento, o CPPC apresenta sobrevida global (SG) mediana de dois a quatro meses e sobrevida livre de doença (SLD) em dez anos de 5%-10%[1-3].

O fator prognóstico mais importante é a extensão da doença. A tabela 3 sumariza o prognóstico dos pacientes com CPPC de acordo com o estadiamento da doença[1-3].

Tabela 3. SG mediana dos pacientes com CPPC de acordo com a extensão de doença e a linha de tratamento[36]

	Casos	SLP	SG
Doença limitada	30% dos casos		
Ressecável	< 5%	25 meses	45 meses
Irressecável	25%	12 meses	24 meses
Doença extensa	70% dos casos		
Primeira linha		5 meses	13 meses (5 anos: 2%)
Segunda linha		3 meses	6 meses

SLP = sobrevida livre de progressão; SG = sobrevida global

Apesar de reconhecidamente sensível à quimioterapia (QT) citotóxica, com taxas de resposta (TR) que variam de 40% a 70%, a maioria dos pacientes com CPPC apresenta resistência ou recidiva em período máximo de dois anos[4].

Outros fatores prognósticos desfavoráveis, além do estadiamento avançado, são: *performance status* (PS) comprometido, perda ponderal, DHL sérico elevado, síndrome paraneoplásica e persistência de tabagismo[37], sabidamente fator de risco para resistência à quimioterapia e menor sobrevida[12,13]. Fatores prognósticos favoráveis são: idade < 70 anos, PS = 0-1, níveis séricos normais de DHL e creatinina e, nos casos de doença avançada, sítio único de metástase[38].

10 – TRATAMENTO

Após muitas décadas em avanços no tratamento do CPPC, benefícios da imunoterapia na SG e na SLP são observados tanto na doença extensa, quanto, mais recentemente, na doença limitada[4,39] (tabela 4). O CPPC é uma doença caracteristicamente sensível à QT. Contudo, também é característico o desenvolvimento de recorrência em relativo curto período[4,40].

Para os pacientes com doença limitada, o tratamento padrão é realizado com QT e RT concomitantes. Para os casos de doença extensa, terapia sistêmica isolada com intenção paliativa de controle de sintomas e aumento de sobrevida é indicada, porém, sobrevidas em longo prazo são raras. Alguns pacientes que apresentam boa resposta ao tratamento de primeira linha podem se beneficiar de RT torácica[40].

Em decorrência de poucas opções efetivas para segundas ou mais linhas de tratamento, é recomendado que pacientes com CPPC sejam referenciados para estudos clínicos, sempre que possível[41].

Radioterapia profilática craniana (PCI) pode ser indicada em alguns cenários, tanto da doença limitada quanto extensa, com a finalidade de prevenir ou postergar a ocorrência de metástases cerebrais e eventualmente aumentar a SG[4].

Tabela 4. Principais modalidades de tratamento para os diferentes estadiamentos do CPPC[4]

Classificação	Modalidades de tratamento
Doença limitada	QT e RT concomitantes (seguidas de imunoterapia de consolidação)
Doença extensa	QT e imunoterapia RT torácica (em casos selecionados) PCI (em casos selecionados)
Doença recidivada	QT Cuidados de suporte

10.1 – Tratamento da doença limitada

Cirurgia

Uma minoria de pacientes com diagnóstico de CPPC é candidata ao tratamento cirúrgico com intenção curativa (< 5%)[1,3]. Havendo apresentação como nódulo solitário (cT1-2N0), contudo, após rigoroso estadiamento mediastinal patológico, cirurgia deve ser considerada, pois existe a possibilidade de ocorrência de tumor misto ou outra histologia confundidora (tumor

carcinoide, por exemplo). Análise do National Cancer Database, de 954 pacientes com pT1-2 pN0 submetidos à ressecção R0, revelou SG mediana em cinco anos de 47%[35].

QT adjuvante deve ser indicada após ressecção de todos os casos de CPPC. Para pacientes com achado inesperado de linfonodos comprometidos (N2) ou ressecção R1/R2, QT adjuvante deve ser administrada com RT torácica e mediastinal concomitantes, tal como para o tratamento não cirúrgico da doença limitada (daí a importância de rigoroso estadiamento mediastinal)[42]. Para quaisquer outros cenários, a cirurgia não é recomendada, exceto no contexto de estudos clínicos[4].

QT e RT concomitantes

O tratamento padrão para o CPPC doença limitada é QT com cisplatina e etoposídeo (esquema EP) por quatro ciclos e RT torácica concomitante[4,43]. A RT torácica aumenta a SG na doença limitada, conforme observado em estudos randomizados e meta-análises[44-46]. A administração concomitante de doses plenas do esquema EP à RT resulta em SG mediana de 30 meses e sobrevida em dois e em cinco anos mais de 50% e 20%, respectivamente[47].

Cisplatina pode ser substituída por carboplatina, com desfechos similares ou discretamente inferiores, porém observados em estudos pequenos e análises secundárias[48]. As doses de QT são: cisplatina 60mg/m^2 no D1 (com possibilidade de distribuição da dose em três dias) e etoposídeo 120mg/m^2 nos D1 ao D3 a cada 21 dias, ou cisplatina 75mg/m^2-80mg/m^2 no D1 (com possibilidade de distribuição da dose em três dias) e etoposídeo 100mg/m^2 nos D1 ao D3 a cada 21 dias[49].

No congresso da ASCO em 2024, foram apresentados os resultados da primeira análise interina planejada do estudo de fase III ADRIATIC. Nesse estudo, o tratamento de consolidação com durvalumabe após quimioterapia e radioterapia concomitantes definitivos no CPPC estádios I-III (I e II inoperáveis) ou doença limitada demonstrou superioridade em SG e SLP em relação a pacientes tratados unicamente com a combinação de quimioterapia e radioterapia. A randomização do estudo direcionou 730 pacientes após um a 42 dias do término da quimioterapia e da radioterapia para, a cada quatro semanas, placebo + placebo ou durvalumabe 1500mg + placebo ou tremelimumabe 75mg, por quatro ciclos. Após os quatro primeiros ciclos, seguia-se durvalumabe de manutenção (nos braços com durvalumabe nos primeiros ciclos) ou placebo até progressão da doença ou toxicidade limitante[39].

Os desfechos primários (SG e SLP) foram positivos na primeira análise interina de durvalumabe versus placebo, com superioridade em SG (55,9 meses *versus* 33,4 meses; HR: 0,73; IC de 95%; 0,57-0,93; p=0,00104) e em SLP (16,6 meses versus 9,2 meses; HR: 0,76; IC de 95%; 0,61-0,95; p=0,0161). A toxicidade geral foi muito parecida entre os dois grupos (24,3% *versus* 24,2%), com 16% de interrupção de tratamento no grupo durvalumabe *versus* 11% no

placebo. Em relação à pneumonite, ela ocorreu em 38% dos pacientes no grupo durvalumabe e em 30,2% no grupo placebo (G3 ou G4: 3% *versus* 2,6%)[39].

Dada a ausência de dados em relação ao tratamento do CPPC doença limitada nas últimas décadas, esses resultados representaram um avanço significativo, ainda mais por envolver pela primeira vez a imunoterapia nesse cenário[39].

RT torácica

Com o intuito de otimizar as doses e administração da RT, vários estudos testaram a melhor estratégia de concomitância com a QT[4]. A dose padrão hiperfracionada (duas frações diárias) é baseada em estudo randomizado de fase III com 417 pacientes e que demonstrou superioridade em SG (23 *versus* 19 meses; p = 0,04) da RT hiperfracionada (1,5Gy duas vezes ao dia em 30 frações, total 45Gy em três semanas) em relação à RT convencional (1,8Gy/dia em 25 frações, total 45Gy), ambas concomitantes aos esquemas EP. Contudo, toxicidade (especialmente esofagite G ≥ 3) do esquema hiperfracionado atingiu um terço dos pacientes. É importante reforçar que esse estudo não foi conduzido com técnicas radioterápicas disponíveis atualmente[50].

O estudo CONVERT, envolvendo 547 pacientes, comparou RT hiperfracionada à convenvional em dose total maior (2Gy/dia em 33 frações, total 66Gy), ambas iniciando-se no segundo ciclo de EP. Foi o primeiro estudo randomizado envolvendo pacientes estadiados por TNM (com PET-CT) e tratados com *intensity-modulated radiation therapy* (IMRT). Não houve diferença estatisticamente significativa de SG (30 *versus* 25 meses; p = 0,15) ou toxicidade (exceto maior ocorrência de neutropenia no grupo hiperfracionado) entre os dois grupos. A SG foi maior que o previsto de acordo com dados históricos, muito provavelmente pelo aprimoramento tecnológico. Como o estudo foi estatisticamente desenhado para mostrar superioridade da dose única diária, e não equivalência, o esquema hiperfracionado segue como padrão[49].

Quanto ao melhor momento de início de RT, há dados conflitantes. Alguns estudos evidenciam que, quanto mais precocemente iniciada (no primeiro ou segundo ciclos de EP), melhores são os desfechos. Duas meta-análises não mostraram diferença de SG entre início da RT no primeiro ou terceiro ciclos de QT. Vale ressaltar que as toxicidades são mais incidentes com o início precoce da RT[51]. Em meta-análise, o início de RT mais precoce resultou em maior SG para os pacientes que receberam doses completas de QT e sem atrasos entre os ciclos[52].

Finalmente, para pacientes com condições clínicas desfavoráveis, doença *bulky* ou para os quais a RT não esteja prontamente disponível, pode-se considerar postergar a RT para a concomitância com o terceiro ou quarto ciclo de QT ou, ainda, administrá-la de forma sequencial, assumindo-se redução de eficácia, que deve ser compartilhada com o paciente[35].

10.2 – Tratamento da doença extensa

Primeira linha

Nos últimos 30 anos, EP foi comparado a diversos agentes/combinações como CAV, carboplatina e pemetrexede, EP e bevacizumabe, EP e ifosfamida, ifosfamida e cisplatina. Nenhuma droga ou combinação foi superior ao EP em TR, SLP ou SG[4]. Por isso, a combinação de etoposídeo e cisplatina (EP) foi considerada por décadas como tratamento padrão/primeira linha do CPPC doença-extensa, proporcionando TR de 40%-70%, SG de nove a dez meses (35% em um ano) e SLP de cinco a seis meses[39,51].

Cisplatina pode ser substituída por carboplatina sem comprometimento de sua eficácia, como observado em meta-análise. Contudo, análise exploratória sugere melhor desfecho para pacientes com idade < 70 anos quando tratados com cisplatina. O que rege a escolha entre as duas drogas é o perfil de toxicidade: toxicidade hematológica mais associada à carboplatina e náuseas/vômitos e toxicidade renal à cisplatina. Portanto, a escolha entre carbo e cisplatina baseia-se na idade do paciente e no perfil de toxicidade esperado[42].

No Japão, a combinação etoposídeo e irinotecano é amplamente utilizada devido a estudo do Japanese Cooperative Oncology Group (JCOG 9511), que mostrou superioridade em SG da combinação cisplatina e irinotecano em relação ao esquema EP (SV = 12,8 meses *versus* 9,4 meses)[50]. Contudo, esses resultados não foram reproduzidos em estudo randomizado não asiático[51]. Meta-análise de 12 estudos (sete asiáticos) não evidenciou diferença em desfecho entre EP e combinação de cisplatina e irinotecano[52].

Com relação a populações especiais, há dados de não inferioridade entre EP e platina e topotecano por via oral e carboplatina e gencitabina para pacientes com PS > 2[53,54]. Estudo escandinavo de fase III, com 35% de pacientes > 70 anos e 45% com PS > 2, demonstrou que a combinação carboplatina AUC5 e irinotecano 175mg/m^2 no D1 a cada 21 dias é superior à combinação carboplatina e etoposídeo 120 mg/m^2/dia por via oral nos D1 a D5 a cada 21 dias em relação à SG (8,5 *versus* 7,1 meses). Esse esquema representa, portanto, opção para pacientes com condição clínica mais frágil[55].

Tratamento de manutenção ou consolidação além de quatro a seis ciclos de QT não são recomendados; meta-análise demonstrou que prolongar o tratamento pode acrescentar mínimo aumento na duração de resposta sem aumentar a SG e aumentando o risco de toxicidade acumulada[56,57].

Imunoterapia na primeira linha

Apesar de resultados promissores em estudo de fase II, com ganho de SLP com a combinação de ipilimumabe e QT (carboplatina e paclitaxel) em relação à QT isolada, estudo de fase III com ipilimumabe em combinação com EP não foi superior em relação ao EP isolado[58].

Contudo, após resultados de dois grandes estudos randomizados e controlados de fase III, IMpower-133[59] e CASPIAN[60], a combinação de imunoterapia e QT passou a ser recomendação de tratamento padrão para o CPPC avançado sem tratamento prévio.

O estudo IMpower-133 comparou a eficácia entre o *doublet* de carboplatina (AUC5) e o etoposídeo) (100mg/m^2 nos D1 a D3 a cada 21 dias) em combinação com placebo ou atezolizumabe (1.200mg EV no D1 a cada 21 dias) seguidos de manutenção com placebo ou atezolizumabe. PCI foi permitida na fase de manutenção, mas RT torácica não. Foram randomizados 403 pacientes, a maioria com PS 0-1 e 8% com metástases cerebrais. O estudo atingiu seus objetivos primários na primeira análise interina, SG e SLP. A SG em 18 meses foi 34% do grupo atezolizumabe *versus* 21% no grupo placebo[59].

O estudo CASPIAN foi um estudo de três braços para os quais 805 pacientes foram randomizados para quatro ciclos de: carboplatina AUC 5-6 ou cisplatina 75mg/m^2-80mg/m^2 no D1 e etoposídeo 80mg/m^2-100mg/m^2 nos D1 a D3 e durvalumabe 1.500mg com ou sem tremelimumabe 75mg no D1 a cada 21 dias, seguidos de durvalumabe em manutenção a cada 28 dias. O braço controle foi tratado com EP até seis ciclos; PCI foi permitida neste braço, após QT. Metástases cerebrais estavam presentes em 11% dos pacientes. O desfecho primário foi alcançado com ganho estatisticamente significativo em SG para o grupo combinação de durvalumabe e quimioterapia em relação à QT isolada. Em 18 meses, a SG foi de 32% dos pacientes do grupo durvalumabe (95% IC-26,5 a 37,7%) *versus* 24,8% (95% IC-19,7 a 30,1%) no grupo QT. O ganho foi observado em todos os subgrupos analisados independentemente dos níveis de expressão PD-L1. A qualidade de vida não diferiu entre eles. A adição de tremelimumabe não ofereceu ganho adicional[60,61].

No estudo KEYNOTE-604, placebo ou pembrolizumabe 200mg a cada 21 dias foi associado à QT com platina (cisplatina 75mg/m^2 ou carboplatina AUC5) e etoposídeo (100mg/m^2 no D1 a D3). Seguiu-se manutenção com placebo ou pembrolizumabe. PCI foi permitida. Metástases cerebrais foram reportadas em 14,5% dos pacientes no braço experimental e 9,8% no braço controle. O estudo atingiu seu desfecho primário, ganho de SLP para a combinação imunoterapia e QT. Contudo, não foi atingida significância estatística para SG. A sobrevida em dois anos no grupo pembrolizumabe foi de 22,5% *versus* 11,2% no grupo de quimioterapia isolada[62].

IMpower-133 e CASPIAN são, portanto, os estudos que atualmente suportam com ganho de SG a indicação de atezolizumabe ou durvalumabe em associação ao *doublet* platina-etoposídeo para pacientes com CPPC com doença extensa ou avançada (tabela 5). É importante ressaltar que, em ambos os estudos, apenas pacientes com boa condição clínica foram elegíveis (PS 0-1). Metástases no sistema nervoso central foram permitidas, desde que tratadas e compensadas. A idade mediana foi relativamente mais baixa (62 a 64

anos) do que é comumente vivenciado na prática clínica. Vale observar que os ganhos observados nos estudos IMpower-133 e CASPIAN não tiveram a magnitude de benefício nem indício de biomarcador de resposta observados em estudos semelhantes envolvendo combinação de QT e imunoterapia no cenário do CPNPC[63].

Tabela 5. Primeira linha de tratamento para o CPPC/Principais estudos fase III com imunoterapia

Estudo	n	Tratamento (EP = platina-etoposídeo)	Taxa de resposta (%)	SLP (meses)	SG (meses)
IMpower 133[58]	403	Atezolizumabe + EP *vs.* Placebo + EP	60,2 *vs.* 64,4	5,2 *vs.* 4,3 RR: 0,77 (95% IC: 0,62-0,96; p = 0,02)	12,3 *vs.* 10,3 RR: 0,70 (95% IC: 0,54-0,91; p = 0,007)
CASPIAN[59]	805	Durvalumabe + EP *vs.* EP	79 *vs.* 70	5,1 *vs.* 5,4 RR: 0,78 (95% IC: 0,65-0,94)	13 *vs.* 10,3 RR: 0,73 (95% IC: 0,59- 0,91; p = 0,0047)
KEYNOTE-604[61]	453	Pembrolizumabe + EP *vs.* Placebo + EP	70,6 *vs.* 61,8	4,5 *vs.* 4,3 RR: 0,75 (95% IC: 0,61-0,91; p = 0,0023)	10,8 *vs.* 9,7 RR: 0,80 (95% IC: 0,64-0,98; *p = 0,0164) *NS
CA184-156[57]	1.132	Ipilimumabe + EP *vs.* EP	62 *vs.* 62	4,6 *vs.* 4,4 RR: 0,85 (95% IC: 0,75-0,97)	11 *vs.* 10,9 RR: 0,94 (95% IC: 0,81-1,09; p = 0,3775)

Biomarcadores no CPPC

O racional para o uso de imunoterapia no CPPC surge da forte correlação desse tipo tumoral e o tabagismo e, por consequência, esperada elevada taxa de mutação tumoral (TMB), assim como maior diversidade de neoantígenos tumorais. Contudo, inibidores de *checkpoint* (ICI) como terapias isoladas apresentam respostas modestas no tratamento do CPPC (apesar de algum ânimo inicial em estudos pequenos com pacientes expostos a tratamentos prévios). Mais ainda, o valor preditivo de biomarcadores como expressão de PD-L1 e TMB é incerto no CPPC, com pesquisas evidenciando resultados conflitantes[64].

As curvas de sobrevida dos pacientes tratados com quimioterapia e imunoterapia começam a divergir ao redor de seis meses de tratamento, sugerindo que uma pequena proporção de pacientes de fato se beneficia da combinação. Contudo, nenhum biomarcador consistente foi ainda identificado para o CPPC, o que pode ser explicado por vários fatores: heterogeneidade intra e intertumoral, plasticidade biológica da doença e escassez de material para adequado estudo biomolecular – realidade frequente no diagnóstico do CPPC[65].

Positividade para expressão de PD-L1 é menos frequente entre os pacientes com CPPC quando comparados ao CPNPC. Além disso, a positividade é predominante nas células estromais e imunológicas (ICs) em detrimento das células tumorais (TCs)[64].

No estudo IMpower133, apenas 34% dos pacientes foram avaliados em relação à expressão de PD-L1. A expressão foi positiva nas TCs em 5,8% e nas ICs em 50,4% dos pacientes analisados. Não houve diferença na SG dos pacientes de acordo com positividade para PD-L1[58]. De maneira semelhante, no estudo CASPIAN, baixos níveis de expressão de PD-L1 foram encontrados no CPPC. Dos 51,6% dos casos avaliados, 94,5% e 77,6% dos pacientes apresentaram expressão negativa de PD-L1 nas TCs e ICs, respectivamente[66]. Análise exploratória conduzida por Paz-Ares *et al* revelou SG semelhante entre os diferentes subgrupos de expressão de PD-L1[67].

Em relação à TMB, análise exploratória do estudo CASPIAN utilizando dados da plataforma FoundationOne CDx em 35% dos pacientes falhou em demonstrar valor preditivo de SG para a combinação de durvalumabe e quimioterapia[68]. A ausência de interação entre TMB tecidual e SG também foi evidenciada por Paz-Ares *et al*[69]. No estudo IMpower133, TMB foi analisado em ensaio baseado em amostragem sanguínea (bTMB)[70]. Não foi observada diferença em SLP ou SG de acordo com *cut-offs* específicos de 10mut/Mb e 16mut/Mb, mas abriu-se a possibilidade de estudos futuros que dispensem a análise tecidual, quase sempre um desafio devido à dificuldade de amostragem adequada no CPPC[70].

O CPPC pode ser dividido em dois diferentes subtipos de acordo com a expressão de dois fatores de transcrição: *achaete-scute homologue 1* (ASCL1) e *neurogenic differentiation factor 1* (NeuroD1), ambos envolvidos no desenvolvimento das células neuroendócrinas pulmonares[71]. Um terceiro fator de transcrição – *POU class 2 homeobox 3* (POU2F3) – é caracterizado por baixo nível de expressão tanto de ASCL1 quanto de NeuroD1[72]. Recentemente, Gay *et al* propuseram uma classificação do CPPC baseada na expressão diferencial desses genes: alto expressor ASCL1 ou NeuroD1 (subtipo -A e -N, respectivamente), subtipo POU2F3 (subtipo -P) e um terceiro subtipo com expressão baixa dos três fatores de transcrição. Este último, o subtipo -I, é caracterizado pela expressão de genes inflamatórios incluindo *checkpoints* imunológicos e HLAs[6].

Em análise *post-hoc* do estudo IMpower133, a tendência a ganho de SG do tratamento combinado de atezolizumabe e quimioterapia foi observada para todos os subtipos moleculares dessa classificação molecular. Contudo, o melhor benefício foi observado para o subtipo -I (SG de 18,2 meses no braço experimental *versus* 10,4 meses no braço controle)[6].

Concluindo, a transcriptômica se revela como campo bastante promissor na detecção de biomarcadores no CPPC, principalmente por fornecer grande quantidade de dados partindo de relativamente pouco material. Contudo, estudos randomizados são necessários para elucidar o papel dos subtipos moleculares como biomarcadores que otimizem a seleção de pacientes para o tratamento imunoterápico.

RT torácica na doença extensa

Dois estudos randomizados avaliaram o papel da RT torácica na doença extensa. No estudo de Jeremic *et al.*, 210 pacientes foram tratados com três ciclos de cisplatina e etoposídeo. Aqueles com resposta completa em sítios metastáticos foram randomizados para: RT do tumor primário residual concomitantemente à QT com carboplatina e etoposídeo seguidos de dois ciclos de cisplatina e etoposídeo, ou apenas quatro ciclos cisplatina e etoposídeo. Todos os pacientes também receberam PCI. Aqueles que receberam a RT torácica apresentaram maiores taxas de SG em relação aos que foram mantidos em QT (17 *versus* 11 meses, 9,1 *versus* 3,7% de SV em cinco anos; p = 0,0041). Como esperado, a toxicidade foi maior no grupo que recebeu RT[73].

No estudo de Solomon et al, 495 pacientes com doença extensa, PS = 0-2 e tratados com platina e etoposídeo foram randomizados para receberem PCI isolada ou PCI e RT torácica (30Gy em 10-15 frações). Não foi observado ganho significativo de SG em um ano, desfecho primário do estudo (SG = 33% para o grupo RT torácica, além da PCI *versus* 28% no grupo tratado apenas com PCI). Em análise pré-planejada, a SG em dois anos foi de 13% *versus* 3%, favorecendo o grupo tratado com RT torácica (p < 0,004). Análise exploratória evidenciou que, para pacientes com doença residual intratorácica (fator de estratificação), a SG foi significativamente maior para o grupo tratado com RT torácica (RR 0,81; 95% IC 0,66-1,00; p < 0,044). Portanto, para pacientes com PS = 0-2 que apresentem boa resposta à QT, pode ser indicada RT como tratamento suplementar do tumor primário e linfonodos regionais[73].

Há poucos dados relacionados a imunoterapia e RT torácica na doença extensa, merecendo ainda estudos que identifiquem seu papel nesse cenário. Os estudos CASPIAN e Impower-133 não permitiram o uso de RT torácica, por isso a indicação deve ser discutida multidisciplinarmente para cada caso[31,35,59-61,74].

Em resumo, RT torácica é indicada na dose de 30Gy em dez frações dentro de seis a oito semanas após resposta parcial da doença extensa ao tratamento de primeira linha (tabela 6). Recomenda-se que a RT seja realizada antes de iniciar

a imunoterapia de manutenção, quando esta estiver indicada, em contexto de discussão individualizada e decisão compartilhada com o paciente[31,35,59-61,74].

Tabela 6. RT torácica no tratamento do CPPC[31,35,74]

	Dose	Indicação
Doença limitada	45Gy, duas frações diárias em três semanas *opção: 60-70Gy, fração única diária em seis a oito semanas	Concomitante à QT (estádios I a III) Após ressecção R1/R2 (pulmão e linfonodos regionais), concomitante à QT Sequencialmente à QT para pacientes que não toleram a concomitância **SBRT pode ser considerada para estádio I (baixo nível de evidência), concomitante à QT, extrapolando CPNPC
Doença extensa	30Gy, fração única diária em duas semanas	Após resposta completa ao tratamento sistêmico inicial ou com tumor primário residual Iniciar seis a oito semanas após término do tratamento sistêmico Nos casos indicados, iniciar a RT torácica antes do início de manutenção com imunoterapia (discussão multidisciplinar)

Tratamento de segunda ou mais linhas

Embora o CPPC seja sensível ao tratamento quimioterápico, a maioria dos pacientes invariavelmente apresenta recidiva relativamente precoce (< 6 meses) e resistente às opções posteriores de tratamento, com sobrevida mediana de quatro a seis meses após a recidiva[75,76].

As chances de resposta ao tratamento de segunda linha dependem do intervalo livre de progressão após o início da primeira linha com platina. Dois a três meses são considerados intervalo crítico na avaliação de sensibilidade à quimioterapia. Se a progressão ocorre em até dois a três meses após tratamento inicial, a doença é considerada resistente/refratária, e as taxas de resposta posteriores de apenas 10%-15%. Os casos de refratariedade à primeira linha têm evolução desfavorável, devendo-se considerar melhor suporte clínico ou estudo clínico[75,76].

Se a progressão ocorre em intervalo superior a três meses após início do tratamento de primeira linha, a taxa de resposta gira em torno de 20%-30%.

Os tratamentos quimioterápicos de segunda linha para o CPPC são originados, em sua maioria, de estudos de fase I/II, com taxas de reposta de 10%-30% e com nenhum agente demonstrando clara superioridade em relação aos demais. As opções incluem: topotecano endovenoso ou por via oral, irinotecano, paclitaxel, vinorelbina, gencitabina, esquema CAV, temozolomida, etoposídeo por via

oral. Agente único é preferível, pois mais de uma droga potencializa toxicidade sem ganhos significativos nos desfechos considerados nos diferentes estudos[77-80].

Topotecano (endovenoso ou por via oral) é amplamente utilizado como tratamento de segunda linha, especialmente pela possibilidade de formulação por via oral e por nenhum outro agente ter superioridade confirmada em termos de taxa de resposta, SLP ou SG[77-79].

Lurbinectedina, um inibidor seletivo da RNA polimerase II, foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) e pela European Medicines Agency (EMA) após resultado de estudo de fase II, em que 105 pacientes com CPPC recidivado receberam tratamento com a dose de 3,2mg/m^2 a cada 21 dias com taxa de resposta de 35,2% (22% para casos platino-resistentes e 45% para pacientes platino-sensíveis), com duração de TR e SG medianas de de 5,3 meses e 9,3 meses (95% IC 6,3-11,8 meses), respectivamente, e toxicidade tolerável[81].

A combinação de lurbinectidina e doxorrubicina falhou em demonstrar aumento de SG no estudo de fase III ATLANTIS, quando comparada a CAV ou topotecano, porém a dose de lurbinectidina utilizada foi inferior à empregada no estudo de fase II[82].

Estudo de fase III evidenciou aumento de SLP (desfecho primário), sem aumento de SG para pacientes com progressão com intervalo maior que 90 dias desde a primeira linha, reexpostos à carboplatina-etoposídeo quando comparados com topotecano[83]. Dessa forma, essa pode ser uma opção de tratamento na doença sensível. Se a progressão ocorre em intervalo igual ou maior que seis meses, é fortemente recomendado considerar resgate com o mesmo tratamento usado na primeira linha, devido à sensibilidade à platina e dadas as poucas opções posteriores efetivas de tratamento[75,76,84].

Imunoterapia na segunda ou mais linhas

A combinação de nivolumabe e ipilimumabe por quatro ciclos seguida de nivolumabe de manutenção em segunda ou mais linhas foi comparada a nivolumabe isolado no estudo CheckMate 032, estudo de fase I/II. A SG mediana para o grupo combinação foi de 22 meses. Taxa de resposta foi 23% *versus* 12% para nivolumabe monoterapia, porém chegando a 46,2% para os pacientes com alta carga de mutação tumoral (*tumoral mutation burden* – TMB)[85,86]. No entanto, apesar do resultado encorajador, no estudo de fase III Checkmate-451, nivolumabe ou a combinação de nivolumabe e ipilimumabe de manutenção após quatro ciclos de indução com esquema baseado em platina (e sem imunoterapia concomitante) não demonstrou aumento de SG em relação ao placebo[87].

O uso de pembrolizumabe foi avaliado em estudo de fase II, KEYNOTE-158, que demonstrou taxa de resposta de 19% (57% dos pacientes haviam recebido mais de duas linhas de tratamento). Vale ressaltar que, nesse estudo, maiores taxas de SG foram observadas para pacientes com PD-L1 > 1%[88].

No estudo CheckMate 331, nivolumabe foi comparado a topotecano como tratamento de segunda linha para pacientes platino-sensíveis ou resistentes, falhando em demonstrar ganho em SG, SLP ou TR[89]. Eficácia limitada também foi observada em estudo francês de fase II, no qual atezolizumabe em segunda linha apresentou frustrantes TR = 2,3% e SLP = 1,4 meses[90].

Como os estudos de fase III – CheckMate 331[88], CheckMate 451[87], KEYNOTE-604[62] – falharam em confirmar os benefícios observados nos estudos de fase I/II, a maioria das diretrizes não recomenda nivolumabe ou pembrolizumabe como tratamento de segunda ou mais linhas no CPPC.

O National Comprehensive Center Network (NCCN) recomenda nivolumabe e pembrolizumabe como opção com baixo nível de evidência para pacientes que progridem até seis meses da primeira linha, mas não para pacientes que receberam atezolizumabe ou durvalumabe na primeira linha[31].

10.3 – *Prophylactic cranial irradiation* (PCI)

Como já mencionado, é frequente a progressão do CPPC após o tratamento inicial, tanto da doença limitada quanto extensa. Considerando que em um terço dos pacientes a metastização ocorre no SNC como primeiro sítio de disseminação e um terço de pacientes apresenta metastização tanto sistêmica quanto para o SNC, a RT surge como tentativa de minimizar/postergar o risco de envolvimento do SNC. Contudo, é necessário considerar a sua toxicidade, principalmente distúrbios neurocognitivos, comprometimento da qualidade de vida e alopecia. Deve-se considerar ainda que várias toxicidades são potencialmente amenizadas pelas técnicas atuais mais modernas, tanto de tratamento quanto de diagnóstico, não disponíveis na maioria dos estudos relacionados à PCI[4].

Estudos randomizados e meta-análises demonstram que a PCI reduz a incidência de metastização para o SNC, mas a maioria dos estudos individuais não aponta ganho significativo de SG[4].

Meta-análise de todos os estudos randomizados envolvendo PCI reportou a diminuição do risco de desenvolvimento de metástases cerebrais e aumento na SG dos pacientes com resposta ao tratamento inicial do CPPC (ganho absoluto em SG de 5,4% em três anos e incidência de metástases cerebrais de 58,6% no grupo controle *versus* 33,3% no grupo tratado com PCI). Embora nessa meta-análise o número de pacientes com doença extensa tenha sido pequeno, o benefício foi semelhante para pacientes com doença limitada e extensa[91]. Estudo com 184 pacientes com doença limitada que responderam à QT e RT torácica concomitantes evidenciou diferença de SG: 26 *versus* 14 meses para o grupo não tratado com PCI (IC 95% 11,4-16,6 meses; $p < 0,001$)[92].

Estudo do EORTC evidenciou redução no risco de desenvolvimento de metástases cerebrais em pacientes com doença extensa (15% *versus* 40% -RR 0,27; IC 95% 016-0,44, $p < 0,001$) e aumento da SG em um ano (27% *versus* 13%).

Nesse estudo, se observou menor qualidade de vida para pacientes que receberam PCI, especialmente fadiga e alopecia[93,94]. É necessário pontuar, entretando, que os esquemas de PCI não foram uniformes e não houve obrigatoriedade de estadiamento de base do SNC (ou seguimento), o que pode ter comprometido os resultados desse estudo[93,94].

Por outro lado, estudo japonês randomizado de fase III investigou a eficácia da PCI em 224 pacientes com CPPC avançado sem metástases cerebrais após tratamento baseado em platina e que foram randomizados para PCI (25Gy/10 frações) ou seguimento com RNM (após RNM de base). Esse estudo foi interrompido, pois nenhuma diferença foi observada em SLP ou SG, embora taxa de recorrência cerebral tenha sido menor nos pacientes submetidos à PCI (32,4 *versus* 58% no grupo observação em 12 meses, $p < 0,001$)[95].

Assim como acontece para a RT torácica, há escassez de dados referentes à PCI e à imunoterapia. Poucos pacientes nos estudos IMpower 133 e KEYNOTE-604 foram tratados com PCI, e não há dados disponíveis com relação à toxicidade de tratamento para esses pacientes[35].

Em resumo, considerando os dados conflitantes e as diferenças metodológicas e técnicas dos estudos, as principais diretrizes internacionais[31,35,74] consideram as seguintes indicações (após avaliação de RNM de crânio pós-tratamento inicial, seja ele para doença limitada, seja para doença extensa): não indicada para pacientes com doença-limitada, estádio I. Indicada para todos os pacientes com doença limitada (estádios II e III) que apresentaram alguma resposta ao tratamento inicial. Para os pacientes com performance limitada (PS > 2), idade > 70 anos e comorbidades significativas, a PCI pode ser considerada, porém com decisão compartilhada e ponderando as potenciais toxicidades[31,35,74].

Para os pacientes com doença extensa, a PCI não deve ser recomendada na progressão da doença ao tratamento de primeira linha. Para pacientes que apresentaram algum grau de resposta à primeira linha, a decisão deve ser compartilhada, considerando as potenciais toxicidades. O entusiasmo é relativamente baixo para a PCI nessa situação, de maneira geral, uma vez que o estudo japonês não demonstrou aumento de SG. Se a PCI não for realizada, RNM de cérebro deve ser realizada a cada três meses, à semelhança da estratégia empregada no braço controle do estudo japonês (tabela 7)[31,35,74].

Tabela 7. PCI no tratamento do CPPC[35,38,74]

	Dose	Indicação Pacientes com alguma resposta ao tratamento inicial
Doença limitada	25Gy em dez frações diárias (duas semanas)	**Estádio I:** não indicada **Estádios II e III:** PS-0-2 < 70 anos **Estádios II e III:** PS >2, ≥ 70 anos, comorbidades → decisão compartilhada, ponderar toxicidade
Doença extensa	25Gy em dez frações diárias (duas semanas) *opção: 20Gy em cinco frações diárias	Decisão compartilhada, porém pode ser evitada na maioria dos pacientes, desde que realizado acompanhamento com RNM de cérebro a cada três meses. Para pacientes com PS >2, ≥ 70 anos, comorbidades → não indicada

REFERÊNCIAS

1. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 8ed. Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer; 2017.

2. Navada S, Lai P, Schwartz AG. Temporal trends in small cell lung cancer: analysis of the national surveillance, epidemiology, and End-results database. J Clin Oncol. 2006;24(18S):384s.

3. Wang S, Zimmermann S, Parikh K et al. current diagnosis and management of small-cell lung cancer. Mayo Clin Proc. 2019;94(8):1599-1622.

4. Wang Y, Zou S, Zhao Z et al. New insights into small-cell lung cancer development and therapy. Cell Biol Int. 2020;44(8):1564-1576.

5. Lorenzi M, Resi MV, Bonanno L et al. Tissue and circulating biomarkers of benefit to immunotherapy in extensive--stage small cell lung cancer patients. Front Immunol. 2024;15:1308109.

6. Gay CM, Stewart CA, Park EM et al. Patterns of transcription factor programs and immune pathway activation define four major subtypes of SCLC with distinct therapeutic vulnerabilities. Cancer Cell. 2021;39(3):346-60.

7. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2021 [Internet]. Acessado em: 2021 jan 12. Disponivel em: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2021.html>.

8. Govindan R, Page N, Morgensztern D et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. J Clin Oncol. 2006;24:4539-44.

9. Ettinger DS, Aisner J. Changing face of small-cell lung cancer: real and artifact. J Clin Oncol. 2006 Oct 1;24(28):4526-7.

10. Meriney SD, Hulsizer SC, Lennon VA et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome immunoglobulins react with multiple types of calcium channels in small-cell lung carcinoma. Ann Neurol. 1996;40(5):739-49.

11. Graus F, Keime-Guibert F, Rene R et al. Anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. Brain. 2001;124(Pt 6):1138-48.

12. Castillo JJ, Vincent M, Justice E. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. Oncologist. 2012;17(6):756-65.

13. Videtic GM, Stitt LW, Dar AR et al. Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer is associated with decreased survival. J Clin Oncol. 2003;21:1544-1549.

14. Martinez-Garcia E, Irigoyen M, Gonzalez-Moreno O et al. Repetitive nicotine exposure leads to a more malignant and metastasis-prone phenotype of SCLC: a molecular insight into the importance of quitting smoking during treatment. Toxicol Sci. 2010;116(2):467-76.

15. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic Tumours. 5th ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France2021

16. Ramin M, Saroijini D, Nicholas S. Cardiothoracic manifestations of neuroendocrine tumors. Br J Radiol. 2016;89(1060):20150787

17. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. Sci Transl Med. 2011;3:75ra26.

18. Guinee DG Jr, Fishback NF, Koss MN et al. The spectrum of immunohistochemical staining of small-cell lung carcinoma in specimens from transbronchial and open-lung biopsies. Am J Clin Pathol. 1994;102(4):406-14.

19. Junker K, Wiethege T, Muller KM. Pathology of small-cell lung cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2000;126(7):361-8.

20. Ross JS, Wang K, Elkadi OR et al. Next-generation sequencing reveals frequent consistent genomic alterations in small cell undifferentiated lung cancer. J Clin Pathol. 2014 Sep;67(9):772-6.

21. Cuffe S, Moua T, Summerfield R et al. Characteristics and outcomes of small cell lung cancer patients diagnosed during two lung cancer computed tomographic screening programs in heavy smokers. J Thorac Oncol. 2011 Apr;6(4):818-22.

22. Wang Q, Gümüş ZH, Colarossi C et al. SCLC: epidemiology, risk factors, genetic susceptibility, molecular pathology, screening, and early detection. J Thorac Oncol. 2023;18(1):31-46.

23. Ten Haaf K, van Rosmalen J, de Koning HJ. Lung cancer detectability by test, histology, stage, and gender: estimates from the NLST and the PLCO trials. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015;24:154-61.

24. Aberle DR, Adams AM, Berg CD et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011 Aug 4;365(5):395-409.

25. Silva M, Galeone C, Sverzellati N et al. Screening with low-dose computed tomography does not improve survival of small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2016;11(2):187-93.

26. Renshaw AA, Haja J, Lozano RL et al. Distinguishing carcinoid tumor from small cell carcinoma of the lung: correlating cytologic features and performance in the College of American Pathologists Non-Gynecologic Cytology Program. Arch Pathol Lab Med. 2005 May;129(5):614-8.

27. Scute T, Leffers P, Wilmink JT et al. Response os asymptomatic brain metastasis from small-cell lung cancer to systemic first-line chemotherapy. J Clin Oncol. 2006;24(13):2079-83.

28. Chong S, Lee KS, Chung MJ et al. Neuroendocrine tumors of the lung: clinical, pathologic, and imaging findings. RadioGraphics. 2006;26(1):41-57.

29. Brink I, Schumacher T, Mix M et al. Impact of [18F]FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004 Dec;31(12):1614-20.

30. Bradley JD, Dehdashti D, Mintum MA et al. Positron emission tomography in limited-stage small-cell lung cancer: a prospective study. J Clin Oncol. 2004;22(16):3248-54.

31. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small-cell lung cancer 3.2021 [Internet]. Acessado em: 2021 jan 12. Disponivel em: <https://www.nccn.org>.

32. Stabel RA, Ginsberg R, Havemann K. Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report. Lung Cancer. 1989;5(4-6):119-126.

33. Ignatius Ou SH, Zell JA. The applicability of the proposed IALSC staging revisions to small cell lung cancer (SCLC) with comparison to the current UICC 6th edition. J Thorac Oncol. 2009;4(3):300-310.

34. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): small cell lung cancer - version 3.2024. [Internet] Acesso em: 16 jun 2024. Disponível em: <www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf>.

35. Dingemans, M. Fruh, A. Ardizzoni, B et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(7):839-53.

36. Povsic M, Enstone A, Wyn R et al. Real-world effectiveness and tolerability of small-cell lung cancer (SCLC) treatments: a systematic literature review (SLR). PLoS One. 2019;14(7):e0219622.

37. Paesmans M, Sculier JP, Lecomte J et al. Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years. Cancer. 2000 Aug 1;89(3):523-33.

38. Foster NR, Mandrekar SJ, Schild SE et al. Prognostic factors differ by tumor stage for small cell lung cancer: a pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group trials. Cancer. 2009 Jun 15;115(12):2721-31.

39. Spigel D, Cheng Y. Cho B et al. ADRIATIC: durvalumab (D) as consolidation treatment (tx) for patients (pts) with limited-stage small-cell lung cancer (LS-SCLC). J Clin Oncol. 2024;42(suppl.17):LBA5.

40. Stinchcombe TE, Gore EM. Limited-stage small cell lung cancer: current chemoradiotherapy treatment paradigms. Oncologist. 2010;15(2):187-195.

41. Demedts IK, Vermaelen KY, van Meerbeeck JP. Treatment of extensive-stage small cell lung carcinoma: current status and future prospects. Eur Respir J. 2010;35(1):202-215.

42. Ernani V, Ganti A.K. Surgery for limited-stage small cell lung cancer: ready for prime-time? J Thorac Dis. 2017;9(10):3576-3578.

43. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. Lung Cancer. 2000 Oct;30(1):23-36

44. Pignon JP, Arriagada R, Ihde D C et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. N Engl J Med. 1992;327(23):1618-24.

45. Komaki R. Therapy of Limited Stage Small Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 1992;10:890-895.

46. Arriagada R, Pignon JP, Ihde DC et al. Effect of thoracic radiotherapy on mortality in limited small cell lung cancer. A meta-analysis of 13 randomized trials among 2,140 patients. Anticancer. 1994;14(1B):333-5.

47. Takada M, Kawahara M, Sugiura T et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. J Clin Oncol. 2002 Jul 15;20(14):3054-60.

48. Karam I, Jiang SY, Khaira M et al. Outcomes of small cell lung cancer patients treated with cisplatin-etoposide versus carboplatin-etoposide. Am J Clin Oncol. 2015 Feb;38(1):51-4.

49. Peters S, Pujol J.L, Dafni U. Consolidation ipilimumab and nivolumab vs observation in limited stage SCLC after chemo-radiotherapy: results from the ETOP/IFCT 4-12 STIMULI trial. Ann Oncol. 2020;31(Suppl 4): S1142-1215.

50. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small--cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. N Engl J Med. 1999 Jan 28;340(4):265-71.

51. Lu H, Fang L, Wang X et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing early and late concurrent thoracic radiotherapy with etoposide and cisplatin/carboplatin chemotherapy for limited-disease small-cell lung cancer. Mol Clin Oncol. 2014 Sep;2(5):805-810.

52. De Ruysscher D, Lueza B, Le Pechoux C et al. Impact of thoracic radiotherapy timing in limited-stage small-cell lung cancer: usefulness of the individual patient data meta-analysis. Ann Oncol. 2016 Oct;27(10):1818-28.

53. Eckardt JR, von Pawel J, Papai Z et al. Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/ cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naive patients with extensive-disease small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2006 May 1;24(13):2044-51.

54. Lee SM, James LE, Qian W et al. Comparison of gemcitabine and carboplatin versus cisplatin and etoposide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer. Thorax. 2009 Jan;64(1):75-80.

55. Hermes A, Bergman B, Bremnes R et al. Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2008;26(26):4261-7.

56. Rossi A, Garassino MC, Cinquini M et al. Maintenance or consolidation therapy in small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Lung Cancer. 2010 Nov;70(2):119-28.

57. Zhou H, Zeng C, Wei Y et al. Duration of chemotherapy for small cell lung cancer: a meta-analysis. PLoS One. 2013 Aug 30;8(8):e73805.

58. Reck M, Luft A, Szczesna A et al. Phase III Randomized Trial of Ipilimumab Plus Etoposide and Platinum Versus Placebo Plus Etoposide and Platinum in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2016 Nov 1;34(31):3740-3748.

59. Horn L, Mansfield AS, Szczęsna A et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018 Dec 6;379(23):2220-2229.

60. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y et al. 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.

61. Goldman JW, Garassino MC, Chen Y et al. Patient-reported outcomes with first-line durvalumab plus platinum--etoposide versus platinum-etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomized, controlled, open-label, phase III study. Lung Cancer. 2020 Nov;149:46-52.

62. Rudin CM, Awad MM, Navarro A et al. Pembrolizumab or placebo plus etoposide and platinum as first-line therapy for extensive-stage small-cell lung cancer: randomized, double-blind, phase III KEYNOTE-604 study. J Clin Oncol. 2020 Jul 20;38(21):2369-2379.

63. Esposito G, Palumbo G, Carillio G et al. Immunotherapy in small cell lung cancer. Cancers (Basel). 2020 Sep 4;12(9):2522.

64. Lorenzi M, Resi MV, Bonanno L et al. Tissue and circulating biomarkers of benefit to immunotherapy in extensive-stage small cell lung cancer patients. Front Immunol. 2024;15:1308109.

65. Iams WT, Porter J, Horn L. Immunotherapeutic approaches for small-cell lung cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2020;17(5):300-12.

66. Hrckulak D, Janeckova L, Lanikova L et al. Wnt effector TCF4 is dispensable for Wnt signaling in human cancer cells. Genes (Basel). 2018;9(9):439.

67. Hubaux R, Thu KL, Coe BP et al. EZH2 promotes E2F-driven SCLC tumorigenesis through modulation of apoptosis and cell-cycle regulation. J Thorac Oncol. 2013;8(8):1102-6.

68. Goldman JW, Garassino MC, Chen Y et al. Durvalumab (D) ± tremelimumab (T) + platinum-etoposide (EP) in 1L ES-SCLC: characterization of long-term clinical benefit and tumour mutational burden (TMB) in CASPIAN. Ann Oncol. 2020;31:S1212-S1213.

69. Paz-Ares L, Garassino MC, Chen Y et al. Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in extensive-stage small cell lung cancer (CASPIAN): outcomes by PD-L1 expression and tissue tumor mutational burden. Clin Cancer Res. 2024;30(4):824-35.

70. Liu SV, Reck M, Mansfield AS et al. Updated overall survival and PD-L1 subgroup analysis of patients with extensive-stage small-cell lung cancer treated with atezolizumab, carboplatin, and etoposide (IMpower133). J Clin Oncol. 2021;39(6):619-30.

71. Borromeo MD, Savage TK, Kollipara RK et al. ASCL1 and NEUROD1 reveal heterogeneity in pulmonary neuroendocrine tumors and regulate distinct genetic programs. Cell Rep. 2016;16(5):1259-72.

72. Huang YH, Klingbeil O, He XY et al. POU2F3 is a master regulator of a tuft cell-like variant of small cell lung cancer. Genes Dev. 2018;32(13-14):915-28.

73. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. J Clin Oncol. 1999 Jul;17(7):2092-9.

74. Daly ME, Ismaila N, Decker RH et al. Radiation therapy for small-cell lung cancer: ASCO guideline endorsement of an ASTRO guideline. J Clin Oncol. 2021 Mar 10;39(8):931-939.

75. Schneider BJ. Management of recurrent small cell lung cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2008 Mar;6(3):323-31.

76. Owonikoko TK, Behera M, Chen Z et al. A systematic analysis of efficacy of second-line chemotherapy in sensitive and refractory small-cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2012 May;7(5):866-72.

77. Von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 1999 Feb;17(2):658-67.

78. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2006 Dec 1;24(34):5441-7.

79. Smit EF, Fokkema E, Biesma B et al. A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small-cell lung cancer. Br J Cancer. 1998;77(2):347-51.

80. Pietanza MC, Kadota K, Huberman K et al. Phase II trial of temozolomide in patients with relapsed sensitive or refractory small cell lung cancer, with assessment of methylguanine-DNA methyltransferase as a potential biomarker. Clin Cancer Res. 2012 Feb 15;18(4):1138-45.

