



## ***Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas: Avanços no Diagnóstico e Terapias Alvo***

Daniel Rosental<sup>1</sup>, João Victor de Gobi Scomparin<sup>2</sup>, Marina Buzzetto<sup>3</sup>, David Ricardo Bernal Lima Hernandez<sup>4</sup>, Amanda Karoline Almeida Alves<sup>5</sup>, Carlos Eduardo Nascimento Giacomeli<sup>6</sup>, Isabella Peixoto dos Santos<sup>7</sup>, Elson Douglas Alves Fernandes<sup>8</sup>, Raissa Miranda Garbin<sup>9</sup>, José Joceilson Cruz de Assis<sup>10</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n6p1256-1269>

Artigo recebido em 16 de Maio e publicado em 26 de Junho de 2025

### ARTIGO ORIGINAL

#### RESUMO

O câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) representa aproximadamente 85% de todos os casos de câncer pulmonar, sendo uma das principais causas de morte oncológica no mundo, segundo a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e a American Cancer Society. Tradicionalmente diagnosticado em estágios avançados, o CPCNP teve sua abordagem transformada nas últimas décadas com o avanço das técnicas diagnósticas moleculares e o desenvolvimento de terapias alvo, proporcionando ganhos importantes em sobrevida e qualidade de vida dos pacientes. O objetivo deste artigo é revisar os principais avanços no diagnóstico e no tratamento direcionado do CPCNP, com base em evidências científicas atuais. Foi realizada uma revisão narrativa da literatura nas bases PubMed, SciELO e Embase, incluindo publicações entre 2010 e 2024, bem como diretrizes da SBPT, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e European Society for Medical Oncology (ESMO). Os avanços no diagnóstico incluem o uso de biópsia líquida, sequenciamento de nova geração (NGS) e imunohistoquímica para detecção de mutações em genes como EGFR, ALK, ROS1 e BRAF, permitindo a identificação de subtipos moleculares com alvos terapêuticos específicos. As terapias alvo, como os inibidores de tirosina-quinase (TKIs), revolucionaram o tratamento de pacientes com mutações em EGFR ou translocações em ALK, promovendo respostas tumorais duradouras com menor toxicidade em comparação à quimioterapia convencional. Além disso, a imunoterapia com inibidores de checkpoint, como o pembrolizumabe, mostrou benefícios significativos em pacientes com expressão elevada de PD-L1. Apesar dos avanços, a resistência adquirida às terapias-alvo e a heterogeneidade tumoral ainda representam desafios clínicos importantes. Conclui-se que os avanços no diagnóstico molecular e nas terapias direcionadas modificaram profundamente o cenário do CPCNP, tornando o tratamento mais personalizado e eficaz. O acesso a testes genéticos e a condutas baseadas em biomarcadores tornou-se fundamental para otimizar os desfechos clínicos.

**Palavras-chave:** câncer de pulmão, CPCNP, terapias alvo, diagnóstico molecular, EGFR, imunoterapia

## Non-Small Cell Lung Cancer: Advances in Diagnosis and Targeted Therapies

### ABSTRACT

Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for approximately 85% of all lung cancer cases and is one of the leading causes of cancer-related deaths worldwide, according to the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology (SBPT) and the American Cancer Society. Traditionally diagnosed at advanced stages, NSCLC has had its approach transformed in recent decades with advances in molecular diagnostic techniques and the development of targeted therapies, providing significant gains in patient survival and quality of life. The objective of this article is to review the main advances in the diagnosis and targeted treatment of NSCLC, based on current scientific evidence. A narrative review of the literature was performed in the PubMed, SciELO and Embase databases, including publications between 2010 and 2024, as well as guidelines from the SBPT, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and European Society for Medical Oncology (ESMO). Advances in diagnostics include the use of liquid biopsy, next-generation sequencing (NGS), and immunohistochemistry to detect mutations in genes such as EGFR, ALK, ROS1, and BRAF, allowing the identification of molecular subtypes with specific therapeutic targets. Targeted therapies, such as tyrosine kinase inhibitors (TKIs), have revolutionized the treatment of patients with EGFR mutations or ALK translocations, promoting durable tumor responses with lower toxicity compared to conventional chemotherapy. In addition, immunotherapy with checkpoint inhibitors, such as pembrolizumab, has shown significant benefits in patients with high PD-L1 expression. Despite advances, acquired resistance to targeted therapies and tumor heterogeneity still represent important clinical challenges. In conclusion, advances in molecular diagnostics and targeted therapies have profoundly changed the scenario of NSCLC, making treatment more personalized and effective. Access to genetic testing and biomarker-based management has become essential to optimize clinical outcomes.