81. Trigo J, Subbiah V, Besse B et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. Lancet Oncol. 2020 May;21(5):645-654.

82. Aix SP, Ciuleanu TE, Navarro A, et al. Combination lurbinectedin and doxorubicin versus physician's choice of chemotherapy in patients with relapsed small-cell lung cancer (ATLANTIS): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2023;11(1):74-86.

83. Baize N, Monnet I, Greillier L et al. Carboplatin plus etoposide versus topotecan as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020 Sep;21(9):1224-1233.

84. Postmus PE, Berendsen HH, van Zandwijk N et al. Retreatment with the induction regimen in small cell lung cancer relapsing after an initial response to short term chemotherapy. Eur J Cancer Clin Oncol. 1987 Sep;23(9):1409-11.

85. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small--cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2016 Jul;17(7):883-895. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30098-5. Erratum in: Lancet Oncol. 2016 Jul;17 (7):e270.

86. Hellmann MD, Callahan MK, Awad MM et al. Tumor mutational burden and efficacy of nivolumab monotherapy and in combination with ipilimumab in small-cell lung cancer. Cancer Cell. 2018 May 14;33(5):853-861.

87. Owonikoko TK, Kim HR, Govindan R et al. Nivolumab (nivo) plus ipilimumab (ipi), nivo, or placebo (pbo) as maintenance therapy in patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC) after first-line (1L)platinum-based chemotherapy (chemo): results from the double-blind, randomized phase III CheckMate 451 study. Ann Oncol 2019;30:ii77.

88. Chung HC, Jose A. Lopez-Martin et al. Phase 2 study of pembrolizumab in advanced small-cell lung cancer (SCLC): KEYNOTE-158. Journal of Clinical Oncology 2018; 36(15_suppl):8506-8506.

89. Spigel DR, Vicente D, Ciuleanu TE et al. Second-line nivolumab in relapsed small-cell lung cancer: CheckMate 331. Ann Oncol. 2021 May;32(5):631-641.

90. Pujol JL, Greillier L, Audigier-Valette C et al. A randomized non-comparative phase ii study of anti-programmed cell death-ligand 1 atezolizumab or chemotherapy as second-line therapy in patients with small cell lung cancer: results from the ifct-1603 trial. J Thorac Oncol. 2019 May;14(5):903-913.

91. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. N Engl J Med. 1999 Aug 12;341(7):476-84.

92. Eze C, Roengvoraphoj O, Niyazi M et al. Treatment response and prophylactic cranial irradiation are prognostic factors in a real-life limited-disease small-cell lung cancer patient cohort comprehensively staged with cranial magnetic resonance imaging. Clin Lung Cancer. 2017 Jul;18(4):e243-e249.

93. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2007 Aug 16;357(7):664-72.

94. Slotman BJ, Mauer ME, Bottomley A et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms: results of an international Phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. J Clin Oncol. 2009 Jan 1;27(1):78-84.

95. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 May;18(5):663-671.

Capítulo 2

Mesotelioma pleural maligno

1 – EPIDEMIOLOGIA

O mesotelioma é um tumor derivado do mesotélio e das células mesodérmicas que revestem o celoma embrionário das cavidades corporais[1]. É um tumor maligno raro originado de superfícies serosas que podem afetar a pleura, peritônio, túnica vaginal e pericárdio. O tipo mais comum é o mesotelioma pleural (MP), que é responsável por cerca de 65%-81% de todos os mesoteliomas[2]. MP tem um prognóstico limitado, com mediana de sobrevida global de aproximadamente um ano. Em cinco anos, apenas 10% dos pacientes estão vivos. O tratamento é complexo principalmente porque a maioria dos casos já apresenta doença avançada no momento do diagnóstico[3-6].

Apresenta-se principalmente em homens na quinta e sexta décadas de vida. Tem uma forte associação com a exposição ao amianto/asbesto, com um período de latência de até 40 anos entre a exposição à fibra e a apresentação da doença. Entretanto, aproximadamente 20% a 30% dos casos não têm relação com asbesto, e outras etiologias são investigadas, como: radioterapia prévia, eritonite (mineral encontrado nas estradas de cascalho), vírus símio-40, regulação positiva por proteínas quínases de mitógenos ativados e danos ao DNA pelo ferro por espécies reativas de oxigênio[2,7-10]. A doença não apresenta correlação com o tabagismo[11]. Mutações germinativas estão presentes em aproximadamente 10% dos casos de MP, mais comuns em mulheres mais jovens, sem exposição prévia ao asbesto e com histórico familiar ou pessoal de câncer. A mutação do gene BAP1 é a mais frequente mutação germinativa encontrada, correspondendo a 7% dos casos[12].

A incidência de MP vem diminuindo desde os anos 1970 nos Estados Unidos, devido à suspensão da produção interna de amianto. Contudo, países como Rússia, China e Índia, além da Europa Ocidental, apresentam aumento na incidência de casos[13,14]. O Brasil ainda é um dos maiores produtores mundiais de amianto. No país, foram registrados 2.308 óbitos por mesoteliomas entre 2000 e 2012, mas, estima-se que esse número esteja subestimado, sendo esperado que a mortalidade por esse câncer continue a crescer pelos próximos 15 a 20 anos[15].

2 – MANIFESTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

A maioria dos pacientes com MP apresenta início gradual de sintomas inespecíficos, como dispneia, tosse e dor torácica. Perda de peso, insônia, fatiga, astenia, mal-estar e sudorese podem estar presentes, principalmente em pacientes com doença avançada. Em casos muito raros, os pacientes apresentam sintomas agudos de invasão local e podem ter síndromes paraneoplásicas. Pacientes assintomáticos parecem ter sobrevida mais longa, provavelmente porque são diagnosticados com doença em estádio mais inicial. Metástase à distância é pouco comum, mas pode raramente ocorrer no osso, fígado ou no sistema nervoso central (SNC)[7,16].

Na suspeita, a correlação de informações clínicas, radiológicas e patológicas é essencial para firmar o diagnóstico de mesotelioma. Segundo o Grupo Internacional de Interesse em Mesotelioma, a exposição ao amianto não deve ser considerada fundamental para a suspeita de MP. Os achados radiológicos do MP são variáveis, dependendo do estádio do tumor no momento do diagnóstico. Inicialmente, pode ser visto apenas um derrame pleural de proporções variadas, que pode ocultar alterações pleurais menos grosseiras. Em sua maioria, a apresentação do MP é unilateral, e o envolvimento bilateral aparece em 5% dos casos. Eventualmente, uma lesão na base pleural pode ser a manifestação inicial, mas o envolvimento pleural difuso é mais comum. Na doença mais avançada, pode haver comprometimento das estruturas mediastinais, como pericárdio, diafragma, linfonodos e parede torácica. A tomografia computadorizada (TC) de tórax é o método não invasivo mais apurado no diagnóstico e estadiamento dos pacientes, embora, muitas vezes deixe dúvidas quanto à invasão de parede e extensão para o diafragma. Nesses casos, a ressonância magnética (RM) pode contribuir, assim como também pode ser útil para diferenciar lesões benignas e malignas da pleura[17]. A tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) com FDG, quando disponível, pode ser útil, principalmente para os pacientes com planejamento cirúrgico, por apresentar boa acurácia em identificar doenças extratorácicas[18].

Embora tenham sido estudadas modalidades de triagem para pacientes de alto risco, atualmente não há rastreamento aprovado para a detecção precoce de mesotelioma, inclusive tomografia com protocolo de baixa dose não é recomendada devido à falta de benefício em sobrevida[19].

3 – PATOLOGIA

Mesmo diante de suspeita clínica e radiológica de MP, a biópsia é necessária para o diagnóstico da doença. A quantidade de tecido é crucial, pois o diagnóstico depende da identificação da invasão tecidual, que nem sempre é possível com amostras pequenas[20,21]. A citologia para MP geralmente é negativa ou inconclusiva, e biópsia por aspiração com agulha fina não é recomendada, pois apresenta sensibilidade diagnóstica de apenas 40%[20,21]. Assim, a toracoscopia é o procedimento de eleição para obter uma amostra adequada de tecido, permitindo identificação histológica ideal e, se presente, a avaliação do líquido pleural (com ou sem pleurodese). Quando uma toracoscopia não é viável ou contraindicada, biópsias *tru-cut* guiadas por imagem são alternativas[22]. O estadiamento invasivo além da toracoscopia pode exigir mediastinoscopia ou ultrassonografia endoscópica endobrônquica (Ebus) e laparoscopia exploradora para os pacientes que serão candidatos à cirurgia citorredutora[23]. Altos níveis de ácido hialurônico (> 100,000ng/ml) no líquido pleural são altamente indicativos de MP. Esse parâmetro elevado tem bom valor prognóstico e associação a uma melhor

sobrevida. Os níveis de adenosina desaminase (ADA) podem ser elevados, mas, antes de serem rotulados como falso positivo, deve-se lembrar que o MP às vezes pode coexistir com tuberculose pleural, sendo então necessária cultura para *Mycobacterium tuberculosis* nesses casos[1].

O diagnóstico histológico pode ser difícil. Diferenciar os tumores mesoteliais entre benignos, pré-invasivos e mesotelioma requer a utilização de marcadores específicos de malignidade, como perda de BAP1 ou MTAP por IHQ ou a demonstração da deleção homozigótica de CDKN2A. Com a nova classificação da OMS, o prefixo maligno foi omitido e todos os mesoteliomas são considerados malignos[20,21]. O Grupo Internacional de Interesse em Mesotelioma recomenda um painel de imuno-histoquímica que utilize pelo menos dois marcadores para mesotelioma e dois marcadores epiteliais. Como marcadores para mesotelioma, os mais recomendados são: calretinina, WT-1, D2-40 e citoqueratina 5/6[24]. Existem três principais subtipos histológicos de mesotelioma: epitelioide, bifásico e sarcomatoide. Tumores epitelioides são mais comuns e têm um melhor prognóstico. As mutações mais incidentes encontradas em MP são BAP1, NF2, CDKN2A/B, TP53 e SETD2[25,26]. Apesar de ainda não serem biomarcadores preditivos de resposta à terapia, essas mutações podem auxiliar na identificação de novas estratégias terapêuticas.

4 – ESTADIAMENTO

Quanto mais precisa for a classificação dos tumores, mais adequadas tornam-se as formas de avaliação dos tratamentos oferecidos e a análise da sobrevida. Uma série de revisões importantes foi feita, e o sistema de estadiamento da AJCC (oitava edição) foi publicado em 2017, o qual é atualmente utilizado na prática (tabela 1)[2,27].

Tabela 1. Oitava edição da classificação TNM para mesotelioma pleural

Tumor primário (T)	
T1	Tumor envolvendo apenas pleura visceral ipsilateral
T2	Tumor envolvendo cada uma das superfícies pleurais ipsilaterais (parietal, mediastinal, diafragmática e visceral) e pelo menos um dos seguintes achados: - Invasão do diafragma - Invasão do parênquima pulmonar adjacente
T3	Tumor envolvendo cada uma das superfícies pleurais (parietal, mediastinal, diafragmática e visceral) e pelo menos um dos seguintes achados: - Envolvimento da fáscia endotorácica - Extensão até a gordura mediastinal - Foco de tumor se estendendo à parede torácica (solitário e ressecável) - Envolvimento não transmural do pericárdio

Continua

T4	Tumor envolvendo qualquer uma das superfícies pleurais ipsilaterais (parietal, mediastinal, diafragmática e visceral) e pelo menos um dos seguintes achados: - Massas multifocais na parede torácica - Extensão difusa para a parede torácica com ou sem envolvimento de costela - Extensão transdiafragmática do tumor para o peritônio - Extensão direta do tumor para órgão(s) mediatinal(is) - Extensão direta para a pleura contralateral, ou coluna ou superfície interna do pericárdio (com ou sem derrame pericárdico), tumor envolvendo o miocárdio
Linfonodos regionais (N)	
Nx	Linfonodos regionais não acessados
N0	Linfonodos regionais sem metástases
N1	Metástases para linfonodos ipsilaterais broncopulmonares, hilares ou mediastinais
N2	Linfonodos mediastinais contralaterais, ou linfonodos supraclaviculares ipsilaterais ou contralaterais
Metástase à distância (M)	
M0	Sem metástase à distância
M1	Presença de metástases à distância

Estádio	T	N	M
IA	T1	N0	M0
IB	T2, T3	N0	M0
II	T1, T2	N1	M0
IIIA	T3	N1	M0
IIIB	T1, T2, T3	N2	M0
	T4	N0, N1, N2	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

5 – PROGNÓSTICO

Como já citado, o MP apresenta uma baixa sobrevida e um prognóstico limitado. Alguns fatores independentes estão associados a pior sobrevida, tais como: idade avançada, subtipo sarcomatoide e localização não pleural[28]. As mutações germinativas estão relacionadas a um melhor prognóstico e são comumente encontradas em pacientes mais jovens, sendo a maioria sem exposição prévia ao asbesto[29]. Um escore prognóstico que avalia volume tumoral, histologia, proteína C reativa e resposta ao tratamento quimioterápico prévio foi criado e validado, a fim de melhor identificar os indivíduos que se beneficiam do tratamento multimodal estabelecido[30]. Estudo da IALSC com 2.141 pacientes mostrou que as variáveis relativas ao estadiamento, histologia, sexo, idade e tipo de procedimento podem não só selecionar o paciente que terá o melhor desfecho com a cirurgia citorredutora, mas também identificar aquele que se beneficiaria ou não de tratamento adjuvante[31].

6 – TRATAMENTO

O tratamento do mesotelioma pleural em estádios mais precoces (I a IIIA) pode envolver cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Pacientes com doença irressecável ou metastática com boa performance clínica (ECOG 0-2) devem ser submetidos a tratamento sistêmico com imunoterapia ou quimioterapia, e aqueles com comprometimento funcional importante (ECOG 3-4) devem ser manejados com suporte paliativo exclusivo.

A discussão acerca do melhor tratamento a ser ofertado ao paciente com mesotelioma deve abranger uma equipe multidisciplinar composta por oncologistas clínicos, radio-oncologistas, cirurgiões torácicos, radiologistas, pneumologistas, entre outros.

Cirurgia

Pacientes com o diagnóstico de MP em estádios mais precoces (I a IIIA) e com condições clínicas que permitam devem ser considerados para abordagem cirúrgica, a ser realizada por equipe experiente[32]. O objetivo da cirurgia é a citorredução macroscópica completa do tumor, com remoção de toda lesão visível ou palpável (cirurgia R0 ou R1)[33].

As técnicas cirúrgicas a serem considerados são: 1) pleurectomia/decorticação (P/D), definida como a remoção completa das pleuras visceral e parietal e de todo o tumor grosseiro, com ou sem ressecção do pericárdio e/ou diafragma, com reconstrução. O termo P/D extendida é usado quando o diafragma ou pericárdio precisam ser ressecados; ou 2) pneumectomia extrapleural (PEP), definida como a ressecção em bloco das pleuras visceral e parietal, do pulmão e diafragma ipsilaterais e, frequentemente, do pericárdio. Em casos de não envolvimento do diafragma ou pericárdio, essas estruturas podem ser mantidas intactas[34].

A escolha do melhor método para abordagem cirúrgica é controversa na literatura. Ambas as estratégias de tratamento cirúrgico dependem de equipes e centros experientes e só devem ser realizadas em pacientes com possibilidade de citorredução macroscópica completa.

A PEP é associada a uma maior morbimortalidade perioperatória[35], podendo ser prejudicial aos pacientes num contexto de terapia trimodal[36]. Defensores da PEP acreditam que essa técnica frequentemente permite uma remoção mais completa do tumor grosseiro e facilita a administração da radioterapia hemitorácica em alta dose em período pós-operatório, e pode ser necessária para que seja alcançada uma ressecção macroscópica completa nos tumores estádios II ou IIIA. Por outro lado, defensores da P/D acreditam que essa técnica promove uma citorredução adequada, especialmente para tumores em estádios mais precoces, e é associada a uma menor mobi-mortalidade do que a PEP, preservando melhor a função pulmonar dos pacientes[37]. Na doença em estádio

inicial e com histologia favorável (epitelioide), a P/D pode ser mais segura do que a PEP. A escolha da cirurgia mais adequada deve levar em consideração o tipo histológico, o padrão de distribuição da doença, a reserva pulmonar do paciente e a disponibilidade de terapias multimodais[38].

A escolha do candidato ideal para cirurgia e a experiência do centro ganharam ainda mais importância após apresentação recente do estudo MARS2. Esse foi o primeiro estudo de fase III randomizado em pacientes com mesotelioma ressecável comparando P/D mais quimioterapia *versus* quimioterapia isolada. Os resultados do estudo revelaram uma taxa maior de eventos adversos e piores resultados de sobrevida global nos primeiros 42 meses no braço da cirurgia. Esses dados levam ao questionamento de que, mesmo em pacientes com doença potencialmente ressecável, a cirurgia pode não ser a melhor opção e o tratamento sistêmico exclusivo pode ser favorecido[39].

Na doença com envolvimento N2, o prognóstico é significativamente reduzido, e a abordagem cirúrgica deve ser considerada apenas no contexto de ensaios clínicos, após tratamento de indução e em centros com expertise no tratamento do mesotelioma pleural. Para os pacientes com tumores que não são passíveis de ressecção macroscópica completa, a cirurgia pode ser considerada com intuito paliativo, como para melhorar a relação ventilação/perfusão ou atuar no controle sintomático de derrame pleural[37]. Especificamente para o controle sintomático do derrame pleural, a pleurodese com talcagem parece ser uma opção associada a menores taxas de complicação e menor tempo de hospitalização[40].

Após a cirurgia, os pacientes devem ser referenciados para tratamento adjuvante, que pode incluir quimioterapia e/ou radioterapia, a depender da terapia pré-operatória realizada e da análise anatomopatológica da peça cirúrgica.

Radioterapia

No mesotelioma pleural, a radioterapia pode compor um dos braços do tratamento multimodal, entretanto, radioterapia isolada como tratamento definitivo não é indicada[41].

Na ausência de ressecção cirúrgica ou na ressecção parcial do tumor, o emprego de radioterapia em alta dose a todo hemitórax, em um cenário de pulmão preservado, não mostrou benefício em sobrevida e apresentou toxicidade significativa[42]. Radioterapia adjuvante após P/D não mostrou benefício claro, e o melhor cenário para considerar esse tratamento é após PEP[41], porque a doença residual não pode ser erradicada com radioterapia externa com ou sem braquiterapia, e a cirurgia mais extensa seguida de radioterapia externa pode ser necessária para se traduzir em benefícios clínicos[43]. Por sua vez, mais recentemente, foram apresentados dados do estudo IMPRINT de fase II, que avaliou a segurança da radioterapia imunomodulada (IMRT) em pacientes com doença localmente avançada que haviam sido submetidos à quimioterapia neoadjuvante com

platina e pemetrexede e cirurgia por P/D com preservação de ambos os pulmões. Foi demonstrada que a IMRT é segura nesse cenário e com taxas aceitáveis de resposta parcial (28,9%), podendo ser considerada em centros com experiência nesse tratamento[44]. Além da melhor eficácia da IMRT pós-cirurgia poupadora de pulmão em relação a técnicas convencionais de radioterapia (mediana de sobrevida global 20,2 *versus* 12,3 meses, p = 0,001), essa técnica também foi associada a menor toxicidade quando associada ao tratamento trimodal[45].

A radioterapia adjuvante pós-PEP é capaz de entregar doses maiores em comparação à pós-pleurectomia, usando tanto técnica convencional por fótons/elétrons quanto IMRT, e traz incremento nas taxas de controle local da doença. Deve-se atentar para limitação de dose em estruturas adjacentes, como coração e fígado[42]. Os pacientes a serem submetidos à radioterapia adjuvante após PEP devem apresentar-se com boa performance clínica, bem como com funções orgânicas adequadas e sem doença disseminada em abdômen, tórax contralateral ou em outros sítios. A redução da recorrência local e linfonodal após técnicas convencionais de radioterapia nesse cenário é de aproximadamente 40% e, apesar da técnica IMRT ser capaz de otimizar a entrega da dose adequada no alvo terapêutico, poupando estruturas adjacentes, deve-se atentar para a mais frequente ocorrência de pneumonite actínica fatal com essa técnica[46]. As radioterapias mais modernas, como IMRT ou tomografia helicoidal, também foram associadas a melhor controle locorregional do mesotelioma pleural submetidos à PEP[47].

Quando a radioterapia adjuvante é ofertada, o padrão é que seja realizada em doses mais altas. A radioterapia hemitorácica em baixas doses (mediana de 31Gy) falhou em promover benefício no controle local após PEP. Por sua vez, uma dose de 54Gy fornecida a um hemitórax inteiro, incisão da toracotomia e sítios de drenagem torácica foi bem tolerada[48].

No cenário após pneumectomia extrapleural com ressecção macroscópica completa, para os pacientes submetidos à quimioterapia neoadjuvante com cisplatina e pemetrexede, estudo de fase II demonstrou que a radioterapia hemitorácica de alta dose não trouxe benefício em sobrevida livre de recorrência lcorregional nos pacientes que seguiram com radioterapia adjuvante em relação àqueles submetidos apenas à quimioterapia seguida de PEP[49].

Radioterapia pré-cirurgia também foi avaliada. Estudo de fases I/II, com pacientes com doença T1-3N0M0 clinicamente ressecáveis e virgens de tratamento, realizou IMRT seguida de PEP uma semana após término da irradiação. Os pacientes com doença ypN2 na peça cirúrgica recebiam quimioterapia adjuvante. Houve benefício desse esquema de tratamento para tumores do subtipo epitelial, com sobrevida em três anos de 84% nesse grupo. Entretanto, 13 dos 25 pacientes do estudo evoluíram com complicações cirúrgicas de grau ≥ 3, com uma morte decorrente de toxicidade do tratamento[50].

Após procedimento diagnóstico por biópsia via toracocentese ou por biópsia pleural fechada/aberta, metástases no sítio da biópsia ocorrem em até cerca de 20% dos pacientes. Estudos sugeriam irradiação profilática após drenagem ou toracoscopia, para prevenção dessas metástases subcutâneas. Porém, após mais investigações, essa estratégica não mostrou benefício do uso da radioterapia profilática nesse sentido, não sendo rotineiramente indicada[51].

No contexto de tratamento paliativo, a radioterapia tem papel importante no alívio de sintomas associados ao mesotelioma, com eficácia de até 50% a 70%, podendo ser usada, por exemplo, no controle da dor torácica, dispneia, obstrução esofágica e síndrome de veia cava superior. A radioterapia paliativa também pode ser usada para controle de metástases à distância, como ósseas ou cerebrais. Doses totais de 20Gy a 40Gy parecem ser eficazes no controle da dor torácica[41].

7 – TRATAMENTO SISTÊMICO NA DOENÇA LOCALIZADA (ESTÁDIOS I – IIIA RESSECÁVEIS)

O tratamento sistêmico com quimioterapia faz parte da abordagem multimodal do MP ressecável, tanto no contexto adjuvante quanto no neoadjuvante[51]. A maioria dos pacientes submetidos à cirurgia por MP terá ressecções incompletas, reforçando o papel do tratamento multimodal.

Em pacientes com boas condições clínicas e MP estádio I, é preconizada a ressecção cirúrgica seguida de tratamento adjuvante com quimioterapia por quatro ciclos. Não há esquema de eleição nesse cenário, entretanto, baseando-se nos dados da doença metastática, cisplatina associada a pemetrexede por quatro ciclos é o esquema atualmente mais utilizado.

Em pacientes jovens, com boas condições clínicas, com diagnóstico de MP estádios II ou III, considerados por cirurgião experiente marginais para ressecção, está recomendada quimioterapia neoadjuvante. Nesse cenário, cisplatina mais pemetrexede é o esquema mais utilizado nos ensaios clínicos.

A combinação de quimiorradioterapia adjuvante pode ser complexa em decorrência das toxicidades associadas, principalmente após pneumectomia extrapleural (PEP). Em uma série de 183 pacientes que realizaram PEP seguido de quimioterapia mais radioterapia (com esquemas variados), a taxa de sobrevida em dois anos foi de 38% e, em cinco anos, de 15%, e a mediana de sobrevida global foi de 19 meses. Na mesma série, melhor prognóstico foi observado em pacientes com histologia epitelioide, margens da ressecção negativas e sem linfonodos extrapleurais comprometidos, com uma sobrevida em cinco anos de 46%[17,52].

Com relação ao esquema de quimioterapia na adjuvância ou na neoadjuvância, devido ao perfil de melhor tolerabilidade, a carboplatina pode substituir a cisplatina em pacientes mais idosos, com baixo *performance*

status, com comorbidades limitantes, ou em pacientes que apresentam toxicidade à cisplatina[53].

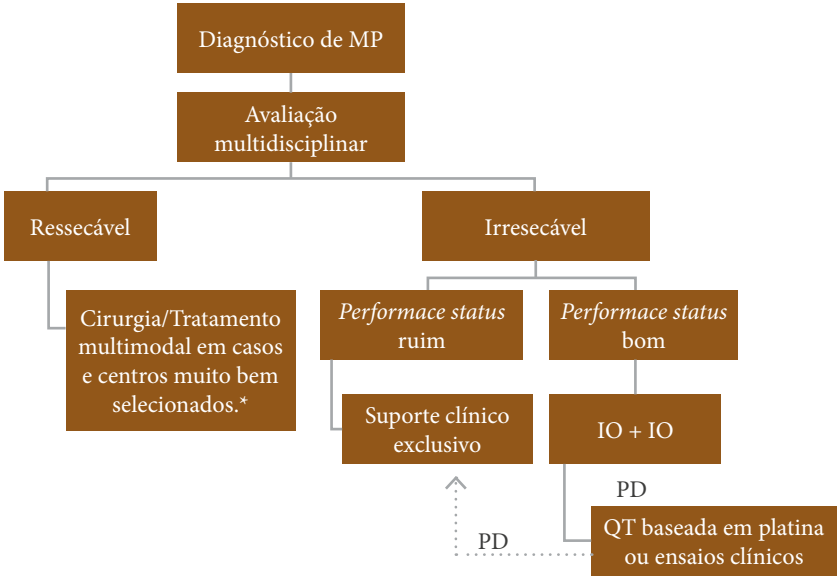
A imunoterapia também está sendo investigada no cenário da doença inicial. Alguns estudos randomizados de fase III estão em andamento, avaliando o papel da imunoterapia no cenário adjuvante e neoadjuvante.

8 – TRATAMENTO SISTÊMICO PALIATIVO (DOENÇA INOPERÁVEL, ESTÁDIOS IIIB OU IV)

Pacientes com doença avançada e com *performance status* comprometido (ECOG 3-4) devem receber terapia de suporte paliativo exclusivo, com adequado manejo sintomático.

Opções de tratamento sistêmico com finalidade paliativa para os pacientes com doença avançada inoperável ou metastática, que preservam boa funcionalidade (ECOG 0 a 2), envolvem esquemas com imunoterapia ou quimioterapia (figura 1).

Figura 1. Algoritmo de tratamento



MP: mesotelioma pleural. IO: imunoterapia. PD: progressão de doença.

*Nos casos em que não se optar por ressecção, seguir o algoritmo de doença irressecável.

Imunoterapia

O uso de agentes anti-PD-1 e anti-CTLA-4 em combinação é atualmente o tratamento preferencial de primeira linha no mesotelioma pleural irressecável para pacientes com boa performance clínica, tanto para tumores de histologia epitelioide quanto para os não epitelioides. O estudo de fase III CheckMate 743 randomizou 605 pacientes para receberem nivolumabe 3mg/kg intravenoso (IV) a cada duas semanas com ipilimumabe 1mg/kg IV a cada seis semanas por até dois anos, ou quimioterapia baseada em platina (cisplatina 75mg/m^2 ou carboplatina AUC 5 com pemetrexede 500mg/m^2 IV a cada três semanas por até seis ciclos). Esse estudo mostrou que o braço de pacientes que receberam nivolumabe com ipilimumabe apresentou uma maior sobrevida global mediana quando comparado ao braço da quimioterapia (18,1 *versus* 14,1 meses; HR = 0,74; IC de 96,6%: 0,60-0,91; p = 0,0020), com perfil de toxicidade aceitável. A sobrevida em dois anos dos pacientes do estudo foi de 41% no braço da imunoterapia *versus* 27% no braço da quimioterapia[54].

Apesar do benefício da combinação de imunoterápicos em SG, desfecho primário do estudo CheckMate 743, não houve diferença na SLP mediana (6,8 meses no braço experimental *versus* 7,2 meses para quimioterapia: RR 1,00; IC 95%: 0,82-1,21) ou taxa de resposta (40% *versus* 43%, respectivamente). Porém a duração mediana de resposta foi maior no grupo tratado com imunoterapia: 11 meses *versus* 6,7 meses para o grupo tratado com quimioterapia[54].

Quando estratificado pela histologia, o ganho em SG obtido com a combinação da imunoterapia foi estatisticamente significativo para a doença não epitelioide, com SG mediana de 18,1 meses *versus* 8,8 meses para o grupo tratado com quimioterapia (HR 0,46; IC 95%: 0,31 a 0,68). Destaca-se que a SG também teve tendência de melhora com a imunoterapia, porém com magnitude de ganho menor do que o observado na histologia sarcomatoide (HR 0,86; IC 95%: 0,69-1,08)[54].

Também em análise estratificada, o ganho de SG mostrou-se superior para os pacientes com PD-L1 ≥1% (RR 0,69; IC 95%: 0,55- 0,87), ressaltando-se que PD-L1 positivo foi identificado em 30% dos pacientes com histologia não epitelioide e em 15% dos pacientes com histologia não epitelioide. Reforça-se que estes achados decorrem de análise estratificada e, portanto, a combinação de ipilimumabe e nivolumabe está indicada para quaisquer histologias e independentemente dos níveis de PD-L1[54]. Porém estes dados devem ser considerados para estudos futuros e sugerem que grupos selecionados de pacientes possam obter maior benefício do tratamento.

Quimioterapia com antiangiogênico

Esquema de quimioterapia com cisplatina associada a pemetrexede e ao antiangiogênico bevacizumabe é o esquema preferencial para os pacientes com mesotelioma pleural que progrediram à primeira linha com imunoterapia.

A base dessa opção é o estudo de fase III MAPS, que randomizou 448 pacientes com mesotelioma irressecável virgens de tratamento e sem metástases em sistema nervoso central para receberem pemetrexede 500mg/m^2 IV com cisplatina 75mg/m^2 IV, com ou sem bevacizumabe 15mg/kg, a cada 21 dias por até seis ciclos, seguida de bevacizumabe 15mg/kg, a cada 21 dias de manutenção. O braço de pacientes que recebeu tratamento com as três drogas apresentou sobrevida global mais longa do que aqueles tratados sem adição do anti-angiogênico (mediana de 18,8 meses *versus* 16,1 meses; HR = 0,77; IC de 95%, 0-62-0,95, p = 0,0167), às custas de maior toxicidade, porém manejável[55].

Quimioterapia

O esquema de quimioterapia preferencial no tratamento de mesotelioma é a combinação de cisplatina com pemetrexede, que se mostrou superior ao uso de cisplatina isolada em estudo de fase III, com ganho em sobrevida global (mediana de 12,1 meses no braço da cisplatina com pemetrexede *versus* 9,3 meses no braço da cisplatina isolada, HR 0,77; p = 0,020), bem como ganho em taxa de resposta (41,3% *versus* 16,7%, p < 0,0001)[56]. A opção por carboplatina e pemetrexede também é possível a partir do estudo de fase II demonstrando taxa de resposta de 29% e sobrevida mediana de 14 meses[56]. Os resultados do programa de acesso expandido de pemetrexede em combinação com cisplatina ou com carboplatina gerou dados de taxa de resposta de 26,3% para o braço de cisplatina com pemetrexede e 21,7% para o braço de carboplatina com pemetrexede. A sobrevida em um ano foi similar entre os braços (63,1% *versus* 64%)[57].

Em estudo de fase II randomizado, a quimioterapia de manutenção com pemetrexede foi comparada à observação em pacientes que receberam quatro a seis ciclos de platina e pemetrexede sem progressão. Não foram observadas difrenças em SLP ou SG, sendo essa estratégia, portanto, não recomendada.

Além do pemetrexede combinado à platina, o raltitrexede (droga antimetabólita inibidora da timidilato sintase) também pode ser usado combinado à cisplatina. Estudo de fase III comparando esse esquema de tratamento à cisplatina isolada mostrou melhor sobrevida global para o braço com raltitrexede[58]. Estudo comparativo encontrou desfechos semelhantes entre as combinações de cisplatina com pemetrexede ou raltitrexede[59].

Agentes também ativos no mesotelioma pleural maligno são: vinorelbine isolado[60], *doublets* de cisplatina com vinorelbine[61], com gencitabina[62,63], com irinotecano[64], com doxorrubicina[65] ou com doxorrubicina lipossomal peguilada[66], carboplatina com gencitabina[67], pemetrexede com gencitabina[68], raltitrexede seguido de oxaliplatina[69].

Linhas subsequentes de tratamento paliativo

A imunoterapia também pode ser usada em linhas subsequentes de tratamento para aqueles pacientes que não fizeram uso dos inibidores de *checkpoint* imunes em primeira linha. O estudo de fase II MAPS2 observou 125 pacientes cuja doença progrediu após tratamentos prévios de primeira ou segunda linha com quimioterapia baseada em platina e pemetrexede. Esses pacientes foram alocados para receber nivolumabe 3mg/kg IV a cada duas semanas, ou nivolumabe 3mg/kg IV a cada duas semanas com ipilimumabe 1mg/kg IV a cada seis semanas, até progressão de doença ou toxicidade inaceitável. No estudo, a taxa de controle da doença em 12 semanas foi de 40% no braço que recebeu nivolumabe isolado e de 52% no braço da combinação. A sobrevida global mediana foi de 11,9 meses no braço nivolumabe isolado e de 15,9 meses no braço do nivolumabe com ipilimumabe[70].

O estudo de fase III PROMISE-meso randomizou 144 pacientes com progressão de doença após quimioterapia baseada em platina. Os pacientes receberam pembrolizumabe 200mg IV a cada três semanas ou quimioterapia de agente único (gencitabina ou vinorelbina). Não houve diferença estatística em sobrevida livre de progressão (mediana de 2,5 meses no braço da imunoterapia *versus* 3,4 meses no braço quimioterapia, HR = 1,06; IC de 95%: 0,73-1,53; p = 0,76), nem em sobrevida global (HR = 1,12; IC de 95%: 0,74-1,69; p = 0,59). Apesar disso, houve diferença em taxa de resposta objetiva, que foi de 22% no braço submetido a tratamento com pembrolizumabe e de 6% no braço da quimioterapia (p = 0,004)[71]. Estudo fase IIb que avaliou o uso de tremelimumabe (um agente anti-CTLA-4), em segunda ou terceira linha paliativa no mesotelioma avançado, não demonstrou benefício em aumento de sobrevida global em relação ao placebo[72].

O estudo de fase II RAMES comparou o uso de gencitabina associada a ramucirumabe ao uso de gencitabina isolada, em 164 pacientes previamente tratados com regimes de platina e pemetrexede. O uso da gencitabina em associação ao anti-angiogênico prolongou a sobrevida global mediana dos pacientes desse braço (13,8 meses *versus* 7,5 meses, HR = 0,71; IC de 70%: 0,59-0,85; p = 0,057)[73].

Nas linhas subsequentes, os pacientes também podem se beneficiar de tratamento com cisplatina associado a pemetrexede ou pemetrexede isolado[74,75]. Pacientes previamente tratados com platina e pemetrexede em primeira linha podem ser considerados para reexposição a pemetrexede caso o tempo até progressão tenha sido igual ou superior a 12 meses[76,77], bem como podem se beneficiar do uso de esquemas de tratamento com gencitabina[78] e vinorelbina[79,80].

REFERÊNCIAS

1. Rodriguez Panadero F. Diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. Arch Bronconeumol. 2015;51(4):177-84.

2. Berzenji L, Van Schil P. Multimodality treatment of malignant pleural mesothelioma. F1000Res. 2018 Oct 22;7:F1000 Faculty Rev-1681.

3. American Cancer Society. Special Section: Rare Cancers in Adults. Cancer Facts & Figures [Internet]. Acessado em: 2021 jan 12. Disponível em: < https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer--facts-figures-2017.html>.

4. Musk AW, Olsen N, Alfonso H et al. Predicting survival in malignant mesothelioma. Eur Respir J. 2011;38(6):1420-4.

5. Linton A, Pavlakis N, O'Connell R et al. Factors associated with survival in a large series of patients with malignant pleural mesothelioma in New South Wales. Br J Cancer. 2014;111(9):1860-9.

6. Jacek M. Mazurek GS, John M et al. Malignant Mesothelioma mortality: United States, 1999-2015. Weekly. 2017;66(8):214-8.

7. Bibby AC, Tsim S, Kanellakis N et al. Malignant pleural mesothelioma: an update on investigation, diagnosis and treatment. Eur Respir Rev. 2016;25(142):472-86.

8. Carbone M, Kanodia S, Chao A et al. Consensus Report of the 2015 Weinman International Conference on Mesothelioma. J Thorac Oncol. 2016;11(8):1246-62.

9. Chang ET, Lau EC, Mowat FS et al. Therapeutic radiation for lymphoma and risk of second primary malignant mesothelioma. Cancer Causes Control. 2017;28(9):971-9.

10. Goodman JE, Nascarella MA, Valberg PA. Ionizing radiation: a risk factor for mesothelioma. Cancer Causes Control. 2009;20(8):1237-54.

11. Mossman BT, Lippmann M, Hesterberg TW et al. Pulmonary endpoints (lung carcinomas and asbestosis) following inhalation exposure to asbestos. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2011;14(1-4):76-121.

12. Walpole S, Pritchard AL, Cebulla CM et al. Comprehensive study of the clinical phenotype of germline BAP1 variant-carrying families worldwide. J Natl Cancer Inst. 2018;110(12):1328-41.

13. Van Gosen BS, Blitz TA, Plumlee GS et al. Geologic occurrences of erionite in the United States: an emerging national public health concern for respiratory disease. Environ Geochem Health. 2013;35(4):419-30.

14. Abdel-Rahman O. Global trends in mortality from malignant mesothelioma: Analysis of WHO mortality database (1994-2013). Clin Respir J. 2018;12(6):2090-100.

15. Algranti E, Saito CA, Carneiro AP et al. The next mesothelioma wave: mortality trends and forecast to 2030 in Brazil. Cancer Epidemiol. 2015;39(5):687-92.

16. Tsao AS, Wistuba I, Roth JA et al. Malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2009;27(12):2081-90.

17. Patz EF Jr., Shaffer K, Piwnica-Worms DR et al. Malignant pleural mesothelioma: value of CT and MR imaging in predicting resectability. AJR Am J Roentgenol. 1992;159(5):961-6.

18. Reyes KG, Mason DP, Murthy SC et al. Open window thoracostomy: modern update of an ancient operation. Thorac Cardiovasc Surg. 2010;58(4):220-4.

19. Fasola G, Belvedere O, Aita M et al. Low-dose computed tomography screening for lung cancer and pleural mesothelioma in an asbestos-exposed population: baseline results of a prospective, nonrandomized feasibility trial--an Alpe-adria Thoracic Oncology Multidisciplinary Group Study (ATOM 002). Oncologist. 2007;12(10):1215-24.

20. Dacic S. Pleural mesothelioma classification-update and challenges. Mod Pathol. 2022;35(suppl.1):51-6.

21. Sauter JL, Dacic S, Galateau-Salle F et al. The 2021 WHO classification of tumors of the pleura: advances since the 2015 classification. J Thorac Oncol. 2022;17(5):608-22.

22. Baas P, Fennell D, Kerr KM et al. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26(Suppl 5):v31-9.

23. Wald O, Groth SS, Burt BM et al. Role of thoracoscopy, mediastinoscopy and laparoscopy in the diagnosis and staging of malignant pleural mesothelioma. J Vis Surg. 2016;2:129.

24. Churg A, Nabeshima K, Ali G et al. Highlights of the 14th international mesothelioma interest group meeting: Pathologic separation of benign from malignant mesothelial proliferations and histologic/molecular analysis of malignant mesothelioma subtypes. Lung Cancer. 2018;124:95-101.

25. Kato S, Tomson BN, Buys TP et al. Genomic Landscape of malignant mesotheliomas. Mol Cancer Ther. 2016;15(10):2498-507.

26. Bueno R, Stawiski EW, Goldstein LD et al. Comprehensive genomic analysis of malignant pleural mesothelioma identifies recurrent mutations, gene fusions and splicing alterations. Nat Genet. 2016;48(4):407-16.

27. Amin MB, Greene FL, Edge SB et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017;67(2):93-9.

28. Van der Bij S, Koffijberg H, Burgers JA et al. Prognosis and prognostic factors of patients with mesothelioma: a population-based study. Br J Cancer. 2012;107(1):161-4.

29. Pastorino S, Yoshikawa Y, Pass HI et al. A Subset of mesotheliomas with improved survival occurring in carriers of BAP1 and Other germline mutations. J Clin Oncol. 2018:JCO2018790352.

30. Opitz I, Friess M, Kestenholz P et al. A new prognostic score supporting treatment allocation for multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: a review of 12 years' experience. J Thorac Oncol. 2015;10(11):1634-41.

31. Pass HI, Giroux D, Kennedy C et al. Supplementary prognostic variables for pleural mesothelioma: a report from the IASLC staging committee. J Thorac Oncol. 2014;9(6):856-64.

32. Kaufman AJ, Flores RM. Surgical treatment of malignant pleural mesothelioma. Curr Treat Options Oncol. 2011;12(2):201-16.

33. Bolukbas S, Eberlein M, Fisseler-Eckhoff A et al. Radical pleurectomy and chemoradiation for malignant pleural mesothelioma: the outcome of incomplete resections. Lung Cancer. 2013;81(2):241-6.

34. Rice D, Rusch V, Pass H et al. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the international association for the study of lung cancer international staging committee and the international mesothelioma interest group. J Thorac Oncol. 2011;6(8):1304-12.

35. Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Bueno R et al. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004;128(1):138-46.

36. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. Lancet Oncol. 2011;12(8):763-72.

37. Flores RM, Riedel E, Donington JS et al. Frequency of use and predictors of cancer-directed surgery in the management of malignant pleural mesothelioma in a community-based (Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER]) population. J Thorac Oncol. 2010;5(10):1649-54.

38. Flores RM, Pass HI, Seshan VE et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;135(3):620-6, 6 e1-3.

39. Lim E, Waller D, Lau K et al. MARS2: a multicentre randomized trial comparing (extended) pleurectomy decortication versus no radical surgery for mesothelioma. J Thoracic Oncol. 2023;18(11):S36.

40. Rintoul RC, Ritchie AJ, Edwards JG et al. Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial. Lancet. 2014;384(9948):1118-27.

41. Baldini EH. Radiation therapy options for malignant pleural mesothelioma. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2009;21(2):159-63.

42. Baldini EH. External beam radiation therapy for the treatment of pleural mesothelioma. Thorac Surg Clin. 2004;14(4):543-8.

43. Gupta V, Mychalczak B, Krug L et al. Hemithoracic radiation therapy after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63(4):1045-52.

44. Rimner A, Zauderer MG, Gomez DR et al. Phase II study of hemithoracic intensity-modulated pleural radiation therapy (IMPRINT) as part of lung-sparing multimodality therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2016;34(23):2761-8.

45. Shaikh F, Zauderer MG, von Reibnitz D et al. Improved Outcomes with modern lung-sparing trimodality therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. J Thorac Oncol. 2017;12(6):993-1000.

46. Gupta V, Krug LM, Laser B et al. Patterns of local and nodal failure in malignant pleural mesothelioma after extrapleural pneumonectomy and photon-electron radiotherapy. J Thorac Oncol. 2009;4(6):746-50.

47. Tonoli S, Vitali P, Scotti V et al. Adjuvant radiotherapy after extrapleural pneumonectomy for mesothelioma. Prospective analysis of a multi-institutional series. Radiother Oncol. 2011;101(2):311-5.

48. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. J Thorac Cardiovasc Surg. 2001;122(4):788-95.

49. Stahel RA, Riesterer O, Xyrafas A et al. Neoadjuvant chemotherapy and extrapleural pneumonectomy of malignant pleural mesothelioma with or without hemithoracic radiotherapy (SAKK 17/04): a randomised, international, multicentre phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015;16(16):1651-8.

50. Cho BC, Feld R, Leighl N et al. A feasibility study evaluating Surgery for Mesothelioma After Radiation Therapy: the "SMART" approach for resectable malignant pleural mesothelioma. J Thorac Oncol. 2014;9(3):397-402.

51. Blomberg C, Nilsson J, Holgersson G et al. Randomized Trials of systemic medically-treated malignant mesothelioma: a systematic review. Anticancer Res. 2015;35(5):2493-501.

52. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999;117(1):54-63.

53. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemonaive patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. J Thorac Oncol. 2008;3(7):756-63.

54. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021;397(10272):375-86.

55. Zalcman G, Mazieres J, Margery J et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2016;387(10026):1405-14.

56. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2003;21(14):2636-44.

57. Katirtzoglou N, Gkiozos I, Makrilia N et al. Carboplatin plus pemetrexed as first-line treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a phase II study. Clin Lung Cancer. 2010;11(1):30-5.

58. Van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. J Clin Oncol. 2005;23(28):6881-9.

59. Woods B, Paracha N, Scott DA et al. Raltitrexed plus cisplatin is cost-effective compared with pemetrexed plus cisplatin in patients with malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer. 2012;75(2):261-7.

60. Steele JP, Shamash J, Evans MT et al. Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2000;18(23):3912-7.

61. Sorensen JB, Frank H, Palshof T. Cisplatin and vinorelbine first-line chemotherapy in non-resectable malignant pleural mesothelioma. Br J Cancer. 2008;99(1):44-50.

62. Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW et al. Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study. J Clin Oncol. 1999;17(1):25-30.

63. Utkan G, Buyukcelik A, Yalcin B et al. Divided dose of cisplatin combined with gemcitabine in malignant mesothelioma. Lung Cancer. 2006;53(3):367-74.

64. Nakano T, Chahinian AP, Shinjo M et al. Cisplatin in combination with irinotecan in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a pilot phase II clinical trial and pharmacokinetic profile. Cancer. 1999;85(11):2375-84.

65. Ardizzoni A, Rosso R, Salvati F et al. Activity of doxorubicin and cisplatin combination chemotherapy in patients with diffuse malignant pleural mesothelioma. An Italian Lung Cancer Task Force (FONICAP) Phase II study. Cancer. 1991;67(12):2984-7.

66. Arrieta O, Medina LA, Estrada-Lobato E et al. First-line chemotherapy with liposomal doxorubicin plus cisplatin for patients with advanced malignant pleural mesothelioma: phase II trial. Br J Cancer. 2012;106(6):1027-32.

67. Favaretto AG, Aversa SM, Paccagnella A et al. Gemcitabine combined with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma: a multicentric phase II study. Cancer. 2003;97(11):2791-7.

68. Janne PA, Simon GR, Langer CJ et al. Phase II trial of pemetrexed and gemcitabine in chemotherapy-naive malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2008;26(9):1465-71.

69. Fizazi K, Doubre H, Le Chevalier T et al. Combination of raltitrexed and oxaliplatin is an active regimen in malignant mesothelioma: results of a phase II study. J Clin Oncol. 2003;21(2):349-54.

70. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2019;20(2):239-53.

71. Popat S, Curioni-Fontecedro A, Dafni U et al. A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus single-agent chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma: the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9-15) PROMISE-meso trial. Ann Oncol. 2020;31(12):1734-45.

72. Maio M, Scherpereel A, Calabro L et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. Lancet Oncol. 2017;18(9):1261-73.

73. Maria Pagano GLC, Paolo Andrea Zucali, Giulia Pasello et al. Randomized phase II study on gemcitabine with or without ramucirumab as second-line treatment for advanced malignant pleural mesothelioma (MPM): Results of Italian Rames Study. Journal of Clinical Oncology. 2020;38(15):9004.

74. Janne PA, Wozniak AJ, Belani CP et al. Pemetrexed alone or in combination with cisplatin in previously treated malignant pleural mesothelioma: outcomes from a phase IIIB expanded access program. J Thorac Oncol. 2006;1(6):506-12.

75. Jassem J, Ramlau R, Santoro A et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2008;26(10):1698-704.

76. Ceresoli GL, Zucali PA, De Vincenzo F et al. Retreatment with pemetrexed-based chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer. 2011;72(1):73-7.

77. Zucali PA, Simonelli M, Michetti G et al. Second-line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: results of a retrospective multicenter survey. Lung Cancer. 2012;75(3):360-7.

78. Mutlu H, Gunduz S, Karaca H et al. Second-line gemcitabine-based chemotherapy regimens improve overall 3-year survival rate in patients with malignant pleural mesothelioma: a multicenter retrospective study. Med Oncol. 2014;31(8):74.

79. Zucali PA, Ceresoli GL, Garassino I et al. Gemcitabine and vinorelbine in pemetrexed-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma. Cancer. 2008;112(7):1555-61.

80. Stebbing J, Powles T, McPherson K et al. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer. 2009;63(1):94-7.

Capítulo 3

Carcinoma de pulmão de não pequenas células (CPNPC)

1 – EPIDEMIOLOGIA

1.1 – Introdução

O câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer em todo o mundo[1,2]. O principal fator de risco associado ao desenvolvimento de todos os tipos de câncer de pulmão é o tabagismo, envolvido em 80%-90% dos casos. A epidemiologia do câncer de pulmão, portanto, reflete a epidemiologia do hábito do tabagismo e suas variações de prevalência[1,2].

Contudo, deve-se ressaltar que há outros fatores de risco que podem influenciar na carcinogênese pulmonar[2,3]. Disparidades de incidência e mortalidade do câncer de pulmão nas diversas regiões globais não se relacionam apenas ao tabagismo. Embora condições culturais e socioeconômicas também estejam intimamente associadas à adesão ao tabagismo, áreas com baixo índice de desenvolvimento também são menos alcançadas por tecnologias e políticas de rastreamento, diagnóstico e tratamento. Pacientes provenientes dessas áreas também são mais expostos a riscos ocupacionais e apresentam menores chances de recrutamento para estudos clínicos[4,5].

1.2 – Incidência e mortalidade

No Brasil, são estimados para o triênio 2023-2025 mais de 30 mil novos casos de câncer de pulmão, 18.020 em homens e 14.540 em mulheres. Desconsiderando-se os tumores de pele não melanoma, representa o quarto câncer mais incidente (quarto para mulheres e terceiro para homens). O número de mortes em 2020 foi de aproximadamente 30 mil casos[3]. As taxas de incidência e mortalidade numericamente semelhantes refletem a alta letalidade da doença[6].

Mundialmente, de acordo com a Globocan[7], em 2020 houve mais de 2,2 milhões de novos casos (11% de todos os tipos de câncer) e 1,8 milhões de mortes (18,4% de todas as mortes por câncer)[2].

Em 2020, o câncer de pulmão representou a primeira causa de mortalidade por câncer e o segundo tipo mais incidente (após câncer de mama, porém com diferença pequena – cerca de 50 mil casos)[2]. Lidera as causas em incidência e mortalidade por câncer em homens. Já para as mulheres, apesar de representar a terceira causa em incidência (após câncer de mama e colorretal), é a segunda causa de mortalidade por câncer (após mama)[7].

Tanto a incidência quanto a mortalidade são em média duas vezes maiores para homens do que para mulheres, mas a relação homem-mulher apresenta variações: de 1,2 na América do Norte para 5,6 na África[2]. A incidência e a mortalidade também são maiores (até quatro vezes) em países em desenvolvimento, refletindo a maior prevalência de tabagismo nessas regiões, onde estão concentrados cerca de 80% dos pacientes tabagistas com ≥ 15 anos[8,9].

A relação entre tabagismo e aumento de incidência de câncer de pulmão começou a ser reconhecida por estudos epidemiológicos na década de 1950. Desde então, esforços em reduzir a prevalência do tabagismo têm sido realizados com sucessos variados, o que é refletido por quedas da incidência de câncer de pulmão nos países em que o controle do tabagismo é efetivo. Como a adesão ao tabagismo pelas mulheres historicamente ocorreu após a população masculina e o câncer desenvolve-se após longos períodos de latência, observam-se intervalos de alguns anos entre os picos de incidência (e de queda) para os homens e as mulheres[9-11].

Nos Estados Unidos, a incidência do câncer de pulmão vem caindo nas últimas décadas, secundariamente à diminuição de prevalência do tabagismo. Porém observa-se estabilidade/declínio mais lento da incidência entre mulheres[1,4]. Já na Europa, a incidência de câncer de pulmão em mulheres ainda está em ascensão[4]. Em outras regiões, especialmente no mundo em desenvolvimento, a incidência do câncer de pulmão ainda é ascendente, e o resultado é que, globalmente, a incidência ainda está em elevação, assim como a mortalidade[10].

1.3 – Fatores de risco não modificáveis

Idade

A idade média de diagnóstico do câncer de pulmão é de 70 anos. A tumorigênese se inicia décadas após a exposição inicial aos carcinógenos. O câncer de pulmão também pode ocorrer em idades mais precoces, muitas vezes estando relacionado a mutações moleculares que favorecem o uso de terapias-alvo direcionadas, implicando melhor sobrevida para esses pacientes[12].

Sexo e raça

O fator sexo como risco de câncer de pulmão é conflitante na literatura. Deve-se considerar que outros riscos, como tabagismo e condição socioeconômica, estão intimamente associados às diferenças de sexo e etnia, o que pode confundir os dados observacionais. Globalmente, os homens apresentam o dobro do risco de desenvolver câncer de pulmão em relação às mulheres, principalmente devido ao hábito do tabagismo ser mais prevalente entre eles[11]. Contudo, se as mulheres são mais suscetíveis ao câncer de pulmão de forma inata, isso ainda não é definitivamente esclarecido. Diversos estudos já foram publicados com resultados divergentes[1,13].

A incidência de câncer de pulmão em mulheres não tabagistas é maior do que em homens não tabagistas, especialmente entre os pacientes com mutação no gene EGFR. Mulheres também apresentam maior incidência de mutações nos genes CY1A1 e TP53 e maior risco familiar. Mutações no gene BRAF são mais comuns em mulheres[13]. A influência hormonal é debatida como um dos fatores responsáveis por essas diferenças. Hiperexpressão dos

receptores de estrogênio foi identificada em CPNPC, assim como a observação de efeitos antitumorais de antiestrogênios *in vitro*[11]. Reposição hormonal, contudo, não alterou o risco de câncer de pulmão em meta-análise de 14 estudos[14].

Quanto às diferenças raciais de risco, nos Estados Unidos, afro-americanos apresentam maior incidência de câncer de pulmão em relação a hispânicos e asiáticos. Quando comparados a pacientes caucasianos, pacientes do leste asiático com adenocarcinoma apresentam maior prevalência de mutações EGFR[1].

História familiar

Antecedente familiar aumenta o risco de câncer de pulmão em 1,7, segundo meta-análise europeia. Se o antecedente é de primeiro grau, pode aumentar em até quatro vezes[15]. Estudos de varredura genética identificam variações hereditárias em algumas regiões cromossômicas que conferem susceptibilidade ao câncer de pulmão: *locus* 5p15 (correspondente ao gene da transcriptase reversa da telomerase), 6p21 (envolvido com regulação da proteína-G) e 15q25-26 (relacionado à dependência à nicotina)[1].

1.4 – Fatores de risco modificáveis

Tabagismo

Mais de 80% dos casos de câncer de pulmão no mundo ocidental são atribuídos ao tabagismo. É considerado o fator de risco modificável mais importante, pois, além de seu protagonismo na tumorigênese, sua interrupção representa a ação preventiva reconhecidamente mais eficaz com relação à redução de mortalidade, com significativo impacto em saúde pública[2].

O risco de desenvolvimento de câncer de pulmão para o paciente tabagista é de cinco a dez vezes maior do que para o não tabagista, ocorrendo de forma tempo e intensidade-dependente[16]. A nicotina é o agente aditivo relacionado ao tabagismo, porém a combustão do tabaco pode gerar cerca de 60 substâncias carcinógenas, sendo as principais: hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (PAH) e nitrosaminas[1].

É importante ressaltar que o tabagismo passivo também é fator de risco, seguindo a mesma relação causal de tempo e intensidade de exposição. Fumantes passivos apresentam aumento de 20% a 30% no risco de desenvolvimento do câncer[17]. Cigarros eletrônicos não são recomendados, pois os riscos envolvidos com esses dispositivos não são totalmente conhecidos e, por não serem regulamentados, contêm substâncias aditivas e carcinógenas em qualidade e quantidades desconhecidas. Além disso, são descritos casos de injúria pulmonar aguda relacionados ao seu uso (*E-cigarrette or vaping use-associated lung injury* – Evali)[18].

Tabagismo no Brasil

Desde o final de década de 1980, o Brasil segue o Programa Nacional de Controle do Tabagismo. Em 2019, foi reconhecido, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como um dos países que executam as seis políticas básicas para o controle do tabagismo: monitoramento da utilização; redução da exposição à fumaça do cigarro (Lei Antifumo, que proíbe consumo do tabaco em locais públicos fechados); banimento de propagandas pró-tabaco e ao mesmo tempo obrigatoriedade de avisos quanto aos riscos do tabagismo em embalagens do produto; elevação de taxas de impostos sobre a comercialização do tabaco e elaboração de programas de apoio à cessação do tabagismo. Como resultado, houve redução da prevalência do tabagismo entre 1989 a 2013: de 43% para 19% em homens e de 26% para 11% em mulheres[19].

Asbestos

Exposição ocupacional contribui para cerca de 5%-10% dos casos de câncer de pulmão mundialmente. Entre os agentes ocupacionais, o asbesto é o mais prevalente e mais claramente associado ao risco de diversas doenças pulmonares, incluindo carcinomas broncogênicos e mesotelioma. O efeito oncogênico do asbesto é sinérgico com o do tabagismo, com estudos mostrando risco de desenvolvimento de até 14 vezes relacionado à exposição de ambos os fatores de risco[20].

Radônio, arsênico e poluição

Radônio é um gás natural com propriedades carcinogênicas e produzido pelo decaimento do urânio do solo. A exposição residencial é o segundo fator de risco para câncer de pulmão no mundo ocidental, contribuindo para cerca de 10% dos casos. Até 30% dos casos de câncer de pulmão em não tabagistas se relaciona à exposição a esse gás. Da mesma forma que o asbesto, seu efeito carcinogênico é sinérgico com o tabagismo[21].

O arsênico, metal presente na água do solo, está presente na agricultura e em determinadas atividades industriais[22]. Carcinógenos (especialmente PAH) liberados pela combustão de combustíveis fosseis (carvão, madeira) e materiais particulados contidos na poluição aérea (fumaça de motores a diesel, solventes, metais e poeiras) conferem aumento de risco, sendo mais relevantes em regiões em crescente e desordenada industrialização e onde controles de qualidade não são rigorosa e rotineiramente aplicados[2,23].

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

A DPOC está associada a risco de até 13 vezes de desenvolvimento de câncer de pulmão, provavelmente por propiciar microambiente inflamatório crônico[24].

Outros fatores de risco

Outros fatores associados ao risco de câncer de pulmão são: radiação ionizante prévia, inflamação crônica pulmonar por outras causas que não DPOC, inclusive infecciosas (especialmente virais) e infecção pelo vírus HIV e HPV[1,2]. Consumo de álcool e obesidade já foram relacionados ao aumento leve do risco em análises epidemiológicas[2].

1.5 – Considerações sobre câncer de pulmão em pacientes não tabagistas

Globalmente, até 25% dos casos de câncer de pulmão ocorrem em não tabagistas. Entre estes, mulheres e pacientes de origem asiática apresentam risco relativamente maior. Cerca de 60%-80% das mulheres com câncer de pulmão não são tabagistas[25].

A histologia mais frequente do câncer de pulmão do não tabagista é o adenocarcinoma. Mutações nos genes EGFR, HER2, RET, ROS1 e fusões do ALK são mais frequentes nessa população. Já mutações dos genes TP53, KRAS e STK11 são mais frequentes nos pacientes tabagistas. Entre os pacientes tabagistas, também é mais frequente o achado de alta carga mutacional tumoral (*tumor mutation burden* – TMB)[25,26].

2 – PREVENÇÃO/RASTREAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO

Por sua associação ao risco de todos os subtipos de câncer de pulmão, a maior ação preventiva e certamente a de maior impacto em saúde pública são os programas de cessação de tabagismo. O câncer de pulmão apresenta alta letalidade, e grande parte dos casos é diagnosticada em estádios avançados. A detecção precoce – com possibilidade de tratamento local curativo – sem conferir risco de exposição a procedimentos desnecessários é objetivo de grande interesse e investigação. O rastreamento aliado às medidas de controle de tabagismo tem o potencial de impactar significativamente a redução de mortalidade associada a esse câncer[27].

Os primeiros estudos de rastreamento na década de 1970 avaliaram a eficácia da radiografia de tórax como método de identificação precoce do câncer de pulmão; nenhum deles conseguiu evidenciar papel da radiografia simples em redução de mortalidade[27].

Os primeiros estudos que propuseram comparação de tomografia computadorizada de tórax de baixa dosagem (TCBD) com a radiografia simples começaram em 1990, nos Estados Unidos, Japão e Europa, com achados que sugeriam superioridade da TCBD em identificar tumores precoces, embora sem diferenças em sobrevida[27].

Posteriormente, o estudo NLST (publicado em 2011) e outros estudos randomizados mostraram de forma inequívoca que a TCBD como método de rastreamento reduz a mortalidade por câncer de pulmão. No National Lung Screening (NLST), estudo randomizado, 53.454 pacientes entre 55-74 anos e antecedente de tabagismo (≥ 30 anos/maço) foram randomizados para radiografia simples ou TCBD anual por três anos. Os pacientes ex-tabagistas teriam que ter interrompido o hábito dentro dos dez anos anteriores à randomização. Foram identificados, em seguimento de 5,6 anos, 1.060 casos de câncer de pulmão no grupo TCBD e 941 no grupo radiografia. Praticamente o dobro de casos de câncer em estádio inicial foi encontrado no grupo TCBD em relação ao grupo radiografia simples (40% *versus* 21%). Finalmente, foi observada redução relativa de 20% na mortalidade por câncer de pulmão no grupo que foi rastreado com TCBD. Esse foi o primeiro estudo a demonstrar queda na mortalidade específica por câncer de pulmão associada a um método de rastreamento[28].

Em 2020, foram publicados os resultados do estudo Dutch-Belgian Nederlands-Luvens Longkanker Screenings Onderzoek (NELSON): entre 2000 e 2004 foram recrutados 13.195 homens e 2.594 mulheres (na Bélgica e Holanda) entre 50-75 anos e carga tabágica ≥ 15anos/maço. Os pacientes foram randomizados para TCBC nos anos zero, um, três e 5,5 *versus* seguimento apenas. Maior número de casos de câncer de pulmão foi diagnosticado no grupo submetido ao rastreamento. Cerca de 59% dos casos foram diagnosticados em estádios iniciais, IA ou IB. No grupo controle, apenas 13,5% dos casos foram diagnosticados em fases iniciais. Por outro lado, 9,4% dos casos detectados no rastreamento foram estádio clínico (EC) IV, em comparação com mais de 50% no grupo controle[29].

Finalmente, no seguimento de dez anos, o risco relativo de mortalidade por câncer de pulmão foi 24% e 33% menor em homens e mulheres, respectivamente. A utilização de TCBD com avaliação volumétrica das lesões e considerando o tempo de duplicação aumentou a especificidade do método (98,3% *versus* 73,4%) do método em relação ao estudo NLST, reduzindo a proporção de casos falso-positivos. Vale ressaltar que, no estudo NELSON, a mortalidade específica por câncer foi mais favorável às mulheres em relação aos homens, embora os resultados em dez anos não tenham apresentado diferença estatisticamente significante (Tabela 1)[29,30].

Tabela 1. Principais diferenças entre os estudos NLST e NELSON[28,29]

	NLST	NELSON
População	EUA	Bélgica e Holanda
n	53.454 (59% masc)	5.789 (84% masc)
Metodologia	RX *vs* TCBD anual por 3a	TCBD: 0; 1; 3; 5,5a *vs* seguimento
Idade	55-74a	50-75a
Carga tabágica	≥30 a/m	≥15 a/m
Ex-tabagismo	Até 15a	Até 10a
Casos	5,6 anos: 24 (TCBD) *vs* 6,9% (RX)	10 anos: 5,6 /1000 *vs* 4,9/1000 casos/ano ** volume nódulo (>500mm^3) e doubling time (para lesões <500mm3-1cm): ↓ especificidade
Estadiamento	Inicial: 40 (TCBD) *vs* 21% (RX)	Inicial: 59% (TCBD) *vs* 13,5% Avançado: 9,4% (TCBD) *vs* 50%
↓ Mortalidade relativa câncer-específica	20% (p = 0,004)	26% (p = 0,01) pos hoc: 24% homens; 39% mulheres (NS em 10a)
↓ Mortalidade geral	6,7% (p = 0,02)	

Outros dois estudos randomizados, Multicentric Italian Lung Detection (MILD)[31] e German Lung Cancer Screening Intervention (LUSI)[32], publicados em 2019, apontaram para redução de mortalidade pelo rastreamento com TCBD.

O estudo MILD envolveu 4.099 pacientes entre 49-75 anos com antecedente de ≥ 20 anos/maço (ex-tabagismo foi aceito porém com período máximo de interrupção de 10 dez anos do recrutamento), os quais foram randomizados para: rastreamento anual (1.190), bianual (1.186) e seguimento apenas (1.723) pelo período de seis anos. Após dez anos, os grupos rastreados com TCBD apresentaram redução da mortalidade relacionada ao câncer de pulmão de 39%, assim como diminuição de 20% (embora não estatisticamente significativa) da mortalidade geral, sem diferenças entre os grupos rastreados anual e bianualmente[31].

No estudo LUSI, 2.029 pacientes tabagistas entre 50-69 anos foram rastreados anualmente e 2.023 pacientes apenas acompanhados. O grupo rastreado apresentou redução de 26% no risco relativo de mortalidade associada ao câncer de pulmão após 8,8 anos da randomização[32].

Com base nesses resultados, a maioria das diretrizes das principais sociedades oncológicas recomenda a implantação de programas de rastreamento de câncer de pulmão para pacientes entre 50 e 80 anos com antecedente de tabagismo (≥ 20 anos/maço) vigente ou pregresso (com interrupção no período máximo de 15 anos no momento do rastreamento). Deve-se considerar, contudo, as dificuldades envolvidas e que devem ser adaptadas para cada região: disponibilidade de tomógrafos e habilitação profissional, custos e rede

eficaz de investigação e tratamento das lesões identificadas. Esses esforços devem ser associados e potencializados pela instituição e aprimoramento de programas de cessação do tabagismo[33].

3 – PATOLOGIA

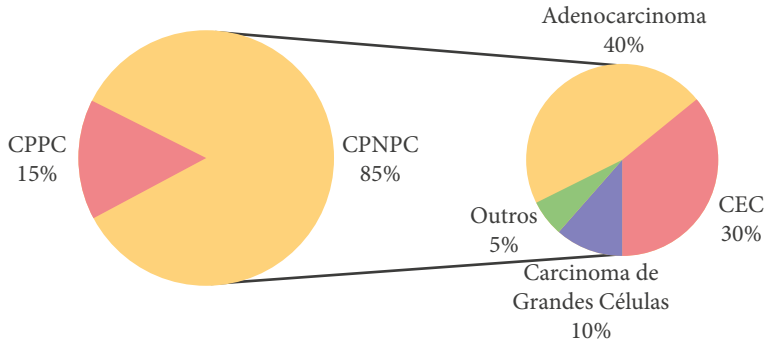
3.1 – Introdução

Significativos avanços têm sido observados no entendimento da biologia do câncer de pulmão nas últimas décadas, especialmente na detecção de mutações moleculares acionáveis e biomarcadoras de resposta a tratamentos-alvo dirigidos. A caracterização patológica, incluindo análise do perfil molecular, adquire papel cada vez mais relevante não apenas no diagnóstico, mas também na personalização do tratamento e na avaliação prognóstica do câncer de pulmão[34].

O câncer de pulmão é dividido entre carcinoma de pulmão de não pequenas células (CPNPC) e pequenas células (CPPC). O CPNPC representa cerca de 80%- 85% dos casos, e o CPPC, 15-20%. O reconhecimento da diversidade de subtipos do CPNPC levou à sua subclassificação pela OMS em 2004 (revista em 2015)[35,36].

Os principais tipos de CPNPC são o adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas (carcinoma escamoso ou espinocelular-CEC) e o carcinoma de grandes células (figura 1). O carcinoma escamoso foi o subtipo histológico mais frequente até a década de 1980, quando foi ultrapassado pelo adenocarcinoma, provavelmente devido a mudanças nas características da composição dos cigarros, especialmente a presença de filtros. O filtro tem como consequência a inalação de maior volume de fumaça, que, por sua vez, atinge porções mais distais das vias aéreas, de onde se originam os adenocarcinomas. Além disso, essa mudança epidemiológica também foi secundária à maior adesão de mulheres ao tabagismo[37].

Figura 1. Tipos de câncer de pulmão[35,36]



A grande maioria dos CPNPC também é de origem epitelial, portanto com marcadores epiteliais positivos pela imuno-histoquímica (citoqueratinas AE1/AE3, CK7 e EMA)[37].

3.2 – Subtipos histológicos de CPNPC

Adenocarcinoma

É o tipo mais comum de câncer de pulmão, representando 40% dos casos (60% dos CPNPC). Tem origem epitelial com diferenciação glandular e produtora de mucina. Usualmente expressa marcadores pneumocíticos: *thyroid transcription factor-1* (TTF-1) e napsina A são expressos em análise imuno-histoquímica (IHQ) em mais de 85% dos casos. Múltiplas alterações genéticas podem ocorrer no adenocarcinoma, levando a alterações moleculares detectáveis e essenciais para a definição terapêutica[37,38].

O adenocarcinoma *in situ* é representado por tumores pequenos (< 3cm) com crescimento entre estruturas alveolares intactas (padrão lepídico de crescimento) sem evidência de invasão estromal, vascular ou pleural. Se o tumor contém foco invasor ≤ 5mm, é considerado minimamente invasor. Ambos os tipos são de baixo grau e apresentam sobrevida de praticamente 100% em cinco anos[36].

O adenocarcinoma lepídico apresenta o mesmo padrão de crescimento entre as paredes alveolares, seguindo a estrutura alveolar preexistente. É considerado invasor quando apresenta componente invasor > 5mm, preenchimento dos espaços intra-alveolares, invasão vascular e/ou linfática, invasão pleural ou necrose tumoral[34].

Outros tipos de adenocarcinoma são: acinar, papilífero, micropapilífero e sólido. Tipos mais raros são: adenocarcinoma mucinoso (frequentemente multicêntrico e não expressor de TTF-1), entérico (deve ser realizada distinção com adenocarcinoma intestinal metastático), coloide (caracterizados por mucina extracelular em quantidade abundante) e fetal (semelhança com o adenocarcinoma endometrioide)[34].

As características estruturais dos subtipos de adenocarcinoma têm relevância prognóstica. Apresenta melhor prognóstico o adenocarcinoma lepídico, prognóstico intermediário os subtipos acinar e papilífero e prognóstico ruim os subtipos micropapilífero e sólido[34].

Carcinoma escamoso/carcinoma espinocelular (CEC)

O carcinoma de células escamosas representa cerca de 30% de todos os tumores pulmonares. Caracteristicamente, apresenta queratinização e padrão sólido de crescimento. Não há estruturas glandulares ou produção de mucina. Podem ser classificados ainda em: queratinizantes, não queratinizantes e basaloides. Expressam pela imuno-histoquímica: CK5/6, CK5, p40 e p63. TTF-1 é usualmente negativo, porém marcação focal e fraca pode ser encontrada[34].

Carcinoma de grandes células

O carcinoma de grandes células representa cerca de 10% dos casos de câncer de pulmão. É caracterizado pela ausência morfológica e imuno-histoquímica de qualquer identificação com linhagens celulares específicas. Não possui, portanto, nenhuma característica de adenocarcinoma, CEC ou carcinoma de origem neuroendócrina (imunofenótipo *null*). As células são grandes, poligonais com núcleos pleomórficos. O carcinoma neuroendócrino de grandes células é classificado como tumor neuroendócrino (TNE)[34,36].

Vale ressaltar que o carcinoma de grandes células só pode ser diagnosticado definitivamente em produtos de ressecção cirúrgica e que tenham sido submetidos à avaliação imuno-histoquímica rigorosa com a finalidade de excluir a possibilidade de CPNPC indiferenciado como adenocarcinoma sólido ou CEC não queratinizante. Nesse contexto, também deve-se considerar testagem biomolecular para esses tumores[39]. O carcinoma de grandes células tem prognóstico ruim quando comparado aos demais tipos de CPNPC[34].

Carcinoma adenoescamoso

O carcinoma adenoescamoso é raro, representando < 5% dos tumores pulmonares. Representa um carcinoma híbrido, composto de adenocarcinoma e CEC[34,37]. Geralmente, para decisões diagnósticas e terapêuticas, é considerado um adenocarcinoma, pois apresenta mutações moleculares correspondentes e na mesma frequência. O carcinoma adenoescamoso apresenta prognóstico pior do que o adenocarcinoma ou CEC isoladamente[40].

Carcinoma sarcomatoide

Carcinoma sarcomatoide é uma entidade rara, responsável por apenas 1% dos CPNPC. É composto de componente epitelial maligno sarcomatoide. Apresenta pior prognóstico do que o adenocarcinoma. As variantes desse grupo são: carcinoma pleomórfico, de células fusiformes, de células gigantes, carcinossarcoma e blastoma pulmonar[37].

Tumores neuroendócrinos (TNE)

Os TNE representam 20%-25% das neoplasias de origem pulmonar. Apresentam graus diferentes de diferenciação e agressividade, porém com algumas características comuns e que os distinguem: cromatina fina e granular e expressão de marcadores que denotam origem neuroendócrina – sinaptofisina, CD56 e cromogranina-A. A classificação da OMS os distingue conforme taxa de proliferação e presença ou não de necrose em quatro grandes grupos: carcinoide típico, atípico, carcinoma de pequenas células e carcinoma neuroendócrino de grandes células. A taxa de proliferação é baseada na análise do número de mitoses por mm^2.[34]

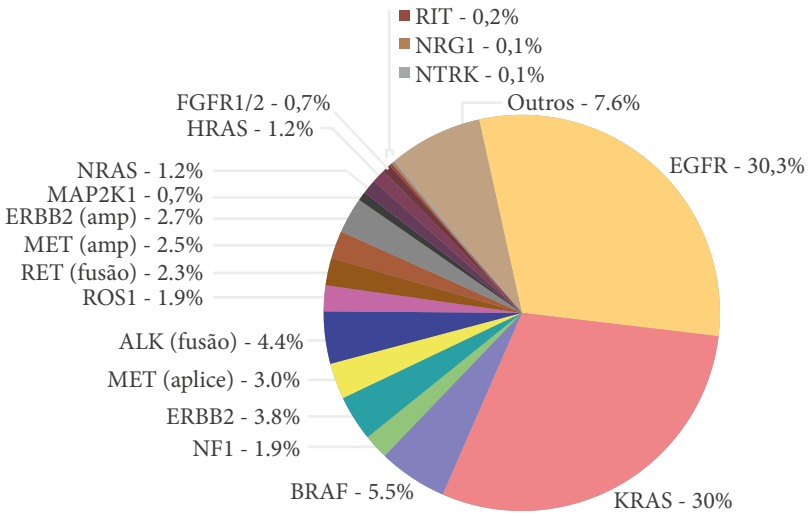
Carcinoma neuroendócrino de grandes células

O carcinoma neuroendócrino de grandes células, como a nomenclatura indica, apresenta células maiores quando comparadas ao CPPC, porém com a mesma taxa de proliferação, presença de necrose, agressividade e relação com o tabagismo. Seu diagnóstico, ao contrário do CPPC, depende da positividade de pelo menos um marcador neuroendócrino – embora outras características estruturais tenham que ser consideradas, pois até 20% dos CPNPC são positivos para esses marcadores (incluindo adenocarcinoma, CEC e carcinoma de grandes células). Os CPNPC, que apresentam positividade para esses marcadores, são classificados conforme seus respectivos subtipos, porém com diferenciação neuroendócrina[34].

3.3 – Perfil molecular no CPNPC

As opções terapêuticas para o câncer de pulmão têm evoluído rapidamente nas últimas décadas e, seguindo os princípios da medicina de precisão, tornam-se cada vez mais alvo dirigidas. Mutações acionáveis clinicamente relevantes são biomarcadoras de resposta a tratamentos específicos e ocorrem em até 70% dos pacientes com CPNPC. As principais mutações *driver*, geralmente mutuamente exclusivas, são: mutações no gene EGFR, BRAF, translocações do gene ALK e ROS1, rearranjos de *rearranged during transfection* (RET), mutações no éxon 14 e fusões do gene *hepatocyte growth factor receptor* (HGFR ou MET), mutações no gene *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog* (KRAS) e fusões de *neurotrophic tyrosine receptor kinase* (NTRK) (tabela 2). A figura 2 mostra a prevalência de oncogenes *driver* no CPNPC[41]. Deve-se considerar, contudo, que a distribuição epidemiológica dessas mutações depende de localização geográfica, gênero e hábitos de vida[36]. Além das mutações *driver*, faz parte da avaliação molecular do CPNPC os níveis de expressão de *programmed death receptor ligand-1* (PD-L1), biomarcadores de resposta aos inibidores de *checkpoint*[42].

Figura 2. Prevalência de "*drivers*" oncogênicos no CPNPC[41]



O desenvolvimento da Medicina de Precisão vem impactando progressivamente o manejo do CPNPC. A introdução do *Next-generation sequencing* (NGS) determinou expansão da avaliação genômica, aumentando a aquisição de dados potencialmente úteis nas decisões clínicas. Sua aplicação é encorajadora, pois, além de fornecer o perfil genômico em um único teste, não se limita à análise tecidual tumoral, podendo utilizar material de biópsia líquida, plasma e outros fluidos. O perfil genômico pode identificar mutações acionáveis e biomarcadores de resposta, como a carga mutacional tumoral (*tumoral mutational burden* – TMB) e *status* de estabilidade microssatélite, além de outras alterações que podem predizer a eficácia de imunoterapia. Vale ressaltar, contudo, que o NGS não é capaz de analisar a expressão de PD-L1[43].

Por todas essas vantagens, a análise mutacional por NGS em DNA (e mais recentemente para RNA), quando acessível, é preferível em relação à testagem isolada dos genes-alvo[43]. Além das mutações destacadas, a análise por NGS tem a capacidade de detectar fusões e rearranjos e alterações no número de cópias dos genes examinados. Também é mais adequada para quantidades pequenas de material (inclusive *cell block*), minimizando o risco associado a novos procedimentos invasivos. Recomenda-se que a testagem molecular inclua todos os genes para os quais há terapia-alvo específica: EGFR, ALK, ROS, NTRK, BRAF, ERBB2/HER-2, MET, RET e KRAS, com alguma variação entre as sociedades quanto ao grau de recomendação da expansão do painel[44,45].

A biópsia líquida analisa mutações no DNA tumoral circulante (ctDNA). Vem ganhando espaço por representar opção menos invasiva e com menor

custo final para os casos de amostragem insuficiente ou com contraindicação de novos procedimentos invasivos. A sensibilidade varia entre 60%-80%. A detecção do ctDNA é associada à maior agressividade e a estadiamento mais avançado de doença[46].

Para pacientes com mutação do gene EGFR em tratamento com inibidores de tirosina quinase (TKIs) de primeira ou segunda geração e que apresentam progressão de doença, testagem da mutação T790M é indicada e pode ser realizada por biopsia líquida; entretanto, se negativa, deve ser confirmada em amostragem tecidual[44,45,47]. Da mesma forma, biópsias líquidas não são recomendadas como único método diagnóstico de mutações do gene ALK após recidiva a TKIs quando esta investigação é realizada[44,45,47].

Tabela 2. Principais alterações genéticas associadas ao CPNPC[36]

Gene	Variantes mais comuns	Prevalência entre CPNPC	Faixa etária	Sexo	Tabagismo	Histologia	Obs
EGFR	Mutações éxons 19 e 21	10-16% (50% em asiáticos)	Mais jovem	Feminino	Não	Adenocarcinoma	Sensível a TKIs T790M: resistência
ALK	Fusão EML4-ALK	1-10%	Mais jovem	Feminino? Controverso	Não	Adenocarcinoma	TKIs
ROS1	Fusão CD74-ROS1	0,9-2,6%	Mais jovem	Feminino	Não	Adenocarcinoma	TKIs
KRAS	Mutações códons 12 e 13	30-40%	Sem relação	Masculino? Controverso	Sim	Adenocarcinoma	Sotorasibe/ G12C
BRAF	Mutações éxon 15	2-4%	Sem relação	V600E-feminino	Sim	Adenocarcinoma	Inibidores de RAF e MEK
MET	Amplificações ou Mutações: éxon 14	Mutação 1-10% Amplificação 5-22%	Mais avançada	Não claro	Sim	Adenocarcinoma CEC	Inibidores MET Resistência TKIs/ EGFR
HER2	Mutações: Éxons 18 a 21 Amplificação	Mutação: 2-3% Amplificação 2-5%	Não claro	Mutações: feminino Amplificação: masculino	Mutação: não tabagistas Amplificação: ex-tabagistas	Adenocarcinoma Raro em CEC	Resistência TKIs/ anticorpo anti-HER-2 conjugado

3.4 – Mutações genéticas mais relevantes no CPNPC

EGFR

EGFR (ou RBB, ERBB, HER1) é uma proteína transmembrana com domínio tirosina quinase intracelular envolvida diretamente com a sobrevivência,

proliferação e mecanismos de metastização. Mutações no gene EGFR levam à ativação constitucional da proteína. As mutações mais relevantes se localizam nos éxons 18 a 21 do domínio tirosina-quinase, constituindo-se de deleções, inserções e mutações pontuais. Essas mutações tornam a proteína sensível a inibidores de tirosina-quinase (TKIs)[36].

A prevalência das mutações do EGFR varia de acordo com a etnicidade, gênero, idade e localização geográfica, mas é praticamente exclusiva dos adenocarcinomas. No Leste Asiático, mutações EGFR estão presentes em até 78% dos adenocarcinomas, em oposição à prevalência de 10%-16% em outras regiões[48]. Ocorrem também mais frequentemente em mulheres, pacientes mais jovens e não tabagistas[49].

Cerca de 90% das mutações são representadas por deleções no éxon 19 (Del19) ou mutação no códon 858 do éxon 21 (L858R), sendo a Del19 a mais frequente (45%-60%). Outras mutações são mais raras (7%-23% dos casos), destacando-se as mais comuns as inserções do éxon 20 (Ins20).

As mutações EGFR, especialmente as clássicas, representam um dos mais consolidados e potentes biomarcadores de resposta a TKIs e um dos fatores prognósticos mais importantes no adenocarcinoma de pulmão[36]. Apesar disto, a maioria dos casos invariavelmente se torna resistente a esses inibidores, quando 50% deles apresentam a mutação T790M. A mutação T790M pode ocorrer primariamente e concomitantemente a outras mutações[50]. As inserções do éxon 20 são resistentes aos TKIs de primeira a terceira geração, e vários inibidores específicos vêm sendo desenvolvidos recentemente com resultados encorajadores[51].

ALK

As alterações mais comuns relacionadas ao gene ALK são rearranjos do cromossomo 2, levando a fusões do gene ALK, em 80% dos casos com o gene *microtubule-associated protein like 4* (EML4). A proteína quimérica resultante possui atividade acelerada do domínio tirosina-quinase da proteína ALK promovida pela molécula parceira na fusão[36].

Fusões do gene ALK ocorrem em 1%-5% dos pacientes com adenocarcinoma de pulmão, podendo diferir entre as populações, com prevalências maiores observadas em populações asiáticas (até 13% na população feminina e não tabagista asiática com adenocarcinoma). Geralmente, ocorrem entre a quarta e a quinta décadas, em pacientes não tabagistas ou tabagistas leves, sem diferenças de prevalências entre os gêneros. O padrão histopatológico é de adenocarcinoma de crescimento sólido, sendo observadas também células em anel de sinete e morfologia hepatoide[36].

Como será discutido em capítulo específico, o desenvolvimento do inibidor específico de primeira geração crizotinibe modificou o tratamento do adenocarcinoma de pulmão com fusão do gene ALK. Contudo, deve-se ressaltar que a presença da fusão ALK confere mais agressividade à doença do que na ausência da fusão. A resistência aos TKIs também é um fenômeno inevitável e bastante complexo, com mutações secundárias aos tratamentos de primeira a terceira geração[36,52].

A presença da variante EML4-ALK tipo 3 e/ou mutação TP53 identificam casos de alto risco para falha de tratamento e menor sobrevida, independentemente da terapia empregada. A utilidade clínica da análise de mutações sequenciais por ctDNA após recidivas/progressões ainda é objetivo de investigação e não deve ser empregada como rotina[53].

ROS1

O gene ROS1 e suas fusões apresentam similaridades estruturais e funcionais com o gene ALK. As fusões do ROS1 são mais comuns em pacientes mais jovens e não tabagistas e mais prevalentes no adenocarcinoma. Apresentam sensibilidade ao crizotinibe. Porém, são mais frequentes no sexo feminino, e sua prevalência é mais baixa, 0,9% a 2,6% mundialmente[36].

KRAS

O gene KRAS codifica guanosina trifosfatase (GTPase) associada principalmente à ativação das vias RAS-MEK-ERK e PI3K-AKT-mTOR. É o oncogene mais frequente na carcinogênese. No CPNPC, está implicado em um terço dos casos, representando a segunda alteração genética identificável mais comum (após apenas da mutação da TP53). A maioria das mutações localiza-se nos códons 12 e 13[36].

São mais comuns no Ocidente, ao contrário da mutação EGFR: 23%-33% *versus* 2%-15%, respectivamente[53].

Embora seja controverso se o sexo feminino tem uma tendência a apresentar maior prevalência da mutação do KRAS, não há faixa de idade preferencial de risco. As mutações de KRAS são mais comuns em pacientes tabagistas em relação aos não tabagistas (20%-44% *versus* 6%-10%)[54,55].

A maioria dos estudos (incluindo meta-análise envolvendo 28 deles)[56] sugere que a mutação KRAS é associada a pior prognóstico, embora alguns estudos não confirmem esse dado[36].

Apesar de ser um dos genes mais frequentemente mutados no CPNPC, é um dos menos favorecidos em relação a ferramentas terapêuticas, sendo que drogas-alvo específicas só estão disponíveis para a mutação G12C[57].

BRAF

BRAF representa um membro da família das RAF-quinases, intimamente relacionada à ativação da via MAPK/ERK. Mutações no gene BRAF levam à hiperativação dessa via, com consequente proliferação celular descontrolada. No CPNPC, as mutações ocorrem em 2%-4% dos casos, sem predileção por idade, região geográfica ou etnicidade. Entre as mutações já identificadas, a mais comum é a mutação V600E, representando 20%-30% dos casos. Essa última é mais comum em homens e pacientes com antecedente de tabagismo e quase que exclusiva dos adenocarcinomas. A mutação V600E é sensível ao

bloqueio combinado dos inibidores de RAF e do MEK. Outras mutações não são elegíveis para tratamentos-alvo. Alterações de BRAF também são mais frequentemente observadas em pacientes que respondem ao tratamento com inibidores de *checkpoint*[36].

MET

O gene MET codifica o receptor do fator de crescimento derivado do hepatócito (HGFR) e está associado à ativação das vias MAPK/ERK e PI3K/AKT. Três principais tipos de aberrações podem ocorrer com esse gene: mutação *skipping* do éxon 14, hiperexpressão e a amplificação do gene MET. A prevalência da mutação *skipping* do éxon 14 é de 1%-10%, podendo chegar a 20% nos tumores sarcomatoides. A amplificação está presente em 2%-5% dos casos de CPNPC. Também está relacionada a 5%-22% dos casos de resistência da doença EGFR-mutada aos TKIs[36].

A hiperexpressão do gene MET é mais comum, podendo chegar a 20% dos CPNPC, porém seu significado clínico e terapêutico ainda não está bem definido[57].

As mutações do gene MET se relacionam a idades mais avançadas (mediana de 72,5 anos) e tabagismo (dois terços dos casos apresentam esse antecedente). A mesma relação com o tabagismo não é observada com as amplificações do MET[36].

O CPNPC com alterações do MET (amplificações e em especial mutações) são sensíveis ao tratamento com os TKIs crizotinibe, cabozantinibe e capmatinibe[58]. Pacientes com alta taxa de amplificação de cópias aparentemente apresentam pior prognóstico[36].

RET

RET é receptor tirosina-quinase envolvido na proliferação, migração e diferenciação celular. Mutações do gene RET causam a síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 e de forma esporádica o câncer medular da tireoide. Fusões envolvendo o gene RET estão associadas a 1% dos CPNPC e quase 2% dos adenocarcinomas. Pacientes com adenocarcinoma pulmonar com o gene de fusão RET apresentam tumores mal diferenciados, são mais jovens e, mais frequentemente, não tabagistas[59]. Os inibidores de RET selpercatinibe e pralsetinibe são aprovados pelo FDA para os pacientes com doença avançada e fusão do RET[60,61].

HER2

O receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2/ERBB2) é receptor tirosina-quinase da família ERBB. O gene ERBB2 é importante *driver* proliferativo que ativa a sinalização das vias de PI3K-AKT e MEK-ERK. A amplificação do gene e hiperexpressão da proteína HER2 estão presentes em 6% a 35% e em 10% a 20%, respectivamente, do CPNPC. Mutações em HER2 foram identificadas em aproximadamente 2% a 4% dos CPNPC, mas, em população selecionada sem mutações em EGFR, KRAS ou ALK, as mutações

podem atingir até 6% de prevalência, geralmente no éxon 20. São predominantemente observadas em pacientes do sexo feminino, não tabagistas e no subtipo de adenocarcinoma, semelhante ao perfil do EGFR[61].

NTRK

Fusões envolvendo a família de genes NTRK – NTRK1, NTRK2 e NTRK3 – levam à expressão de rearranjos quiméricos em quínases receptoras de tropomiosina (TRKs) A, B e C, respectivamente. As fusões NTRK apresentam-se em < 1% dos CPNPC e são alvos terapêuticos do larotrectinibe e entrectinibe[62,63].

3.5 – Expressão de PD-L1

Os níveis de expressão de PD-L1 tumoral são fundamentais para a decisão terapêutica do CPNPC avançado. São baseados na porcentagem de células tumorais viáveis que apresentam marcação positiva por imuno-histoquímica – *tumor proportion score* (TPS)[45].

Atualmente, os níveis de expressão de PD-L1 representam o melhor biomarcador para o tratamento com inibidores de *checkpoint*. Dificuldades ainda precisam ser contornadas com relação à ausência de padronização entre os testes: cada cenário terapêutico foi avaliado com anticorpos anti-PD-L1 e inibidores de *checkpoint* distintos. O clone 22C3 foi utilizado nos estudos com pembrolizumabe, o clone 28-8 com nivolumabe e SP142 com atezolizumabe[64]. O estudo BLUEPRINT comparou os cinco métodos utilizados na detecção de PD-L1 nos ensaios com imunoterapia em câncer de pulmão. O objetivo do projeto era de avaliar a reprodutividade dos resultados dos diferentes métodos no uso clínico. Os resultados com os clones 22C3, 28-8 e SP263 foram altamente comparáveis, entretanto, o clone SP142 se mostrou menos sensível[65].

4 – HISTÓRIA NATURAL

Os sintomas do câncer de pulmão à apresentação podem ser respiratórios e constitucionais, mas geralmente são sintomas múltiplos envolvendo ambos os componentes. Tosse é o sintoma mais comum (presente em até 75% dos casos), seguido de perda ponderal (até 68%); outros sintomas incluem dispneia (até 60%), dor torácica (20%-49%) e hemoptise (6%-35%). Baqueteamento digital e febre podem ocorrer em até 20% dos pacientes. Obstrução da veia cava, disfagia e rouquidão por efeitos compressivos ocorrem mais raramente no CPNPC: em torno de 4% dos casos. Ocorrem ainda sintomas relacionados à presença de metástases[66].

Uma minoria de pacientes pode apresentar-se de maneira assintomática (13% numa série de 1.277 pacientes de estudo italiano). A ausência de sintomas parece estar relacionada a melhor prognóstico, com melhor sobrevida em cinco anos para os pacientes assintomáticos já relatada: 18% quando comparada a

6% para pacientes com sintomas constitucionais e/ou outros sintomas. Ao contrário do que ocorre no CPPC, o tempo entre início de sintomas e diagnóstico pode ser mais variável e longo: entre quatro e 24 meses[67].

Cerca de 30%-40% dos casos de CPNPC se apresentam como doença avançada/metastática. Os sítios mais comuns de metástases são: osso, pulmão, cérebro, fígado e adrenais[68].

A síndrome de Pancoast é composta de sinais e sintomas secundários a tumores (95% dos casos representados por CPNPC) originados no sulco pulmonar superior (espaço pleuropulmonar topograficamente superior à primeira costela). Esses tumores comumente envolvem estruturas do plexo braquial, sistema nervoso simpático paraverterbral e gânglio estrelado, causando dor no ombro e braço ipsilateral, parestesias, paresia e atrofia da musculatura tenar da mão e síndrome de Horner (ptose, miose e anidrose ipsilateral). Os tumores que causam síndrome de Pancoast representam 3%-5% dos casos de câncer de pulmão[69].

5 – DIAGNÓSTICO

5.1 – Exames de imagem

Sintomas sugestivos de câncer de pulmão devem levar à investigação sugerida pela IASLC por um processo diagnóstico com graus crescentes de invasividade. A primeira fase constitui-se de anamnese e exame físico, radiografia simples do tórax e exames laboratoriais contendo hemograma, análise de função renal e hepática, DHL, cálcio e albumina. Marcadores tumorais séricos como CEA não são recomendados como parte da abordagem diagnóstica. Apesar de úteis para auxiliar no monitoramento do tratamento sistêmico para casos selecionados, não devem interferir em decisões diagnósticas ou terapêuticas[64].

A segunda fase envolve realização de imagens e procedimentos mais complexos (TC, tomografia computadorizada por emissão de pósitron com fluordeoxiglicose – PET-CT, ressonância nuclear magnética – RNM do encéfalo e broncoscopia com biópsia). Finalmente, procedimentos mais invasivos podem ser necessários, como mediastinoscopia, toracocentese, cirurgia torácica vídeo assistida (*video assisted thoracic surgery* – VATS) e biópsia percutânea[70]. A TC de tórax revela o tamanho e a localização do tumor primário e detecta anormalidades nos linfonodos hilares e mediastinais. Sua sensibilidade e especificidade para identificar linfonodos mediastinais suspeitos é de 55% e 81%, respectivamente. Já o PET-CT possui sensibilidade e especificidade de 77% e 86%, o que evidencia sua importância no estadiamento mediastinal. Também é útil para identificar metástases à distância[70,71].

O PET-CT é indicado para pacientes que não apresentam nenhuma alteração na TC de tórax, exceto a relacionada ao tumor primário, e que são candidatos a

tratamento com intenção curativa. Embora os índices de SUV_{max} sejam variáveis, são úteis para avaliar resposta ao tratamento e também já foram relacionados à prognóstico no CPNPC com estádio clínico (EC) I-III[72]. Ressonância de crânio é indicada se existirem sintomas nos casos iniciais e para todos os casos EC II-IV[70].

O diagnóstico definitivo do câncer de pulmão é histopatológico. A escolha do melhor sítio para biópsia é preferencialmente aquele que pode estabelecer simultaneamente o diagnóstico e o estádio da doença de forma mais segura possível. As modalidades endoscópicas guiadas por imagem (*endobronchial ultrasound-guided* – Ebus/*endoscopic ultrasound-guided* – EUS), se disponíveis, são preferidas em relação às modalidades cirúrgicas[73].

Para lesões centrais, a técnica preferível é a broncoscopia, pois é apropriada para realização de biópsia, planejamento cirúrgico e liberação de via aérea, se necessário. Nos casos de lesões periféricas, privilegia-se biópsia percutânea guiada por imagem. No caso de doença avançada, é fundamental que a biópsia forneça grande volume de material para a caracterização histopatológica e molecular[73].

Sempre que possível, deve-se realizar biópsia de lesões metastáticas suspeitas, principalmente nos casos com lesão única extrapulmonar[47,70]. Na ausência do PET-CT, deve-se complementar o estadiamento com cintilografia óssea[47].

5.2 – Estadiamento do mediastino

O estadiamento adequado do mediastino é fundamental para a decisão terapêutica em casos em que o estadiamento inicial sugere EC I a III. Dado o prognóstico do câncer de pulmão e sua letalidade, selecionar os casos que possam se beneficiar de tratamento definitivo/curativo impacta significativamente a sobrevida dos pacientes. O estadiamento mediastinal por TC e PET-CT tem sua sensibilidade e especificidade limitadas[70].