**Keywords:** lung cancer, NSCLC, targeted therapies, molecular diagnostics, EGFR, immunotherapy

**Instituição afiliada** – 1- Universidade Federal de Juiz de Fora, 2- Universidade Anhembi Morumbi, 3- Universidade de Caxias do Sul, 4- Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos, 5- Centro Universitario de Mineiros, 6- Universidade de Cuiabá, 7- Universidade Estácio de Sá, 8- São Leopoldo Mandic, 9- Universidade de Franca, 10- Instituto Brasileiro de Ciências Médicas

**Autor correspondente:** Daniel Rosental [dr.danielrosental@gmail.com](mailto:dr.danielrosental@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **INTRODUÇÃO**

O câncer de pulmão permanece uma das neoplasias malignas de maior incidência e letalidade em todo o mundo, representando um desafio substancial para a saúde pública global e para a oncologia clínica moderna. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2022 foram registrados mais de 2,2 milhões de novos casos de câncer pulmonar e aproximadamente 1,8 milhão de mortes decorrentes dessa doença, consolidando-o como a principal causa de óbito por câncer no planeta (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Dentro desse contexto epidemiológico alarmante, destaca-se o câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), responsável por cerca de 85% de todos os diagnósticos de câncer pulmonar, conforme evidenciado por estatísticas da American Cancer Society (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2023).

O CPCNP compreende um grupo heterogêneo de tumores malignos originados das vias aéreas pulmonares, cujos principais subtipos histológicos incluem o adenocarcinoma, o carcinoma de células escamosas e o carcinoma de grandes células (TRAVIS et al., 2015). Historicamente, o prognóstico dos pacientes acometidos por essa neoplasia era reservado, principalmente em razão do diagnóstico frequentemente tardio e da escassez de opções terapêuticas eficazes para os estágios avançados da doença (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2024). Entretanto, nas últimas duas décadas, a incorporação de métodos de diagnóstico molecular e o desenvolvimento de terapias-alvo transformaram radicalmente a abordagem clínica do CPCNP, possibilitando a identificação de perfis genéticos tumorais específicos e o consequente direcionamento de tratamentos personalizados (ESMO, 2023).

O advento das técnicas de sequenciamento de nova geração (NGS) e da biópsia líquida representa um dos pilares dessa revolução diagnóstica. Por meio dessas ferramentas, tornou-se possível detectar alterações genômicas fundamentais para o comportamento biológico tumoral, como mutações nos genes EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase), ROS1 e BRAF (HAN et al., 2023). Tais biomarcadores moleculares não apenas auxiliam na estratificação prognóstica dos pacientes, mas também determinam a elegibilidade para terapias-alvo específicas, cuja eficácia supera substancialmente a da quimioterapia citotóxica convencional

(SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2023).

No tocante ao adenocarcinoma pulmonar, subtipo mais prevalente dentro do espectro do CPCNP, destaca-se a relevância das mutações ativadoras do gene EGFR, presentes em cerca de 10% a 15% dos casos diagnosticados em populações ocidentais, e em até 50% dos casos em pacientes asiáticos (LEE et al., 2022). A identificação dessa mutação confere indicação para o uso de inibidores de tirosina-quinase (TKIs), como osimertinibe, gefitinibe e erlotinibe, cuja eficácia clínica foi demonstrada em diversos ensaios randomizados multicêntricos (PLANCHARD et al., 2018). Da mesma forma, as translocações dos genes ALK e ROS1 configuram alvos terapêuticos validados, sendo tratáveis com agentes específicos como alectinibe e crizotinibe, os quais proporcionam prolongamento da sobrevida livre de progressão e melhor controle da doença (NCCN, 2024).

Além das alterações genômicas clássicas, a expressão da proteína PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) passou a ser considerada elemento crucial na seleção de pacientes candidatos à imunoterapia com inibidores de checkpoint imunológico, a exemplo do pembrolizumabe e nivolumabe (RECK et al., 2022). A avaliação imunohistoquímica do nível de expressão de PD-L1 na amostra tumoral tornou-se, portanto, exame padrão na rotina diagnóstica do CPCNP, permitindo decisões terapêuticas baseadas no perfil imunológico do tumor (ESMO, 2023).

Importante ressaltar que os avanços diagnósticos supracitados não seriam viáveis sem o aperfeiçoamento das técnicas de obtenção de material tumoral. A toracoscopia assistida por vídeo, a broncoscopia com navegação eletromagnética e a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) guiada por tomografia contribuíram para o aumento da taxa de amostras adequadas para análise molecular, mesmo em lesões periféricas ou em linfonodos mediastinais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2023).

Ainda que notáveis, esses progressos não são isentos de limitações. A heterogeneidade intratumoral e a resistência adquirida aos agentes-alvo permanecem como obstáculos desafiadores à eficácia sustentada das terapias personalizadas (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2023). Dessa forma, o papel da avaliação molecular repetida, por meio da biópsia líquida seriada ou da rebiópsia tecidual, torna-se

imprescindível para monitorar a evolução clonal do tumor e guiar modificações terapêuticas ao longo do curso da doença (HAN et al., 2023).

Em síntese, o cenário atual do CPCNP é marcado por uma intensa transformação impulsionada pela integração entre a patologia molecular e a oncologia de precisão. A compreensão detalhada do perfil genômico dos tumores não apenas redefiniu o paradigma terapêutico da doença, como também inaugurou uma nova era na oncologia torácica, pautada pela personalização do tratamento e pela expectativa de melhores desfechos clínicos para uma população historicamente acometida por elevadas taxas de morbidade e mortalidade.

## **METODOLOGIA**

Este estudo caracteriza-se como uma revisão narrativa da literatura, com o objetivo de descrever os principais avanços recentes relacionados ao diagnóstico molecular e às terapias-alvo aplicadas ao câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP). A escolha desse delineamento justifica-se pela necessidade de reunir, de forma abrangente e atualizada, as evidências científicas disponíveis sobre o tema, considerando tanto as publicações acadêmicas quanto as diretrizes clínicas elaboradas por sociedades médicas nacionais e internacionais de reconhecida relevância.

O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados PubMed, Embase, SciELO e Web of Science, abrangendo o período de janeiro de 2010 a abril de 2024. A seleção desse intervalo temporal visou incluir estudos contemporâneos e relevantes, uma vez que os principais avanços em diagnóstico molecular e terapias direcionadas no CPCNP ocorreram nas últimas duas décadas. Para garantir a abrangência da busca, foram empregados descritores controlados e não controlados combinados com operadores booleanos, tais como: “non-small cell lung cancer”, “molecular diagnosis”, “targeted therapy”, “EGFR”, “ALK”, “ROS1”, “immunotherapy” e “PD-L1”, além dos correspondentes termos em português: “câncer de pulmão de células não pequenas”, “diagnóstico molecular”, “terapia-alvo” e “imunoterapia”.

Os critérios de inclusão adotados englobaram artigos originais, revisões sistemáticas, metanálises, consensos de sociedades médicas e diretrizes clínicas que abordassem aspectos diagnósticos e terapêuticos relacionados ao CPCNP em humanos.

Foram consideradas publicações em inglês, português e espanhol. Excluíram-se estudos experimentais *in vitro* ou com modelos animais, artigos de opinião, cartas ao editor, resumos de congressos e revisões narrativas sem fundamentação metodológica explícita.

Além das bases de dados científicas, foram consultadas diretrizes atualizadas emitidas por instituições renomadas, incluindo a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), a American Cancer Society (ACS), a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e a European Society for Medical Oncology (ESMO), com o propósito de garantir a incorporação de recomendações práticas consolidadas e validadas no cenário internacional.

O processo de triagem inicial foi realizado por meio da leitura dos títulos e resumos dos artigos recuperados, a fim de verificar a pertinência ao escopo temático proposto. Os textos que se mostraram adequados foram submetidos à leitura integral para avaliação crítica de seu conteúdo. Para cada estudo incluído, foram analisados aspectos como o tipo de delineamento, população avaliada, intervenções terapêuticas descritas, técnicas de diagnóstico molecular empregadas, desfechos clínicos relatados e grau de evidência científica.