Até há alguns anos, a mediastinoscopia era o padrão-ouro para a realização do estadiamento patológico do mediastino. A introdução de técnicas baseadas em endoscopia, tais como *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration* (EBUS-TBNA) e *endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration* (EUS-FNA), revolucionou a abordagem do estadiamento mediastinal. EBUS-TBNA e EUS-FNA conjuntamente podem acessar estações linfonodais importantes no estadiamento do câncer de pulmão[74]. A EBUS-TBNA permite a realização de biópsias de linfonodos mediastinais, hilares e interlobares, enquanto a EUS-FNA é incapaz de acessar todas as estações linfonodais importantes do lado direito. No entanto, diferentemente da EBUS-TBNA, a EUS-FNA permite acesso aos linfonodos paraesofágicos, infradiafragmáticos e retroperitoneais inferiores, embora estes dois últimos representem menor impacto na estratégia terapêutica[75]. Dados de meta-análise mostram que a combinação EUS + EBUS é equivalente à mediastinoscopia na acurácia diagnóstica do mediastino, e alguns dados apontam que também a EBUS isoladamente é equivalente[76].

As diretrizes da American College of Chest Physicians (ACCP) e da European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) indicam estadiamento invasivo do mediastino por técnicas aspirativas ou cirúrgicas na ausência de evidência de doença metastática e:

- Tumores ≥ 3cm periféricos
- Tumores centrais de qualquer dimensão
- Aumento das dimensões (mesmo que discreto) de linfonodos hilares ou mediastinais pela TC (mesmo sem captação anômala pelo PET)
- Captação anômala de linfonodos hilares ou mediastinais pelo PET

Finalmente, não é recomendado estadiamento invasivo do mediastino para:

EC IA periférico sem suspeita de acometimento linfonodal por TC ou PET-CT[71].

6 – ESTADIAMENTO TNM

A classificação TNM atual do câncer de pulmão segue a oitava edição (2018) (tabelas 3 e 4). Vale ressaltar que a maioria dos estudos relacionados aos tratamentos do câncer de pulmão utilizaram a sétima edição[70,77-79].

Tabela 3. Classificação TNM para o câncer de pulmão – 8ª edição: características tumorais e invasão regional e à distância[70]

Tx: células tumorais identificadas em lavado broncoalveolar mas não avaliado por imagens
T0: nenhuma evidência tumoral Tis: Carcinoma *in situ*
T1: ≤3cm, envolvido por parênquima e sem envolvimento de brônquios
T1a(mi): componente invasor ≤5mm T1a: ≤1cm T1b: 1 a ≤2cm T1c: >2 a ≤3cm
T2: >3cm a ≤5cm, envolvimento do brônquio principal sem envolvimento da carina (independente da distância da carina), envolvimento da pleura visceral, presença de atelectasia/pneumonia obstrutiva
T2a: >3 a ≤4cm T2b: >4 a ≤5cm

Continua

T3: >5 a ≤7cm ou qualquer T com envolvimento de estruturas da parede torácica, pericárdio, nervo frênico ou nódulos satélites no mesmo lobo
T4: >7cm ou invasão do mediastino, diafragma, coração, grandes vasos, nervo laringeo recorrente, carina, traqueia, rsôfago, coluna ou outros lobos do pulmão ipsilateral
N
N1: linfonodos ipsilaterais peribrônquicos e/ou hilares e linfonodos intrapulmomares N2: linfonodos ipsilaterais mediastinais ou linfonodos subcarinais N3: linfonodos contralaterais hilares ou mediastinais ou linfonodos supraclaviculares e escalenos (ipsi ou contralaterais)
M
M1a: metátases intratorácicas, pulmão contralateral ou pericárdio, pleura/derrame pleural M1b: metástase única extratorácica M1c: múltiplas metástases extratorácicas em um ou mais órgãos

Tabela 4. Classificação TNM para o câncer de pulmão – 8ª edição: agrupamento por estádio[70]

	N0	N1	N2	N3
T1	IA	IIB	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

As principais alterações realizadas da sétima para a oitava edição são:

Tamanho do tumor[77]:

- Adição da categoria Tis;
- Adição da categoria T1mi (≤ 3cm em dimensão com crescimento lepídico e componente invasor ≤ 5mm);
- T1: novos agrupamentos: T1a (≤ 1cm), T1b (> 1 a ≤2cm) e T1c (> 2 a ≤ 3cm);
- T2: valor de corte passa de 7cm para 5cm;
- Envolvimento do brônquio fonte, independentemente da distância da carina: de T3 passa à categoria T2;
- Atelectasia/pneumonite parcial passam à categoria T2;
- Tumores > 7cm e invasão do diafragma passam à categoria T4;
- Tumores T3 e T4 passam a ser classificados como IIIC quando há envolvimento de linfonodo contralateral (N3).

Metástases à distância (M)[79]: separação dos casos com metástase extratorácica única (M1b) de múltiplas metástases (M1c), distinção que será útil no contexto cada vez mais favorável a terapias consolidativas para doença oligometastática.

7 – PROGNÓSTICO

Várias características influenciam na reposta aos tratamentos e na sobrevida independentemente do estádio da doença, tais como *performance status* (PS), idade, relação com o hábito tabagismo e outros fatores de risco já discutidos. Fatores específicos como subtipo histológico, presença de mutações-alvo e *status* da expressão do PD-L1 são importantes, pois, além de guiarem a escolha do tratamento e influenciarem nos desfechos de tratamento, podem representar fatores de maior ou menor risco *per se*.

Porém, o principal fator prognóstico do câncer de pulmão (incluindo o CPPC, como será discutido em capítulo específico) é o estadiamento TNM ao diagnóstico[70]. A tabela 5 mostra a estimativa de sobrevida em cinco anos para cada agrupamento de estadiamento no CPNPC, variando de 92% para o EC IA1 para 0% para o EC IVB[70].

Tabela 5. Sobrevida em cinco anos de acordo com estadiamento TNM[70]

Estádio clínico	Sobrevida em cinco anos
IA1	92%
IA2	83%
IA3	77%
IIB	68%
IIA	60%
IIB	53%
IIIA	36%
IIIB	26%
IIIC	13%
IVA	10%
IVB	0%

8 – TRATAMENTO

8.1 – Estádios I, II e III ressecáveis

Tratamento local

O principal tratamento para os pacientes com CPNPC nos estádios I ou II (AJCC oitava edição) é a ressecção cirúrgica, naqueles clinicamente aptos ao procedimento. A sobrevida em cinco anos para tumores estádio I ressecados é de 60% a 80%, e de 30% a 50% para tumores estádio II. Idealmente, a intervenção cirúrgica deve ser realizada por cirurgião torácico com foco na abordagem oncológica. A avaliação dos linfonodos mediastinais por amostragem linfonodal sistemática ou por dissecção intraoperatória é recomendada[80].

O estudo ACOSOG Z0030 avaliou se a linfadenectomia mediastinal traria benefício em sobrevida nos pacientes com CPNPC T1 ou T2, N0 ou N1 não hilar submetidos à ressecção cirúrgica. Os pacientes eram submetidos à amostragem linfonodal mediastinal (cadeias 2R, 4R, 7 e 10R para tumores à direita e cadeias 5, 6, 7 e 10L para tumores à esquerda). Os pacientes com os linfonodos amostrados negativos para malignidade eram randomizados para receberem linfadenectomia mediastinal ou não, e o resultado encontrado foi de que não houve diferença de sobrevida entre os dois braços do estudo. A sobrevida livre de doença em cinco anos foi de 69% no braço submetido apenas à avaliação linfonodal por amostragem e de 69% no braço que recebeu linfadenectomia ($p = 0,92$), sem diferença também no padrão de recorrência da doença (se local, regional ou à distância)[81].

A escolha do tipo de cirurgia depende da reserva cardiopulmonar do paciente, bem como da extensão da doença pulmonar. Para pacientes com boas condições clínicas, a lobectomia é preferível em relação à ressecção sublobar (segmentectomia ou ressecção em cunha). Entretanto, dois estudos randomizados recentes mostraram não inferioridade da ressecção sublobar *versus* lobectomia para pacientes com tumores estádio I ≤ 2 cm[81,82].

Para pacientes com condições cirúrgicas, mas com restrições à realização de lobectomia devido à função pulmonar comprometida ou à presença de comorbidades, a ressecção sublobar é recomendada, e esta deve envolver uma segmentectomia sempre que possível.

A VATS é uma opção de tratamento cirúrgico minimamente invasivo e que traz vantagens, como menor morbimortalidade, menor tempo de hospitalização e menos dor aguda ou crônica decorrente do procedimento. Por essa técnica, a realização de linfadenectomia adequada é possível, os resultados oncológicos são comparáveis à cirurgia aberta, e a recorrência locorregional é baixa. Além disso, as chances de se conseguir completar terapias adjuvantes após VATS são maiores[84,85]. O paciente com doença T1 ou T2 sem comprometimento nodal parece ser

o paciente ideal para VATS, apesar de o uso da técnica estar sendo ampliado cada vez mais para outros cenários[86]. Análise de padrões de recorrência e sobrevida dos pacientes com doença em estádio precoce submetidos a tratamento cirúrgico do estudo randomizado prospectivo ACOSOG Z0030 não mostrou diferença em sobrevida global, sobrevida livre de recorrência e desenvolvimento de novo tumor primário entre os pacientes submetidos à VATS ou à lobectomia aberta[87].

Cirurgia torácica robô assistida (RATS) também pode ser utilizada. VATS e Rats apresentam taxas de complicações intra e pós-operatórias semelhantes, porém a cirurgia robótica envolve maior custo e maior tempo operatório[88].

Em pacientes com doença em estádio I que não podem ser submetidos à lobectomia ou à segmentectomia, o uso de radioterapia estereotáxica ablativa (SBRT) ou ressecção em cunha são sugeridos, essa última com a vantagem de trazer potenciais informações de análise histológica; entretanto, para os pacientes nos quais a análise histológica não alterará conduta, a SBRT é preferível[80]. Ambas, ressecção em cunha ou SBRT, não mostraram diferenças em termos de sobrevida específica por câncer[89].

Dessa forma, para os pacientes não aptos à cirurgia, ou mesmo para aqueles que recusam tal intervenção, a SBRT é uma opção mais eficaz no controle da doença do que a radioterapia convencional. Pacientes com câncer de pulmão em estádio precoce (T1-2N0M0), porém clinicamente inoperáveis, quando submetidos à radioterapia convencional, apresentam baixa taxa de controle do tumor primário (30%-40%) e sobrevida em três anos de 20%-35%. Para esse perfil de pacientes, a SBRT demonstrou taxa de controle local superior a 90% em três anos e sobrevida em três anos de 55,8%[90]. As doses de SBRT podem variar conforme tamanho e localização do tumor. Doses efetivas biológicas (BED) ≥ 100 são associadas a melhor controle local e sobrevida do que regimes de doses menores[91]. BED > 146 tiveram efeito danoso, com pior sobrevida associada a doses muito elevadas[92].

Para tumores periféricos e pequenos em pacientes clinicamente inoperáveis, o tratamento com ablação por radiofrequência (RFA) também pode ser considerado. Apesar de tumores ≤ 5cm poderem ser tratados efetivamente com RFA, os resultados são melhores para aqueles < 3cm. A RFA não é recomendada para tumores centrais[93].

Tratamento adjuvante com quimioterapia

Cabe atenção especial na interpretação dos dados acerca da indicação de adjuvância, uma vez que os estadiamentos dos pacientes nos estudos clássicos eram realizados com base em classificações prévias da AJCC.

Estádio I

Para o CPNPC em estádio I, a quimioterapia adjuvante não está indicada fora de ensaios clinicos[80,94]. Como veremos mais adiante, pacientes com doença

estádio IB com mutação do EGFR (del19 ou L858R) devem ser considerados também para tratamento adjuvante com osimertinibe 80mg via oral (VO), uma vez por dia por três anos[95].

Estádio II até IIIB

Para doença em estádio IIA, a quimioterapia adjuvante não é recomendada de forma rotineira; porém indica-se discussão multidisciplinar pós-operatória, para avaliação individualizada de riscos e benefícios da quimioterapia adjuvante[94]. Alguns estudos com quimioterapia adjuvante não demonstraram benefício em sobrevida para esse grupo de pacientes, além de outros demonstrarem benefício apenas para aqueles tumores com 4cm ou mais. Para os estádios IIB a IIIB ressecados, indica-se quimioterapia adjuvante baseada em platina. Como veremos mais adiante, pacientes com doença estádio IIA até IIIB T3N2 com mutação do EGFR (del19 ou L858R) devem ser considerados também para tratamento adjuvante com osimertinibe 80mg via oral (VO), uma vez por dia por três anos, assim como pacientes com fusão de ALK devem ser considerados para tratamento adjuvante com alectinibe por dois anos, apesar de essa terapia ainda não ser aprovada no Brasil[96]. Para pacientes sem mutação de EGFR e ALK, devemos considerar adjuvância com imunoterapia.

O estudo IALT randomizou 1.867 pacientes com tumores completamente ressecados para receberem três ou quatro ciclos de quimioterapia baseada em platina, ou para observação. Foram incluídos pacientes dos estádios I a IIIA (AJCC sexta edição), e as drogas utilizadas em combinação com a cisplatina foram etoposídeo, ou vinorelbina, ou vimblastina, ou vindesina, com início do tratamento em até dois meses após a cirurgia. Os pacientes alocados para receberem quimioterapia adjuvante apresentaram maior sobrevida em cinco anos do que aqueles do braço controle (44,5% *versus* 40,4%, HR 0,86; IC de 95%: 0,76-0,98; p < 0,03), bem como maior sobrevida livre de doença em cinco anos (39,4% *versus* 34,3%, HR 0,83; IC de 95%: 0,74-0,94; p < 0,003)[97].

Atualização do estudo IALT após 7,5 anos de seguimento mostrou manutenção do benefício estatístico em sobrevida livre de doença para o grupo que recebeu quimioterapia adjuvante (HR 0,88; IC de 95%: 0,78-0,98; p = 0,02), com perda do benefício estatístico em sobrevida global (HR 0,91; IC de 95%: 0,81-1,02; p = 0,10)[98].

O estudo JBR.10 avaliou o uso de cisplatina com vinorelbina adjuvante no CPNPC estádio IB ou II (AJCC sexta edição) completamente ressecado. Foram randomizados 482 pacientes para quimioterapia (cisplatina 50mg/m^2 IV D1 e D8 a cada quatro semanas por quatro ciclos e vinorelbina 25mg/m^2 IV semanal por 16 semanas) ou observação, e o braço experimental apresentou maior sobrevida global que o braço controle (mediana de 94 meses *versus* 73 meses; HR 0,69; p = 0,04), bem como maior sobrevida livre de recorrência (NA *versus* 46,7 meses; HR 0,60; p < 0,001). A sobrevida global em cinco anos foi de 69%

e 54% (p = 0,03), respectivamente para os braços com ou sem quimioterapia adjuvante[99]. Atualização do estudo JBR.10 após 9,3 anos de seguimento manteve-se demonstrando benefício em sobrevida global para o braço com quimioterapia adjuvante (HR 0,78; IC de 95%: 0,61-0,99; p = 0,04). Houve benefício estatístico da adjuvância demonstrado para os pacientes com doença estádio II (HR 0,68; p = 0,01), mas não naqueles com estádio IB (HR 1,03; p = 0,87)[100].

O estudo ANITA, assim como o JBR.10, também avaliou o uso de cisplatina e vinorelbina adjuvante no CPNPC estádio IB a IIIA (AJCC sexta edição) completamente ressecado. Foram randomizados 840 pacientes para quimioterapia (cisplatina 100mg/m^2 IV D1, D29, D57 e D85 e vinorelbina 30mg/m^2 IV semanal por 16 semanas) ou observação, e o braço experimental apresentou maior sobrevida global do que o braço controle (mediana de 65,7 meses *versus* 43,7 meses; HR 0,80; IC de 95%: 0,66-0,96; p = 0,017). O ganho absoluto de sobrevida global no braço da adjuvância foi de 8,6% em cinco anos, e 8,4% em sete anos[101].

A meta-análise LACE buscou identificar as opções de quimioterapias adjuvantes baseadas em platina associadas a maior benefício clínico para os pacientes com doença completamente ressecada. Foi identificado benefício absoluto em sobrevida em cinco anos de 5,4% nos pacientes que receberam a quimioterapia adjuvante (HR 0,89; IC de 95%: 0,82-0,96; p = 0,005). O resultado foi variado entre os estádios, com tendência a benefício maior nos subgrupos II e III e sem benefício para o estádio IA. Pacientes com melhor performance clínica beneficiaram-se mais do tratamento adjuvante. Não houve grande variação entre os esquemas de *doublet* de platina utilizados, os quais foram com vinorelbina, etoposídeo, alcaloide da vinca ou outra droga[102].

Acerca de qual esquema de quimioterapia adjuvante a ser empregado, estudo de fase III comparou a eficácia de *doublet* de cisplatina com pemetrexede ou com vinorelbina em pacientes com CPNPC de histologia não escamosa em estádio II ou IIIA (AJCC sétima edição). Os 804 pacientes foram randomizados para receberem cisplatina 75mg/m^2 IV D1 com pemetrexede 500mg/m^2 IV D1 a cada três semanas por quatro ciclos, ou cisplatina 80mg/m^2 IV D1 com vinorelbina 25mg/m^2 IV D1 e D8 a cada três semanas por quatro ciclos. A sobrevida livre de recorrência foi similar entre os braços, porém com mais toxicidade grau três ou quatro no braço da cisplatina com vinorelbina[103].

A adição do bevacizumabe à quimioterapia adjuvante foi avaliada pelo estudo de fase III E1505 e não se traduziu em benefício de sobrevida global[104].

O estudo CALGB 9633 buscou avaliar a eficácia do uso de carboplatina e paclitaxel adjuvantes especificamente para os pacientes com CPNPC estádio IB (AJCC sexta edição). Não houve diferença em sobrevida entre o braço que recebeu o tratamento adjuvante e o braço que ficou em observação (p = 0,12). Entretanto, para os pacientes com tumores ≥ 4cm, a quimioterapia adjuvante trouxe benefício (HR 0,69; p = 0,043)[105].

EGFR

Os pacientes com CPNPC de estádios iniciais também devem ser testados quanto à presença de mutação no gene EGFR. O estudo de fase III ADAURA avaliou a eficácia do uso do osimertinibe, um TKI anti-EGFR de terceira geração, para os pacientes com CPNPC estádios IB a IIIA (pela classificação AJCC sétima edição, correspondente aos estádios IB a IIIB T3N2 na oitava edição) e com mutação em EGFR (ex19del ou L858R), após cirurgia e quimioterapia adjuvante, quando indicada.

Os 682 pacientes do estudo foram randomizados para receberem osimertinibe 80mg via oral uma vez ao dia ou placebo, por até três anos. Esse estudo demonstrou aumento da sobrevida livre de doença (SLD) em dois anos para o braço que recebeu o TKI em relação ao braço placebo (89% *versus* 52%; HR 0,20; IC de 99%: 0,14-0,30; p<0,001). Os benefícios foram mantidos no acompanhamento mais longo de 44 meses (SLD HR: 0,23)[106]. O perfil de toxicidade foi conforme o esperado para o uso do osimertinibe. Entre os pacientes com doença em estádio II a IIIA (correspondentes aos estádios IIB a IIIB T3N2 da AJCC oitava edição), a sobrevida livre de doença em dois anos foi de 90% no braço osimertinibe contra 44% no braço placebo (HR 0,17; IC de 95%: 0,11-0,26; p<0,001). O benefício em SLD com osimertinibe ocorreu de forma independente da realização de quimioterapia[95].

Dados atualizados de 2023 evidenciaram SG em cinco anos nos pacientes estádio II a IIIA de 85% no grupo do osimertinibe e 73% no grupo placebo (HR 0,49; IC de 95%, 0,33 a 0,73; p < 0,001). Na população geral (IB a IIIA), também mostrou uma redução da mortalidade em 51% (HR 0,49; IC de 95%: 0,33 a 0,7; p < 0,001)107. Esses resultados suportam a aprovação e a indicação de osimertinibe adjuvante como um tratamento eficaz para pacientes com CPNPC de EGFRm estádios IB a IIIA após ressecção, com ou sem quimioterapia adjuvante prévia[95].

ALK

Pacientes com CPNPC com translocação de ALK ressecados devem ser considerados para tratamento adjuvante com alectinibe após a cirurgia (sem necessariamente receberem quimioterapia adjuvante), com base nos resultados do estudo de fase III ALINA. Esse estudo randomizou 257 pacientes com CPNPC ALK+ estádio IB (T ≥ 4cm) a IIIA (7ª edição), submetidos à ressecção cirúrgica completa, para receberem alectinibe 600mg, duas vezes ao dia, por dois anos versus até quatro ciclos de quimioterapia adjuvante baseada em platina. A SLD (desfecho primário) foi avaliada de forma hierárquica: pacientes estádio II-IIIA e, após, toda a população do estudo.

Com mediana de seguimento de aproximadamente 28 meses, houve uma redução de 76% do risco de recidiva, tanto na população II-IIIA (HR 0,24; IC

de 95%; 0,13 a 0,45), como na população total do estudo (HR 0,24; IC de 95%; 0,13 a 0,43). Dados de SG ainda são imaturos108. Até o atual momento, essa terapia não é aprovada no Brasil no contexto adjuvante.

Tratamento adjuvante com imunoterapia

Outra testagem recém-indicada nos pacientes com doença inicial é a da expressão de PDL-1. O recente estudo de fase III IMpower-010 avaliou o papel de atezolizumabe adjuvante a cada três semanas por 16 ciclos em pacientes com CPNPC no estádio IB (tumores ≥4 cm)-IIIA (7ª edição) completamente ressecados e submetidos à quimioterapia adjuvante padrão. Em testes hierárquicos, o atezolizumabe melhorou significativamente a SLD *versus* controle em pacientes com CPNPC estádios II-IIIA com expressão PDL-1 positiva (mediana de SLD não alcançada *versus* 35,3 meses; HR 0,66; IC de 95%: 0,50-0,88; p=0,0039), bem como em todos os tumores randomizados de estádio II-IIIA independentemente do status de PDL-1 (mediana de SLD de 42,3 *versus* 35,3 meses; HR 0,79; IC de 95%: 0,64-0,96; p=0,0205)[109]. Atualização dos dados em 2023, com seguimento mediano de 45 meses, evidenciou SG com dados imaturos, sendo a população geral II-IIIA com taxa de mortalidade de 26% para ambos os grupos (HR 0,95; IC de 95%; 0,74 a 1,24)[110]. O atezolizumabe foi, portanto, a primeira imunoterapia aprovada no cenário adjuvante do CPNPC em estádio II-IIIA com expressão de PDL-1 ≥ 1.

De modo semelhante o estudo de fase III KEYNOTE-091/PEARLS randomizou 1.177 pacientes com CPNPC estádios IB (tumores ≥4 cm)-IIIA submetidos a ressecção cirúrgica completa e quimioterapia à base de platina em pembrolizumabe adjuvante por um ano *versus* placebo. O estudo atingiu um dos seus desfechos primários, demonstrando benefício em SLD na população global com uso do imunoterápico (mediana 54 *versus* 42 meses; HR=0,76; IC de 95%: 0,63-0,91; p=0,0014). Resultados de sobrevida global ainda são imaturos[111]. Pembrolizumabe adjuvante está aprovado para pacientes com doença ressecada, após quimioterapia adjuvante, independentemente da expressão de PD-L1.

Tratamento neoadjuvante com quimioterapia e imunoterapia

Ao longo das últimas décadas, alguns estudos avaliaram o papel da realização de quimioterapia neoadjuvante para o câncer de pulmão ressecável. Uma meta-análise incluiu 15 estudos randomizados que comparavam o tratamento com quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia e a cirurgia isolada na doença ressecável. Esse estudo demonstrou benefício significativo em sobrevida no braço submetido à neoadjuvância (HR 0,87; IC de 95%: 0,78-0,96; p=0,007), com ganho absoluto em sobrevida de 5% em cinco anos. Houve também ganhos significativos em sobrevida livre de recorrência e tempo até recorrência à distância com o uso da quimioterapia. Sugere-se que os benefícios em desfechos clínicos com essa estratégia sejam comparáveis aos atingidos com o uso da quimioterapia adjuvante[112].

O estudo Chekmate816 avaliou a eficácia de nivolumabe + QT (com base em platina) *versus* QT (com base em platina) por três ciclos no cenário neoadjuvante em pacientes com CPNPC ressecável estádio IB (≥ 4cm) a IIIA sem alterações sensibilizadoras de EGFR e ALK. Foram randomizados 358 pacientes (1:1). A cirurgia foi realizada em seis semanas após tratamento neoadjuvante e o uso de QT e RXT adjuvantes foi permitido. A taxa de resposta patológica completa foi de 24% *versus* 2,2% nos braços com ou sem imunoterapia, respectivamente, sem aumentar os eventos adversos G≥3 (34% *versus* 37%). A mediana de sobrevida livre de eventos foi de 31,6 *versus* 20,8 meses, representando uma redução de risco de 37% de eventos para o braço de associação da imunoterapia (HR 0,63; IC de 95%: 0,43-0,91; p=0,0052)[113]. Dados de SG ainda são imaturos.

Tratamento perioperatório com quimioterapia e imunoterapia

A estratégia de tratamento perioperatório com quimioterapia baseada em platina e imunoterapia neoadjuvante seguida de ressecção cirúrgica completa e imunoterapia adjuvante foi avaliada em diversos estudos randomizados e de fase III, sendo hoje uma das modalidades mais discutidas no cenário de CPNPC ressecáveis. Não está claro qual é o real papel da imunoterapia adjuvante em pacientes que receberam quimioimunoterapia neoadjuvante, seja em pacientes que atingiram resposta patológica completa, seja naquelas que não atingiram resposta patológica completa. Na ausência de dados comparando regimes de quimioimunoterapia perioperatória *versus* quimioimunoterapia neoadjuvante exclusiva, recomendamos a utilização da estratégia terapêutica exatamente como foi empregada nos estudos, sem supressão ou acréscimo de qualquer etapa, baseando-se em respostas, biomarcadores ou quaisquer outros fatores não estudados de maneira robusta.

Inúmeros estudos com a estratégia de tratamento perioperatório estão em andamento, sendo que já foram apresentados dados do KEYNOTE 671[114], AEGEAN[115], CHECKMATE 77T[116] e NEOTORCH[117], conforme tabela a seguir.

Tabela 6. Diferença entre estudos com QT + IO periroperatórios e neoadjuvante[114-117]

	Esquema neoadjuvante	Esquemas perioperatórios			
	CHECKMATE 816 (n=358), %	KEYNOTE 671 (n=768), %	AEGEAN (n=802), %	NEOTORCH (n=404), %	CHECKMATE 77T (n=358), %
Desenho do estudo	*Doublet* de platina + nivolumabe *versus* placebo → Cirurgia → Seguimento	*Doublet* de platina + pembrolizumabe *versus* placebo → Cirurgia → Pembrolizumabe *versus* placebo	*Doublet* de platina + durvalumabe *versus* placebo → Cirurgia → Durvalumabe *versus* placebo	*Doublet* de platina + toripalimabe *versus* placebo → Cirurgia → Toripalimabe *versus* placebo	*Doublet* de platina + nivolumabe *versus* placebo → Cirurgia → Nivolumabe *versus* placebo

Sexo masculino	71	70,3	68,9	89,6	73
Histologia escamosa	50,8	43,1	46,2	77,7	51
EC II	36 (EC IB – II)	29,7	28,4	NA	35
EC IIIA	64	54,7	47,3	NA	64
EC IIIB	-	15,6	24	NA	-
EGFR/ALK+	Não	Sim	Não	Sim	Não
Regime QT	Carboplatina ou CDDP	CDDP	Carboplatina ou CDDP	Carboplatina ou CDDP	Carboplatina ou CDDP
N.º ciclos	3	Até quatro ciclos	4	3	4
Desfecho primário	pCR, SLE	SLE e SG	pCR, SLE	SLE, RP maior	SLE
Follow-up (meses)	41,4	36,6	11,7	NA	25,4
SLE	HR = 0,68 (0,49-0,93)	HR = 0,59 (0,48-0,72)	HR = 0,68 (0,53-0,88)	HR = 0,4 (0,27-0,57)	HR = 0,58 (0,42-0,81)
SG	HR = 0,62 (0,36-1,05)	HR = 0,72 (0,56-0,93)	-	-	-

Radioterapia adjuvante

A radioterapia adjuvante não é recomendada para pacientes com doença estádios I ou II ressecada. Para os CPNPC em estádio III ressecados e com acometimento N2, a radioterapia adjuvante também não é recomendada de rotina, porém recomenda-se análise dos riscos e benefícios em discussão individualizada[95].

O uso de radioterapia adjuvante nos pacientes com doença estádios II ou III completamente ressecada é objeto de controvérsia na literatura. Estudo publicado em 1986 na *New England Journal of Medicine* avaliou o benefício da radioterapia adjuvante no carcinoma escamoso do pulmão estádios II ou III pós ressecção cirúrgica, e houve redução significativa das taxas de recorrência nos pacientes com doença N2 submetidos à radioterapia ($p < 0,05$). Apesar disso, não foi evidenciado benefício em aumento de sobrevida para nenhum subgrupo[118].

Meta-análise publicada na *Lancet* em 1998 analisou estudos que comparavam a realização de cirurgia seguida por radioterapia adjuvante ou cirurgia isolada no CPNPC, e os pacientes que receberam a radioterapia tiveram um aumento do risco de morte de 21% em relação ao grupo sem adjuvância, mostrando um efeito danoso da radioterapia adjuvante de 7% em dois anos, com redução da sobrevida global de 55% para 48%. Esse efeito danoso foi maior para os pacientes em estádios precoces I e II e com doença N0-1[119]. Atualização desse trabalho continuou mostrando efeito danoso da radioterapia nos estádios precoces, porém sem comprovação de benefício ou malefício da adjuvância para o CPNPC em estádio III[120].

Análise retrospectiva incluindo 7.465 pacientes com CPNPC ressecado estádios II ou III não mostrou impacto da radioterapia adjuvante em ganho de sobrevida; porém, na análise de subgrupo dos pacientes com doença N2

submetidos à radioterapia, houve aumento significativo da sobrevida (HR 0,855; IC de 95%: 0,762-0,959; p = 0,0077) e, no subgrupo dos pacientes com doença N0 ou N1 submetidos à radioterapia, houve redução significativa da sobrevida[121]. Porém, em análise atualizada desse banco de dados, a radioterapia adjuvante foi associada a pior sobrevida global em cinco anos (40% *versus* 50%, p < 0,0001), enquanto quimioterapia adjuvante foi associada a melhor sobrevida global em cinco anos (46% *versus* 41%, p < 0,0001).

O uso da radioterapia adjuvante foi pior estatisticamente tanto para o cenário de pacientes com doença N0 ou N1 que receberam ou não quimioterapia adjuvante quanto para pacientes com doença N2 não submetidos à quimioterapia adjuvante. Sobrevida global foi similar naqueles pacientes com doença N2 que receberam quimioterapia adjuvante, tenham sido submetidos à radioterapia ou não[122].

Um estudo avaliando especificamente o papel da radioterapia adjuvante na doença N2 submetida à cirurgia e à quimioterapia adjuvante mostrou que a radioterapia foi associada a aumento significativamente estatístico da sobrevida global mediana (45,2 meses *versus* 40,7 meses) e da sobrevida em cinco anos (39,3% *versus* 34,8%) em comparação aos pacientes que não foram irradiados[123].

Recentemente, dados em relação à radioterapia adjuvante/pós-ressecção da doença N2 foram avaliados em estudo de fase III, LungART. Neste estudo, 501 pacientes submetidos à ressecção completa e com comprometimento N2 foram randomizados para radioterapia mediastinal pós-operatória *versus* observação. A sobrevida livre de progressão em três anos foi de 47,1% no grupo experimental *versus* 44% no grupo observado, embora sem significância estatística (HR-0,85; 95% IC- 0,67-1,07; p = 0,16). A sobrevida global em três anos foi de 66,5% *versus* 68,5% (95% IC=61-75). Embora a recidiva mediastinal tenha sido menos frequente no grupo irradiado (25% *versus* 46,1% para o controle), morte como primeiro evento foi mais comum (14,6% *versus* 5,3%). Também a toxicidade cardiopulmonar foi maior no grupo tratado com radioterapia: 10,8% *versus* 4,9%, o que refletiu na maior proporção de óbitos por complicações cardiopulmonares: 16,2% *versus* 2%[112].

Outro estudo recente de fase III, randomizado e também recente, PORT-C, também foi negativo em seu desfecho primário (sobrevida livre de progressão) para paciente com estadio IIIA com N2 comprometido após ressecção completa e quimioterapia adjuvante[124].

Concluindo, a indicação de radioterapia adjuvante deve ser discutida individualmente em equipe multidisciplinar conforme risco (grau de diferenciação, número de linfonodos positivos, extensão extracapsular). Porém, após vários anos de dados conflitantes, os resultados do estudo Lung ART colocam em questionamento os benefícios observados em estudos anteriores.

8.2 – Estádio III irressecável

O tratamento padrão-ouro na doença estádio III irressecável, tanto para histologia escamosa quanto para não escamosa, é o tratamento definitivo com quimioterapia e radioterapia concomitantes, seguido por imunoterapia de consolidação. A diferença na histologia pode, entretanto, afetar na decisão da escolha da quimioterapia a ser empregada.

A quimioterapia concomitante à radioterapia mostrou-se superior ao tratamento sequencial com quimioterapia de indução seguida de radioterapia em diversos estudos, com melhores resultados em desfechos clínicos como taxa de resposta, sobrevida e tempo até progressão, às custas de maior toxicidade[124-127]. Meta-análise com dados de seis estudos mostrou um benefício estatisticamente significativo em sobrevida global para a quimiorradioterapia concomitante (HR 0,84, IC de 95%: 0-74-0,95; p = 0,004), com ganho absoluto de 4,5% em cinco anos em comparação ao tratamento sequencial. O tratamento concomitante mostrou-se capaz de reduzir a progressão locorregional da doença (mas não a progressão à distância) e foi associado a maiores taxas de esofagite graus três e quatro[128].

Opções de quimioterapia para uso concomitante à radioterapia incluem cisplatina com etoposídeo, carboplatina com paclitaxel e cisplatina com pemetrexede (essa opção para os tumores não escamosos).

O esquema de tratamento definitivo baseado nos estudos do SWOG consiste em cisplatina 50mg/m^2 nos dias 1, 8, 29 e 36, associada a etoposídeo 50mg/m^2 nos dias 1 a 5 e 29 a 33 do ciclo, concomitante à radioterapia torácica de 61Gy. Na ausência de progressão de doença, os pacientes eram submetidos a dois ciclos adicionais de quimioterapia, e esse tratamento trouxe uma mediana de sobrevida de 15 meses, com sobrevida em cinco anos de 15%[129]. Posteriormente, o grupo do SWOG avaliou a realização da quimiorradioterapia concomitante com cisplatina e etoposídeo nas mesmas doses previamente citadas, porém seguida de fase de consolidação com docetaxel na dose inicial de 75mg/m^2 quatro a seis semanas após o término do tratamento definitivo, com sobrevida mediana de 26 meses e sobrevida em dois e três anos de 34% e 17%, respectivamente[130]. Estudo fase III estudou melhor a realização da quimioterapia com cisplatina e etoposídeo concomitante à radioterapia, com uso de docetaxel de consolidação na dose de 75mg/m^2 IV a cada três semanas por três ciclos para aqueles pacientes que não progrediam após o tratamento definitivo. E a adição do tratamento de consolidação com quimioterapia foi mais tóxica e não se traduziu em benefício de sobrevida em comparação aos pacientes submetidos apenas à quimiorradioterapia[131].

O estudo de fase III PROCLAIM avaliou o uso de cisplatina 75mg/m^2 IV com pemetrexede 500mg/m^2 IV, ambos a cada três semanas por três ciclos, concomitante à radioterapia de 60Gy a 66Gy, seguido por pemetrexede de consolidação por quatro ciclos. Esse tratamento era direcionado aos pacientes com

CPNPC de histologia não escamosa, em estádio III irressecável, e o braço controle recebia quimiorradioterapia com cisplatina e etoposídeo. Não houve superioridade de um esquema de tratamento em relação ao outro em termos de sobrevida global (p = 0,831), porém houve menos eventos adversos graus três e quatro no braço do tratamento experimental (64% *versus* 76,8%, p = 0,001)[132].

Um estudo de fase III do grupo japonês WJTOG analisou outras possibilidades de quimioterapia concomitante à radioterapia no tratamento definitivo do estádio III, entre elas opção com carboplatina AUC 2 com paclitaxel 40mg/m^2 semanal por seis semanas, concomitante à radioterapia de 60Gy, seguida de paclitaxel 200mg/m^2 IV no D1 e carboplatina AUC 5 IV no D1 por dois ciclos. Esse braço apresentou sobrevida em cinco anos de 19,8%, com boa tolerabilidade ao tratamento[133]. Estudo comparativo entre o uso de carboplatina com paclitaxel *versus* cisplatina e etoposídeo em 1842 pacientes não demonstrou vantagem em sobrevida com o uso de cisplatina e etoposídeo, e esse esquema foi associado a maiores taxas de hospitalização, complicações infecciosas, disfunção renal aguda, mucosite e esofagite[134]. Dessa forma, o uso da carboplatina e paclitaxel também é uma escolha viável de tratamento nesse cenário, com dados de eficácia inclusive na população de idosos acima dos 70 anos[135].

Apesar de, em vários estudos clássicos, a quimiorradioterapia ser sucedida por consolidação com quimioterapia, essa estratégia não se mostrou benéfica em termos de sobrevida em posterior análise da literatura. Estudo multinacional de fase III comparando quimiorradioterapia isolada *versus* quimiorradioterapia seguida de consolidação com docetaxel e cisplatina também não trouxe ganho em sobrevida livre de progressão ou sobrevida global para esse último braço.

Outro tema também estudado no estádio III é acerca do papel do tratamento de indução com quimioterapia pré-quimiorradioterapia definitiva. Na comparação entre o uso ou não de quimioterapia de indução com carboplatina AUC 6 IV e paclitaxel 200mg/m^2 IV a cada três semanas por dois ciclos pré-tratamento definitivo com quimioterapia e radioterapia concomitantes (carboplatina AUC 2 IV e paclitaxel 50mg/m^2 IV semanal durante radioterapia torácica de 66 Gy), não houve diferença estatisticamente significativa em sobrevida entre os braços, às custas de maior toxicidade no braço com quimioterapia de indução. Outro estudo com carboplatina e paclitaxel de indução pré-quimiorradioterapia não viu vantagem nessa conduta.

O papel da realização de cirurgia após tratamento definitivo concomitante foi tema de estudo que randomizou pacientes que não progrediram após quimiorradioterapia (dois ciclos de cisplatina e etoposídeo durante radioterapia de 45Gy) a receberem cirurgia ou a completarem a radioterapia até 61Gy, sem abordagem cirúrgica nesse braço. Dois ciclos adicionais de quimioterapia eram administrados. Apesar de a sobrevida livre de progressão ter sido maior no braço com cirurgia (12,8 meses *versus* 10,5 meses, HR 0,77; p = 0,017), não

houve diferença em termos de sobrevida global. Em análise exploratória, foi evidenciado benefício em sobrevida para os pacientes submetidos à lobectomia, mas não para aqueles submetidos à pneumectomia. Para doença T4N0M0 (bem como T3N0M0), a estratégia de quimiorradioterapia de indução seguida de cirurgia mostrou sobrevida mediana de 90 meses comparada a 22 meses da cirurgia sem indução prévia. Essa abordagem não é o tratamento padrão na doença estádio III, mas pode ser discutida em casos selecionados.

8.2.1 - Tratamento de consolidação após QT/RT

Após o tratamento definitivo de quimioterapia e radioterapia concomitantes, para os pacientes que não apresentam progressão de doença, há a indicação de tratamento de consolidação.

a) EGFR não mutado

O estudo de fase III PACIFIC, com 713 pacientes, avaliou o uso de imunoterapia de consolidação com durvalumabe pós-tratamento definitivo com quimio e radioterapia concomitantes. Os pacientes que não haviam progredido após término do tratamento definitivo e que não apresentavam pneumonite grau ≥ 2 na ocasião foram randomizados para receberem durvalumabe 10mg/kg IV a cada duas semanas por até 12 meses ou placebo. O esquema de tratamento avaliado se traduziu em aumento da sobrevida global (HR: 0,68; IC de 99,73%; 0,47-0,997; p=0,0025). Houve também benefício em sobrevida livre de progressão no grupo da imunoterapia. A atualização do PACIFIC demonstrou mediana de sobrevida global de 47,5 meses para o braço do durvalumabe, contra 29,1 meses do braço placebo (HR: 0,71; IC de 95%; 0,57-0,88). Em relação à toxicidade, pneumonite de graus 3 e 4 ocorreu em 3,4% e 2,6% dos pacientes dos grupos experimental e placebo, respectivamente.

b) Mutação de EGFR

Baseado no estudo LAURA, para pacientes com estádio clínico III irressecável com deleção do éxon 19 ou mutação no éxon 21 L858R e que não apresentaram progressão de doença após tratamento concomitante de quimiorradioterapia, recomenda-se osimertinibe até progressão de doença ou toxicidade limitante. Esse estudo de fase III evidenciou aumento da SLP com uso de osimertinibe quando comparado ao placebo (39 meses *versus* 5,6 meses; HR: 0.16; IC de 95%; 0,1-0,24). Dados de SG ainda são imaturos.

8.3 – Estádio IV

a) Princípios de tratamento

O tratamento do câncer de pulmão de não pequenas células metastático (estádio IV) leva em consideração o subtipo celular, as características moleculares, a avaliação clínica do paciente e sua capacidade funcional. Os pacientes não

passíveis de tratamento local ou curativo por doença avançada, incluindo aqueles com doença metastática inicial ou após um tratamento com intuito curativo, terão indicação de tratamento sistêmico. Os principais objetivos do tratamento sistêmico nesse cenário são: aumento do tempo de sobrevida e melhora na qualidade de vida, minimizando efeitos colaterais, tendo em vista intuito paliativo.

Impacto em sobrevida e qualidade de vida

Os cuidados continuados e de suporte ao tratamento do paciente com câncer de pulmão são fundamentais. Tem como objetivo controlar os sintomas, aliviar a dor e fornecer apoio emocional. A implementação dos cuidados paliativos de forma integral ajuda a melhorar a qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias. No cenário avançado ou metastático, o objetivo principal do tratamento é a melhora da sobrevida, aliada a um ganho na qualidade de vida. As terapias sistêmicas desempenham papel crucial no tratamento do câncer de pulmão metastático[136].

Pacientes com câncer de pulmão geralmente apresentam uma série de sintomas como tosse, dispneia, dor, fraqueza e perda ponderal. A expectativa é que esses sintomas apresentem uma piora progressiva nos últimos meses de vida e, se não tratados de forma adequada, afetam a qualidade de vida, a capacidade funcional e até o envolvimento do paciente no tratamento.

A integração precoce de cuidados paliativos para pacientes com câncer de pulmão avançado melhora a qualidade de vida, o manejo dos sintomas e o humor – e não diminui a sobrevida. O encaminhamento para avaliação e acompanhamento com equipe de cuidados paliativos deve ser realizado próximo ao momento do diagnóstico, sempre que possível[137]. A introdução precoce desses cuidados leva a um aumento significativo na qualidade de vida e no humor, além de melhora na sobrevida[138].

Importância da histologia, da avaliação molecular e do PD-L1 na escolha do tratamento

Atualmente, a definição histológica, a avaliação molecular e a expressão de PD-L1 são fundamentais para determinar o melhor esquema terapêutico disponível. Idealmente, esses testes devem ser realizados antes do início do tratamento. Pacientes com histologia não escamosa, adenocarcinoma, histologia mista ou escamosa que nunca fumaram têm indicação expressa de realizar avaliação molecular complementar, pois mutações acionáveis podem ocorrer em até 70% desses casos.

A presença de uma mutação acionável tem prioridade na decisão terapêutica, independentemente dos níveis de PD-L1, pois os desfechos são superiores com terapias-alvo específicas mesmo em níveis elevados de PD-L1. A avaliação molecular mínima atualmente contempla os seguintes genes: KRAS, EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET, NTRK, MET e ERBB2, além do PD-L1 (que deve ser testado independentemente da histologia para um melhor planejamento terapêutico).

Tratamento citotóxico

O princípio de ação dos quimioterápicos é a morte celular com base na ação em diversas etapas do ciclo celular. Os pacientes com estádio IV, com bom *performance status*, têm benefício com uso de quimioterapia e, por muito tempo, esse foi considerado o único tratamento padrão disponível. Nas próximas seções desta publicação, são discutidos vários aspectos do tratamento citotóxico que foram avaliados ao longo das últimas décadas. Esses aspectos continuam relevantes mesmo na era do uso de imunoterapia ou de terapia-alvo, uma vez que muitos deles são aplicáveis quando se usa quimioterapia citotóxica em combinação ou após a imunoterapia ou terapia-alvo.

Número de drogas citotóxicas

Uma das estratégias para alcançarmos melhores desfechos é combinar agentes cujo mecanismo de ação e toxicidade sejam diferentes e não se sobreponham. No entanto, por muito tempo, se discutiu se a associação de drogas citotóxicas traria benefício e quais seriam os esquemas mais adequados. A base para o uso de combinações de múltiplas drogas vem de estudos pré-clínicos que mostraram sinergia entre diferentes citotóxicos *in vitro*, com efeitos sinérgicos e aditivos observados com diferentes combinações.

Por muito tempo, a primeira linha de tratamento para pacientes com CPNPC estágios IIIB e IV consistiu em dupla quimioterapia à base de platina, embora combinações de três medicamentos sejam utilizadas em alguns centros ao redor do mundo. Estudos sugerem que essas combinações podem aumentar significativamente a taxa de resposta tumoral e a sobrevida, com níveis aceitáveis de toxicidade. No entanto, outros estudos não confirmaram esses resultados. Uma metanálise recente não encontrou apoio para a abordagem com regime de três drogas. Embora adicionar um terceiro medicamento a um regime duplo possa aumentar moderadamente a taxa de resposta tumoral, isso não se traduz necessariamente em benefícios de sobrevida.

É importante ressaltar que regimes de três drogas geralmente resultam em toxicidade significativamente maior e qualquer melhora sintomática devido à redução do tumor deve ser equilibrada com o aumento dos efeitos colaterais. Além disso, embora a quimioterapia possa melhorar a sobrevida, nem sempre resulta em uma melhora na qualidade de vida dos pacientes[139,140].

Para desenvolver regimes de três drogas eficazes, é crucial que a terceira droga tenha um mecanismo de ação diferente e atue em células-alvo distintas, a fim de alcançar sinergia. Infelizmente, até o momento, isso não foi demonstrado com os novos agentes direcionados.

Esquema baseado em platina *versus* sem platina

Alguns estudos, incluindo uma metanálise, avaliaram a eficácia e a toxicidade da quimioterapia em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas

células avançado, comparando regimes com e sem platina. Os regimes à base de platina resultaram em uma taxa de resposta mais alta, com um aumento de 62% na razão de chances para resposta (RC=1,62; IC de 95%; 1,46 a 1,8; p < 0,0001), e uma sobrevida em um ano superior (34% *versus* 29%; RC=1,21; IC de 95%; 1,09 a 1,35; p < 0,0003), em comparação com os regimes sem platina. No entanto, não houve diferença significativa na sobrevida de um ano quando os regimes à base de platina foram comparados com os regimes de combinações de drogas de terceira geração (RC = 1,11; IC de 95%; 0,96 a 1,28; p = 0,17). Embora os regimes à base de platina tenham mostrado maior toxicidade, com destaque para toxicidade hematológica, nefrotoxicidade e náuseas e vômitos, não houve um aumento significativo na taxa de eventos adversos graves. Portanto, a escolha entre os dois tipos de regime deve ser feita considerando cuidadosamente os riscos e os benefícios para cada paciente[141].

Duplas de platina

Inúmeros esquemas de quimioterapia à base de platina são empregados no paciente com câncer de pulmão de não pequenas células. Um dos estudos mais importantes nesse cenário foi conduzido por Shiller *et al*[142]. Esse estudo teve o objetivo de determinar se algum dos três regimes de quimioterapia era superior a cisplatina e paclitaxel em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células avançado. Os braços experimentais incluíram cisplatina e gencitabina, cisplatina e docetaxel ou carboplatina e paclitaxel. A taxa de resposta para os 1.155 pacientes elegíveis foi de 19%, com uma sobrevida mediana de 7,9 meses (IC de 95%; 7,3-8,5), uma taxa de sobrevida de um ano de 33% (IC de 95%; 30%-36%) e uma taxa de sobrevida de dois anos de 11% (IC de 95%; 8%-12%). A taxa de resposta e a sobrevida não diferiram significativamente entre os pacientes designados para receber cisplatina e paclitaxel e aqueles designados para receber qualquer um dos três regimes experimentais.

O tratamento com cisplatina e gencitabina foi associado a um tempo significativamente mais longo até a progressão da doença do que o tratamento com cisplatina e paclitaxel, porém com maior de toxicidade renal de grau 3, 4 ou 5 (em 9% dos pacientes, contra 3% dos tratados com cisplatina mais paclitaxel). Pacientes com um status de desempenho de 2 tiveram uma taxa de sobrevida significativamente menor do que aqueles com um status de desempenho de 0 ou 1. Nenhum dos quatro regimes de quimioterapia ofereceu uma vantagem significativa sobre os outros no tratamento do câncer de pulmão de não pequenas células avançado. Desde então, assumiu-se que esses esquemas são comparáveis em termos de eficácia e de segurança[142].

Cisplatina *versus* carboplatina

É importante destacar que não há ensaios controlados randomizados que compararam diretamente a quimioterapia baseada em carboplatina com a

quimioterapia baseada em cisplatina no CPNPC. A metanálise de Griesinger *et al* (que incluiu um total de 12 ensaios controlados randomizados) comparou a eficácia e a segurança da quimioterapia baseada em carboplatina *versus* cisplatina em pacientes com CPNPC avançado e não encontrou diferença significativa na sobrevida global entre os dois regimes terapêuticos (HR 1,08; IC de 95%; 0,96-1,21), mas um leve benefício na taxa de resposta objetiva com cisplatina (RR 0,88; IC de 95%; 0,78-0,99)[143].

A quimioterapia à base de platina é a base do tratamento de primeira linha para o câncer de pulmão de não pequenas células avançado. A metanálise do grupo Cochrane de 2013 foi atualizada, incluindo estudos clínicos de 2013 a 2018 que compararam carboplatina e cisplatina associadas com gencitabina, vinorelbina, docetaxel, paclitaxel, irinotecano ou pemetrexede. Os desfechos incluíram SG, SG de um ano, taxa de resposta objetiva (TRO) e toxicidades relacionadas. Não houve diferenças significativas na SG (RR 1,08; IC de 95%; 0,96-1,21) e na SG de um ano (RR 0,97; IC de 95%; 0,89-1,07) entre a quimioterapia à base de carboplatina e a quimioterapia à base de cisplatina. Um pequeno efeito na TRO favorecendo a cisplatina foi detectado (RR 0,88; IC de 95%; 0,78-0,99). Foram observadas diferenças nas toxicidades. Com base nessas evidências, a atualização dos dados corrobora os achados de metanálises anteriores, mostrando que não há diferença na SG entre a quimioterapia à base de carboplatina e cisplatina, apesar de um leve benefício na TRO para a cisplatina. Os perfis de toxicidade devem ser considerados, juntamente com as comorbidades dos pacientes na escolha da terapia[143].

Associação de antiangiogênicos

A combinação de bevacizumabe com quimioterapia dupla à base de platina é uma opção para pacientes com CPNPC não escamoso avançado. O estudo de fase III ECOG4599 demonstrou que a adição de bevacizumabe à quimioterapia de carboplatina e paclitaxel (CarPacBev), seguida de manutenção com bevacizumabe, melhorou a sobrevida livre de progressão (SLP) em 1,7 meses e a SG em dois meses, em comparação com carboplatina e paclitaxel (CarPac)[144,145].

O bevacizumabe, um agente antifator de crescimento endotelial vascular, proporciona benefício clínico quando combinado com quimioterapia à base de platina no tratamento de primeira linha do CPNPC avançado. A análise final da SG do estudo de fase III AVAiL demonstrou que o aumento significativo da SLP com bevacizumabe, comparado ao placebo, foi mantido com seguimento mais longo. No entanto, a SG não foi significativamente maior com bevacizumabe, apesar de a mediana da SG ser superior a 13 meses em todos os grupos de tratamento[144,145].

Embora o bevacizumabe, em combinação com quimioterapia de platina, tenha demonstrado melhorar a sobrevida em pacientes com CPNPC, essa terapia não é adequada para todos os pacientes, incluindo aqueles com histologia escamosa, mau estado geral, metástases cerebrais e presença de distúrbios hemorrágicos ou trombóticos.

Ainda que o direcionamento da angiogênese permaneça uma estratégia terapêutica importante, especialmente em cânceres sólidos como o de cólon, sua utilidade no CPNPC ainda não foi claramente estabelecida. A adição de bevacizumabe à quimioterapia de platina na primeira linha de tratamento oferece um benefício modesto, mas existem outras estratégias concorrentes.

Tratamento de manutenção

Atualmente, são recomendados quatro a seis ciclos de quimioterapia à base de platina para o tratamento de primeira linha do CPNPC avançado. Vários estudos avaliaram o benefício da terapia de manutenção após a quimioterapia de primeira linha à base de platina, visando a melhorar o controle da doença, a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global, com toxicidade mínima e manutenção ou melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Com base nos resultados disponíveis e nas limitações desses ensaios, a terapia de manutenção deve ser considerada uma boa estratégia de tratamento para um subgrupo limitado de pacientes. A terapia de manutenção deve ser personalizada de acordo com as características dos pacientes e sua doença, levando em consideração os dados disponíveis sobre os agentes usados nesse contexto.

O estudo PARAMOUNT avaliou se a terapia de manutenção com pemetrexede resultava em melhor SLP do que o placebo em pacientes com CPNPC não escamoso que apresentaram controle da doença após quatro ciclos de cisplatina e pemetrexede. O pemetrexede aumentou significativamente a mediana da SLP, considerando apenas a fase de manutenção, de 2,8 meses para o grupo placebo para 4,4 meses ($p < 0,0001$). Os dados finais de SG confirmaram o benefício estatisticamente significativo para o braço do pemetrexede ($p = 0,0195$).

O estudo AVAPERL, de fase III, foi semelhante ao estudo PARAMOUNT, mas com a adição de bevacizumabe em ambos os grupos de tratamento. Após quatro ciclos de quimioterapia de primeira linha com cisplatina, pemetrexede e bevacizumabe, 67% dos pacientes foram randomizados para grupos de tratamento recebendo bevacizumabe isolado ou bevacizumabe mais pemetrexede. O desfecho primário foi alcançado, com uma SLP a partir do tempo de randomização de 7,4 meses no braço de dois medicamentos *versus* 3,7 meses no braço de bevacizumabe isolado ($p < 0,001$). O estudo não foi dimensionado para SG, mas os dados obtidos sugerem uma possível tendência para melhorias na SG no braço de bevacizumabe mais pemetrexede.

O estudo PointBreak comparou um regime semelhante ao melhor braço do estudo AVAPERL (carboplatina, pemetrexede e bevacizumabe seguidos de pemetrexede e bevacizumabe) com a primeira combinação, incluindo bevacizumabe, a ser avaliada em um estudo de fase III, e carboplatina, paclitaxel e bevacizumabe seguidos de bevacizumabe. Análises exploratórias pré-especificadas e não comparativas da população de manutenção mostraram que a SG foi de 17,7 meses no grupo do pemetrexede e de 15,7 meses no grupo do

paclitaxel, com valores de SLP de 8,6 e 6,9 meses, respectivamente. No entanto, a população de fase de indução foi randomizada, enquanto a população de manutenção foi uma população pós-randomização. As diferenças entre as duas populações podem ter influenciado o resultado dos regimes de manutenção.

Tratamento de pacientes idosos

Mais de 50% dos casos de CPNPC avançado são diagnosticados em pacientes com mais de 65 anos. Dados recentes do Programa de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais (SEER), nos Estados Unidos, mostram que pacientes com 70 anos ou mais representam 47% de todos os cânceres de pulmão. Portanto, o câncer de pulmão em indivíduos idosos é um problema cada vez mais comum enfrentado pelo oncologista. Infelizmente, esses pacientes frequentemente são subtratados[146-149].

Na prática atual, os idosos muitas vezes são excluídos da participação em ensaios clínicos e recebem tratamentos não testados ou inadequados. Agentes quimioterápicos de uso único foram uma das primeiras abordagens a serem avaliadas nesse contexto. A monoterapia de terceira geração com vinorelbina, gencitabina e taxanos (paclitaxel e docetaxel) é atualmente a abordagem apoiada por dados clínicos prospectivos específicos para idosos, pelas diretrizes da American Society of Clinical Oncology (ASCO) e por painéis de especialistas internacionais em pacientes não selecionados[146-149].

Para melhorar os resultados obtidos com a quimioterapia isolada, foram desenvolvidas combinações não baseadas em platina. No entanto, a avaliação da quimioterapia à base de cisplatina em pacientes idosos deve ser uma prioridade sobre a avaliação de carboplatina, porque uma metanálise recente mostrou resultados superiores em favor da quimioterapia à base de cisplatina *versus* carboplatina no tratamento de primeira linha do CPNPC avançado[146-149].

Para melhorar os resultados obtidos com a quimioterapia de agente único, foram desenvolvidas combinações não baseadas em platina. O esquema mais estudado é a combinação de gencitabina mais vinorelbina. O maior estudo randomizado de fase III, denominado MILES (Estudo Multicêntrico Italiano de Câncer de Pulmão em Idosos), incluiu cerca de 700 pacientes idosos e mostrou que a combinação de vinorelbina mais gencitabina não foi mais eficaz do que a vinorelbina ou gencitabina isolada no tratamento de pacientes idosos com CPNPC avançado[146-149].

Estudo de fase III posterior comparou, então, o uso de quimioterapia baseada em platina (carboplatina e paclitaxel semanal) *versus* gencitabina ou vinorelbina monoterapia em pacientes com CPNPC metastático com idade entre 70 e 89 anos. Houve aumento de SG a favor do esquema de dupla de platina (HR 0,64; IC de 95%; 0,52-0,78; $p < 0,0001$), estabelecendo que, mesmo em pacientes idosos, a dupla de platina deve ser fortemente considerada. No entanto, a toxicidade foi maior para essa abordagem quando comparada à monoterapia[150].

Tratamento de pacientes PS 2

Um estudo brasileiro randomizado comparou o uso de pemetrexede como agente único e a combinação de carboplatina e pemetrexede na terapia de primeira linha para pacientes diagnosticados com CPNPC em estágio avançado, com ECOG e/ou PS 2. O estudo multicêntrico de fase III randomizou pacientes com CPNPC em estágio avançado, ECOG e/ou PS 2, de qualquer histologia inicialmente e, posteriormente, limitada a apenas não escamosa, virgens de quimioterapia prévia e com função orgânica satisfatória para receber pemetrexede isoladamente (500mg/m^2) ou carboplatina e pemetrexede (AUC 5 e 500mg/m^2, respectivamente), administrados a cada três semanas, em um total de quatro ciclos[151].

As taxas de resposta foram de 10,3% para uso isolado de pemetrexede e 23,8% para a combinação. A mediana da SLP foi de 2,8 meses para a droga única e 5,8 meses para a combinação (HR 0,46; IC de 95%; 0,35-0,63; p < 0,001) e a mediana da SG foi de 5,3 meses, comparada com 9,3 meses no braço que recebeu carboplatina e pemetrexede (HR 0,62; IC de 95%; 0,46-0,83; p = 0,001). A partir desses dados, hoje a terapia combinada com carboplatina e paclitaxel é considerada uma das alternativas padrão nos pacientes com CPNPC não escamoso ECOG PS 2[151].

b) Tratamento inicial em pacientes sem mutações acionáveis

O tratamento para pacientes com CPNPC avançado é paliativo e, portanto, pretende prolongar a sobrevida e preservar a qualidade de vida pelo maior tempo possível, ao mesmo tempo em que tenta minimizar os efeitos colaterais dessa terapêutica. No caso dos pacientes sem mutações-alvo acionáveis, as opções de tratamento paliativo são com imunoterapia e quimioterapia citotóxica, nos mais diversos esquemas de monoterapia ou combinações. Os fatores que afetam a escolha do tratamento no CPNPC incluem o nível de expressão de PD-L1, a extensão da doença e a histologia, além do estado geral do paciente e as comorbidades associadas, já que algumas delas podem contraindicar opções terapêuticas nesse cenário.

Nos pacientes com histologia escamosa, a frequência de mutações-alvo é baixa. Assim, na maioria dos casos, a investigação dessas alterações (EGFR, ALK, ROS1, BRAF, NTRK-1, NTRK-2, NTRK-3, METex14 *skipping*, RET) só é feita mediante a alguns fatores, como baixa amostragem na biópsia, o que pode não garantir um diagnóstico histológico fidedigno. Se o paciente possui histologia escamosa, mas possui carga tabágica baixa ou nunca fumou, nesse caso, a possibilidade de influência de uma mutação acionando a carcinogênese ganha força e deve ser testada[152].

A avaliação da expressão de PD-L1 por IHQ deve ser feita em todos os pacientes com CPNPC avançado, independentemente da histologia. Naqueles em que nenhuma mutação acionável foi identificada, atualmente a primeira linha

recomendada é com imunoterapia. A escolha do esquema dependerá, principalmente, da expressão de PD-L1. A quimioterapia fica como opção de associação nos esquemas combinados com imunoterapia ou como linha subsequente ou até como primeira linha em casos de contraindicação à imunoterapia[152].

PD-L1 < 50%

Diversos estudos comparam quimioterapia baseada em platina adicionada ou não de imunoterapia. Esses estudos variaram conforme a histologia incluída e todos permitiram a inclusão de pacientes independentemente da expressão de PD-L1. Os principais aspectos dos estudos que levaram à aprovação de drogas no Brasil são descritos a seguir.

KEYNOTE-407

O estudo KEYNOTE-407 avaliou 559 pacientes com histologia escamosa, independentemente do PD-L1 e virgens de tratamento paliativo. Foram randomizados para receber pembrolizumabe 200mg a cada 21 dias ou placebo e, nos quatro primeiros ciclos, na fase de indução, todos os pacientes também receberam carboplatina (AUC 6) no dia 1 e um taxano, que poderia ser paclitaxel (200mg/m^2) no dia 1 a cada 21 dias ou nab-paclitaxel (100mg/m^2) nos dias 1, 8 e 15 a cada 21 dias. Após esse período, seguiram com a fase de manutenção com pembrolizumabe ou placebo por até 35 ciclos. A avaliação da expressão do PD-L1 foi feita por meio de IHQ com anticorpo 22C3 pharmDx. Os pacientes foram classificados como baixos expressores (TPS < 1%) e aqueles com TPS ≥ 1% (subdivididos em 1%-49% e ≥ 50%). Entre os pacientes, 63% tinham PD-L1 ≥ 1%, sendo 37% na faixa de 1% a 49% e 26% com ≥ 50%[153].

O desfecho primário de SG foi superior no braço pembrolizumabe, com SG mediana de 15,9 *versus* 11,3 meses (HR: 0,64; IC de 95%; 0,49-0,85; p = 0,0008). O benefício do ganho de SG foi visto em todos os subgrupos e independente do status de PD-L1, com HR=0,64 para PD-L1 ≥ 50%, HR=0,57 para PD-L1 de 1% a 49% e HR=0,61 para PD-L1 < 1%. A SLP mediana foi de 6,4 meses *versus* 4,8 meses (HR 0,56; IC de 95%; 0,45-0,70; p < 0,0001), no grupo com pembrolizumabe e placebo, respectivamente. A magnitude de ganho de SLP foi observada em todos os subgrupos e com maiores valores nos subgrupos com PD-L1 ≥ 50% (HR 0,37) e 1%-49% (HR 0,56), e menor naqueles com PD-L1 < 1% (HR 0,68)[153].

A taxa de resposta objetiva da revisão independente foi de 57,9% (IC de 95%; 51,9-63,8) no grupo da combinação de pembrolizumabe e 38,4% no grupo placebo. Esse benefício foi mantido nos subgrupos de PD-L1. O grupo com imunoterapia teve maior duração de resposta. Eventos adversos (EA) ≥ grau 3 ocorreram em 69,8% dos pacientes no grupo com pembrolizumabe e em 68,2% nos com placebo, sendo anemia, alopecia e neutropenia os mais comuns em ambos os grupos. A descontinuação do tratamento por causa de eventos adversos foi mais frequente no grupo da imunoterapia do que com placebo

(13,3% *versus* 6,4%). Mortes relacionadas aos EA ocorreram em 8,3% no grupo com pembrolizumabe e em 6,4% no grupo placebo[153].

Na atualização dos dados publicada em 2020 do KEYNOTE-407, o benefício da combinação de pembrolizumabe mais quimioterapia se manteve[154].

KEYNOTE-189

Estudo de fase III em que 616 pacientes com CPNPC não escamoso avançado, independentemente de PD-L1, foram randomizados (2:1) para receberem quimioterapia baseada em platina associada ou não ao pembrolizumabe. *Crossover* foi permitido. Com mediana de seguimento de 10,5 meses, a adição de imunoterapia proporcionou uma redução do risco de morte de 51% (HR: 0,49; IC de 95%, 0,38-0,64; p < 0,001). Independentemente da expressão de PD-L1, houve benefício em SG[155]:

- **< 1%:** 62% *versus* 52% (HR: 0,59; IC de 95%; 0,38-0,92)
- **1% a 49%:** 72% *versus* 51% (HR: 0,55; IC de 95%; 0,34-0,9)
- **≥ 50%:** 73% *versus* 48% (HR: 0,42; IC de 95%; 0,26-0,68)

A SLP, de acordo com o TPS, demonstrou maior benefício com combinação de imunoterapia para os pacientes com PD-L1 ≥ 50% (HR: 0,36; IC de 95%; 0,25-0,52) do que aqueles com PD-L1 entre 1%-49% (HR: 0,55; IC de 95%; 0,37-0,81) e < 1% (HR: 0,75; IC de 95%; 0,53-1,05). A taxa de resposta foi de 47,6% (imunoterapia) e de 18,9% (placebo) (p < 0,001). Os eventos adversos de grau ≥ 3 aconteceram em 67,2% e 65,8% dos pacientes com pembrolizumabe e placebo, respectivamente[155].

EMPOWER-Lung 3

Estudo de fase III mais recente que randomizou 466 pacientes com CPNPC avançado, EGFR, ALK e ROS1 não mutados e independentes da expressão de PD-L1 para receberem quimioterapia baseada em platina, associada ou não ao cemiplimabe. Dos pacientes, 57% eram de histologia escamosa, 32% apresentavam alta expressão de PD-L1 (≥ 50%) e 86% eram tabagistas ou ex-tabagistas. Com dados iniciais, foi evidenciado benefício em SG (22 meses *versus* 13 meses; HR: 0,71; IC de 95%; 0,53-0,93), em SLP (8,2 meses *versus* 5 meses; HR: 0,56; IC de 95%; 0,44-0,7) e taxa de resposta objetiva (45% *versus* 23%). Eventos adversos graus 3 ou 4 ocorreram em 43,6% dos casos do braço com imunoterapia e em 31,4% no braço de quimioterapia isolada[156].

CheckMate 9LA

Os resultados iniciais do estudo CheckMate 9LA foram apresentados no Asco 2020 e esse trabalho demonstra o benefício da combinação de quimioterapia com nivolumabe e ipilimumabe em primeira linha paliativa

com pacientes com histologia escamosa e não escamosa, independentemente do PD-L1. Esse é um estudo fase III multicêntrico, com pacientes em estádio IV ou com recidiva de CPNPC, EGFR e ALK negativos e sem tratamento paliativo prévio. Foram randomizados para receberem nivolumabe (360mg, EV a cada três semanas) e ipilimumabe (1mg/kg, EV a cada seis semanas) por até dois anos, combinados com quimioterapia à base em platina (carboplatina + paclitaxel a cada três semanas por dois ciclos), como grupo experimental; ou quimioterapia sozinha (a cada três semanas por quatro ciclos), como grupo controle[157].

Foram randomizados 719 pacientes, sendo 361 (50%) no grupo de imunoterapia + QT e 358 (50%) no grupo com QT isolada. Com um *follow-up* de 13,2 meses, a SG foi de 15,6 *versus* 10,9 meses (HR: 0,66; IC de 95%; 0,55-0,8). O benefício de SG no grupo da combinação foi observado em todos os níveis de expressão de PD-L1 e também de forma independente da histologia (escamosa ou não escamosa). A SLP mediana foi de 6,7 meses *versus* 5 meses (HR: 0,68; IC de 95%; 0,57-0,82). Resposta objetiva foi observada em 38,2% *versus* 24,9% dos pacientes (resposta completa em 2% *versus* 1%) e a duração mediana da resposta foi de 11,3 *versus* 5,6 meses[157].

Quanto aos eventos adversos (EA), foram mais frequentes no braço experimental, sendo os de graus 3 e 4, encontrados em 47% *versus* 38% no grupo com combinação e QT isolada, respectivamente. Os EA imunomediados de graus 3 a 4 relacionados ao tratamento foram mais comuns no grupo com imunoterapia e os mais frequentes foram os gastrointestinais (6%), cutâneos (4%) e hepáticos (4%). Mortes relacionadas ao tratamento ocorrem em 2% de cada grupo[157].

IMpower 150

Estudo de fase III com pacientes metastáticos com CPNPC não escamoso sem tratamento paliativo prévio, que avalia a combinação de anti-PD-L1 com anti-VEGF e quimioterapia. O estudo recrutou pacientes com PS 0 a 1, sem contraindicação ao bevacizumabe, independentemente do status de PD-L1, e pacientes com mutação de EGFR ou alterações genômicas de ALK foram incluídos se tivesse ocorrido progressão ou toxicidade limitante com inibidor de tirosina-quinase aprovado. Foram randomizados 1.202 pacientes (população ITT) e 86,5% (1.040) desses não tinham mutação-alvo (SM)[158].

Os pacientes foram designados em uma proporção de 1:1:1 para receber atezolizumabe mais carboplatina mais paclitaxel (ACP) ou atezolizumabe mais bevacizumabe mais carboplatina (AUC 6) mais paclitaxel (ABCP) ou bevacizumabe mais carboplatina mais paclitaxel (BCP). O tratamento era feito em duas fases: a primeira era a indução, na qual foi administrado de quatro a seis ciclos de 21 dias, e a segunda fase foi a de manutenção, em que continuaram a receber atezolizumabe, bevacizumabe ou ambos até a ocorrência de toxicidade limitante ou progressão da doença[158].

Na análise, em 2017, o *follow-up* mediano na população SM foi de 15,4 meses. A SLP na população SM foi significativamente mais longa no grupo ABCP do que no grupo BCP (mediana de 8,3 meses *versus* 6,8 meses; HR: 0,62; IC de 95% 0,52-0,74; p < 0,001). O benefício de SLP com o uso de imunoterapia no grupo ABCP foi maior do que com o grupo BCP independentemente do status de PD-L1, tendo maior redução de risco de morte nos pacientes com alta expressão de PD-L1, ou seja, TC3 ou IC3 indicando expressão de PD-L1 em pelo menos 50% das células tumorais ou pelo menos 10% das células imunes que se infiltram no tumor. Esse grupo teve mediana de 12,6 meses *versus* 6,8 meses (HR: 0,39; IC de 95%; 0,25-0,6). Os pacientes com PD-L1 negativo (TC0 e IC0 com expressão de PD-L1 < 1% das células tumorais e células imunes infiltrantes de tumor) também tiveram benefício com a adição da imunoterapia, com mediana de 7,1 meses com ABCP *versus* 6,9 meses com BCP (HR: 0,77; IC de 95%; 0,61-0,99)[158].

Nessa avaliação inicial, a SG foi significativamente maior no grupo ABCP do que no grupo BCP (mediana de 19,2 meses *versus* 14,7 meses; HR: 0,78; IC de 95%; 0,64-0,96; p = 0,02). Na população SM, a taxa de resposta objetiva do investigador foi de 63,5% (ABCP) e 48% (BCP), sendo que 3,7% dos pacientes do grupo ABCP tiveram respostas completas em comparação a 1,2% dos pacientes do grupo BCP. Os EAs graus 3 e 4 mais comuns foram neutropenia, neutropenia febril e hipertensão. As incidências de erupção cutânea, estomatite, neutropenia febril e hemoptise acometeram os pacientes no ABCP. EAs graves relacionadas ao tratamento aconteceram em 25,4% do grupo ABCP e 19,3% do BCP. Mortes relacionadas ao tratamento ocorreram em 2,8% no grupo ABCP e 2,3% no BCP. Cinco mortes que ocorreram com ABCP foram devido à hemorragia pulmonar ou à hemoptise, mas a maioria já era de potencial alto risco. Os EAs imunomediados ocorreram em 77,4% no grupo ABCP e foram todos de grau 1 ou 2, os mais comuns sendo erupção cutânea, hepatite, hipotireoidismo, hipertireoidismo, pneumonite e colite[158].

IMpower 130

O IMpower 130 também avaliou o uso de atezolizumabe associado à quimioterapia no cenário de CPNPC metastático. É um estudo fase III e multicêntrico que recrutou pacientes com doença não escamosa, ≥ 18 anos, PS 0 a 2 e que não receberam quimioterapia anterior para estádio IV. Pacientes com mutação de sensibilização em EGFR ou fusão de ALK devem ter tido progressão da doença com tratamento ou intolerância ao TKI. Os pacientes receberam tratamento de indução com atezolizumabe (1.200mg, a cada três semanas) associado à carboplatina mais nab-paclitaxel ou com carboplatina mais nab-paclitaxel, por quatro a seis ciclos. A fase de manutenção ocorreu com atezolizumabe (1.200mg) no grupo imunoterapia + QT. No grupo só com QT, poderia ocorrer se houvesse

troca de esquema para pemetrexede. Era permitido *crossover* para o grupo com imunoterapia após progressão com QT e a expressão de PD-L1 foi avaliada centralmente por IHQ por meio do ensaio VENTANA PD-L1 (SP142)[159].

Foram randomizados 724 pacientes (723 na população ITT) na proporção 2:1 nos grupos com imunoterapia + QT e só com QT. Alterações em EGFR e ALK eram vistas em 5% a 7% dos casos e PD-L1 negativo (TC0 e IC0: PD-L1 em < 1% de células tumorais e < 1% das células imunes infiltrantes de tumor) ocorreu em mais de 50% dos pacientes. Alta expressão de PD-L1, aqui definida como TC3 ou IC3, com expressão de PD-L1 em ≥ 50% das células tumorais ou ≥ 10% das células imunes infiltrantes de tumor, foi encontrada em 18% a 20% dos casos[159].

Os desfechos primários foram a avaliação de SLP e SG na população ITT sem mutação (EGFR e ALK selvagens). A mediana de SLP avaliada pelo investigador foi de 7 meses *versus* 5,5 meses (HR: 0,64; IC de 95%; 0,54-0,77; p < 0,0001) e a taxa de SLP em 12 meses foi de 29,1% *versus* 14,1% com imunoterapia e QT, respectivamente. A SG mediana foi de 18,6 meses *versus* 13,9 meses (HR: 0,79; IC de 95%; 0,64-0,98; p = 0,033). Após progressão de doença, 39% dos pacientes no grupo com atezolizumabe e 66% no grupo com QT receberam terapia subsequente e houve 41% de *crossover* para o braço da imunoterapia[159].

Os efeitos adversos de grau 3 e 4 foram relatados em 81% com imunoterapia + QT e 71% com QT. Os EAs relacionados ao tratamento ≥ grau 3 mais comuns foram neutropenia (32% com imunoterapia *versus* 28% com QT), anemia (29% *versus* 20%) e diminuição da contagem de neutrófilos (12% *versus* 8%)[159].

POSEIDON

O estudo POSEIDON avaliou a adição à quimioterapia do anti-PD-L1 durvalumabe ou do anti-CTLA4 tremelimumabe associado ao durvalumabe em pacientes com CPNPC metastático virgens de tratamento. Em termos de sobrevida global, o braço de quimioterapia, durvalumabe e tremelimumabe foi superior à quimioterapia isolada, independentemente da expressão de PD-L1 (HR: 0,77; IC de 95%; 0,65-0,92; p = 0,0030). Esses resultados corroboram o uso de quimioterapia, durvalumabe e tremelimumabe como mais uma opção terapêutica de primeira linha[160].

Dessa forma, para pacientes com expressão de PD-L1 < 50% na avaliação com anticorpo 22C3 ou SP28-8 ou PD-L1 IC 0/1/2 e TC 0/1/2 em teste com anticorpo SP142, as opções terapêuticas de primeira linha preferenciais são as combinações de QT e imunoterapia. Imunoterapia monodroga não é recomendada em tumores com PD-L1 < 1%. Já em pacientes com expressão de PD-L1 1%-49%, em que a QT não é desejável, pode ser aceito o uso de imunoterapia monodroga com pembrolizumabe, baseado no estudo KEYNOTE-042, discutido na seção a seguir[152].

PD-L1 ≥ 50%

Para pacientes com alta expressão de PD-L1 (PD-L1 ≥ 50% na avaliação com anticorpo 22C3 ou SP28-8 ou PD-L1 IC3 ou TC3 em teste com anticorpo SP142), as opções terapêuticas de primeira linha são: monoterapia com pembrolizumabe, atezolizumabe ou cemiplimabe; ou os esquemas de combinação (associação de imunoterapia com quimioterapia), discutidos anteriormente.

No cenário de CPNPC PD-L1 ≥ 50%, a imunoterapia monodroga não foi comparada diretamente em ensaios randomizados com terapias de combinação. Entretanto, uma metanálise de cinco estudos randomizados sugeriu, por meio de comparações indiretas, que o pembrolizumabe mais quimioterapia foi superior ao pembrolizumabe isolado em relação às taxas de resposta objetiva (ORR: 1,6; IC de 95%; 1,2-2,2) e SLP (HR: 0,55; IC de 95%; 0,32-0,97). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na SG (HR: 0,76; IC de 95%; 0,51-1,14)[161].

Dessa forma, na prática clínica para pacientes sem doença de progressão rápida e/ou com baixo volume de doença e, assim, sem necessidade de alta taxa de resposta imediata, os esquemas com monoterapia com imunoterapia podem ser uma boa opção. Estudos de combinação já foram discutidos anteriormente e os baseados em monodroga com imunoterapia serão comentados a seguir[152].

KEYNOTE-024

A recomendação para o uso de pembrolizumabe em primeira linha tanto em histologia escamosa quanto não escamosa, com PD-L1 ≥ 50%, baseia-se no estudo de fase III KEYNOTE-024, que incluía pacientes ≥ 18 anos, PS 0-1, com EGFR e ALK negativos e sem tratamento paliativo anterior e com expectativa de vida de pelo menos três meses. Foram randomizados 305 pacientes para pembrolizumabe (200mg, a cada três semanas) por até 35 ciclos (n = 154) ou regime de quimioterapia à base de platina por quatro a seis ciclos (n = 151). A avaliação da expressão do PD-L1 foi feita por IHQ com anticorpo 22C3 pharmDx assay (Dako)[162].

Com um *follow-up* mediano de 11,2 meses no grupo da QT, 43,7% fizeram *crossover* para receber pembrolizumabe após a progressão da doença. O estudo atingiu seu objetivo primário de aumentar a SLP com a imunoterapia (10,3 meses *versus* 6 meses; HR: 0,5; IC de 95%; 0,37-0,68; p < 0,001) e esse benefício foi evidente em todos os subgrupos. O uso do pembrolizumabe também demonstrou aumento estatisticamente significativo da taxa de resposta objetiva, 44,8% *versus* 27,8%, tendo uma mediana de tempo de resposta comum aos dois grupos (2,2 meses), mas com mediana de duração de resposta diferentes, sendo de 6,3 meses para o grupo com QT e não sendo atingida no grupo com imunoterapia[162].

Eventos adversos relacionados ao tratamento de graus 3, 4 ou 5 ocorreram duas vezes mais nos pacientes no grupo de quimioterapia do que no grupo do pembrolizumabe (53,3% *versus* 26,6%). Já os EA graves relacionados ao tratamento tiveram frequências semelhantes: 21,4% e 20,7% no grupo da

imunoterapia e QT, respectivamente. Eventos imunomediados de graus 3 ou 4 ocorreram em 9,7% (imunoterapia) e 0,7% (QT) dos pacientes e mortes relacionadas ao tratamento aconteceram em um paciente com imunoterapia e em três pessoas com QT[162].

A última atualização dos dados foi em 2021, a qual mostrou os resultados do *follow-up* mediano de 60 meses, no qual 66% dos pacientes do grupo da QT fizeram *crossover*. A SG mediana foi de 26,3 meses para pembrolizumabe e 13,4 meses para QT (HR: 0,62; IC de 95% 0,48-0,81). As estimativas da taxa de SG em cinco anos foram de 31,9% para o grupo com imunoterapia e de 16,3% para QT. A toxicidade não aumentou com uma exposição mais longa ao tratamento[163].

KEYNOTE-042

Embasado no estudo KEYNOTE-024, o estudo de fase III KEYNOTE-042 também comparou pembrolizumabe de primeira linha *versus* quimioterapia em histologias escamosa e não escamosa, porém incluiu pacientes com PD-L1 ≥ 1% (n = 1.274). A análise estatística hierárquica previa a avaliação de SG nas subpopulações de pacientes com PD-L1 ≥ 50%, seguida de avaliação em pacientes com PD-L1 ≥ 20%, seguida de avaliação em pacientes com PD-L1 ≥ 1%. O desfecho primário foi atingindo em todas essas subpopulações. Na análise atualizada de cinco anos de acompanhamento, os HRs (IC de 95%) para SG foram de 0,68 (0,57-0,81), 0,75 (0,64-0,87) e 0,79 (0,7-0,89), respectivamente. Apesar de não fazer parte do plano estatístico inicial, foi feita uma análise exploratória do subgrupo de pacientes com PD-L1 1%-49%, mostrando HR para SG de 0,88 (IC de 95%; 0,75-1,04)[164,165].

Esse estudo levou à aprovação de pembrolizumabe para pacientes com PD-L1 ≥ 1%. Entretanto, o benefício de superioridade de SG parece ser inteiramente devido à população com expressão de PD-L1 ≥ 50%. Dessa forma, o uso de pembrolizumabe monoterapia é fortemente justificado em pacientes com PD-L1 ≥ 50%, tanto pelo estudo KEYNOTE-024 quanto pelo KEYNOTE-042. Em pacientes com PD-L1 1%-49%, o uso de monoterapia com pembrolizumabe é menos favorecido, uma vez que essa estratégia não parece estar associada a aumento de SG, contrariamente ao observado nos estudos que avaliaram a adição de imunoterapia à quimioterapia discutidos na seção anterior[164,165].

IMpower 110

Estudo de fase III que incluía pacientes com CPNPC virgens de tratamento paliativo, com EGFR e ALK negativos e expressão de PD-L1 em pelo menos 1% das células tumorais ou células imunes infiltrantes em ≥ 1% da área do tumor, usando-se o anticorpo SP142 na IHQ. Foram randomizados 572 pacientes para receber atezolizumabe (1.200mg EV, a cada três semanas) por tempo indeterminado até PD ou perda de benefício clínico, ou quimioterapia à base de platina (quatro ou seis ciclos) uma vez a cada três semanas[166].

Nesse estudo, 38,6% no grupo do atezolizumabe e 35,4% no grupo de QT tiveram alta expressão de PD-L1 (expressão de PD-L1 com TC3 – expressão em ≥ 50% de células tumorais) ou IC3 (expressão ≥ 10% de células inflamatórias). No grupo dos altos expressores de PD-L1, a mediana de SG foi de 20,2 meses *versus* 13,1 meses (HR: 0,59; IC de 95%; 0,40-0,89; p = 0,0106) e a taxa de SG em um ano de 64,9% e 50,6% para os com imunoterapia e com QT, respectivamente. Também houve ganho de SLP nos altos expressores (8,1 meses *versus* 5 meses; HR: 0,63; IC de 95%; 0,45-0,88; p = 0,0070). A TRO dos altos expressores confirmada por investigador foi de 38,3% *versus* 28,6%, melhora para atezolizumabe[166].

Eventos adversos de graus 3 e 4 ocorreram em 30% com atezolizumabe e em 53% com QT, sendo os mais comuns: anemia, neutropenia e trombocitopenia (todos com QT). EA graves ocorreram em 28% (imunoterapia) e em 29% (QT) e mortes ocorrem em 3,8% no grupo de atezolizumabe e em 4,2% no grupo da QT[166].

EMPOWER-Lung 1

Estudo de fase III randomizado, sem mutações-alvo de EGFR, ALK ou ROS1. A avaliação da expressão do PD-L1 foi feita por meio da IHQ com anticorpo 22C3. Foram randomizados 710 pacientes para receber na proporção 1:1, cemiplimabe (350mg, a cada três semanas) ou quimioterapia baseada em platina. O *crossover* foi permitido após a progressão da doença. Aqueles com PD-L1 ≥ 50% (563 pacientes) alcançaram SG mediana de 26 meses *versus* 13 meses para o braço do cemiplimabe (HR: 0,57; IC de 95%; 0,46-0,71), assim como benefício em SLP de 8,1 *versus* 5,3 meses (HR: 0,51; IC de 95%; 0,42-0,62). Eventos adversos de graus 3 e 4 ocorreram em 28% daqueles tratados com cemiplimabe e 39% dos pacientes com quimioterapia[167].

c) Tratamentos subsequentes em pacientes sem mutações acionáveis

A seleção do tratamento de segunda linha depende das condições clínicas do paciente, da histologia tumoral e do tratamento empregado na primeira linha. Se a progressão ocorre após tratamento combinado com quimioterapia e imunoterapia, a escolha seguinte deve ser quimioterapia citotóxica. A escolha se baseia em estudos que compararam a superioridade de agentes quimioterápicos (com ou sem antiangiogênicos) após progressão com *doublet* de platina. Se a progressão ocorre após tratamento com imunoterapia isolada, a escolha recai sobre tratamentos baseados em platina. Embora a imunoterapia preferencialmente deva ser incluída na primeira linha de tratamento, pacientes que não receberam essa modalidade podem receber na segunda linha, na forma de monoterapia após progressão à quimioterapia citotóxica, conforme será discutido a seguir.

Docetaxel é o agente de escolha para pacientes que progridem ao *doublet* de platina, superior ao melhor suporte clínico e outros esquemas quimioterápicos[168,169]. O estudo TAX 320 evidenciou ganho de SLP (7,5 meses *versus* 4,6

meses; p = 0,010) e SG (sobrevida em um ano: 37% *versus* 11%; p = 0,003) do docetaxel sobre suporte clínico[169].

No estudo REVEL, no qual cerca de 25% de pacientes apresentavam carcinoma escamoso, ramucirumabe em adição ao docetaxel resultou em aumento da SG (10,5 meses *versus* 9,1 meses; HR: 0,86; IC de 95%; 0,75-0,98) e de SLP (4,5 meses *versus* 3 meses; HR: 0,76; IC de 95%; 0,68-0,86), benefícios observados para qualquer histologia. A combinação deve ser considerada para pacientes com bom PS devido à maior toxicidade graus 3 e 4 (79% *versus* 72%), quando comparada ao docetaxel isolado[170]. Pemetrexede pode ser utilizado para histologia não escamosa e para os pacientes que não foram previamente expostos, com eficácia comparável ao docetaxel[171].

O estudo LUME-Lung, de fase III, comparou a combinação de nintedanibe com docetaxel em pacientes previamente tratados com quimioterapia, demonstrando ganho em sobrevida global, porém apenas para a histologia não escamosa (12,6 meses *versus* 10,3 meses; HR: 0,83; p = 0,035)[172].

No estudo ULTIMATE, também de fase III, foi avaliada a combinação de paclitaxel e bevacizumabe em contraposição ao docetaxel, revelando aumento da SLP (5,4 meses *versus* 3,9 meses; HR: 0,62; IC de 95%; 0,44-0,87; p = 0,006) e taxa de resposta de 22,5% *versus* 5,5% (p = 0,006), porém sem aumento de SG[173].

Embora a imunoterapia preferencialmente deva ser incluída na primeira linha de tratamento, pacientes que não receberam essa modalidade podem receber na segunda linha, na forma de monoterapia: nivolumabe[174,175] ou atezolizumabe[176] são opções que independem dos níveis de expressão de PD-L1. O pembrolizumabe é opção para os pacientes com PD-L1 ≥ 1%[177]. Nesse cenário, a imunoterapia se mostra superior em eficácia à quimioterapia. As tabelas 6 e 7 mostram os estudos que corroboram essas indicações.

Tabela 6. Estudos de fase III que apontam para benefício do nivolumabe sobre quimioterapia como tratamento de segunda linha no CPNPC com histologia escamosa e não escamosa após progressão à quimioterapia baseada em platina

Nivolumabe		
Fase III EC-IIIB/IV	CheckMate 057[178]	CheckMate 017[179]
n	582	272
Histologia	Não escamosa	Escamosa
Randomização	1:1 Nivolumabe 3mg/kg q14d Docetaxel 75mg/m^2 q21d	1:1 Nivolumabe 3mg/kg q14d Docetaxel 75mg/m^2 q21d
SG	Desfecho primário 12.2 *vs* 9,4m (docetaxel) HR = 0,73 (95% IC: 0,59-0,89; p = 0,0015)	Desfecho primário 9,2 *vs* 6m (docetaxel) HR=0,59 (95% IC: 0,44-0,79; p < 0,001)
SLP	2,3 *vs* 4,2m 1a: 19 *vs* 8% (docetaxel) HR= 0,92 (95% IC: 0,77 – 1,1; p = 0,39)	3,5 *vs* 2,8m (docetaxel) HR = 0,62 (95% IC: 0,47-0,81; p < 0,001)
Taxa de resposta	19% *vs* 12% (docetaxel); p = 0,02	20% *vs* 9% (docetaxel); p = 0,008
Observação	Nível de PD-L1: preditor e prognóstico	Nível de PD-L1: sem valor preditivo ou prognóstico

Tabela 7. Estudos de fase III que apontam benefício do pembrolizumabe e atezolizumabe no cenário de segunda linha de tratamento do CPNPC (após progressão à quimioterapia baseada em platina)

Fase III EC-IIIB/IV	KEYNOTE-010[165]	OAK[180]
n	1034, PD-L1 ≥ 1%	1225
Histologia	~20% dos pacientes com histologia escamosa	26% com histologia escamosa
Randomização	1:1:1 Pembrolizumabe 2mg/kg q21d Pembrolizumabe 10mg/kg q21d Docetaxel 75mg/m^2 q21d	1:1 Atezolizumabe 1200mg q21d Docetaxel 75mg/m^2 q 21d
SG	12,7m *vs* 10,4m *vs* 8,5m (docetaxel) Pembrolizumabe 2mg: HR 0,71 (95% IC: 0,58-0,88; p = 0,0008) Pembrolizumabe 10mg: HR 0,61 (95% IC: 0,49-0,75; p < 0,0001) PD-L1≥50%: 14,9m *vs* 17,3m *vs* 8,2m Pembrolizumabe 2mg: HR 0,54 (95% IC: 0,38-0,77; p = 0,0002) Pembrolizumabe 10mg: HR 0,50 (95% IC: 0,36-0,70; p < 0,0001)	13,8m *vs* 9,6m (docetaxel) HR = 0,73 (95% IC: 0,62-0,87; p = 0,0003)
SLP	3,9m *vs* 4,0m *vs* 4,0m (docetaxel) Pembrolizumabe 2mg: HR = 0,88 (95% IC: 0,74–1,05; p = 0,07) Pembrolizumabe 10mg: HR 0,79 (95% IC: 0,66–0,94; p=0,004)	2,8m *vs* 4m (docetaxel) HR = 0,95 (95% IC: 0,82-1,10) *observado benefício para TC3/IC3
Taxa de resposta	18% *vs* 18% *vs* 9% (docetaxel) Pembrolizumabe 2mg: p = 0,0005 Pembrolizumabe 10mg: p = 0,0002 *PD-L1 ≥ 50%: 30% *vs* 29% *vs* 8% (docetaxel) P < 0,0001 para Pembro 2 e 10	TC3/IC3: 31% *vs* 11% (docetaxel) TC0/IC0: 14 *vs* 8% (docetaxel)
Observação	Nível de PD-L1 (28-8): preditor e prognóstico	

Outras drogas ativas no CPNPC podem ser utilizadas em linhas posteriores, como gencitabina[181] e erlotinibe/gefitinibe[182-184]. Em 2005, Shepherd *et al* demonstraram aumento de SG em um ano de 31% com erlotinibe *versus* 22% para o grupo placebo em estudo randomizado[182]. Esse estudo levou à aprovação pelo FDA do erlotinibe para casos de CPNPC em segunda ou mais linhas, independentemente do status da mutação do gene EGFR (não rotineiramente testada à época da randomização).

Pelo menos outros dez estudos randomizados avaliaram posteriormente o papel do tratamento com inibidores do EGFR (TKIs) em cenários semelhantes

(erlotinibe e gefitinibe), a maioria evidenciando ganho em SLP quando comparado à quimioterapia[106,182]. Esses dados colocam o erlotinibe como opção de tratamento, embora não muito utilizado. Finalmente, para a histologia escamosa, o estudo LUX-LUNG8 evidenciou superioridade em SG do afatinibe sobre o erlotinibe (HR: 0,81; IC de 95%; 0,69-0,95; p = 0,0077), tornando o afatinibe mais uma opção entre os TKIs.

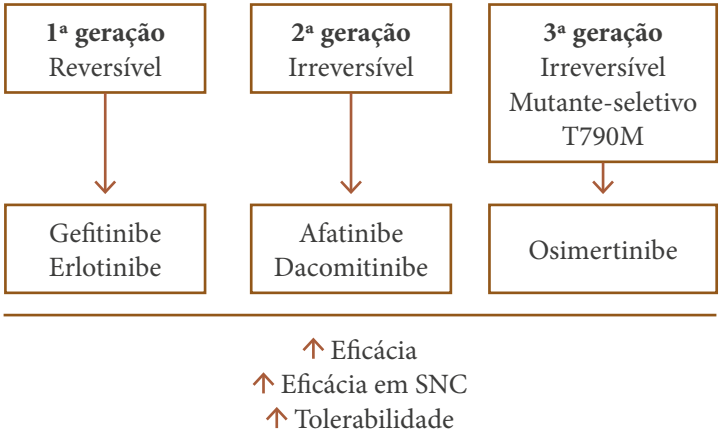
d) Tratamento em pacientes com mutações acionáveis

EGFR – mutações em éxon 19 ou 21

Os TKIs modificaram o tratamento e o prognóstico dos pacientes com CPNPC e mutações do EGFR, com ganhos significativos em relação à quimioterapia convencional[185]. Contudo, um dos maiores desafios dos tratamentos-alvo dirigidos é o desenvolvimento de resistência tumoral (primária ou secundária), foco atual de pesquisas que se dedicam à compreensão de seus mecanismos e desenvolvimento de drogas e estratégias que visam a reverter ou postergar esse fenômeno[185].

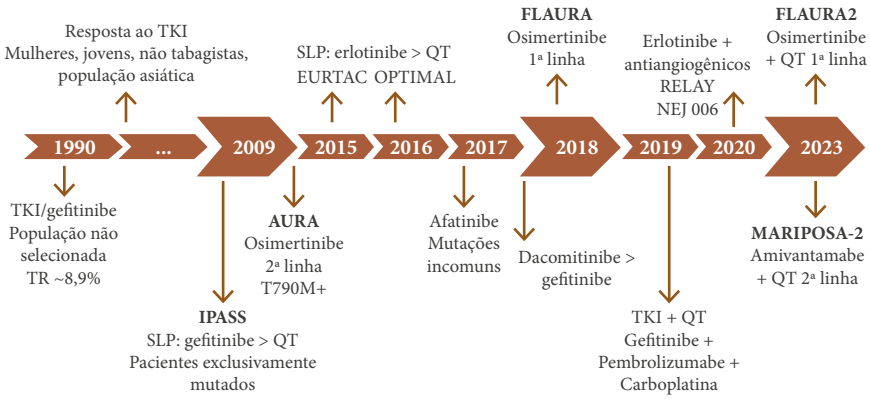
Atualmente, são disponíveis três gerações de TKIs para o tratamento do CPNPC com mutação EGFR. Da primeira para a terceira geração, observa-se progressivamente maior eficácia (especialmente no SNC) e tolerabilidade ao tratamento (figura 1).

Figura 1. Gerações de inibidores de TKI para o CPNPC com mutação EGFR



A figura 2 ilustra a evolução do tratamento do CPNPC com mutação EGFR desde o desenvolvimento dos TKIs de primeira até terceira geração, hoje tratamento-padrão na doença avançada (combinado ou não com quimioterapia), e estratégias de combinação de drogas com o objetivo de superar ou postergar a resistência ao tratamento-alvo[186].

Figura 2. Evolução do tratamento do CPNPC com mutação EGFR[187-197]



Múltiplos estudos de fase III demonstraram a superior eficácia dos TKIs de primeira e segunda geração em SLP quando comparados ao *doublet* de platina, com SLP alcançando nove a 13 meses, significativamente maior do que os cinco a sete meses esperados para a quimioterapia isolada. Esses benefícios são observados, inclusive, para pacientes com condição clínica relativamente mais comprometida[198,199]. Os principais estudos nesse cenário são o IPASS, o OPTIMAL e o EURTAC (com TKIs de primeira geração) e a série de estudos LUX-Lung, envolvendo inibidores de segunda geração[187,200-203].