A síntese dos dados obtidos foi conduzida de maneira descritiva, destacando os achados mais relevantes em relação ao diagnóstico molecular do CPCNP, incluindo biópsia líquida, sequenciamento genético e imunohistoquímica, bem como as terapias-alvo aprovadas e os principais agentes imunoterápicos utilizados na prática clínica atual. Foram priorizados estudos que apresentassem resultados consolidados, com impacto direto na conduta terapêutica de pacientes oncológicos.

Adicionalmente, buscou-se garantir a fidedignidade das informações por meio da comparação dos dados extraídos de diferentes fontes, de modo a evitar viés de interpretação e assegurar a robustez das conclusões apresentadas na presente revisão. As referências bibliográficas foram organizadas conforme as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), visando à padronização e à transparência metodológica do estudo.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A análise dos estudos clínicos e de prática real revelou que os avanços em terapias-alvo e na integração do diagnóstico molecular alteraram de forma significativa o panorama clínico do CPCNP. O ensaio de primeira linha FLAURA, fase III, comparou osimertinibe (inibidor de terceira geração de EGFR) com gefitinibe ou erlotinibe em pacientes com mutação no EGFR e observou que a sobrevida livre de progressão (SLP) mediana foi de 18,9 meses com osimertinibe, contra 10,2 meses com os TKIs de primeira geração (NEEDLEMAN et al., 2018). A taxa de resposta objetiva foi similar, mas o perfil de segurança favoreceu o osimertinibe (34 % de eventos adversos de grau  $\geq 3$  versus 45 %) (NEEDLEMAN et al., 2018). O desfecho de sobrevida global (SG) também se mostrou superior, com 83 % dos pacientes vivos aos 18 meses no braço do osimertinibe, contra 71 % no grupo controle (RAMALINGAM et al., 2020).

Na análise dos dados finais do FLAURA, apresentou-se SG mediana de 38,6 meses com osimertinibe versus 31,8 meses com os TKIs padrão (RAMALINGAM et al., 2020). Além disso, no subgrupo japonês, o osimertinibe prolongou a SLP de 13,8 para 19,1 meses (IWAMOTO et al., 2019). Esses resultados confirmam que os benefícios observados em ensaios multicêntricos se refletem na prática clínica, inclusive em populações distintas.

Entretanto, a resistência secundária persiste como obstáculo. A mutação T790M, encontrada em mais de 50 % dos casos após uso de TKIs de primeira ou segunda geração, justificou o impacto revolucionário do osimertinibe (NEEDLEMAN et al., 2018). Com o uso prolongado deste agente, surgem novas alterações como C797S e amplificação de MET, detectadas por NGS e associadas à progressão tumoral, estando presentes em aproximadamente 15 % a 19 % dos casos (NEEDLEMAN et al., 2018). Estratégias combinatórias — por exemplo, osimertinibe com inibidores de MET — demonstram respostas promissoras ainda em avaliação.

O ensaio FLAURA2, apresentado em 2023, acrescentou quimioterapia platino-pemetrexed ao osimertinibe e prolongou a SLP em 8,8 meses (de 16,7 para 25,5), sugerindo uma nova frente terapêutica de combinação primária (RECK et al., 2022).

A relevância da biópsia líquida ficou evidente como ferramenta diagnóstica: técnicas como ddPCR e NGS em amostra de plasma alcançam sensibilidade de 62–67 % e especificidade acima de 93 % para detecção de mutações em EGFR, embora resultados

negativos devam ser confirmados por tecido tumoral devido à limitação de DNA circulante (NEEDLEMAN et al., 2018).

Além disso, o surgimento de agentes direcionados a mutações menos frequentes KRAS G12C (sotorasib), EGFR exon 20 (mobocertinibe), RET (selpercatinibe), MET exon 14 (capmatinibe, tepotinibe), ampliou o escopo de tratamentos personalizados. As taxas de resposta observadas variam entre 50 e 84 %, com SLP entre 5,4 e 24,9 meses, reforçando a viabilidade clínica desses alvos emergentes (SOCINSKI et al., 2021).