O estudo IPASS, de fase III, avaliou o gefitinibe comparado ao *doublet* de platina (carboplatina e paclitaxel) em 1.217 pacientes asiáticos não tabagistas ou tabagistas leves, não previamente testados para a mutação EGFR, porém, com características clínico-epidemiológicas já conhecidamente compatíveis. Esse estudo demonstrou SLP em 12 meses favorável ao grupo do gefitinibe (24,9% *versus* 6,7%; HR: 0,74; IC de 95%; 0,65-0,85; p < 0,001). Foi evidente pela primeira vez que o benefício foi marcadamente mais relevante para o subgrupo de pacientes com mutação em EGFR, com HR para progressão ou morte de 0,48 (IC de 95%; 0,36-0,64; p < 0,001). Já no subgrupo dos pacientes não mutados, o benefício foi significativamente maior com o tratamento quimioterápico[187]. Esse estudo foi importante para finalmente determinar o papel biomarcador da mutação EGFR na resposta aos TKIs[187].

O estudo de fase III europeu EURTAC, por sua vez, avaliou o uso do erlotinibe *versus* quimioterapia (cisplatina com docetaxel ou gencitabina; ou carboplatina com gencitabina). Observou-se maior SLP no braço do erlotinibe (9,7 meses *versus* 5,2 meses; HR: 0,37; IC de 95%; 0,25-0,54; p < 0,001)[200]. Com desenho semelhante, o estudo chinês OPTIMAL randomizou 165 pacientes para erlotinibe ou carboplatina e gencitabina. A SLP foi superior para os pacientes do braço erlotinibe (13,1 meses *versus* 4,6 meses para a quimioterapia; HR: 0,16; IC de 95%; 0,10-0,26; p < 0,0001)[203].

TKIs de segunda geração também tiveram sua atividade comprovada no cenário de primeira linha com mutação EGFR. A eficácia do afatinibe em comparação à quimioterapia (cisplatina e pemetrexede) foi comparada no estudo de fase III LUX-Lung3[201]. Vale destacar que, nesse estudo, outras mutações mais raras (não EGFR ins20) foram permitidas e representaram cerca de 10% dos pacientes. A mediana de SLP encontrada foi de 11,1 meses para o braço afatinibe e de 6,9 meses para a quimioterapia (HR: 0,58; IC de 95%; 0,43-0,78; p < 0,001), com mediana ainda maior (13,6 meses) entre os pacientes com exclusivamente EGFR del19 ou mutação L858R[201]. O estudo LUX-Lung6 comparou afatinibe ao *doublet* de platina na população chinesa, com resultados semelhantes e favorecendo o braço afatinibe (SLP de 11 meses *versus* 5,6 meses para a quimioterapia; HR: 0,28; IC de 95%; 0,2-0,39; p < 0,0001)[202].

Comparação entre gerações de TKIs também já foram realizadas, destacando-se o estudo ARCHER 1051, de fase III, que comparou eficácia entre dacomitinibe e gefitinibe. Nesse estudo, 452 pacientes foram randomizados e a SLP se mostrou superior para dacomitinibe (14,7 meses *versus* 9,2 meses; HR: 0,59; IC de 95%; 0,47-0,74; p < 0,0001)[204]. A análise de SG dos pacientes do ARCHER 1050 também favoreceu o uso de dacomitinibe: no seguimento de 31,3 meses, a sobrevida global mediana foi de 34,1 meses para o braço do dacomitinibe e de 26,8 meses para o gefitinibe (HR 0,760; IC de 95% 0,582-0,993; p = 0,044)[205].

Apesar desses benefícios, como mencionado, a maioria dos pacientes desenvolve resistência em cerca de um ano de tratamento, com aproximadamente 60% deles apresentando a mutação de resistência T790M no éxon 20 (importante não confundir com mutações de inserção no éxon 20)[185]. A mutação T790M é resistente aos TKIs de segunda geração, apresentando sensibilidade apenas aos inibidores de terceira geração[186].

Foi demonstrada superioridade do inibidor de terceira geração osimertinibe em relação ao *doublet* de platina na segunda linha pós-TKI no estudo AURA 3. Nesse estudo, 419 pacientes com progressão à primeira linha com TKI de primeira geração (gefitinibe ou erlotinibe) foram randomizados para receber osimertinibe ou quimioterapia baseada em platina e pemetrexede. A SLP (desfecho primário) foi significativamente maior no braço osimertinibe (mediana de 10,1 meses *versus* 4,4 meses; HR: 0,30; IC de 95% 0,23-0,41; p < 0,001). A resposta objetiva também foi maior com osimertinibe (71% *versus* 31%; OR: 5,39; IC de 95%; 3,47-8,48; p < 0,001)[191]. Atualização do AURA3 não evidenciou benefício estatístico em sobrevida, fato possivelmente relacionado à alta taxa de *crossover* no estudo. A SG mediana foi de 26,8 meses para osimertinibe e de 22,5 meses para quimioterapia (HR: 0,87; IC de 95%; 0,67-1,12; p = 0,277)[206].

O estudo FLAURA, contudo, consolidou o osimertinibe como tratamento padrão de primeira linha para o CPNPC avançado com mutação EGFR. Esse estudo randomizou 556 pacientes não previamente tratados para receber

osimertinibe ou TKI de primeira geração (gefitinibe ou erlotinibe). O desfecho primário (SLP) foi atingido, com SLP para o braço osimertinibe de 18,9 meses *versus* 10,2 meses para TKI de primeira geração (HR: 0,46; IC de 95%; 0,37-0,57; p < 0,001). O benefício em SLP foi consistente em todos os subgrupos, incluindo os pacientes com metástase em SNC. A taxa de resposta foi semelhante entre os braços (80% para osimertinibe e 76% para TKI de primeira geração; OR: 1,27; IC de 95%; 0,68-1,90; p = 0,24)[194]. A atualização do FLAURA evidenciou maior SG mediana nos pacientes que receberam osimertinibe (38,6 meses *versus* 31,8 meses; HR: 0,8; IC de 95,05%; 0,64-1; p = 0,046), o que excluiu definitivamente os inibidores de primeira e de segunda geração da primeira opção de tratamento[207].

O estudo FLAURA consolidou o osimertinibe como tratamento padrão na primeira linha do CPNPC com mutação EGFR, tanto pela superioridade nos desfechos quanto pela excelente tolerabilidade em comparação aos inibidores de primeira e de segunda geração, com 45% de toxicidade G3 para o TKI de primeira geração *versus* 34% para osimertinibe, destacando-se eventos de qualquer grau em pele (78% *versus* 58%, respectivamente)[207].

Contudo, inibidores de geração inferior podem ser utilizados em situações em que não haja disponibilidade do osimertinibe. Algumas diretrizes recomendam como opção de primeira linha o afatinibe para mutações mais raras (exceto EGFR ins20), que não foram contempladas no estudo FLAURA, mas compuseram cerca de 10% dos casos no estudo LUXLung3[201]. Contudo, no contexto da progressão de doença, é obrigatória a testagem da mutação T790M, havendo possibilidade de sequenciamento de tratamento para osimertinibe[208].

Apesar de monoterapia com TKI ser a principal modalidade de tratamento para pacientes com mutações clássicas de EGFR, terapias combinadas também foram desenvolvidas. O racional das terapias combinadas tem o objetivo estratégico de mitigar o efeito da resistência tumoral ao tratamento alvo-específico. Além disso, em algumas situações, a terapia combinada pode fornecer melhores desfechos em taxas de resposta ou mesmo em SG[209].

Contudo, dada a excelente tolerabilidade de tratamento com osimertinibe e a ausência de comparadores diretos com esse inibidor de terceira geração para a maioria das combinações (excetuando-se a combinação osimertinibe e quimioterapia, a ser discutida pormenorizadamente), a decisão de utilização da terapia combinada deve envolver criteriosa seleção e individualização de casos, com decisão colegiada e guiada por discussões em *tumor boards* e compartilhada com o paciente[209].

Diversos estudos já realizados e muitos em andamento avaliam diversas modalidades de tratamentos envolvendo TKIs e, entre outros, quimioterapia, inibidores de angiogênese e radioterapia (muito utilizada no cenário de oligoprogressão de doença e acometimento do SNC). Estudos pré-clínicos

evidenciam que o bloqueio da via VEGFR, por reorganizar a rede microvascular tumoral e diminuir sua permeabilidade, aumenta a entrega do TKI para o leito tumoral, potencializando sua eficácia e postergando o desenvolvimento de resistência. EGFR e VEGFR são coexpressos pelo endotélio tumoral e são ativadores de vias tumorigênicas em comum, tornando a combinação sinergicamente mais eficaz[195,210,211].

Inúmeros estudos de fases iniciais fornecem dados polêmicos sobre a combinação TKI e antiangiogênicos. Os principais estudos de fase III que evidenciam benefícios e suportam o uso da combinação de TKI com antiangiogênicos são NEJ009 e RELAY[195,210,211].

O estudo japonês de fase III NEJ026 randomizou 228 pacientes para a combinação erlotinibe e bevacizumabe ou erlotinibe isolado. A SLP foi maior no braço da terapia combinada (16,9 meses *versus* 13,3 meses; HR: 0,605; IC de 95%; 0,417-0,877; p= 0,016)[195]. Após seguimento mediano de 39,2 meses, contudo, não houve diferença de SG (50,7 meses para a terapia combinada *versus* 46,2 meses para o erlotinibe isolado; HR: 1; IC de 95%; 0,68-1,48)[210].

Já a combinação de erlotinibe com o anti-VEGFR ramucirumabe foi avaliada no estudo de fase III RELAY, que comparou a combinação com erlotinibe em pacientes sem evidência de metástase em SNC. Os 449 randomizados receberam erlotinibe com ramucirumabe ou placebo. A SLP foi significativamente maior no braço do erlotinibe com ramucirumabe (19,4 meses *versus* 12,4 meses; HR: 0,59; IC de 95%; 0,46-0,76; p < 0,0001)[211].

O estudo de fase III NEJ009 comparou o uso de gefitinibe em combinação à quimioterapia em relação ao gefitinibe isolado na primeira linha de tratamento do CPNPC com mutação EGFR. Os 345 pacientes do estudo foram randomizados para receber gefitinibe com ou sem associação de carboplatina e pemetrexede. O braço da terapia combinada apresentou maior taxa de resposta (84% *versus* 67%; p < 0,001) e maior SLP (mediana de 20,9 meses *versus* 11,9 meses; HR: 0,490; p < 0,001). A SG também foi maior para o braço da combinação (50,9 meses *versus* 38,8 meses; HR: 0,722; p = 0,021). Apesar de maior toxicidade G3 com o TKI associado à quimioterapia, não houve diferença em qualidade de vida entre os braços[190]. Vale ressaltar que esse estudo contemplou apenas pacientes asiáticos[190].

Um segundo estudo com desenho semelhante foi conduzido na Índia por Noronha *et al*[212], envolvendo 350 pacientes randomizados para carboplatina, pemetrexede e gefitinibe ou gefitinibe isolado. Esse estudo também evidenciou benefício em SLP (16 meses para a combinação *versus* 8 meses para gefitinibe, p < 0,001) e SG (NR *versus* 17 meses para gefitinibe isolado, p < 0,001). Novamente, maior toxicidade foi observada no grupo da combinação, com 51% *versus* 25% de toxicidade ≥ G3).

Esses dados (somados a outros derivados de estudos menores) sugerem que a combinação de quimioterapia tenha benefícios sobre o TKI isolado. Porém, até

os resultados do estudo FLAURA2, a não padronização de metodologias e comparações de combinação com TKIs de gerações inferiores tornava a combinação uma opção a ser discutida individualmente, como na eventualidade de não acesso ao osimertinibe. Soma-se a esses fatos a excelente tolerabilidade ao tratamento com osimertinibe isolado frente aos inibidores de primeira e de terceira geração ou mesmo aos efeitos colaterais esperados pela quimioterapia[209].

Recentemente, contudo, o estudo de fase III FLAURA2 demonstrou pela primeira vez ganho em SLP da combinação de *doublet* de platina e osimertinibe na primeira linha de tratamento em relação ao osimertinibe isolado. Nesse estudo randomizado, apresentado no ESMO 2023, 557 pacientes foram tratados com osimertinibe ou com a combinação osimertinibe e platina + pemetrexede (carboplatina ou cisplatina com pemetrexede por quatro ciclos seguidos de pemetrexede em manutenção). A combinação resultou em benefício em SLP (25,5 meses *versus* 16,7 meses; HR: 0,62; IC de 95%; 0,49-0,79; p < 0,001)[196].

Resultados em relação ao subgrupo de pacientes com acometimento do SNC se destacaram no estudo FLAURA2: a adição de quimioterapia reduziu o risco de SLP relacionada ao SNC em 42% (HR 0,58; 95% IC, 0,33-1,01). A duração mediana de resposta no SNC não foi atingida no grupo da combinação osimertinibe e quimioterapia comparada a 26,2 meses no grupo osimertinibe isolado. Em 24 meses, 74% dos pacientes estavam livres de progressão no SNC versus 54% no grupo da monoterapia[196].

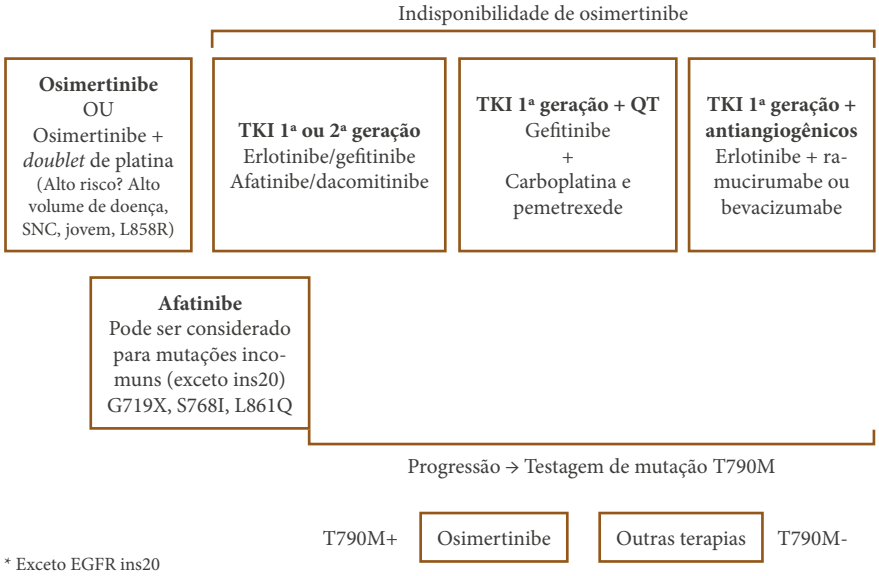
Dados de SG ainda são imaturos, porém, em 24 meses, observa-se superioridade numérica do braço de terapia combinada (HR: 0,75; IC de 95%; 0,57-0,97). Toxicidade, sempre uma preocupação nos estudos de combinação, foi de 64% *versus* 27% para qualquer grau, com perfil esperado para o tratamento quimioterápico (≥ 20% de leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, *rash*, diarreia, mucosite, paroníquia e elevação de creatinina[196].

O estudo FLAURA2 fornece mais uma opção para o tratamento de primeira linha da doença EGFR-mutada. Apesar da superioridade da SLP em relação ao osimertinibe como monoterapia, a toxicidade do tratamento combinado ainda é uma questão importante a ser discutida na decisão terapêutica e dados de SG ainda são aguardados. Outros fatores que contribuem para a seleção de pacientes são: idade, volume de doença, *performance*, comorbidades (especialmente função renal) e outros fatores de alto risco, como metastização para o SNC e subtipo de mutação L858R. Sabidamente, esta mutação é a de pior prognóstico e que, no estudo FLAURA2, apresentou SLP semelhante ao subgrupo del19[209]. Biomarcadores, como ctDNA e CTCs, estão em estudo e devem futuramente otimizar a seleção de pacientes[213].

A figura 3 resume as recomendações de tratamento de primeira linha para o CPNPC com mutação EGFR (exceto ins20), destacando o uso de osimertinibe (ou combinação de osimertinibe e *doublet* de platina com a maioria dos

painéis sugerindo para pacientes de maior risco) como opção padrão. Na eventualidade de não acesso ao osimertinibe, TKIs de geração inferior podem ser utilizados ou combinações a depender de situações específicas.

Figura 3. Tratamento de primeira linha do CPNPC avançado e com mutação do EGFR*



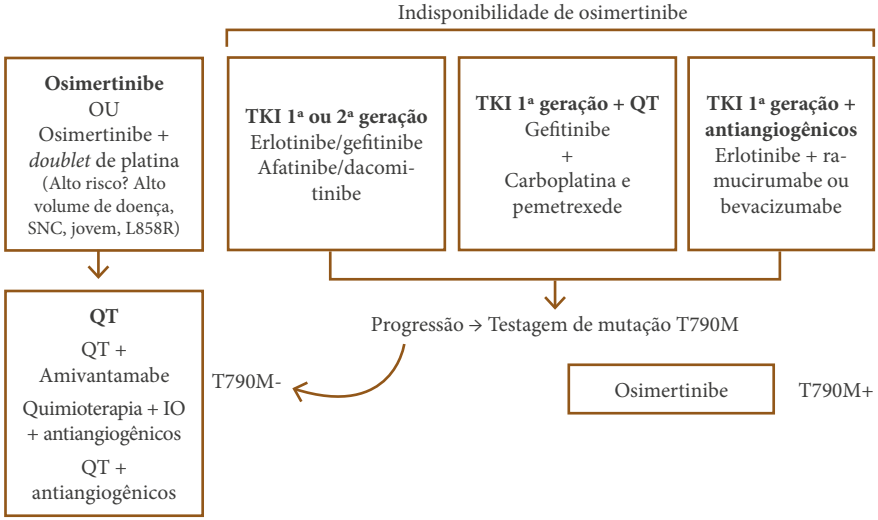
* Exceto EGFR ins20

Os mecanismos de resistência aos TKIs são bastante complexos. De forma simplificada, a resistência ao osimertinibe pode ser classificada em duas categorias: associada a fatores intrínsecos ao EGFR (mecanismo conhecido como *on-target*, o principal deles a mutação C797S) e resistência associada a fatores extrínsecos ao EGFR (mecanismos *off-target*), como alterações genéticas em outros agentes ligados a vias intracelulares (como fusão do ALK, amplificação do MET ou HER2, mutação da via PI3K)[214-216].

Apesar de a biópsia líquida poder auxiliar na identificação de alguns mecanismos de resistência, é recomendável que a biópsia tecidual seja realizada sempre que for indicada a troca de tratamento, pois, apesar de infrequente, poderá haver transformação histológica em aproximadamente 6% dos casos (principalmente transformação para CPPC)[217].

A figura 4 resume os tratamentos para a segunda linha do CPNPC com mutação EGFR. Para os pacientes que iniciaram tratamento com TKIs de primeira ou de segunda geração, deve-se proceder à testagem da mutação T790M (tecidual ou por biópsia líquida), havendo a possibilidade de tratamento com osimertinibe na segunda linha, segundo os dados do estudo AURA3, já comentados[191].

Figura 4. Tratamento de segunda linha do CPNPC avançado e com mutação do EGFR



* Exceto EGFR ins20

Após a progressão ao osimertinibe, as opções disponíveis são: quimioterapia baseada em platina, combinação de quimioterapia e imunoterapia ou combinação de quimioterapia, imunoterapia e antiangiogênico. Dados recentes colocam em evidência a associação de amivantamabe e quimioterapia.

A quimioterapia isolada é um tratamento padrão, utilizando-se os *doublets* de platina (cisplatina ou carboplatina com pemetrexede). Para linhas posteriores, outras drogas citotóxicas podem ser esgotadas como monoterapia (docetaxel e gencitabina), à semelhança do cenário do CPNPC sem mutação acionável. Da mesma maneira, a combinação docetaxel e ramucirumabe poderá ser considerada após progressão à platina, como no cenário do CPNPC sem mutação acionável. Embora no estudo REVEL apenas cerca de 5% dos pacientes apresentassem mutação no EGFR, o benefício em SLP, quando comparado ao docetaxel isolado, foi consistente em todos os subgrupos[170].

O estudo de fase III IMpower 150 avaliou a combinação de carboplatina, paclitaxel, bevacizumabe e atezolizumabe em comparação com o mesmo esquema sem a imunoterapia em pacientes pós-progressão à primeira linha. Esse estudo, envolvendo 1.202 pacientes com CPNPC com histologia não escamosa, demonstrou benefício em SG, SLP e taxas de resposta do esquema sem a imunoterapia, com HR de 0,78 para SG (IC de 95%; 0,64-0,96; p = 0,02)[158]. No estudo IMpower 150, houve 13% de pacientes com mutações no EGFR/ALK e, nesse subgrupo, os benefícios em SG foram consistentes com a população ITT (HR: 0,60; IC de 95%; 0,31-1,14). Os benefícios também ocorreram

para os pacientes que haviam utilizado TKI prévio (HR: 0,74; IC de 95%; 0,38-1,46)[218]. Apesar das críticas e ponderações em relação à sub-representatividade da amostra de pacientes mutados e da metodologia, esses resultados tornaram o esquema uma das opções após progressão ao osimertinibe[158]. Vale destacar que, em contraste do observado no estudo IMpower 150, a adição de atezolizumabe à quimioterapia não conferiu benefício em SLP ou SG para o subgrupo de 44 pacientes com mutação EGFR/ALK no estudo IMpower 130[159].

No ESMO 2023, foram apresentados os dados do estudo MARIPOSA-2, no qual amivantamabe foi avaliado no cenário de pacientes com mutação EGFR após falha ao osimertinibe. O desenho do estudo apresentou três braços: amivantamabe, lazertinibe e quimioterapia; quimioterapia isolada; amivantamabe e quimioterapia. A quimioterapia utilizada foi carboplatina e pemetrexede por quatro ciclos seguidos de pemetrexede de manutenção[197]. Ambos os braços que receberam amivantamabe apresentaram benefício em SLP *versus* quimioterapia isolada: amivantamabe e quimioterapia com 6,3 meses *versus* 4,2 meses (HR: 0,48; IC de 95%; 0,36-0,94; p < 0,0001); amivantamabe, lazertinibe e quimioterapia com 8,3 meses *versus* 4,2 meses (HR: 0,44; IC de 95%; 0,34-0,56; p < 0,0001)[197].

Na primeira análise interina de SG, HR para morte foi de 0,77 (IC de 95%; 0,49-1,21) para a combinação amivantamabe e quimioterapia *versus* quimioterapia e de 0,96 (IC de 95%; 0,67-1,35) para amivantamabe, lazertinibe e quimioterapia *versus* quimioterapia isolada. Eventos adversos ≥ G3 foram reportados por 72% dos pacientes no grupo amivantamabe e quimioterapia e por 92% dos pacientes com a tripla combinação. Em contraste, pacientes em quimioterapia isolada apresentaram 48% de eventos ≥ G3[197].

As taxas de reposta foram semelhantes entre os grupos que receberam amivantamabe, com 64% para amivantamabe e quimioterapia, 63% para amivantamabe, quimioterapia e lazertinibe e 36% para quimioterapia isolada. Para ambos os braços experimentais, houve ganho em SLP intracraniana. Considerando a toxicidade agregada do lazertinibe ao amivantamabe, e a ausência de benefício claro entre a combinação tripla e amivantamabe e quimioterapia, a combinação amivantamabe e quimioterapia é mais atrativa e tende a ser considerada para os pacientes que progridem ao osimertinibe[197].

Em relação à imunoterapia isolada, além da já reconhecida menor eficácia da imunoterapia em casos de CPNPC com mutações acionáveis, não há estudos que sugiram papel no resgate pós-TKI na doença com mutação EGFR[219]. O estudo de fase III KEYNOTE-189, que estabeleceu a combinação de *doublet* de platina e pembrolizumabe na primeira linha do CPNPC sem mutação acionável, não englobou pacientes com mutação EGFR. Além disso, os estudos com imunoterapia como monoterapia no CPNPC sem mutação acionável mostraram benefício após falha à platina, tendo como comparador o docetaxel[220].

No ASCO 2023, foram apresentados os resultados do estudo KEYNOTE-789. Esse estudo randomizou 492 pacientes com mutação EGFR previamente tratados com TKI para quimioterapia baseada em platina isolada ou em combinação com pembrolizumabe. Esse estudo foi negativo para o duplo desfecho primário (SLP e SG)[221].

EGFR – inserções no éxon 20

Embora representem apenas 4% a 12% dos casos de CPNPC com mutação EGFR, as mutações no éxon 20 são as mais prevalentes após del19 e mutação L858R do éxon 21[222]. As inserções no éxon 20 apresentam caracteristicamente pior prognóstico e sobrevida em relação a outras mutações do EGFR. São bastante heterogêneas e levam a conformações moleculares espaciais que resultam em resistência primária aos TKIs comumente utilizados para as demais mutações EGFR, com taxas de resposta inferiores a 10% aos TKIs de segunda geração e apenas de 25% ao osimertinibe em altas dosagens (160mg ao dia)[223].

Em decorrência da insensibilidade aos TKIs, o tratamento de primeira linha ainda é um desafio para essa mutação acionável[224]. Dificulta adicionalmente o prognóstico dos pacientes o fato de que, em decorrência de sua heterogeneidade, as EGFR ins20 devam ser diagnosticadas por NGS, pois PCR convencional pode resultar em falso negativo em até 50% dos casos[225].

O tratamento de primeira linha para casos de EGFR ins20 mais realizado comumente é a quimioterapia, classicamente os *doublets* de platina. Estudos retrospectivos revelam SG entre 18 e 32 meses e SLP de 3 a 7,6 meses para a quimioterapia. Aparentemente, regimes contendo pemetrexede são superiores[226].

Em relação à imunoterapia, a eficácia dos inibidores de *checkpoint* é muito baixa, com taxas de resposta que variam de 0% a 25%. Estudos de mundo real apontam que pacientes com EGFR ins20 apresentam SLP mediana de apenas 2 meses e SG de 5,3 meses[227]. Independentemente da linha de tratamento, pacientes que recebem imunoterapia apresentam desfechos inferiores quando comparados aos que são tratados com quimioterapia baseada em platina ou quimioterapia combinada com imunoterapia[228].

Amivantamabe, anticorpo biespecífico anti-EGFR e anti-MET, foi avaliado no tratamento de 81 pacientes com EGFR ins20 previamente tratados com quimioterapia no estudo CHRYSALIS, apresentando resposta objetiva de 40% e mediana de duração de resposta de 11,3 meses, com SLP de 8,3 meses, sendo atualmente aprovado para essa indicação devido esses resultados superiores aos observados historicamente com a quimioterapia isolada[229].

No cenário de primeira linha, foi apresentado no ESMO 2023 o estudo PAPILLON, de fase III, que investigou a combinação de amivantamabe e quimioterapia *versus* quimioterapia isolada no tratamento de primeira linha no EGFR ins20, resultando em SLP de 11,4 meses para a combinação *versus* 6,7 meses (HR: 0,40; IC de 95%; 0,3-0,53) para a quimioterapia. A taxa de resposta

da combinação foi de 73% *versus* 47% para a quimioterapia isolada. Eventos adversos ≥ G3 ocorreram em 75% dos pacientes do grupo amivantamabe e quimioterapia e em 54% no grupo de quimioterapia isolada, sendo os eventos hematológicos os mais comuns em ambos os grupos. Esses resultados colocam a combinação amivantamabe e quimioterapia como tratamento padrão de primeira linha para os casos avançados de CPNPC com EGFR ins20[230].

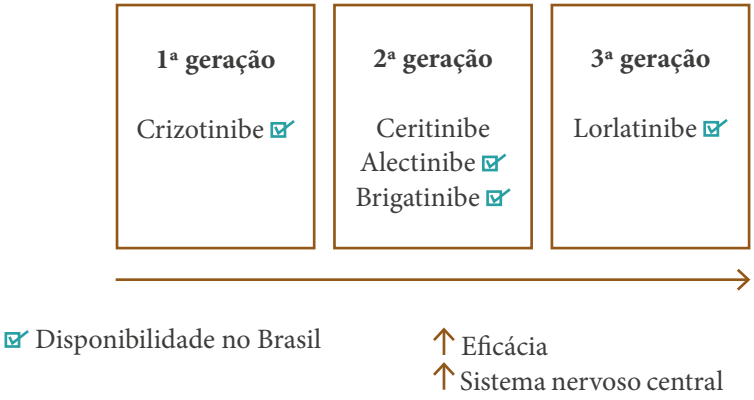
O mobocertinibe, por ter demonstrado ganhos em resposta e SLP em estudos menores, estava em avaliação como tratamento pós-progressão à quimioterapia baseada em platina pelo estudo de fase III EXCLAIM-2, descontinuado prematuramente devido à verificação de ausência de superioridade em relação à quimioterapia (docetaxel)[231].

ALK

Fusões do ALK são detectadas em 3% a 7% dos casos de CPNPC. A idade mediana de apresentação é de 52 anos, como predomínio de homens e não tabagistas ou tabagistas leves. A apresentação histológica é de adenocarcinoma, geralmente com padrão sólido ou mucinoso, com presença de figuras em anel de sinete[232]. Há vários genes parceiros, mas a fusão mais comumente encontrada é a EML4-ALK[232,233]. Existem diversos subtipos de fusões de EML4-ALK, sendo as mais comuns os subtipos v1, v2 e v3. O subtipo v3, presente em cerca de 30% dos casos, representa fusão de maior estabilidade e, portanto, menor sensibilidade aos inibidores de tirosina quinase (TKIs)[234].

A fusão do gene ALK é preditiva de resposta a TKIs específicos. A figura 5 ilustra os tipos de TKIs ALK-específicos de acordo com a geração e a disponibilidade no Brasil. Quanto mais avançada a geração do TKI, maior a eficácia, especialmente no SNC[235]. A expectativa de sobrevida da doença avançada é relativamente prolongada (4 a 6,5 anos), associando-se o tratamento sequencial de gerações de TKIs a estratégias de controle local de oligoprogressões de doença[236].

Figura 5. Gerações de TKI específicos para ALK



Adaptado de: Cooper AJ et al; 2022[237]

O sítio de metastização mais frequente é o SNC, acometido em até 65% dos casos durante a evolução da doença e em 22% a 33% de forma sincrônica ao diagnóstico. Cerca de 40% a 75% dos pacientes que progridem à primeira linha de tratamento apresentam doença no SNC e sob forma de múltiplas metástases[236]. Outros sítios comuns de disseminação são: fígado, linfonodos, linfangite carcinomatosa pulmonar, pleura e pericárdio[236].

Para o tratamento do CPNPC avançado com fusão do gene ALK, são indicados para primeira linha da doença avançada os TKIs: alectinibe, brigatinibe, ceritinibe e lorlatinibe. A tabela 8 resume os principais estudos de fase III que determinaram o papel dos TKIs no tratamento da doença ALK-positiva.

Tabela 8. Principais estudos de fase III que determinaram o uso dos TKIs de segunda e de terceira geração como primeira linha de tratamento para o CPNPC ALK-positivo avançado

	PROFILE 1014[238]	ASCEND-4[239]	ALEX[240]	J-ALEX[241]	ALTA-1L[242]	CROWN[243,244]
Ano	2012	2017	2017	2017	2018	2021
TKI	Crizotinibe	Ceritinibe	Alectinibe	Alectinibe	Brigatinibe	Lorlatinibe
versus	QT	QT	Crizotinibe	Crizotinibe	Crizotinibe	Crizotinibe
n	343	376	303	207	275	296
SLP	10,9 meses *versus* 7 meses	16,6 meses *versus* 8,8 meses	34,8 meses *versus* 10,9 meses (2018)	NR *versus* 10,2 meses	24 meses *versus* 11 meses	NR meses *versus* 9,3 meses
HR	0,45 p=0,0001	0,55 p<0,00001	0,43 p<0,0001	0,34 p<0,0001	0,43 p<0,001	0,28 p<0,0001 (SNC)
SG	NR *versus* 47,5 meses NR-4 anos (56%)	NR *versus* 26,2 meses	NR *versus* 57,4 meses SG 5 anos: 62% *versus* 45%	68,6 meses *versus* 68 meses	NR *versus* NR	-
HR	0,76; p=0,09 *crossover*: 84%	0,73 p=0,056	0,67 p=0,03	1,03; p=0,91 *crossover*: ~80%	0,81; 0,23 (com SNC)	-
TR	74% *versus* 45%	72,5% *versus* 26,2%	82,9% *versus* 75,5%	85% *versus* 70%	71% *versus* 60%	76% *versus* 58% SNC: 83% *versus* 23% RC: 71% *versus* 8%

O crizotinibe, inibidor de primeira geração e também inibidor do ROS1 e c-MET, deve ser utilizado apenas em casos de indisponibilidade dos demais agentes, pois seus desfechos são comprovadamente inferiores aos inibidores de segunda e de terceira geração. Além disso, a SLP dos inibidores de segunda geração, com mediana de cerca de 2,5 anos, é superior à SLP estimada do tratamento sequencial com crizotinibe seguido de TKI de segunda geração[245]. Ceritinibe também não é favorecido pelo perfil de toxicidade, especialmente no trato gastrointestinal, além da indisponibilidade no Brasil[245].

O crizotinibe foi a primeira terapia-alvo anti-ALK a ser utilizada na prática clínica após demonstrados seus benefícios em relação à quimioterapia[232]. O estudo de fase III PROFILE 1014, com 343 pacientes, comparou o uso de crizotinibe em primeira linha *versus* quimioterapia (platina e pemetrexede). A SLP foi significativamente maior no braço crizotinibe (10,9 meses *versus* 7 meses; HR: 0,45; IC de 95%; 0,35-0,6; $p < 0,001$). A taxa de resposta objetiva também foi maior com o uso do TKI (74% *versus* 45%; $p < 0,001$), assim como qualidade de vida[232].

Posteriormente, os TKI de segunda geração também foram aprovados, inicialmente para uso após falha ao crizotinibe e finalmente como tratamentos de primeira linha, tornando-se opção padrão nesse cenário. São capazes de atuar nos mecanismos de resistência mais comuns ao crizotinibe, como a mutação L1196M, e são mais ativos contra metástases no SNC[232].

Em 2017, os resultados positivos do estudo ALEX marcaram a história do tratamento do CPNPC com fusão. O alectinibe (um TKI de segunda geração) demonstrou superioridade em SLP e SG na comparação direta com crizotinibe e consagrou o alectinibe como um tratamento padrão nesse cenário. No estudo ALEX, de fase III, 303 pacientes foram randomizados para alectinibe ou crizotinibe. A sobrevida livre de eventos em 12 meses foi maior para os pacientes tratados com alectinibe (68,4% *versus* 48,7%; HR: 0,47; IC de 95%; 61-75,9; $p < 0,001$). Também houve menor taxa de progressão no SNC no braço alectinibe (12% *versus* 45%; $p < 0,001$)[246]. A atualização desse estudo continuou apresentando SLP significativamente maior no braço alectinibe (34,8 meses *versus* 10,9 meses; HR: 0,43; IC de 95%; 0,32-0,58), persistindo SG não alcançada para o braço do alectinibe após 48,2 meses de seguimento[240].

O estudo japonês de fase III J-ALEX também comparou o uso do alectinibe *versus* crizotinibe nos pacientes com nenhuma ou uma linha de quimioterapia prévia, porém com uso do alectinibe em dose menor (300mg, duas vezes ao dia). Nesse estudo, também houve benefício estatístico em SLP nos pacientes tratados com alectinibe (NA *versus* 10,2 meses; HR: 0,34; IC de 99,7%: 0,17-0,71; $p < 0,0001$)[241]. Na atualização do J-ALEX, a mediana de SLP foi de 34,1 meses no braço alectinibe e de 10,2 meses no braço crizotinibe (HR 0,37; IC de 95%; 0,26-0,52), após seguimento de pouco mais de 42 meses[247].

Tratamento com brigatinibe, outro TKI de segunda geração, em primeira linha foi avaliado no estudo de fase III ALTA-1L, que randomizou 275 pacientes para receberem brigatinibe ou crizotinibe[248]. Os pacientes do braço brigatinibe apresentaram maior SLP em 12 meses (67% *versus* 43%; HR: 0,49; IC de 95%; 0,33-0,74; p < 0,001). A taxa de resposta objetiva também foi maior com o brigatinibe (71% *versus* 60%), bem como a taxa de resposta intracraniana (78% *versus* 29%)[249]. A atualização dos dados após seguimento de 24,9 meses continuou demonstrando benefício significativamente estatístico na SG (mediana de 24 meses *versus* 11 meses; HR: 0,49; IC de 95%; 0,35-0,68; p < 0,0001), também com melhor qualidade de vida[248]. Não há estudos que comparem os TKIs de segunda geração entre si. Portanto, todas as opções citadas são igualmente indicadas como tratamento de primeira linha no CPNPC com fusão do ALK[250].

Em relação aos TKIs de terceira geração, o estudo de fase III CROWN randomizou 296 pacientes para primeira linha com lorlatinibe *versus* crizotinibe. A mediana de SLP não foi atingida no braço do lorlatinibe *versus* 9,3 meses para crizotinibe (HR: 0,28; IC de 95%; 0,19-0,41)[243,244]. Os dados que mais se destacaram se relacionaram à atividade no SNC, com menor risco de progressão para SNC tanto para pacientes com metástases (HR: 0,10; IC de 95%; 0,04- 0,27) como para pacientes sem metástases na randomização (HR: 0,02; IC de 95%; 0,002-0,14). A taxa de resposta objetiva no SNC foi de 76% no braço lorlatinibe *versus* 58% no crizotinibe (IC de 95%; 49%-66%). Entre os pacientes com metástases no SNC, 82% (IC de 95%; 57%-96%) *versus* 23% (IC de 95%; 5%-54%) apresentaram resposta nos grupos lorlatinibe e crizotinibe, respectivamente. Cerca de 70% deles apresentaram resposta completa ao lorlatinibe[243,244]. Eventos adversos ≥ G3 ocorreram em 72% dos que receberam lorlatinibe e em 56% para crizotinibe. Hipercolesterolemia e hiperglicemia foram observadas em mais de 70% dos pacientes e efeitos neurocognitivos, em aproximadamente 20%[243,244].

Atualmente, tanto os TKIs de segunda geração quanto o lorlatinibe, portanto, são opções de tratamento como primeira linha. Existe um debate sobre qual é a melhor alternativa, uma vez que não há estudos que comparem diretamente as duas gerações[251]. Alguns pontos principais favorecem a indicação do lorlatinibe. O mais importante se refere aos desfechos absolutos em SLP (especialmente no SNC). Guardadas as limitações metodológicas da comparação, o lorlatinibe apresenta a maior magnitude de benefício, mesmo para variantes mais resistentes das fusões do ALK (com a impressionante HR para SLP de 0,23 para esse subgrupo; HR de 0,07 para SNC). A eficácia de tratamento no SNC também é um destaque do lorlatinibe, o que deve ser ponderado na escolha da primeira linha, uma vez que se trata do sítio mais frequentemente acometido e um dos mais impactantes para qualidade de vida dos pacientes[252]. Alguns autores defendem que o uso do lorlatinibe

minimiza o desenvolvimento de mutações *on-target*, uma vez que apresenta o maior espectro de cobertura de sensibilidade[251,252].

Pontos que favorecem a escolha de um inibidor de segunda geração ressaltam principalmente o perfil de toxicidade de cada TKI e a finalidade do tratamento da doença avançada ALK-positiva. A toxicidade do lorlatinibe deve ser considerada na decisão terapêutica, especialmente alterações neurocognitivas e edema ou ganho de peso. Comparado ao alectinibe, o lorlatinibe apresenta maior incidência de efeitos colaterais ≥ G3, principalmente pela maior penetração no SNC[253].

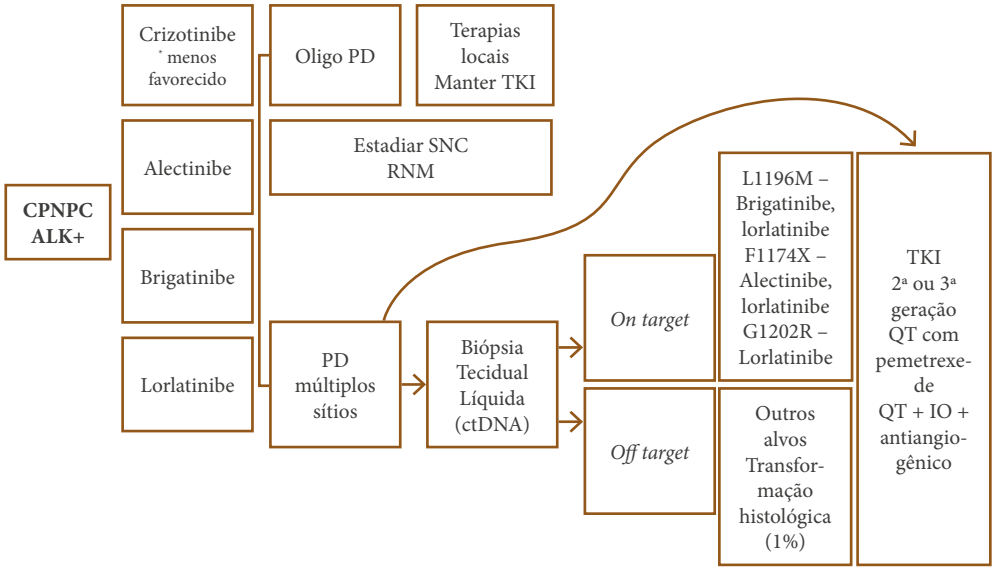
A SG com uso de TKIs de segunda geração na primeira linha é bastante prolongada (~72 a 80 meses)[252]. Alguns autores apontam que o objetivo maior no tratamento dos pacientes ALK-positivos não deve se ater ao ganho restrito em SLP, mas também considerar a melhor estratégia de sequenciamento que, além de estender a SLP dos pacientes, otimize a qualidade de vida e favoreça maior adesão possível ao tratamento[252].

É importante ressaltar que estudos clínicos com novos TKIs, especialmente os de quarta geração, estão em desenvolvimento, o que poderá modificar futuramente as decisões em relação à primeira linha. Investigações de combinações com antiangiogênicos e inibidores de *checkpoint* também estão em andamento[245].

O perfil de desenvolvimento de mutações de resistência tumoral aos TKIs depende da geração de TKI utilizada. Em relação ao crizotinibe, aproximadamente um terço dos casos desenvolve resistência devido a mutações *on-target*, sendo a mais comum a L1196M, seguida pela G1269. A mutação G1202R confere resistência ao crizotinibe e também aos TKIs de segunda geração, sendo sensível apenas ao lorlatinibe[254].

Na figura 6, observam-se as estratégias de tratamento do CPNPC avançado AKL-positivo na primeira ou em mais linhas. Após falha da primeira linha, é importante caracterizar as características clínicas e biomoleculares da progressão. É característica do CPNPC em tratamento-alvo para mutação acionável apresentar progressão sob forma de oligoprogressão (30% a 50% dos casos). Nesse cenário, dá-se preferência para tratamentos locais (com cirurgia, procedimentos ablativos e radioterapia/SBRT) como tentativa de controle dos clones resistentes e como manutenção do TKI vigente[250].

Figura 6. Estratégias de tratamento do CPNPC avançado com fusão do ALK



Caso a progressão ocorra para múltiplos sítios e/ou com grande volume de doença ou caso oligoprogressões ocorram em intervalos mais curtos, a interpretação clínica é de progressão policlonal, com necessidade de troca do tratamento sistêmico. O sequenciamento a seguir dependerá da droga utilizada na primeira linha, progredindo nas gerações de TKI até o lorlatinibe[250]. A biópsia tecidual é recomendada para verificação de transformação histológica (embora rara, estimada em cerca de 1% dos casos) e, eventualmente, de mutações em outros alvos moleculares que possam guiar o tratamento subsequente. A análise de mutações de resistência eventualmente pode favorecer outras gerações de TKI[255].

A quimioterapia é uma opção quando esgotadas as gerações de TKI. Recomenda-se regime que contenha pemetrexede, pois análises retrospectivas sugerem que este composto seja mais ativo em pacientes com mutação ALK[256]. Como já descrito para a doença EGFR-mutada, no estudo IMpower-150 houve uma pequena amostragem de pacientes com mutação ALK. A combinação carboplatina, paclitaxel, bevacizumabe e atezolizumabe representa, portanto, uma opção para esses pacientes, com ponderações de sub-representatividade, metodologia do estudo e reconhecida baixa eficácia de imunoterapia para pacientes com mutações acionáveis[158].

ROS1

Pacientes com CPNPC avançado com rearranjo de ROS1 podem receber como tratamento os TKIs orais crizotinibe, ceritinibe ou lorlatinibe. O entrectinibe, um inibidor de ROS1 e NTRK, também pode ser utilizado[257]. O

crizotinibe foi o primeiro TKI a ser aprovado em 2016, após resultados do estudo PROFILE 1001. Coorte de expansão desse estudo mostrou taxa de resposta objetiva de 72% (IC de 95%; 58%-84%). A SLP no estudo foi de 19,2 meses (IC de 95%; 14,4-NA)[258]. A atualização após tempo de seguimento estendido manteve taxa de resposta objetiva e SLP semelhantes e demonstrou SG mediana de 51,4 meses (IC de 95%; 29,3-NA), com probabilidades de sobrevida em 12, 24, 36 e 48 meses de 79%, 67%, 53% e 51%, respectivamente[259].

Outro estudo de fase II, asiático, incluiu apenas pacientes (n = 127) com rearranjo de ROS1 que haviam recebido pelo menos três linhas prévias de tratamento sistêmico, para avaliação da eficácia do crizotinibe nesse cenário. A taxa de resposta objetiva foi de 71,7% (IC de 95%; 63%-79,3%), sendo similar independentemente do número de terapias prévias recebidas. A SLP foi de 15,9 meses (IC de 95%; 12,9-24)[260].

O ceritinibe, TKI de segunda geração mais potente e seletivo do ALK, também possui atividade no rearranjo de ROS1. O benefício do ceritinibe na doença ROS1 positiva é restrita aos pacientes sem uso prévio de crizotinibe; não há eficácia para aqueles resistentes a crizotinibe[258]. Estudo de fase II revelou taxa de resposta de 62% (IC de 95%; 45%-77%) e a taxa de controle da doença foi de 81% (IC de 95%; 65%-91%). A SLP mediana de 9,3 meses (IC de 95%; 0-22) para todos os pacientes e de 19,3 meses (IC de 95%; 1-37) nos pacientes sem uso prévio de crizotinibe. A SG mediana foi de 24 meses (IC de 95%; 5-43) e o controle da doença intracraniana ocorreu em 63%[261].

O entrectinibe é um TKI potente de TRKA, TRKB, TRKC, ROS1 e ALK, especificamente desenvolvido para penetrar a barreira hematoencefálica. A análise de dois estudos fase I que avaliaram o uso do entrectinibe para diversos tumores avançados ou metastáticos com alguma dessas alterações moleculares demonstrou taxa de resposta objetiva de 86% nos pacientes com rearranjo ROS1 (IC de 95%; 60%-96%)[262].

Estudo dirigido especificamente para pacientes com rearranjo ROS1 com CPNPC avançado ou metastático avaliou o uso de entrectinibe. Nesse estudo, a taxa de resposta alcançada foi de 67,1% (n = 108; IC de 95%; 59,3%-74,3%), com SLP em 12 meses de 55% (mediana de 15,7 meses) e SG em 12 meses de 81%. A taxa de resposta intracraniana foi de 79,2% (n = 19; IC de 95%; 57,9%-92,9%)[263].

O lorlatinibe é um TKI potente de terceira geração com atividade em ALK e ROS1 e com boa penetração encefálica. Estudo de fases I-II buscou avaliar a segurança e a eficácia do lorlatinibe nos pacientes com CPNPC avançado e ALK ou ROS1 positivo. Dos 54 pacientes do estudo, 12 eram ROS1 positivos (destes, sete com exposição prévia a crizotinibe). A taxa de resposta nesse grupo foi de 50% (IC de 95%; 21%-79%)[264].

Outro estudo de fases I-II também investigou o uso do lorlatinibe em 69 pacientes com doença ROS-1 positiva, entre estes 30% de pacientes virgens de

tratamento com TKI, 58% que haviam recebido crizotinibe prévio como único tratamento e 12% que haviam recebido TKIs. A taxa de resposta objetiva foi de 62% nos pacientes sem uso de TKI prévio e de 35% naqueles com uso prévio de crizotinibe como único TKI prévio. Resposta intracraniana foi atingida em 64% dos pacientes sem uso de TKI prévio e em 50% naqueles com uso prévio de crizotinibe como único TKI prévio[265].

Na eventual necessidade de uso de terapia sistêmica não alvo, esquemas de quimioterapia com pemetrexede parecem ter uma boa ação na doença ROS1 positiva[266].

BRAF V600E

A identificação de mutações BRAF, especialmente V600E, e seu papel no câncer levaram ao desenvolvimento de inibidores BRAF altamente seletivos, como vemurafenibe, dabrafenibe e encorafenibe. Inicialmente estudados em melanoma, esses inibidores tiveram seu uso clínico ampliado em CPNPC.

Em vários ensaios clínicos, a monoterapia com vemurafenibe demonstrou ser um tratamento eficaz para pacientes com CPNPC e mutação de BRAF V600E, tanto nos pacientes virgens de tratamento (TRO: 37,5%; mediana de SLP: 12,9 meses) como nos pacientes previamente tratados (TRO: 37%-44,8%; mediana de SLP: 5,2-6,1 meses). A monoterapia com dabrafenibe também se mostrou eficaz em pacientes com CPNPC metastático e mutação de BRAF V600E previamente tratados (TRO: 33%; SLP mediana: 5,5 meses).

Embora a monoterapia com inibidor BRAF V600E seja inicialmente eficaz, a resistência adquirida e a ativação paradoxal estão associadas à reativação da via da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) e à subsequente progressão da doença[267]. Com o intuito de retardar o início dessa resistência, a combinação de inibidores BRAF e MEK foi avaliada em pacientes com CPNPC metastático com mutação BRAF V600E. Um estudo prospectivo, aberto, multicêntrico e de fase II avaliou a combinação de dabrafenibe mais trametinibe nesse cenário. Na análise inicial dos dados, com acompanhamento médio de 15,9 meses, para pacientes sem tratamento prévio (n = 36), a taxa de resposta objetiva (TRO) por investigador foi de 64% (IC de 95%; 46%-79%), a duração mediana da resposta (DOR) foi de 10,4 meses (IC de 95%; 8,3-17,9), a SLP mediana foi de 10,9 meses (IC de 95%; 7-16,6) e a SG mediana foi de 24,6 meses (IC de 95%, 12,3-NR). Os eventos adversos (EAs) mais comuns incluíram pirexia (64%), náusea (56%) e diarreia (36%). EAs de graus 3 e 4 ocorreram em 69% dos pacientes, incluindo pirexia (11%)[268].

Para pacientes previamente tratados (n = 57), com acompanhamento médio de 11,6 meses, a TRO por investigador foi de 63,2% (IC de 95%; 49,3%-75,6%), a DOR mediana foi de 9 meses (IC de 95%; 6,9-18,3), a SLP mediana foi de 9,7 meses (IC de 95%; 6,9-19,6) e a SG mediana foi imatura. Os EAs mais comuns incluíram febre (46%), náusea (40%) e vômito (35%). EAs de graus

3 e 4 ocorreram em 49% dos pacientes, incluindo pirexia (2%). Na análise de acompanhamento de cinco anos, a mediana de SLP e SG foi de 10,8 meses (IC de 95%; 7-14,5) e de 17,3 meses (IC de 95%; 12,3-40,2) para pacientes virgens de tratamento e de 10,2 meses (IC de 95%; 6,9-16,7) e 18,2 meses (IC de 95%; 14,3-28,6) para pacientes previamente tratados, respectivamente. O EA mais comum permaneceu sendo febre (56%). EAs de graus 3 e 4 ocorreram em 66% dos pacientes, sendo a maioria controlável com modificações de dose. A pirexia levou à redução da dose em 11 pacientes (12%) e à descontinuação permanente do tratamento em dois pacientes (2%)[268].

Com base nesses dados, o FDA, a Agência Europeia de Medicamentos e a Anvisa aprovaram a combinação de dabrafenibe mais trametinibe para tratamento de pacientes com CPNPC metastático com mutação BRAF V600E. Atualmente, o painel da NCCN recomenda a combinação de dabrafenibe e trametinibe como opção sistêmica de primeira linha preferida no CPNPC metastático com mutações BRAF V600E.

A combinação de encorafenibe mais binimetinibe também está sendo investigada em pacientes com CPNPC com mutação BRAF V600E em estudos de fase II. O estudo PHAROS, por exemplo, avaliou a combinação de encorafenibe mais binimetinibe em pacientes virgens de tratamento e previamente tratados e revelou TRO de 75% e 46%, respectivamente[269]. Apesar dos dados ainda imaturos, com base no estudo PHAROS, o tratamento combinado de encorafenibe mais binimetinibe foi recentemente aprovado pelo FDA para pacientes com CPNPC metastático com mutação BRAF V600E.

A imunoterapia isolada ou a quimioterapia associada à imunoterapia também podem ser opções de tratamento nos pacientes com mutação de BRAF, já que esse grupo de pacientes foi incluído no desenho dos principais estudos de inibidores de controle imunológico (ICIs) em CPNPC metastático. Embora os ICIs tenham demostrado atividade limitada em outros perfis mutacionais, como EGFR e rearranjo de ALK, estudos retrospectivos ou observacionais revelaram taxa de resposta de 24% a 25% em pacientes com mutação de BRAF, similar às encontradas nas mutações de KRAS[270].

Entretanto, fornecer uma visão clara sobre a atividade e a eficácia do ICI no CPNPC com mutação BRAF é um desafio, dada a ausência de dados prospectivos, as pequenas populações incluídas em estudos retrospectivos ou observacionais e sua fragmentação com base em diferentes outros fatores, como expressão de PD-L1 ou carga mutacional tumoral (TMB).

Assim, embora tenha havido progresso notável em tratamentos eficazes para CPNPC com mutação de BRAF, várias incertezas permanecem. As diretrizes atuais para CPNPC com mutação BRAF V600 recomendam terapia direcionada, com a combinação de dabrafenibe e trametinibe no cenário de primeira linha, mas o curso ideal para pacientes que não toleram ou progridem

durante o uso de combinações de inibidores BRAF e MEK de primeira linha permanece ambíguo[271].

As recomendações de segunda linha incluem imunoterapia ou uma combinação de imunoterapia com quimioterapia. Entretanto, os dados de imunoterapia ainda são limitados em pacientes com CPNPC com mutação BRAF V600. A maioria dos ensaios clínicos se concentra principalmente na mutação V600E desde a sua descoberta e as atuais abordagens terapêuticas direcionadas têm eficácia limitada em pacientes com mutações BRAF não V600.

NTRK

As terapias-alvo direcionadas com inibidores de TRK, como larotrectinibe e entrectinibe, mudaram drasticamente a evolução e os desfechos nesse subgrupo de pacientes[272].

Um ensaio clínico pan-tumor avaliou o uso de larotrectinibe, um inibidor altamente seletivo de TRK, na dose de 100mg duas vezes ao dia, em população pediátrica e adulta portadora de fusão de NTRK. O estudo demonstrou taxa de resposta objetiva (TRO) de 75% em uma população de 55 pacientes e uma idade variando de 4 meses a 76 anos. Dados atualizados foram relatados na ASCO 2022. Em uma população de 244 pacientes com câncer com fusão positiva do gene NTRK, abrangendo 25 tipos de câncer, o larotrectinibe apresentou uma TRO de 69% (IC de 95%; 62%-79%) e taxa de resposta completa (CR) foi de 26%. A duração média do acompanhamento foi de 29,3 meses. A SLP mediana foi de 29,4 meses (IC de 95%; 19,3-34,3), a taxa de SG em 48 meses foi de 64% (IC de 95%; 55%-73%) e os efeitos adversos foram principalmente de graus 1 e 2, sugerindo boa tolerabilidade[273]. O larotrectinibe também demonstrou eficácia tanto em contextos de primeira linha como de linha tardia, com uma TRO de 91% e ≥ 70%, respetivamente. Especificamente para pacientes com câncer de pulmão com fusão positiva do gene NTRK, a TRO foi de 83% (IC de 95%; 61%-95%)[274].

O entrectinibe é outro potente inibidor de TRK, com boa penetração em sistema nervoso central, além de ser um medicamento multialvo que pode ser usado para tratar pacientes com câncer com fusão positiva dos genes ROS1 e ALK. Na ASCO 2022, um estudo relatou dados clínicos atualizados para entrectinibe em 150 pacientes adultos com tumores sólidos metastáticos, localmente avançados, positivos para fusão do gene NTRK. Nesse estudo, a TRO foi de 61,3% (IC de 95%; 53,1%-69,2%) e a taxa de RC foi de 16,7% (n = 25). A duração mediana do acompanhamento foi de 30,6 meses, a DOR mediana foi de 20 meses (IC de 95%; 13,2-31,1), a SLP mediana foi de 13,8 meses (IC de 95%; 10,1-20), a SG mediana foi de 37,1 meses (IC de 95%; 27,2-não estimável) e os efeitos adversos foram principalmente de graus 1 e 2. Curiosamente, a TRO para entrectinibe em pacientes com (61,3%; IC de 95%; 42,2%-78,2%) e sem (61,3%; IC de 95%; 52%-70,1%) metástases basais no SNC foi comparável[275].

Os inibidores de TRK foram a primeira terapia agnóstica direcionada a tumores aprovada pelas autoridades regulatórias e representam o melhor modelo para Medicina de Precisão, especialmente no desenvolvimento de terapia em tumores raros. De acordo com as diretrizes da NCCN, tanto o larotrectinibe quanto o entrectinibe são recomendados como terapias-padrão para o tratamento de primeira linha de pacientes com fusão NTRK positiva com CPNPC metastático, bem como pacientes virgens de NTRK-TKIs que progrediram a outras linhas de tratamento. No entanto, a resistência adquirida aos NTRK--TKIs de primeira geração é inevitável. Os mecanismos de resistência adquirida incluem mecanismos "no alvo", mutações secundárias que ocorrem no domínio TRK quinase e mecanismos "fora do alvo", como a ativação de outras vias de sinalização.

A escolha do tratamento após progressão com inibidores TRK de primeira geração deve ser individualizada. Sempre que possível, é recomendado repetir o perfil molecular para ajudar a identificar mecanismos de resistência e potenciais alvos. Para superar a resistência aos inibidores de TRK de primeira geração, inibidores de TRK de segunda geração, como selitrectinibe, repotrectinibe e taletrectinibe, estão em desenvolvimento com dados preliminares encorajadores. Diferente disso, o tratamento subsequente com imunoterapia apresenta eficácia incerta em pacientes com fusão de NTRK.

HER2

As alterações ativadoras do HER2 em CPNPC incluem as mutações genéticas, as amplificações e a superexpressão de proteínas. Em CPNPC, a mutação do éxon 20 do HER2 é agora um biomarcador validado clinicamente e parece ser mais relevante na carcinogênese do que a superexpressão ou amplificação do gene.

As inserções no éxon 20 são encontradas em aproximadamente 2% a 4% dos CPNPC, sendo mais frequentes na população com tipo histológico adenocarcinoma, de sexo feminino e não tabagista. Por sua vez, a superexpressão da proteína HER2 está presente em 6% a 35% dos CPNPC e a amplificação do gene, em 10% a 20%[276].

Os ensaios clínicos iniciais de tratamentos direcionados ao HER2 tiveram resultados decepcionantes, provavelmente relacionados também à falta de seleção de pacientes. No entanto, a recente melhora na seleção de paciente e o desenvolvimento de novos medicamentos mudaram o desfecho nessa população. A terapia com anticorpo-droga conjugada (ADC) demostrou maior eficácia até o momento e vários inibidores de tirosina quinase (TKIs) estão em desenvolvimento.

O trastuzumabe-deruxtecano é um ADC que foi inicialmente avaliado em CPNPC com mutação e superexpressão de HER2 no cenário de pacientes previamente tratados. O estudo DESTINY-Lung01, de fase II, avaliou o uso de trastuzumabe-deruxtecano em pacientes com uma a seis linhas de tratamento

prévio. Para os pacientes com tumores mutados, com um seguimento mediano de 13,1 meses (0,7-29,1 meses), o uso do trastuzumabe-deruxtecano 6,4mg/kg endovenoso a cada três semanas foi associado à resposta objetiva em 55% dos pacientes (IC de 95%; 44%-65%), com uma duração de resposta mediana de 9,3 meses (IC de 95%; 5,7-14,7). A SLP mediana foi de 8,2 meses (IC de 95%; 6-11,9) e a SG mediana foi de 17,8 meses (IC de 95%; 13,8-22,1). Os principais EAs relacionados ao tratamento incluíram neutropenia e doença pulmonar intersticial (DPI), esta última resultando em duas mortes identificadas no estudo[277].

O DESTINY-Lung02, ensaio randomizado de fase II, também investigou a eficácia e a segurança do trastuzumabe-deruxtecano na segunda linha, após tratamento à base de platina com duas doses distintas. Em ambas as doses (5,4mg/kg ou 6,4mg/kg, a cada três semanas), foi observado um efeito antitumoral significativo e sustentado com um perfil de segurança aceitável, mas a dose 5,4mg/kg teve uma taxa mais baixa de DPI induzida por medicamentos, sendo atualmente a dose recomendada[278]. Os resultados desse estudo levaram à aprovação das agências regulatórias de trastuzumabe-deruxtecano em segunda linha para pacientes com CPNPC com mutações HER2 metastático. Um estudo de fase III avaliando esse tratamento em primeira linha está em fase de recrutamento.

RET

As fusões de RET são encontradas em 1% a 2% dos CPNPC e parecem estar associadas a altas taxas de metástases cerebrais. Incialmente, os inibidores de RET de primeira geração, também conhecidos como inibidores multiquinase, revelaram efeito moderado em pacientes com CPNPC positivos para fusão de RET, como cabozantinibe e vandetanibe. Entretanto, o padrão de eventos adversos dessas drogas, o perfil rápido de resistência e a potência limitada motivaram os estudos com inibidores de RET de segunda geração[279].

O selpercatinibe é um inibidor de segunda geração, altamente seletivo do RET, com penetração no sistema nervoso central, que demonstrou ter eficácia em pacientes com CPNPC avançado com fusão de RET em estudo não randomizado de fases I-I. Recentemente, o estudo LIBRETTO-431, de fases III, randomizado, comparou a eficácia do uso do selpercatinibe como tratamento de primeira linha de pacientes com CPNPC avançado com fusão de RET *versus* tratamento com quimioterapia baseada em platina com ou sem combinação de imunoterapia. Entre os 212 pacientes avaliados, no momento da análise de eficácia interina pré-planejada, a SLP mediana foi de 24,8 meses (IC de 95%; 16,9-NE) com selpercatinibe e de 11,2 meses (IC de 95%; 8,8-16,8) com tratamento controle. A taxa de resposta objetiva foi de 84% (IC de 95%; 76%-90%) com selpercatinibe e de 65% (IC de 95%; 54%-75%) com tratamento de controle[280].

O pralsetinibe, outro inibidor de RET altamente seletivo, foi avaliado no estudo de fases I-II ARROW, para uso em primeira linha ou linhas subsequentes

em pacientes com CPNPC avançado. Nos 354 pacientes incluídos no estudo, a taxa de resposta foi de 65% (IC de 95%; 55%-73%), sendo de 61% para os pacientes previamente tratados e de 73% para os pacientes que usaram o pralsetinibe em primeira linha. Houve 6% de resposta completa. A taxa de controle da doença foi de 95% (IC de 95%; 87%-97%) na população avaliada[281].

A partir desses resultados, tanto o selpercatinibe como o pralsetinibe são recomendados como terapias-padrão para o tratamento de primeira linha de pacientes com fusão RET positiva em CPNPC metastático ou como terapia subsequente em pacientes previamente tratados que não receberam inibidor de RET.

À medida que o uso de RET TKIs seletivos se torna mais difundido, é inevitável o desenvolvimento de resistência. A maioria dos mecanismos de resistência adquiridos se deve a mutações G810 do gene RET. Alternativamente, a progressão da doença pode se desenvolver devido a mecanismos de resistência independentemente do RET. Portanto, após progressão, é recomendada a biópsia de tecido ou a líquida para análise dos possíveis mecanismos de resistência e alvos terapêuticos potenciais. Inibidores de RET de terceira geração estão sendo avaliados para superar os mecanismos de resistências dos inibidores de segunda geração.

Em relação à resposta à imunoterapia, estudos sugerem que os pacientes com CPNPC que apresentam rearranjo do gene RET têm baixa expressão de PD-L1 e baixo TMB. Esses dados e algumas análises retrospectivas sugerem que a imunoterapia isolada não deve ser utilizada nessa população[282].

MET

A ativação oncogênica da via de sinalização MET (transição mesenquimal-epitelial) pode ser causada por superexpressão, amplificação gênica, rearranjos gênicos e várias mutações. Entretanto, entre essas ativações, a mutação do MET no éxon 14 é atualmente o alvo mais importante em CPNPC. São identificadas em 3% dos pacientes de histologia não escamosa, em 20% dos casos de carcinoma sarcomatoide e habitualmente em pacientes com idade mais avançada[283].

A importância da mutação do MET no éxon 14 está relacionada à resposta desse alvo aos inibidores seletivos de MET, como capmatinibe e tepotinibe. O estudo de fase II GEOMETRY avaliou o uso de capmatinibe 400mg, duas vezes ao dia, em 364 pacientes com CPNPC avançado, com mutação de MET no éxon 14 ou amplificação de MET. A taxa de resposta encontrada nos pacientes com mutação no éxon 14 com uso de capmatinibe em linhas subsequentes de tratamento foi de 41% (IC de 95%; 29%-53%) e foi de 68% (IC de 95%; 48%-84%) naqueles que receberam a droga em um contexto de primeira linha[284]. Já o tepotinibe foi avaliado no estudo VISION, de fase II. Nele, 152 pacientes com CPNPC avançado ou metastático com mutação de MET no éxon 14 recebiam tepotinibe 500mg, uma vez ao dia. A taxa de resposta encontrada foi de 56% (IC de 95%; 45%-66%) e foi similar independentemente da terapia prévia recebida[285].

O crizotinibe, um inibidor multiquinase, se mostrou ativo em pacientes com mutação do MET. Em estudo com 69 pacientes com CPNPC avançado e com mutação no éxon 14 de MET, a taxa de resposta objetiva encontrada com o uso de crizotinibe foi de 32% (IC de 95%; 21%-45%). A SLP mediana foi de 7,3 meses (IC de 95%; 5,4-9,1)[286].

Apesar de não termos comparações diretas com estudos de fase III, os inibidores seletivos de MET, como capmatinibe e tepotinibe, parecem resultar em melhores resultados clínicos do que regimes sem terapias direcionadas. Esses dados apoiam o uso de MET TKIs em pacientes com METex14 como primeira linha preferencial de tratamento e como tratamento subsequente em pacientes sem tratamento prévio com inibidor seletivo de MET.

No entanto, embora os inibidores seletivos de MET tenham revolucionado o tratamento nessa população, algumas necessidades não atendidas permanecem ou surgem, como, a sequência ideal de tratamento e o melhor entendimento dos perfis de resistência.

KRAS G12C

Mutações ativadoras do KRAS são encontradas em quase 25% dos adenocarcinomas pulmonares. A mutação KRAS G12C representa metade dessas mutações, sendo a mais comum. O KRAS foi considerado um alvo não acionável por décadas. Entretanto, recentemente, o desenvolvimento dos inibidores KRAS G12C mudou esse conceito. Tanto o sotorasibe quanto o adagrasibe, inibidores de KRAS G12C, são indicados em pacientes com adenocarcinoma de pulmão e mutação de KRAS G12C previamente tratados. Nesse contexto, imunoterapia associada ou não à quimioterapia segue sendo o tratamento preferencial em primeira linha.

Estudo de fase III CodeBreak 200 randomizou 345 pacientes com CPNPC avançado com mutação em KRAS G12C pós-falha com quimioterapia baseada em platina e imunoterapia em sotorasibe *versus* docetaxel. A SLP foi de 5,6 meses *versus* 4,5 meses (HR: 0,66; IC de 95%; 0,51-0,86), além de redução de eventos adversos de grau ≥ 3 (30% *versus* 40%). A SG foi similar entre os braços (10,6 *versus* 11,3 meses; HR: 1)[287]. Por sua vez, o adagrasibe também foi avaliado em 112 pacientes no mesmo cenário em estudo de braço único, alcançando uma taxa de resposta de 43%, SLP de 6,5 meses e SG de 12,6 meses. Eventos adversos grau ≥ 3 ocorreram em 45% dos casos, sendo fadiga, náuseas e elevação de transaminases os mais comuns[288]. Outros inibidores de KRAS G12C estão sendo avaliados e a combinação de agentes, como imunoterapia, também está sendo avaliada.

REFERÊNCIAS

1. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K et al. Epidemiology of lung cancer. Contemp Oncol (Pozn). 2021;25(1):45-52.

2. Molina JR, Yang P, Cassivi SD et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. Mayo Clin Proc. 2008 May;83(5):584-94.

3. Stapelfeld C, Dammann C, Maser E. Sex-specificity in lung cancer risk. Int J Cancer. 2020 May 1;146(9):2376-2382.

4. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global epidemiology of lung cancer. Ann Glob Health. 2019;85:8.

5. Murthy VH, Krumholz HM, Gross CP. Participation in cancer clinical trials: race-, sex-, and age-based disparities. J Am Med Assoc. 2004;291:2720-2726.

6. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Inca). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2019.

7. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Global Cancer Statistics 2020: Globocan Estimates of Incidence and Mortality Worldwide [Internet]. Acessado em: 2021 fev 10. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis>.

8. World Health Organization (WHO). WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2000-2025. 2ed. Genebra: WHO; 2018.

9. Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer [Internet]. Acessado em: 2021 fev 10. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today>.

10. Howlader N, Noone AM, Krapcho M. SEER cancer statistics review 1975-2016 [Internet]. National Cancer Institute, 2019. Acessado em: 2021 fev 10. Disponível em: < https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/>.

11. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P et al. Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. Int J Cancer. 2012 Sep 1;131(5):1210-9.

12. Arnold BN, Thomas DC, Rosen JE et al. Lung cancer in the very young: treatment and survival in the National Cancer Data Base. J Thorac Oncol. 2016 Jul;11(7):1121-31.

13. Kligerman S, White C. Epidemiology of lung cancer in women: risk factors, survival, and screening. Am J Roentgenol. 2011;196: 287-295.

14. Bae JM, Kim EH. Hormonal replacement therapy and the risk of lung cancer in women: an adaptive meta-analysis of cohort studies. J Prev Med Public Health. 2015;48:280-286.

15. Kanwal M, Ding XJ, Cao Y. Familial risk for lung cancer. Oncol Lett. 2017;13(2):535-542.

16. Schwartz AG, Cote ML. Epidemiology of lung cancer. Adv Exp Med Biol. 2016;893:21-41.

17. Hackshaw AK. Lung cancer and passive smoking. Stat Methods Med Res. 1998;7(2):119-136.

18. Dinakar C, O'Connor GT. The health effects of electronic cigarettes. N Engl J Med. 2016;375:1372-1381.

19. Carvalho de Souza M, Giunta DH, Szklo AS et al. The tobacco epidemic curve in Brazil: Where are we going? Cancer Epidemiol. 2020 Aug;67:101736.

20. Nielsen LS, Bælum J, Rasmussen J et al. Occupational asbestos exposure and lung cancer: a systematic review of the literature. Arch Environ Occup Health. 2014;69(4):191-206.

21. Krewski D, Lubin JH, Zielinski JM et al. A combined analysis of North American case-control studies of residential radon and lung cancer. J Toxicol Environ Health A. 2006 Apr;69(7):533-97.

22. Marshall G, Ferreccio C, Yuan Y et al. Fifty-year study of lung and bladder cancer mortality in Chile related to arsenic in drinking water. J Natl Cancer Inst. 2007 Jun 20;99(12):920-8.

23. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung cancer 2020: epidemiology, etiology, and prevention. Clin Chest Med. 2020;41:1-24.

24. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. BMJ 1996; 313: 711-716.

25. Schabath MB, Cote ML. Cancer progress and priorities: lung cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2019 Oct;28(10):1563-1579.

26. Akhtar N, Bansal JG. Risk factors of lung cancer in nonsmoker. Curr Probl Cancer. 2017 Sep-Oct;41(5):328-339.

27. Houston T. Screening for lung cancer. Med Clin North Am. 2020 Nov;104(6):1037-1050.

28. Aberle D, Adams A, Berg C. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011;365(5):395-409.

29. Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. N Engl J Med. 2020 Feb 6;382(6):503-513.

30. Dawson Q. NELSON trial: reduced lung cancer mortality with volume CT scanning. Lancet Respir Med. 2020;8:236.

31. Pastorino U, Silva M, Sestini S et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. Ann Oncol. 2019 Jul 1;30(7):1162-1169.

32. Becker N, Motsch E, Trotter A et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening: results from the randomized German LUSI trial. Int J Cancer. 2020 Mar 15;146(6):1503-1513.

33. US Preventive Services Task Force, Krist AH, Davidson KW et al. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2021 Mar 9;325(10):962-970.

34. Zheng M. Classification and pathology of lung cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2016 Jul;25(3):447-68.

35. American Cancer Society. What is non-small cell lung cancer? [Internet] Acessado em: 2021 fev 10. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/what-is-non-small-cell-lung-cancer.html>.

36. Fois SS, Paliogiannis P, Zinellu A et al. Molecular epidemiology of the main druggable genetic alterations in non-small cell lung cancer. Int J Mol Sci. 2021 Jan 9;22(2):612.

37. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. J Thorac Oncol. 2015 Sep;10(9):1243-1260.

38. Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. Am J Surg Pathol. 2011 Jan;35(1):15-25.

39. Rekhtman N, Tafe LJ, Chaft JE et al. Distinct profile of driver mutations and clinical features in immunomarker-defined subsets of pulmonary large-cell carcinoma. Mod Pathol. 2013 Apr;26(4):511-22.

40. Mordant P, Grand B, Cazes A et al. Adenosquamous carcinoma of the lung: surgical management, pathologic characteristics, and prognostic implications. Ann Thorac Surg. 2013 Apr;95(4):1189-95.

41. Addeo A, Passaro A, Malapelle U et al. Immunotherapy in non-small cell lung cancer harbouring driver mutations. Cancer Treat Rev. 2021 May;96:102179.

42. Kerr KM, Bibeau F, Thunnissen E et al. The evolving landscape of biomarker testing for non-small cell lung cancer in Europe. Lung Cancer. 2021 Apr;154:161-175.

43. Normanno N, Barberis M, De Marinis F et al. Molecular and genomic profiling of lung cancer in the era of precision medicine: a position paper from the Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT). Cancers (Basel). 2020 Jun 19;12(6):1627.

44. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB et al. Molecular testing guideline for the selection of patients with lung cancer for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018 Mar 20;36(9):911-919.

45. Planchard D, Popat S, Kerr K et al. ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv192-iv237.

46. Corcoran RB, Chabner BA. Application of cell-free DNA analysis to cancer treatment. N Engl J Med. 2018 Nov 1;379(18):1754-1765.

47. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Non-Small Cell Lung Cancer. V8.2020.2020. Acessado em: 2021 fev 10. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf>.

48. Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2016 Nov 29;7(48):78985-78993.

49. Chapman AM, Sun KY, Ruestow P et al. Lung cancer mutation profile of EGFR, ALK, and KRAS: meta-analysis and comparison of never and ever smokers. Lung Cancer. 2016 Dec;102:122-134.

50. Watanabe M, Kawaguchi T, Isa S et al. Ultra-sensitive detection of the pretreatment EGFR T790M mutation in non-small cell lung cancer patients with an EGFR-activating mutation using droplet digital PCR. Clin Cancer Res. 2015 Aug 1;21(15):3552-60.

51. Zhou W, Zhang W, Han B. Studies and progress of EGFR exon 20 insertion mutation in non-small cell lung cancer. Zhongguo Fei Ai Za Zhi. 2020 Feb 20;23(2):118-126.

52. Mizuta H, Okada K, Araki M et al. Gilteritinib overcomes lorlatinib resistance in ALK-rearranged cancer. Nat Commun. 2021 Feb 24;12(1):1261.

53. Elsayed M, Christopoulos P. Therapeutic Sequencing in ALK+ NSCLC. Pharmaceuticals (Basel). 2021 Jan 21;14(2):80.

54. Sun Y, Ren Y, Fang Z et al. Lung adenocarcinoma from East Asian never-smokers is a disease largely defined by targetable oncogenic mutant kinases. J Clin Oncol. 2010 Oct 20;28(30):4616-20.

55. Jiang AG, Lu HY. k-RAS mutations in non-small cell lung cancer patients treated with TKIs among smokers and non-smokers: a meta-analysis. Contemp Oncol (Pozn). 2016;20(2):124-9.

56. Mascaux C, Iannino N, Martin B et al. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. Br J Cancer. 2005 Jan 17;92(1):131-9.

57. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH et al. KRASG12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. N Engl J Med. 2020 Sep 24;383(13):1207-17.

58. Popper HH, Ryska A, Tímár J et al. Molecular testing in lung cancer in the era of precision medicine. Transl Lung Cancer Res. 2014 Oct;3(5):291-300.

59. Wolf J, Seto T, Han JY 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):944-957.

60. Oberndorfer F, Müllauer L. Molecular pathology of lung cancer: current status and perspectives. Curr Opin Oncol. 2018 Mar;30(2):69-76.

61. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW et al. Efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2020 Aug 27;383(9):813-824.

62. Gainor JF, Curigliano G, Kim D-W et al. Registrational dataset from the phase I/II ARROW trial of pralsetinib (BLU-667) in patients (pts) with advanced RET fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol. 2020;38(Suppl 15):9515-9515.

63. Mazières J, Peters S, Lepage B et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. J Clin Oncol. 2013 Jun 1;31(16):1997-2003.

64. Hong DS, DuBois SG, Kummar S et al. Larotrectinib in patients with NTRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol. 2020 Apr;21(4):531-540.

65. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol. 2020 Feb;21(2):271-282.

66. Duffy MJ, O'Byrne K. Tissue and blood biomarkers in lung cancer: a review. Adv Clin Chem. 2018;86:1-21.

67. Tsao MS, Kerr KM, Kockx M et al. PD-L1 immunohistochemistry comparability study in real-life clinical samples: results of Blueprint phase 2 project. J Thorac Oncol. 2018;13(9):1302-11.

68. Spiro SG, Gould MK, Colice GL et al. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007 Sep;132(Suppl 3):149S-160S.

69. Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. Eur Respir J. 2004 Dec;24(6):898-904.

70. Tamura T, Kurishima K, Nakazawa K et al. Specific organ metastases and survival in metastatic non-small-cell lung cancer. Mol Clin Oncol. 2015 Jan;3(1):217-221.

71. Villgran VD, Chakraborty RK, Cherian SV. Pancoast Syndrome [Internet]. StatPearls. Acessado em: 2021 fev 10. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482155/>.

72. Amin MB, Edge S, Greene F et al (eds.). AJCC Cancer Staging Manual. 8ed. Nova York: Springer International Publishing, American Joint Commission on Cancer; 2017.

73. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May;143(Suppl 5):e211S-e250S.

74. Berghmans T, Dusart M, Paesmans M et al. Primary tumor standardized uptake value (SUVmax) measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis (MA) by the European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. J Thorac Oncol. 2008 Jan;3(1):6-12.

75. Guarize J, Donghi S, Saueressig MG. Radial-probe EBUS for the diagnosis of peripheral pulmonary lesionsAUTHORS' REPLYRadial-probe EBUS for the diagnosis of peripheral pulmonary lesionsFactors influencing visibility and diagnostic yield of transbronchial biopsy using endobronchial ultrasound in peripheral pulmonary lesionsRadial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis. J Bras Pneumol. 2017 Jan-Feb;43(1):76-77.

76. Hegde PV, Liberman M. Mediastinal staging: endosonographic ultrasound lymph node biopsy or mediastinoscopy. Thorac Surg Clin. 2016;26(3):243-249.

77. Evison M, Edwards T, Balata H et al. Prevalence of nodal metastases in lymph node stations 8 & 9 in a large UK lung cancer surgical centre without routine pre-operative EUS nodal staging. Lung Cancer. 2018;115:127-130.

78. Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal na et al. Endosonography versus mediastinoscopy in mediastinal staging of lung cancer: systematic review and meta-analysis. Ann Thorac Surg. 2016;102(5):1747-1755.

79. Asamura H, Chansky K, Crowley J et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2015 Dec;10(12):1675-84.

80. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2015 Nov;10(11):1515-22.

81. Schild SE, Tan AD, Wampfler JA et al. A new scoring system for predicting survival in patients with non-small cell lung cancer. Cancer Med. 2015 Sep;4(9):1334-43.

82. Howington JA, Blum MG, Chang AC et al. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(Suppl 5):e278S-e313S.

83. Darling GE, Allen MS, Decker PA et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011;141(3):662-70.

84. Swanson SJ, Batirel HF. Video-assisted thoracic surgery (VATS) resection for lung cancer. Surg Clin North Am. 2002;82(3):541-59.

85. Cheng D, Downey RJ, Kernstine K et al. Video-assisted thoracic surgery in lung cancer resection: a meta-analysis and systematic review of controlled trials. Innovations (Phila). 2007;2(6):261-92.

86. Hanna JM, Berry MF, D'Amico TA. Contraindications of video-assisted thoracoscopic surgical lobectomy and determinants of conversion to open. J Thorac Dis. 2013;5 Suppl 3:S182-9.

87. Su S, Scott WJ, Allen MS et al. Patterns of survival and recurrence after surgical treatment of early stage non-small cell lung carcinoma in the ACOSOG Z0030 (ALLIANCE) trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147(2):747-52.

88. Swanson SJ, Miller DL, McKenna RJ et al. Comparing robot-assisted thoracic surgical lobectomy with conventional video-assisted thoracic surgical lobectomy and wedge resection: results from a multihospital database (Premier). J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147(3):929-37.

89. Grills IS, Mangona VS, Welsh R et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2010;28(6):928-35.

90. Timmerman R, Paulus R, Galvin J et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. JAMA. 2010;303(11):1070-6.

91. Falkson CB, Vella ET, Yu E et al. Guideline for radiotherapy with curative intent in patients with early-stage medically inoperable non-small-cell lung cancer. Curr Oncol. 2017;24(1):e44-e9.

92. Guckenberger M, Andratschke N, Alheit H et al. Definition of stereotactic body radiotherapy: principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer. Strahlenther Onkol. 2014;190(1):26-33.

93. Bilal H, Mahmood S, Rajashanker B et al. Is radiofrequency ablation more effective than stereotactic ablative radiotherapy in patients with early stage medically inoperable non-small cell lung cancer? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2012;15(2):258-65.

94. Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE et al. Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I to IIIA completely resected non-small-cell lung cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2017;35(25):2960-74.

95. Wu YL, Tsuboi M, He J et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2020;383(18):1711-23.

96. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS et al; ALINA Investigators. Alectinib in resected ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2024;390(14):1265-76.

97. Arriagada R, Bergman B, Dunant A et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2004;350(4):351-60.

98. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. J Clin Oncol. 2010;28(1):35-42.

99. Winton T, Livingston R, Johnson D et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2005;352(25):2589-97.

100. Butts CA, Ding K, Seymour L et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. J Clin Oncol. 2010;28(1):29-34.

101. Douillard JY, Rosell R, De Lena M et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2006;7(9):719-27.

102. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol. 2008;26(21):3552-9.

103. Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T et al. Randomized phase III study of pemetrexed plus cisplatin versus vinorelbine plus cisplatin for completely resected stage II to IIIA nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2020;38(19):2187-96.

104. Wakelee HA, Dahlberg SE, Keller SM et al. Adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected non-small-cell lung cancer (E1505): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(12):1610-23.

105. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. J Clin Oncol. 2008;26(31):5043-51.

106. Herbst RS, Wu YL, John T et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. J Clin Oncol. 2023;41(10):1830. Epub 2023 Jan 31.

107. Tsuboi M, Herbst RS, John T et al; ADAURA Investigators. Overall survival with osimertinib in resected EGFR--mutated NSCLC. N Engl J Med. 2023;389(2):137-47.

108. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS et al; ALINA Investigators. Alectinib in resected ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2024;390(14):1265-76.

109. Felip E, Alkorki N, Zhou C et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomized, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021;398(10308):1344-57.

110. Felip E, Altorki N, Zhou C et al. Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial. Ann Oncol. 2023;34(10):907-19.

111. Paz-Ares L, O'Brien MER, Mauer M et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022;23(10):1274.

112. Group NM-aC. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Lancet. 2014;383(9928):1561-71.

113. Forde PM, Spicer J, Lu S et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. N Engl J Med. 2022 May 26;386(21):1973-85.

114. Wakelee H, Liberman M, Kato T et al; KEYNOTE-671 Investigators. Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2023;389(6):491-503.

115. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T et al; AEGEAN Investigators. Perioperative durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2023;389(18):1672-84.

116. Cascone T, Awad MM, Spicer JD et al. CheckMate 77T: phase III study comparing neoadjuvant nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs neoadjuvant placebo plus chemo followed by surgery and adjuvant NIVO or placebo for previously untreated, resectable stage II–IIIb NSCLC. Ann Oncol. 2023;34(suppl.2):S1295.

117. Lu S, Zhang 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(3):201-11.

118. Lung Cancer Study G. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. N Engl J Med. 1986;315(22):1377-81.

119. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. Lancet. 1998;352(9124):257-63.

120. Burdett S, Stewart L, Group PM-a. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: update of an individual patient data meta-analysis. Lung Cancer. 2005;47(1):81-3.

121. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. J Clin Oncol. 2006;24(19):2998-3006.

122. Shamp S, Biswas T. Post-operative radiation therapy (PORT) in resected non-small cell lung cancer (NSCLC): An updated population based analysis. J Clin Oncol. 2018;36(Suppl 15):8522.

123. Robinson CG, Patel AP, Bradley JD et al. Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the National Cancer Data Base. J Clin Oncol. 2015;33(8):870-6.

124. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 1999;17(9):2692-9.

125. Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. Lung Cancer. 2004;46(1):87-98.

126. Fournel P, Robinet G, Thomas P et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study. J Clin Oncol. 2005;23(25):5910-7.

127. Curran WJ Jr., Paulus R, Langer CJ et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. J Natl Cancer Inst. 2011;103(19):1452-60.

128. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2010;28(13):2181-90.

129. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. J Clin Oncol. 2002;20(16):3454-60.

130. Gandara DR, Chansky K, Albain KS et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. J Clin Oncol. 2003;21(10):2004-10.

131. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. J Clin Oncol. 2008;26(35):5755-60.

132. Senan S, Brade A, Wang LH et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2016;34(9):953-62.

133. Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y et al. Phase III study comparing second- and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. J Clin Oncol. 2010;28(23):3739-45.

134. Santana-Davila R, Devisetty K, Szabo A et al. Cisplatin and etoposide versus carboplatin and paclitaxel with concurrent radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: an analysis of Veterans Health Administration data. J Clin Oncol. 2015;33(6):567-74.

135. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A et al. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). Lancet Oncol. 2012;13(7):671-8.

136. World Health Organization (WHO). Lung cancer. 26 jun 2023. [Internet] Acesso em: 20 jun 2024. Disponível em: <www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer>.

137. Aragon KN. Palliative care in lung cancer. Clin Chest Med. 2020;41(2):281-93.

138. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2010;363(8):733-42.

139. Delbaldo C, Michiels S, Syz N et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. JAMA. 2004;292(4):470-84.

140. Pirker R. Two- versus three-drug combinations in the chemotherapy of advanced non-small-cell lung cancer. Lung Cancer. 2002;38(suppl.3):S53-S55.

141. D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB et al. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. J Clin Oncol. 2005;23(13):2926-36.

142. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al; Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2002;346(2):92-8.

143. Griesinger F, Korol EE, Kayaniyil S et al. Efficacy and safety of first-line carboplatin-versus cisplatin-based chemotherapy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Lung Cancer. 2019;135:196-204.

144. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P et al; BO17704 Study Group. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for non-squamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). Ann Oncol. 2010;21(9):1804-9.

145. Alshangiti A, Chandhoke G, Ellis PM. Antiangiogenic therapies in non-small-cell lung cancer. Curr Oncol. 2018;25(suppl.1):S45-S58.

146. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. J Clin Oncol. 2003;21(7):1383-9.

147. Gridelli C, Perrone F, Gallo C et al; MILES Investigators. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2003;95(5):362-72.

148. Gridelli C, Aapro M, Ardizzoni A et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: results of an international expert panel. J Clin Oncol. 2005;23(13):3125-37.

149. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG et al; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. J Clin Oncol. 2004;22(2):330-53.

150. Quoix E, Zalcman G, Oster JP et al; Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. Lancet. 2011;378(9796):1079-88.

151. Zukin M, Barrios CH, Pereira JR et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. J Clin Oncol. 2013;31(23):2849-53.

152. Hanna NH, Schneider BJ, Temin S et al. Therapy for stage IV non-small-cell lung cancer without driver alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. J Clin Oncol. 2020;38(14):1608-32.

153. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;379(21):2040-51.

154. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A et al. A randomized, placebo-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with metastatic squamous NSCLC: protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407. J Thorac Oncol. 2020;15(10):1657-69.

155. Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020;21(3):387-97.

156. Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non--small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. Nat Med. 2022;28(11):2374-80.

157. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M 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;22(2):198-211.

158. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. N Engl J Med. 2018;378:2288-301.

159. West H, McCleod M, Hussein M 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;20(7):924-37.

160. Johnson ML, Cho BC, Luft A et al; POSEIDON investigators. 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;41(6):1213-27.

161. Zhou Y, Lin Z, Zhang X et al. First-line treatment for patients with advanced non-small cell lung carcinoma and high PD-L1 expression: pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy. J Immunother Cancer. 2019;7(1):120.

162. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non--small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2016;375(19):1823-33.

163. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. J Clin Oncol. 2019;37(7):537-46.

164. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I et al; KEYNOTE-042 Investigators. 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;393(10183):1819-30.

165. Castro G Jr, Kudaba I, Wu YL et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy as first-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer and programmed death ligand-1 tumor proportion score ≥ 1% in the KEYNOTE-042 study. J Clin Oncol. 2023;41(11):1986-91.

166. Herbst RS, Giaccone G, Marinis F et al. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC. N Engl J Med. 2020;383(14):1328-39.

167. Sezer A, Kilickap S, Gümüş 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. 2021;397(10274):592-604.

168. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R 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;18(10):2095-103.

169. Fossella FV, DeVore R, KeHR RN et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or iosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens: the TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2000;18(12):2354-62.

170. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O 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;384(9944):665-73.

171. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV 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;22(9):1589-97.

172. Reck M, Kaiser R, Mellemgaard A et al; LUME-Lung 1 Study Group. 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;15(2):143-55.

173. Cortot AB, Audigier-Valette C, Molinier O 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;131:27-36.

174. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015;373(17):1627-39.

175. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015;373(2):123-35.

176. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D et al; OAK Study Group. 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;389(10066):255-65.

177. Herbst RS, Baas P, Kim DW 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;387(10027):1540-50.

178. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score ≥ 50. J Clin Oncol. 2021;39(21):2339-49.

179. Reck M, Mok T, Socinski MA et al. IMpower150: updated efficacy analysis in patients with EGFR mutations. Ann Oncol. 2020;31(10)S837-S838.

180. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2020;38(14):1505-17.

181. Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non--small cell lung cancer: a randomized trial with quality of life as the primary outcome; UK NSCLC Gemcitabine Group – Non-small cell lung cancer. Br J Cancer. 2000;83(4):447-53.

182. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2005;353(2):123-32.

183. Bluthgen MV, Besse B. Second-line combination therapies in non-small cell lung cancer without known driver mutations. Eur Respir Rev. 2015;24(138):582-93.

184. Thatcher N, Chang A, Parikh P et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). Lancet. 2005;366(9496):1527-37.

185. Meng Y, Bai R, Cui J. Precision targeted therapy for EGFR mutation-positive NSCLC: dilemmas and coping strategies. Thorac Cancer. 2023;14(13):1121-34.

186. Zhang H. Three generations of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors developed to revolutionize the therapy of lung cancer. Drug Des Devel Ther. 2016;10:3867-72.

187. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009;361(10):947-57.

188. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al; North-East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med. 2010;362(25):2380-8.

189. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol. 2013;31(27):3327-34.

190. Hosomi Y, Morita S, Sugawara S et al. Gefitinib alone versus gefitinib plus chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated epidermal growth factor receptor: NEJ009 Study. J Clin Oncol. 2020;38(2):115-23.

191. Mok TS, Wu YL, Ahn M-J et al; AURA3 Investigators. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M--positive lung cancer. N Engl J Med. 2017;376(7):629-40.

192. Zhou C, Wu YL, Chen G et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). Ann Oncol. 2015;26(9):1877-83.

193. Wu YL, Cheng Y, Zhou X et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR--mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(11):1454-66.

194. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;378(2):113-25.

195. Saito H, Fukuhara T, Furuya N et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR--positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(5):625-35.

196. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y et al; FLAURA2 Investigators. Osimertinib with or without chemotherapy in EGFR-mutated advanced NSCLC. N Engl J Med. 2023;389(21):1935-48.

197. Passaro A, Wang J, Wang Y et al; MARIPOSA-2 Investigators. 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;35(1):77-90.

198. Inoue A, Kobayashi K, Usui K et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. J Clin Oncol. 2009;27(9):1394-400.

199. Passaro A, Jänne PA, Mok T et al. Overcoming therapy resistance in EGFR-mutant lung cancer. Nat Cancer. 2021;2(4):377-91.

200. Rosell R, Carcereny E, Gervais R 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;13(3):239-46.

201. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol. 2013;31(27):3327-34.

202. Wu YL, Zhou C, Hu CP 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;15(2):213-22.

203. Zhou C, Wu YL, Chen G 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;12(8):735-42.

204. Wu YL, Cheng Y, Zhou X et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR--mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(11):1454-66.

205. Mok TS, Cheng Y, Zhou X et al. Improvement in overall survival in a randomized study that compared dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer and EGFR-activating mutations. J Clin Oncol. 2018;36(22):2244-50.

206. Papadimitrakopoulou VA, Mok TS, Han JY et al. Osimertinib versus platinum-pemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis. Ann Oncol. 2020;31(11):1536-44.

207. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D et al; FLAURA Investigators. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. N Engl J Med. 2020;382(1):41-50.

208. Marin-Acevedo JA, Pellini B, Kimbrough EO et al. Treatment strategies for non-small cell lung cancer with common EGFR mutations: a review of the history of EGFR TKIs approval and emerging data. Cancers (Basel). 2023;15(3):629.

209. Wu YL, Zhou Q. Combination therapy for EGFR-mutated lung cancer. N Engl J Med. 2023;389(21):2005-7.

210. Maemondo M, Fukuhara T, Saito H et al. NEJ026: Final overall survival analysis of bevacizumab plus erlotinib treatment for NSCLC patients harboring activating EGFR-mutations. J Clin Oncol. 2020;38(15):9506.

211. Nakagawa K, Garon EB, Seto T 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;20(12):1655-69.

212. Noronha V, Patil VM, Joshi A et al. Gefitinib versus gefitinib plus pemetrexed and carboplatin chemotherapy in EGFR-mutated lung cancer. J Clin Oncol. 2020;38(2):124-36.

213. Kallergi G, Kontopodis E, Ntzifa A et al. Effect of osimertinib on CTCs and ctDNA in EGFR mutant non-small cell lung cancer patients: the prognostic relevance of liquid biopsy. Cancers (Basel). 2022;14(6):1574.

214. Akli A, Girard N, Fallet V et al. Histomolecular resistance mechanisms to first-line osimertinib in EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer: a multicentric retrospective French study. Target Oncol. 2022;17(6):675-82.

215. Nie K, Jiang H, Zhang C et al. Mutational profiling of non-small-cell lung cancer resistant to osimertinib using next-generation sequencing in Chinese patients. Biomed Res Int. 2018;2018:9010353.

216. Yu HA, Suzawa K, Jordan E et al. Concurrent alterations in EGFR-mutant lung cancers associated with resistance to EGFR kinase inhibitors and characterization of MTOR as a mediator of resistance. Clin Cancer Res 2018;24:3108-18.

217. Marcoux N, Gettinger SN, O'Kane G et al. EGFR-mutant adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer and other neuroendocrine carcinomas: clinical outcomes. J Clin Oncol 2019;37:278-85.

218. Nogami N, Barlesi F, Socinski MA et al. IMpower150 final exploratory analyses for atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in key NSCLC patient subgroups with EGFR mutations or metastases in the liver or brain. J Thorac Oncol. 2022;17(2):309-23.

219. Lee CK, Man J, Lord S et al. Checkpoint inhibitors in metastatic EGFR-mutated non-small cell lung cancer: a meta--analysis. J Thorac Oncol. 2017;12(2):403-7.

220. Morabito A. Second-line treatment for advanced NSCLC without actionable mutations: is immunotherapy the 'panacea' for all patients? BMC Med. 2018;16(1):24.

221. Arter ZL, Nagasaka M. The nail in the coffin? Examining the KEYNOTE-789 clinical trial's impact. Lung Cancer (Auckl). 2024;15:1-8.

222. Riess JW, Gandara DR, Frampton GM et al. Diverse EGFR exon 20 insertions and co-occurring molecular alterations identified by comprehensive genomic profiling of NSCLC. J Thorac Oncol. 2018;13(10):1560-8.

223. Piotrowska Z, Wang Y, Sequist LV et al. ECOG-ACRIN 5162: a phase II study of osimertinib 160mg in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. J Clin Oncol. 2020;38(15):9513.

224. Chouaid C, Filleron T, Debieuvre D et al. A real-world study of patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer with EGFR exon 20 insertion: clinical characteristics and outcomes. Target Oncol. 2021;16(6):801-11.

225. Mack PC, Banks KC, Espenschied CR 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;126(14):3219-28.

226. Xu CW, Wang WX, Wang D et al. Pemetrexed-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer patients with EGFR exon 20 insertion mutation: a multicenter study. Transl Lung Cancer Res. 2020;9(5):1853-61.

227. Metro G, Baglivo S, Bellezza G et al. Sensitivity to immune checkpoint blockade in advanced non-small cell lung cancer patients with EGFR exon 20 insertion mutations. Genes (Basel). 20210;12(5):679.

228. Choudhury NJ, Schoenfeld AJ, Flynn J et al. Response to standard therapies and comprehensive genomic analysis for patients with lung adenocarcinoma with EGFR exon 20 insertions. Clin Cancer Res. 2021;27(10):2920-7.

229. Park K, Haura EB, Leighl NB 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;39(30):3391-402.

230. Zhou C, Tang KJ, Cho BC et al; PAPILLON Investigators. Amivantamab plus chemotherapy in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. N Engl J Med. 2023;389(22):2039-51.

231. Zhou C, Ramalingam SS, Kim TM et al. Treatment Outcomes and safety of mobocertinib in platinum-pretreated patients with EGFR exon 20 insertion-positive metastatic non-small cell lung cancer: a phase 1/2 open-label nonrandomized clinical trial. JAMA Oncol. 2021;7(12):e214761.

232. Lin JJ, Riely GJ, Shaw AT. Targeting ALK: Precision Medicine takes on drug resistance. Cancer Discov. 2017;7(2):137-55.

233. Chia PL, Mitchell P, Dobrovic A et al. Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of targeted therapy with ALK inhibitors. Clin Epidemiol. 2014;6:423-32.

234. Shaw AT, Engelman JA. ALK in lung cancer: past, present, and future. J Clin Oncol. 2013;31(8):1105-11.

235. Gadgeel SM. Sequencing of ALK inhibitors in ALK+ non-small cell lung cancer. Curr Treat Options Oncol. 2017;18(6):36.

236. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. J Clin Oncol. 2009;27(26):4247-53.

237. Cooper AJ, Sequist LV, Lin JJ. Third-generation EGFR and ALK inhibitors: mechanisms of resistance and management. Nat Rev Clin Oncol. 2022;19(8):499-514.

238. Solomon BJ, Kim DW, Wu YL et al. Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-mutation-positive non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2018;36(22):2251-8.

239. Soria JC, Tan DSW, Chiari R et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2017;389(10072):917-29.

240. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. Ann Oncol. 2020;31(8):1056-64.

241. Hida T, Nokihara H, Kondo M et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet. 2017;390(10089):29-39.

242. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK inhibitor-naive advanced ALK-positive NSCLC: final results of phase 3 ALTA-1L trial. J Thorac Oncol. 2021;16(12):2091-108.

243. Shaw AT, Bauer TM, Marinis F et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2020;383(21):2018-29.

244. Solomon BJ, Bauer TM, Mok TSK et al. Efficacy and safety of first-line lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced, ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of data from the phase 3, randomised, open-label CROWN study. Lancet Respir Med. 2023;11(4):354-66.

245. Fukui T, Tachihara M, Nagano T et al. Review of therapeutic strategies for anaplastic lymphoma kinase-rearranged non-small cell lung cancer. Cancers (Basel). 2022;14(5):1184

246. Peters S, Camidge DR, Shaw AT et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2017;377(9):829-38.

247. Nakagawa K, Hida T, Nokihara H et al. Final progression-free survival results from the J-ALEX study of alectinibe versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. Lung Cancer. 2020;139:195-9.

248. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ et al. Brigatinib versus crizotinib in advanced ALK inhibitor-naive alk-positive non-small cell lung cancer: second interim analysis of the phase III ALTA-1L trial. J Clin Oncol. 2020;38(31):3592-603.

249. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;379(21):2027-39.

250. Elsayed M, Christopoulos P. Therapeutic sequencing in ALK+ NSCLC. Pharmaceuticals (Basel). 2021;14(2):80.

251. Nagasaka M, Brazel D, Hou Y et al. Will the clinical development of 4th-generation "double mutant active" ALK TKIs (TPX-0131 and NVL-655) change the future treatment paradigm of ALK+ NSCLC? Transl Oncol. 2021;14(11):101191.

252. Peng L, Lu D, Xia Y et al. Efficacy and safety of first-line treatment strategies for anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: a Bayesian network meta-analysis. Front Oncol. 2021;11:754768.

253. Ando K, Manabe R, Kishino Y et al. Comparative efficacy and safety of lorlatinib and alectinib for ALK--rearrangement positive advanced non-small cell lung cancer in Asian and non-Asian patients: a systematic review and network meta-analysis. Cancers (Basel). 2021;13(15):3704.

254. Basit S, Ashraf Z, Lee K et al. First macrocyclic 3rd generation ALK inhibitor for treatment of ALK/ROS1 cancer: clinical and designing strategy update of lorlatinib. Eur J Med Chem. 2017;134:348-56.

255. Shaw AT, Engelman JA. Crizotinib resensitization by compound mutation. N Engl J Med. 2016;374(18):1790-1.

256. Camidge DR, Kono SA, Lu X et al Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangements in non-small cell lung cancer are associated with prolonged progression-free survival on pemetrexed. J Thorac Oncol. 2011;6(4):774-80.

257. D'Angelo A, Sobhani N, Chapman R et al. Focus on ROS1-positive non-small cell lung Cancer (NSCLC): crizotinib, resistance mechanisms and the newer generation of targeted therapies. Cancers (Basel). 2020;12(11):3293.

258. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2014;371(21):1963-71.

259. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. Ann Oncol. 2019;30(7):1121-6.

260. Wu YL, Yang JC, Kim DW et al. Phase II study of crizotinib in east Asian patients with ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2018;36(14):1405-11.

261. Lim SM, Kim HR, Lee JS et al. Open-label, multicenter, phase II study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement. J Clin Oncol. 2017;35(23):2613-8.

262. Drilon A, Siena S, Ou SI et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). Cancer Discov. 2017;7(4):400-9.

263. Dziadziuszko R, Krebs MG, De Braud F et al. Updated integrated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in locally advanced or metastatic ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2021;39(11):1253-63.

264. Shaw AT, Felip E, Bauer TM et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. Lancet Oncol. 2017;18(12):1590-9.

265. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. Lancet Oncol. 2019;20(12):1691-701.

266. Chen YF, Hsieh MS, Wu SG et al. Efficacy of pemetrexed-based chemotherapy in patients with ROS1 fusion-positive lung adenocarcinoma compared with in patients harboring other driver mutations in east asian populations. J Thorac Oncol. 2016;11(7):1140-52.

267. Planchard D, Sanborn RE, Negrao MV et al. BRAFV600E-mutant metastatic NSCLC: disease overview and treatment landscape. NPJ Precis Oncol. 2024;8(1):90.

268. Planchard D, Smit EF, Groen HJM et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E--mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017;18(10):1307-16.

269. Riely GJ, Smit EF, Ahn MJ 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;41(21):3700-11.

270. Mazieres J, Drilon A, Lusque A et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. Ann Oncol. 2019;30(8):1321-8.

271. Guisier F, Dubos-Arvis C, Viñas F et al. Efficacy and safety of anti-PD-1 immunotherapy in patients with advanced NSCLC with BRAF, HER2, or MET mutations or RET translocation: GFPC 01-2018. J Thorac Oncol. 2020;15(4):628-36.

272. Hagopian G, Nagasaka M. Oncogenic fusions: targeting NTRK. Crit Rev Oncol Hematol. 2024;194:104234.

273. Drilon AE, Hong DS, van Tilburg CM et al. Long-term efficacy and safety of larotrectinib in a pooled analysis of patients with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion cancer. J Clin Oncol. 2022;40(suppl.16):3100.

274. Drilon AE, Tan DSW, Lassen UN et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with tropomyosin receptor kinase fusion-positive lung cancers. JCO Precision Oncol. 2022;6:e2100418.

275. Krzakowski MJ, Lu S, Cousin S et al. Updated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in patients (pts) with locally advanced/metastatic NTRK fusion-positive (NTRK-fp) solid tumors. J Clin Oncol. 2022;40(suppl.16):3099.

276. Uy NF, Merkhofer CM, Baik CS. HER2 in non-small cell lung cancer: a review of emerging therapies. Cancers (Basel). 2022;14(17):4155.

277. Li BT, Smit EF, Goto Y et al; DESTINY-Lung01 Trial Investigators. Trastuzumab deruxtecan in HER2-mutant non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2022;386(3):241-51.

278. Goto K, Goto Y, Kubo T 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;41(31):4852-63.

279. Novello S, Califano R, Reinmuth N et al. RET fusion-positive non-small cell lung cancer: the evolving treatment landscape. Oncologist. 2023;28(5):402-13.

280. Dingemans AC, Smit EF, Hendriks LEL. Selpercatinib or chemotherapy in RET fusion-positive NSCLC. N Engl J Med. 2024;390(4):381.

281. Gainor JF, Lee DH, Curigliano G et al. Clinical activity and tolerability of BLU-667, a highly potent and selective RET inhibitor, in patients (pts) with advanced RET-fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol. 2019;37(suppl.15):9008.

282. Offin M, Guo R, Wu SL et al. Immunophenotype and response to immunotherapy of RET-rearranged lung cancers. JCO Precision Oncol. 2019;3:1-8.

283. Mazieres J, Vioix H, Pfeiffer BM et al. MET exon 14 skipping in NSCLC: a systematic literature review of epidemiology, clinical characteristics, and outcomes. Clin Lung Cancer. 2023;24(6):483-97.

284. Wolf J, Seto T, Han JY et al; GEOMETRY mono-1 Investigators. Capmatinib in MET exon 14-mutated or MET-amplified non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2020;383(10):944-57.

285. Paik PK, Felip E, Veillon R et al. Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations. N Engl J Med. 2020;383(10):931-43.

286. Paik PK, Drilon A, Fan PD et al. Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. Cancer Discov. 2015;5(8):842-9.

287. Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J et al; CodeBreaK 200 Investigators. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2023;401(10378):733-46.

288. Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM et al. Adagrasib in non-small-cell lung cancer harboring a KRASG12C mutation. N Engl J Med. 2022;387(2):120-31.

Capítulo 4

Timoma e carcinoma tímico

1 – INTRODUÇÃO

Tumores tímicos – timoma e carcinoma tímico – são neoplasias raras e infrequentes, de crescimento lento, e se localizam no mediastino anterior.

2 – EPIDEMIOLOGIA

Em adultos, timoma e carcinoma tímico são as neoplasias mais comuns nessa localização e que têm como origem o timo. Representam de 20% a 30% das massas mediastinais e normalmente se manifestam na idade adulta, entre 40 e 60 anos. Têm incidência similar entre homens e mulheres e não existe diferença entre raças[1]. Não existem fatores de risco conhecidos, ou seja, nenhuma medida de prevenção hoje é recomendada. Porém, existe uma grande associação com miastenia grave e outras doenças autoimunes e endócrinas. De 20% a 40% dos pacientes com timoma apresentam miastenia grave. Perto de 30% dos pacientes com essa condição apresentam timoma, e aproximadamente 80% dos homens com miastenia possuem timoma.

Outras doenças associadas ao timoma são: artrite reumatoide, miosite e aplasia por células vermelhas puras[2,3]. Existem três classificações para os tumores tímicos:

Tabela 1. Classificações dos tumores tímicos

Classificação		
Levine e Rosai[4]	Muller-Hermelink *et al.*[5]	OMS[6]
Timoma	Timoma	Timoma
Encapsulado	Tipo medular	Tipo A
	Tipo misto	Tipo AB
Tipo I maligno	Predominantemente cortical	Tipo B1
	Tipo cortical	Tipo B2
	Carcinoma bem diferenciado	Tipo B3
Tipo II maligno	Carcinoma tímico	Carcinoma tímico (Tipo C – timoma)

3 – DIAGNÓSTICO

Tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) de tórax devem sempre ser realizadas para avaliação de massa mediastinal. O exame de imagem consegue determinar a localização da lesão, o quanto ela é circunscrita ou infiltrativa e a possibilidade de ressecção.

Além disso algumas características, como necrose e áreas císticas ou calcificadas, podem sugerir carcinoma tímico. Outras, como contornos regulares, sugerem timoma[7].

Com relação à RM e ao PET-CT, o padrão de captação do sinal e do contraste também podem diferenciar timoma e carcinoma tímico, respectivamente.

PET-CT normalmente é negativo em timomas bem diferenciados e positivo em carcinomas[8].

O diagnóstico diferencial com outras neoplasias, como linfoma, tumores germinativos e de tireoide retroesternal, deve sempre ser considerado.

Na avaliação pré-operatória, devemos realizar prova de função pulmonar e marcadores para tumores germinativos (BetaHCG e alfafetoproteína).

O diagnóstico definitivo é anatomo-patologico. Para pacientes com suspeita de timoma e quando a resseção completa é possível, o diagnóstico será na peça cirúrgica. Quando a ressecção completa não é possível, biópsia por agulha grossa ou aberta é necessária para definir diagnóstico e programar tratamento.

A classificação através da biópsia pode ser difícil, quando não for possível estabelecer os critérios de invasão devido a quantidade de material na amostra.

A classificação histológica da Organização Mundial da Saúde (OMS)[9] é usada para estabelecer o diagnóstico.

Tabela 2. Classificação histológica da OMS

Tumores epiteliais
Timoma
Tipo A
Tipo AB
Tipo B1
Tipo B2
Tipo B3
Timoma micronodular com estroma linfoide
Timoma metaplásico
Carcinoma tímico
Carcinoma de células escamosas
Carcinoma basaloide
Carcinoma mucoepidermoide
Carcinoma linfoepiteliode *like*
Carcinoma sarcomatoide
Carcinoma de células claras
Adenocarcinomas
Carcinoma NUT
Carcinoma indiferenciado

4 – ESTADIAMENTO

Em 2018, foi publicado, pelo Comitê Conjunto Americano de Estadiamento de Câncer (AJCC), o estadiamento para neoplasias tímicas (timoma e carcinoma tímico), baseado na extensão do tumor primário, na presença de invasão das estruturas adjacentes e na disseminação sistêmica, após o acompanhamento de mais de 10 mil pacientes[10]. A uniformidade na utilização do TNM permite comparação mais adequada entre os estudos.

Tabela 3. Estadiamento TNM

T	N	M	Estádio
T1a, b	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
	N0	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
Qualquer T	N1	M0	IVA
Qualquer T	N0, N1	M1a	IVA
Qualquer T	N2	M0, M1a	IVB
Qualquer T	Qualquer N	M1b	IVB

A avaliação de microinvasão deve ser avaliada na peça cirúrgica em órgãos adjacentes à ressecção. A dissecção linfonodal sistemática também deve ser realizada, identificando a localização N1 – anterior (peritímica), N2 – cervical ou intratorácica profunda. Na maioria dos casos, os exames de imagem pré-operatórios predizem o TNM[11].

O estadiamento de Masaoka foi amplamente utilizado na maioria dos estudos[12].

Apesar da publicação do AJCC, foi o sistema de Masaoka que norteou os dados para definição de tratamento nas últimas décadas.

Tabela 4. Estadiamento Masaoka

Estádio I: macroscopicamente encapsulado e sem invasão capsular microscópica
Estádio II: invasão macroscópica rodeada por gordura ou pleura mediastinal ou invasão micorscópica da cápsula
Estádio III: invasão macroscópica de órgãos adjacentes (pericárdio, grandes vasos e pulmão)
Estádio IVa: disseminação na pleura ou pericárdio
Estádio IVb: metástase hematogênica ou linfática

5 – APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Os pacientes com timoma e carcinoma tímico normalmente são diagnosticados de três maneiras:

- Em pacientes assintomáticos por exames de imagem que acidentalmente identificam massa em mediastino anterior;
- Sintomas torácicos inespecíficos: tosse, dispneia, dor torácica, perda de peso, queda do estado geral;
- Sintomas relacionados à síndrome paraneoplásica.

5.1 – Timoma

Manifestações torácicas

Como estão localizados no local do timo e órgãos adjacentes, as manifestações torácicas dependem do tamanho da massa e sua compressão de áreas adjacentes, podendo apresentar: dor torácica, respiração curta, tosse e paralisia do nervo frênico. Alguns pacientes podem apresentar síndrome de veia cava superior, dependendo do tamanho da massa. Derrames pericárdico e pleural estão associados à doença mais avançada e podem estar presentes.

Manifestações paraneoplásicas

Síndrome paraneoplásica pode preceder o aparecimento do timoma, ser diagnosticada concomitante ao carcinoma tímico ou se manifestar após o tratamento com ou sem presença de recorrência da doença neoplásica. A manifestação mais comum é a miastenia grave, mas outras desordens autoimunes também podem estar presentes, como descrito na tabela 5 abaixo:

Tabela 5. Manifestações paraneoplásicas observadas antes do aparecimento do timoma

Sistema envolvido	Manifestações
Neurológico e neuromuscular	Miastenia grave, polimiosite, sensibilidade neuropática, síndrome da pessoa rígida, neuromielite ótica, síndrome de Isaac, síndrome de Lambert-Eaton, hemicoreia
Hematológico	Aplasia pura de células vermelhas, agranulocitose, anemia hemolítica, anemia perniciosa
Dermatológico	Alopécia areata, penfigo, esclerodermia, líquen plano oral, vitiligo
Endócrino	Síndrome de Addison, síndrome de Cushing, pan-hipopituitarismo, tireoidites
Outros	Hipogamaglobulinemia adquirida, miocardites, síndrome nefrótica, artrite reumatoide, sarcoidose, hepatites, pseudo-obstrução intestinal, colite ulcerativa

5.2 – Carcinoma tímico

A apresentação do carcinoma tímico difere do timoma em sua agressividade. Na maioria das vezes, os pacientes apresentam invasão de estruturas do mediastino[13]. E as manifestações também são inespecíficas, como: tosse, dor torácica, paralisia do nervo frênico e síndrome de veia cava superior. Metástase sistêmica extratorácica acontece em menos de 10% dos pacientes em sua apresentação inicial, e os sítios mais comuns são: rins, linfonodos extratorácicos, fígado, cérebro, adrenais, tireoide e ossos[14].

6 – PATOLOGIA

6.1 – Timoma

São neoplasias malignas que crescem na região do timo, localizado normalmente na região pré-vascular do mediastino e excepcionalmente em outras regiões do mediastino, hilo pulmonar, pulmão, pleura, pericárdio, glândula tireoide e pescoço.

Normalmente, a lesão é uma massa firme, circunscrita e lobulada, eventualmente pode ser uma lesão cística e invadir estruturas ao redor. A extensão da invasão é descrita no TNM.

Classificação do timoma[15] é baseada na morfologia de acordo com a OMS. Baseada na forma das células epiteliais tumorais e em sua proporção com timócitos e atipia celular. São caracterizados por arquitetura lobular, em que os lóbulos são compostos por uma proporção de células epiteliais tumorais e timócitos reacionais. Timomas apresentam histologia muito heterogênea e, portanto, a classificação normalmente acontece na peça cirúrgica.

Essa classificação já foi validada em vários estudos, mas o significado prognóstico ainda é incerto, pois tipos A, B1 e B2 parecem ter o mesmo desfecho clínico, enquanto o B3 é mais agressivo, com pior desfecho. O estadiamento e a ressecção completa da lesão são os fatores prognósticos mais importantes.

Tipo A: mais de 50% dos pacientes se apresentam no estádio I, composto por células fusiformes e por alguns linfócitos;

Tipo A atípico: similar ao tipo I mas com maior celularidade, aumento do número de mitoses e/ou necrose[16]. Necrose em todas as classificações têm relação com estádios mais avançados.

Tipo AB: mais de 50% também se apresentam no estádio I. A apresentação é uma mistura do tipo A com B1 ou B2, e o componente celular pode estar misturado ou distinto.

Tipo B1: metade dos pacientes apresentam no estádio I. Composto por linfócitos e algumas células epiteliais esparsas, que formam apenas aglomerado de duas células e não aglomerado de muitas células. Pode apresentar ilhas medulares mais claras com ou sem elementos semelhantes ao corpúsculo de Hassall.

Tipo B2: um terço dos pacientes apresenta no estádio I. Tem mais células epiteliais, formando aglomerados e podendo ter ilhas medulares. Maior número de células com atipias e, eventualmente, com sinais anaplásicos.

Tipo B3: apenas um quarto dos diagnósticos está no estádio I[17]. É o subtipo de pior prognóstico, mas melhor que o carcinoma tímico. Composto predominantemente por células grandes e poligonais, com atipias e apenas alguns linfócitos esparsos.

Imuno-histoquímica

Células epiteliais tímicas apresentam positividade para marcadores epiteliais, como p63, p40, PAX8, queratinas e antígenos epiteliais de membrana.

Os linfócitos tímicos marcam TdT e *clusters* de diferenciação com CD1a, CD3, CD45 e CD99[18]. Os subtipos A e AB podem marcar CD20 e raramente TTF-1[19].

Alterações moleculares

As mutações mais comuns nos tumores epiteliais do timo incluem: fator de transcrição I (GTF21) (~42%), proteína p53 (TP53) (25%-36%), KIT (6%-20%), CDKN2A (11% apenas em carcinomas tímicos e timoma B3). Em raros casos, podemos ter NRAS, KRAS, ciclina D1 (CCND1), ALK, ATM, ERBB4, FGFR3, SMARCB1 e STK11[20]. Apresentam baixa carga mutacional (TMB)[21].

A mutação missense do GTF21 acontece no códon L424H e parece ser exclusiva dos tumores tímicos. É um fator prognóstico favorável e independente, mas, seu significado patogênico ainda não é claro. A frequência dessa mutação é de 74%-87% nos tipos A e AB, 29%-32% no tipo B1, 20%-22% no tipo B2 e 10%-21% no tipo B3. Raramente se manifesta nos carcinomas tímicos (8%)[22].

Prognóstico

O estádio parece ser o fator prognóstico mais importante no timoma[23], entretanto, o estadiamento é multifatorial, e as características histológicas e a ressecção completa são fundamentais para um melhor desfecho[17].

6.2 – Carcinoma tímico

A morfologia e a biologia do carcinoma são diferentes e mais agressivas que as do timoma. Apresentam uma arquitetura similar aos demais carcinomas e podem apresentar infiltrado de linfócitos de células B e células T maduras. Não apresentam os linfócitos T imaturos, presentes nos timomas. Timoma e carcinoma podem ser diagnosticados simultaneamente, e o carcinoma pode se desenvolver de um timoma pré-existente em 10 a 14 anos de intervalo[24].

São normalmente massas infiltrativas com áreas císticas e com necrose. Só em 15% são encapsulados.

Padrão de crescimento infiltrativo com desmoplasia, com necrose, atipias e mitoses são característicos. Os linfócitos T maduros apresentam *clusters* de diferenciação CD1a negativo, CD3 positivo e CD4 ou CD8 positivo.

Podem apresentar diversos subtipos histológicos, representados na tabela 6 a seguir.

Tabela 6. Classificação e subtipos histológicos do carcinoma tímico[25]

Classificação	Subtipo	Comentários
Carcinoma escamoso		Semelhante aos carcinomas escamosos, podem ou não ser queratinizados
Carcinoma basaloide		Composto por ninhos de células poligonais e fusiformes com alta proporção citoplasma/núcleo
Carcinoma mucoepidermoide		Composto por células intermediárias (poligonal com citoplasma eosinofílico, núcleos pequenos e redondos e nucléolos imperceptíveis), células escamosas e células produtoras de mucina. Podem ser de baixo ou alto grau[26]. Reorganização do coativador trancricional dois do tipo Mastermind (MML2) é vista nos carcinomas mucoepitelioides tímicos[27]
Carcinoma linfoepiteliode *like*		Composto por células malignas, poligonais e largas, com crescimento com padão sincicial em folhas e ninhos, com infiltrado linfoide denso. Morfologicamente, se assemelha ao carcinoma linfoepitelial de nasofaringe, tem relação com vírus Epstein-Barr, é extremamente agresivo e de prognóstico ruim
Carcinoma sacomatoide		Composto por áreas de sarcoma *like* com possíveis componentes de rabdoblásticos ou diferenciação cartilaginosa. Diagnóstico diferencial com sarcoma sinovial de mediastino[28]
Carcinoma de células claras		Padrão de cescimento lobular composto por células claras com mínimo componente de atipia nuclear. Associado a prognóstico ruim devido à recorrência local e metástases

Continua

Classificação	Subtipo	Comentários
Adenocarcinoma	Adenocarcinoma papilar	
	Carcinoma tímico com características de carcinoma cístico	
	Adenocarcinoma mucinoso	
	Adenocarcinoma, NOS	
Carcinoma NUT		Carcinomas da proteína nuclear do testículo (NUT) são raros, mas extremamente agressivos. 50% dos pacientes apresentam metástase no dignóstico. Desfecho fatal e sobrevida global menor que sete meses. Não existe diferença entre os sexos, ocorre normalmente no tórax. Imuno para NUT, apresenta padrão nuclear pontilhado
Carcinoma indiferenciado		Composto por camadas de células indiferenciadas que devem ser confirmadas por imuno. Tumores germináticos e melanoma maligno são os diagnósticos diferenciais
Outros carcinomas tímicos	Carcinoma adenoescamoso	
	Carcinoma hepatoide	
	Carcinoma tímico, NOS	
	Carcinoma tímico combinado	

Diagnóstico diferencial

É necessário realizar o diagnóstico diferencial, pois é comum metástase de carcinoma para linfonodos no mediastino, e não existe marcação específica na imuno-histoquímica para carcinoma tímico. A correlação clínico-radiológica ajuda na definição do diagnóstico diferencial[29].

A maior dificuldade é diferenciar carcinoma tímico e timoma. São as características na microscopia que ajudam na diferenciação, pois os carcinomas não apresentam linfócitos T imaturos, e a arquitetura lobular do timoma não se repete no carcinoma.

Prognóstico

Alguns subtipos de carcinoma tímico apresentam pior prognóstico, como NUT, linfoepitelioma *like*, sarcomatoide, indiferenciado, células claras e escamoso pouco diferenciado[30].

7 – TRATAMENTO

Doença ressecável

Cirurgia é o tratamento de escolha para pacientes nos quais a possibilidade de ressecção completa (R0) é possível; em tumores encapsulados ou com invasão de estruturas que são passíveis de ressecção, como pleura mediastinal, pericárdio ou pulmão. A avaliação anátomo-patológica define o estadiamento final e a necessidade de quimioterapia e/ou radioterapia adjuvante.

Os pacientes com miastenia grave devem ser cuidadosamente avaliados, devido ao risco de insuficiência respiratória durante e após o procedimento cirúrgico e precisam ser avaliados e acompanhados pelo anestesista.

O tratamento cirúrgico inclui a timectomia e o esvaziamento linfonodal, podendo ser realizado por todas as técnicas: aberta, por vídeo ou robótico[31].

A ressecção completa é o fator prognóstico de maior relevância para sobrevida global e deve ser mandatória para o timoma e o carcinoma tímico. Depende da extensão do tumor, grau de invasão ou aderência a estruturas vizinhas. Algumas vezes, para atingir margens livres, a ressecção de pericárdio e de parênquima pulmonar é necessária[32].

A timectomia parcial ainda está em investigação como estratégia de tratamento em estádios I e II.

Doença potencialmente ressecável

Para pacientes com invasão de grandes vasos, veia inominada ou nervo frênico, nos quais a cirurgia *up front* não é possível, a terapia combinada com quimioterapia pré-operatória e radioterapia pós-operatória pode ser a melhor escolha de tratamento. O tratamento neoadjuvante deve ser indicado quando a resposta completa ou parcial pode ser esperada com o tratamento[33].

Biópsia inicial é mandatória antes do tratamento. A escolha da quimioterapia e duração do tratamento ainda estão em estudo e normalmente são os esquemas quimioterápicos utilizados na doença irresecável.

A resposta ao tratamento neoadjuvante pode variar de 70% a 100% em análises retrospectivas, e a taxa de ressecabilidade, de 36% a 69%[34].

Em um estudo prospectivo realizado em diferentes instituições, 21 pacientes foram submetidos à quimioterapia neoadjuvante com cisplatina e etoposídeo associado à radioterapia (45Gy). Dezessete pacientes atingiram ressecção completa R0, três apresentavam doença residual mínima e um foi considerado irresecável[35].

A avaliação por imagem após quimioterapia neoadjuvante define se o paciente apresenta doença ressecável para tratamento cirúrgico curativo.

Radioterapia pós-operatória pode ser indicada. Para pacientes com carcinoma tímico com doença residual, a quimioterapia adjuvante também pode ser indicada.

Doença irressecável

Para pacientes com doença irressecável, metástases à distância ou não candidatos à cirurgia pela idade ou comorbidade, o tratamento sistêmico, a radioterapia ou a combinação deles estão indicados.

A citorredução pode ter um papel, mas precisa ser avaliada em conjunto por equipe multidisciplinar, pois pode aumentar sobrevivência[36].

Quimio e radioterapia podem ser indicadas em pacientes com EC III aos moldes das indicações de câncer de pulmão e para alguns pacientes com EC IVa para controle de sintomas[37].

Radioterapia isolada é utilizada com indicação paliativa e para controle de sintomas.

O tratamento sistêmico com quimioterapia é a estratégia de escolha para pacientes com doença disseminada.

Doença recidivada

a) Ressecável

Quando a recorrência é apenas local e ressecável, o tratamento de escolha deve ter a intenção curativa, podendo aumentar sobrevida global. Cirurgia é o tratamento de escolha seguido ou não de radioterapia[38] e SBRT nas áreas não acessadas[39].

Em uma série de 395 pacientes tratados[40], 67 apresentaram recorrência e 22 foram operados. A taxa de sobrevida em cinco anos foi de 100% para pacientes com histologia B1, 56% pra B2 e 60% para B3.

b) Irressecável

Em casos de recidivas não ressecáveis, a radioterapia definitiva[41] ou SBRT estão indicadas.

Para pacientes com doença metastática quimioterapia e radioterapia paliativas são as escolhas de tratamento como na doença inicialmente irressecável.

8 – RADIOTERAPIA PÓS-OPERATÓRIA

Esquema de tratamento

Para tratamento adjuvante ou para pacientes com margens positivas, a dose utilizada normalmente é de 45Gy a 50Gy em frações diárias de 1.8Gy a 2Gy durante cinco semanas de tratamento no leito tumoral e no mediastino adjacente. Doses maiores de até 60Gy podem ser indicadas em frações diárias de 2Gy quando existe invasão microscópica ou doença residual macroscópica.

Toxicidade da radioterapia

Esofagite, pneumonite, fibrose pulmonar e pericardite são complicações possíveis.

Doença arterial coronária e risco de segundo primário são preocupações em pacientes jovens.

8.1 – Timoma

Estádio I (Masaoka I a III)

Para pacientes **sem** invasão capsular, radioterapia **não** está indicada, e o seguimento com imagem deve ser anual.

Para pacientes com invasão de gordura mediastinal ou pleural, indicamos radioterapia se apresentar algum fator de risco (tamanho do tumor ou margens positivas). Nesses casos, o ganho da radioterapia se assemelha à cirurgia R0.

Estádios II a III (Masaoka III)

A radioterapia está sempre indicada devido ao alto risco de recorrência local.

Estádio IV (Masaoka IV)

A indicação deve ser individualizada, podendo ser utilizada para paliação e eventualmente com intenção curativa em doença oligometastática.

8.2 – Carcinoma tímico

Estádios I a III (Masaoka I a III)

Nessa população, o risco de recorrência local é alto independentemente de fatores de risco. Portanto, sempre oferecemos radioterapia pós-operatória no carcinoma tímico.

Para pacientes com margem positiva, quimioterapia adjuvante pode ser oferecida.

Estudos retrospectivos corroboram essa indicação[42,43], entretanto, os dados são controversos e limitados. Em estádios iniciais e sem fator de risco, não parece haver impacto em sobrevida global.

Na maior série retrospectiva do grupo japonês de estudo do timo, 1.265 pacientes com Masaoka estádios II e III com timoma e carcinoma tímico foram avaliados. A radioterapia teve benefício no carcinoma tímico em sobrevida livre de progressão (SLP) e não sobrevida global (SG), e no timoma não houve benefício em SLP ou SG[44].

Entretanto, outra série publicada em 2016, pelo grupo International *Thymic Malignancy Interest Group*, evidenciou que houve benefício em SG para os pacientes com estádios Masaoka II e III que receberam radioterapia em cinco anos (95% *versus* 90%) e em dez anos (86% *versus* 79%)[45].

Outro estudo, com 4.000 pacientes, do *National Cancer Center Database*, sugeriu impacto positivo em SG para timoma Masaoka II e III ou com margem

positiva e sem benefício em Masaoka I e IIa. Nesse estudo, em carcinoma tímico houve aumento de SG nos pacientes que receberam radioterapia, mas sem diferença estatística em qualquer subgrupo[44].

Estádio IV

Radioterapia está indicada apenas para paliação de sintomas.

9 – TRATAMENTO SISTÊMICO

O tratamento sistêmico, como abordado anteriormente, tem diversas indicações: neoadjuvante, adjuvante e na doença metastática.

A quimioterapia citotóxica é o tratamento inicial em todos os cenários, incluindo a doença metastática. Entretanto, na falha ou progressão com quimioterapia, hoje temos dados que apoiam o uso de imunoterapia e de TKIs do fator de crescimento endotelial (VEGF).

9.1 – Quimioterapia

Os regimes de quimioterapia usados no cenário neoadjuvante são os mesmos da doença irressecável ou metastática.

Ciclofosfamida, doxorubicina e cisplatina (CAP) e cisplatina e etoposídeo (PE) são os regimes mais utilizados no carcinoma tímico e timoma.

Os dados que suportam o uso de CAP foram publicados em 1994: 50% dos pacientes apresentaram resposta completa ou parcial[46], a sobrevida global foi de 38 meses e os pacientes receberam até oito ciclos. Com relação ao EP, o EORTC avaliou, em estudo de fase II, 16 pacientes que receberam em média seis ciclos de EP com resposta global de 56% e completa de 31%, com SG de 4,3 anos e SLP de 2,2 anos[47].

Para os pacientes em combinação com radioterapia, usamos PE, paclitaxel ou carboplatina.

CAP – a cada 21 dias

Ciclofosfamida 500mg/m^2 EV no D1

Doxorubicina 50mg/m^2 EV no D1

Cisplatina 50mg/m^2 EV no D1

PE – a cada 21 dias
Cisplatina 60mg/m² EV no D1
Etoposídeo 120mg/m² EV no D1, D2 e D3

CAP com prednisona[35] – a cada 21 dias
Ciclofosfamida 500mg/m² EV no D1
Doxorubicina 20mg/m²/dia em infusão contínua EV em D1, D2 e D3
Cisplatina 30mg/m² EV em D1, D2 e D3
Prednisona 100mg/dia em D1, D2, D3, D4 e D5

Carboplatina e paclitaxel[48] – a cada 21 dias
Carboplatina AUC 6
Paclitaxel 225mg/m²

ADOC[49] – a cada 21 dias
Cisplatina 50mg/m² EV no D1
Doxorubicina 409mg/m² no D1
Vincristina 0,6mg/m² no D3
Ciclofosfamida 700mg/m² no D4

VIP[50] – a cada 21 dias
Etoposídeo 75mg/m² EV em D1, D2, D3 e D4
Ifosfamida 1.2g/m² EV em D1, D2, D3 e D4
Cisplatina 20mg/m² em D1, D2, D3 e D4

Outros regimes: diversas drogas podem ser usadas como terapia subsequente, como ifosfamida, pemetrexede, paclitaxel, etoposídeo, 5-fluorouracil com leucovorin, gencitabina e capecitabina.

9.2 – Imunoterapia

• **Pembrolizumabe**

Para pacientes com carcinoma tímico que tenham progredido com quimioterapia, o uso de imunoterapia pode ser uma alternativa para os pacientes que não apresentem doença autoimune e devem ser monitorados quanto aos efeitos adversos imunomediados. Para pacientes com timoma, a imunoterapia **não** é uma alternativa, devido aos sérios eventos adversos reportados.

Dados de estudo fase II não randomizados com pembrolizumabe indicam que a imunoterapia após falha da quimioterapia pode atingir controle prolongado de doença. Para essa indicação, ainda **não** existe aprovação no Brasil.

Estudo de fase II com 40 pacientes, publicado na Lancet, mostrou que o uso isolado de pembrolizumabe apresentou resposta objetiva em 22,5%, com longa duração média de resposta – 22 meses[51].

Outro estudo, também com pembrolizumabe isolado, evidenciou 19% de resposta parcial em pacientes refratários à quimioterapia baseada em platina e mostrou eventos adversos graves em paciente com timoma[52]. A evidência desses dados contraindica o uso de imunoterapia nesses pacientes.

Outras imunoterapias ainda não evidenciaram dados positivos nessa população.

9.3 – Inibidores de tirosina-quinase do fator de crescimento endotelial (VEGF)

Para pacientes com timoma ou carcinoma tímico, o uso de inibidor de VEGF é uma opção razoável após falha à quimioterapia.

O uso de sunitinibe está indicado na falha de quimioterapia e imunoterapia, enquanto levantinibe ainda está em investigação, mas se mostra muito promissor.

• **Sunitinibe**

Estudo de fase II, 41 pacientes com carcinoma tímico e timoma refratário à quimioterapia baseada em platina foram tratados com sunitinibe 50mg por dia por quatro semanas, com duas semanas de descanso, resposta parcial de 26% em carcinoma tímico e de 6% em timoma[53]. Entretanto, a toxicidade é relevante com 20% de eventos adversos grau ≥ 3 e uma morte possivelmente relacionada à medicação.

• **Levantinibe**

No estudo de fase II REMORA, 42 pacientes com carcinoma tímico refratário à quimioterapia baseada em platina receberam levantinibe 24mg ao dia. Resposta parcial foi observada em 38%, e doença estável em 57% dos pacientes. Os eventos adversos observados foram comuns com uso dessa droga em outras neoplasias[54].

10 – ACOMPANHAMENTO APÓS TRATAMENTO

Não existem dados randomizados na indicação de acompanhamento após tratamento, mas é consenso que o acompanhamento por imagem pode fazer diagnóstico de recidiva mais precoce, fazendo com que a intervenção com intenção curativa seja possível.

Portanto, tomografia de tórax pode ser feita nos primeiros dois anos a cada seis meses e, depois, anualmente por até cinco anos no carcinoma tímico. No timoma, a tomografia de tórax deve ser feita anualmente até o decimo ano, pois a recorrência normalmente é tardia, devido à biologia dessa doença[55].

REFERÊNCIAS

1. Safieddine N, Liu G, Cuningham K et al. Prognostic factors for cure, recurrence and long-term survival after surgical resection of thymoma. J Thorac Oncol. 2014;9(7):1018-22.

2. Monden Y, Nakahara K, Kagotani K et al. Myasthenia gravis with thymoma: analysis of an postoperative prognosis for 65 patients with thymomatous myasthenia gravis. Ann Thorac Surg. 1984;38(1):46-52.

3. Gripp S, Hilgers K, Wurm R et al. Thymoma: prognostic factors and treatment outcomes. Cancer 1998;83(8):1495-1503.

4. Levine GD, Rosai J. Thymic hyperplasia and neoplasia: a review of current concepts. Hum Pathol. 1978 Sep;9(5):495-515.

5. Marino M, Müller-Hermelink HK. Thymoma and thymic carcinoma. Relation of thymoma epithelial cells to the cortical and medullary differentiation of thymus. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 1985;407(2):119-49.

6. Rosai J. Histological typing of tumours of the thymus. 2ed. Berlim: Springer; 1999.

7. Quagliano PV. Thymic carcinoma: case reports and review. J Thorac Imaging. 1996;11(1):66.

8. Yang SC, Lai WW, Chang et al. Estimation of loss of quality-adjusted life expectancy (QALE) for patients with operable versus inoperable lung cancer: adjusting quality-of-life and lead-time bias for utility of surgery. Lung Cancer. 2014;86(1):96-101.

9. Pathology & genetics: tumours of the lung, pleura, thymus and heart. In: Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC (editores). World Health Organization classification of tumours. Lyon (França): IARC Press; 2004.

10. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual. 8ed. Chicago: Springer; 2017.

11. Zhao Y, Shi J, Fan L et al. Surgical treatment of thymoma: an 11-year experience with 761 patients. Eur J Cardiothorac Surg. 2016 Apr;49(4):1144-9.

12. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K et al. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. Cancer. 1981 Dec 1;48(11):2485-92.

13. Eng TY, Fuller CD, Jagirdar J et al. Thymic carcinoma: state of the art review. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004 Jul 1;59(3):654-64.

14. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, Bernatz PE, Taylor WF. Thymoma. A clinicopathologic review. Cancer. 1987 Dec 1;60(11):2727-43.

15. World Health Organization. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. 4ed. Lyon (França): IARC; 2015.

16. Green AC, Marx A, Ströbel P et al. Type A and AB thymomas: histological features associated with increased stage. Histopathology. 2015 May;66(6):884-91.

17. Roden AC, Yi ES, Jenkins SM et al. Reproducibility of 3 histologic classifications and 3 staging systems for thymic epithelial neoplasms and its effect on prognosis. Am J Surg Pathol. 2015;39(4):427.

18. Chan JK, Tsang WY, Seneviratne S et al. The MIC2 antibody 013. Practical application for the study of thymic epithelial tumors. Am J Surg Pathol. 1995 Oct;19(10):1115-23.

19. Smith T, Mauri F, Naresh KN. Thyroid transcription factor-1 immunostaining in World Health Organization type AB thymoma. Histopathology. 2016 Mar;68(4):618-9.

20. Petrini I, Meltzer PS, Zucali PA et al. Copy number aberrations of BCL2 and CDKN2A/B identified by array-CGH in thymic epithelial tumors. Cell Death Dis. 2012 Jul 19;3(7):e351.

21. Radovich M, Pickering CR, Felau I et al. The Integrated Genomic Landscape of Thymic Epithelial Tumors. Cancer Cell. 2018 Feb 12;33(2):244-258.e10.

22. Feng Y, Lei Y, Wu X et al. GTF2I mutation frequently occurs in more indolent thymic epithelial tumors and predicts better prognosis. Lung Cancer. 2017 Aug;110:48-52.

23. Roden AC, Yi ES, Jenkins SM et al. Modified Masaoka stage and size are independent prognostic predictors in thymoma and modified Masaoka stage is superior to histopathologic classifications. J Thorac Oncol. 2015 Apr;10(4):691-700.

24. Suster S, Moran CA. Primary thymic epithelial neoplasms showing combined features of thymoma and thymic carcinoma. A clinicopathologic study of 22 cases. Am J Surg Pathol. 1996 Dec;20(12):1469-80.

25. Travis WD, Brambilla EW, Burke AP et al. WHO Classification of tumours of the lung, pleura, thymus, and heart. Lyon: IARC Press; 2015.

26. Moran CA, Suster S. Mucoepidermoid carcinomas of the thymus. A clinicopathologic study of six cases. Am J Surg Pathol. 1995 Jul;19(7):826-34.

27. Roden AC, Erickson-Johnson MR, Yi ES et al. Analysis of MAML2 rearrangement in mucoepidermoid carcinoma of the thymus. Hum Pathol. 2013 Dec;44(12):2799-805.

28. Suster S, Moran CA. Primary synovial sarcomas of the mediastinum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of 15 cases. Am J Surg Pathol. 2005 May;29(5):569-78.

29. Jha V, Sharma P, Mandal A. Utility of cluster of differentiation 5 and cluster of differentiation 117 immunoprofile in distinguishing thymic carcinoma from pulmonary squamous cell carcinoma: a Study on 1800 nonsmall cell lung cancer cases. Indian J Med Paediatr Oncol. 2017;38(4):430-33.

30. Suster S, Rosai J. Thymic carcinoma: a clinicopathologic study of 60 cases. Cancer. 1991;67(4):1025-32.

31. American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC Cancer Staging Manual. 8ed. Chicago: American College of Surgeons; 2018.

32. Davenport E, Malthaner RA. The role of surgery in the management of thymoma: a systematic review. Ann Thorac Surg. 2008 Aug;86(2):673-84.

33. Falkson CB, Bezjak A, Darling G et al. The management of thymoma: a systematic review and practice guideline. J Thorac Oncol. 2009 Jul;4(7):911-9.

34. Kim ES, Putnam JB, Komaki R et al. Phase II study of a multidisciplinary approach with induction chemotherapy, followed by surgical resection, radiation therapy, and consolidation chemotherapy for unresectable malignant thymomas: final report. Lung Cancer. 2004 Jun;44(3):369-79.

35. Korst RJ, Bezjak A, Blackmon S et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced thymic tumors: a phase II, multi-institutional clinical trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014 Jan;147(1):36-44, 46.e1.

36. Modh A, Rimner A, Allen PK et al. Treatment modalities and outcomes in patients with advanced invasive thymoma or thymic carcinoma: a retrospective multicenter study. Am J Clin Oncol. 2016 Apr;39(2):120-5.

37. Lucchi M, Davini F, Ricciardi R et al. Management of pleural recurrence after curative resection of thymoma. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009 May;137(5):1185-9.

38. Hao XJ, Peng B, Zhou Z, Yang XQ. Prospective study of stereotactic body radiation therapy for thymoma and thymic carcinoma: therapeutic effect and toxicity assessment. Sci Rep. 2017;7(1):13549.

39. Okumura M, Shiono H, Inoue M et al. Outcome of surgical treatment for recurrent thymic epithelial tumors with reference to world health organization histologic classification system. J Surg Oncol. 2007;95(1):40-4.

40. Komaki R, Gomez DR. Radiotherapy for thymic carcinoma: adjuvant, inductive, and definitive. Front Oncol. 2014;3:330.

41. Ahmad U, Yao X, Detterbeck F et al. Thymic carcinoma outcomes and prognosis: results of an international analysis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015 Jan;149(1):95-100.

42. Jackson MW, Palma DA, Camidge DR et al. the impact of postoperative radiotherapy for thymoma and thymic carcinoma. J Thorac Oncol. 2017 Apr;12(4):734-744.

43. Omasa M, Date H, Sozu T et al. Postoperative radiotherapy is effective for thymic carcinoma but not for thymoma in stage II and III thymic epithelial tumors: the Japanese Association for Research on the Thymus Database Study. Cancer. 2015 Apr 1;121(7):1008-16.

44. Rimner A, Yao X, Huang J et al. Postoperative radiation therapy is associated with longer overall survival in completely resected stage ii and iii thymoma-an analysis of the international thymic malignancies interest group retrospective database. J Thorac Oncol. 2016 Oct;11(10):1785-92.

45. Loehrer PJ Sr, Kim K, Aisner SC et al. Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma: final results of an intergroup trial. The Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Southeastern Cancer Study Group. J Clin Oncol. 1994 Jun;12(6):1164-8.

46. Giaccone G, Ardizzoni A, Kirkpatrick A et al. Cisplatin and etoposide combination chemotherapy for locally advanced or metastatic thymoma. A phase II study of the European organization for research and treatment of cancer lung cancer cooperative group. J Clin Oncol. 1996;14(3):814–820.

47. Lemma GL, Lee JW, Aisner SC et al. Phase II study of carboplatin and paclitaxel in advanced thymoma and thymic carcinoma. J Clin Oncol. 2011 May 20;29(15):2060-5.

48. Fornasiero A, Daniele O, Ghiotto C et al. Chemotherapy for invasive thymoma. A 13-year experience. Cancer. 1991;68(1):30-3.

49. Loehrer PJ Sr, Jiroutek M, Aisner S et al. Combined etoposide, ifosfamide, and cisplatin in the treatment of patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an intergroup trial. Cancer. 2001 Jun 1;91(11):2010-5.

50. Giaccone G, Kim C, Thompson J et al. Pembrolizumab in patients with thymic carcinoma: a single-arm, single-centre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2018 Mar;19(3):347-355.

51. Cho J, Kim HS, Ku BM et al. Pembrolizumab for patients with refractory or relapsed thymic epithelial tumor: an open-label phase II trial. J Clin Oncol. 2019 Aug 20;37(24):2162-2170.

52. Thomas A, Rajan A, Berman A et al. Sunitinib in patients with chemotherapy-refractory thymoma and thymic carcinoma: an open-label phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):177-86.

53. Itoh S, Satouchi S, Sato J et al. Durable anti-tumor activity of the multi-targeted inhibitor lenvatinib in patients with advanced or metastatic thymic carcinoma: Preliminary results from a multicenter phase II (REMORA) trial. Ann Oncol. 2019;30:5S.

54. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: thymic malignancies [Internet]. V.2.2010. Acessado em: 2010 jul 28. Disponível em: <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/thymic.pdf>.

Carcinoma de pulmão de pequenas células (CPPC)

Mesotelioma pleural maligno

Carcinoma de pulmão de não pequenas células (CPNPC)

Timoma e carcinoma tímico

OC-TEOC INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

DOC