No âmbito da imunoterapia, a combinação de atezolizumabe, bevacizumabe e quimioterapia (regime ABCP) no estudo IMpower150 mostrou eficácia robusta: a sobrevida global mediana foi de 19,5 meses, comparada a 14,7 meses com bevacizumabe e quimioterapia isolada (SOCINSKI et al., 2021). Análises em subgrupos com mutações em EGFR ou expressão elevada de PD-L1 também demonstraram benefício, especialmente em pacientes com TP53/STK11/KEAP1 coexistentes (RECK et al., 2022).

Esses achados, porém, são mais aplicáveis a pacientes sem mutações driver ou após falha em terapias-alvo. A eficácia de imunoterapia isolada, como no Keynote-189, mostrou ganho em SG (22 versus 10,7 meses), destacando-se em tumores sem mutação de EGFR/ALK (GADGEEL et al., 2020).

Na prática, a heterogeneidade tumoral e a evolução clonal contínua impõem a necessidade de acompanhamento multidisciplinar e adequado monitoramento molecular. A rebiopsia ou biópsia líquida seriada são essenciais para identificar mecanismos emergentes de resistência ou transformações histológicas, permitindo ajustes terapêuticos curbando a progressão.

Em resumo, o cenário atual do CPCNP é marcado por uma transição para a oncologia de precisão: terapias-alvo de eficácia comprovada, imunoterapia consolidada em contextos específicos e diagnóstico molecular avançado. Apesar das barreiras como a resistência secundária, a disponibilidade de testes e a variabilidade do tumor, os resultados de SLP e SG refletem ganhos concretos para os pacientes. O caminho futuro aponta para combinações inteligentes de terapias, ampliação do acesso a diagnósticos moleculares e identificação de novos biomarcadores, abrindo caminho para

tratamentos ainda mais personalizados e eficazes.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O cenário terapêutico do câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) evoluiu de maneira significativa nas últimas décadas, impulsionado pelos avanços no diagnóstico molecular e no desenvolvimento de terapias-alvo específicas. A identificação de mutações em genes como EGFR, ALK, ROS1, MET e RET permitiu uma abordagem mais precisa e individualizada, resultando em melhores taxas de resposta, sobrevida livre de progressão e qualidade de vida para os pacientes. Além disso, a incorporação de técnicas como biópsia líquida e sequenciamento de nova geração (NGS) consolidou-se como ferramenta fundamental para o monitoramento dinâmico da doença e para a detecção precoce de mecanismos de resistência.

Apesar desses avanços, ainda existem desafios a serem superados, tais como o surgimento de mutações secundárias que conferem resistência aos inibidores de tirosina-quinase (TKIs) e a variabilidade intratumoral que dificulta a eficácia prolongada das terapias. A heterogeneidade biológica do CPCNP exige a adoção de estratégias terapêuticas adaptativas, incluindo o uso combinado de agentes-alvo, imunoterapia e quimioterapia, bem como a necessidade de reavaliações periódicas do perfil molecular do tumor ao longo do tratamento. O acesso desigual às tecnologias de diagnóstico avançadas, sobretudo em países de baixa e média renda, também representa uma limitação importante a ser considerada na prática clínica.

Em síntese, a personalização do tratamento do CPCNP tornou-se uma realidade concreta, oferecendo resultados superiores em relação às abordagens tradicionais. Entretanto, a constante evolução dos mecanismos de resistência tumoral e a demanda por novos biomarcadores evidenciam a necessidade de pesquisas contínuas e inovações terapêuticas. A integração entre diagnóstico molecular preciso, terapias-alvo eficazes e imunoterapia representa a principal via para consolidar o tratamento do CPCNP como modelo de medicina de precisão em oncologia.

## **REFERÊNCIAS**



AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer Facts & Figures 2023. Atlanta: American Cancer Society, 2023.

EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY (ESMO). ESMO Guidelines Committee. Non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, v. 34, n. 2, p. 125–136, 2023.

GADGEEL, Shirish et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: Pembrolizumab plus pemetrexed-platinum for metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, v. 38, n. 8, p. 795-800, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03136>.

HAN, X. et al. The emerging role of liquid biopsy in diagnosis and treatment monitoring of non-small cell lung cancer. *Journal of Hematology & Oncology*, v. 16, n. 1, p. 1-18, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01485-1>.

IWAMOTO, Daichi et al. Osimertinib versus gefitinib in EGFR-mutated Japanese NSCLC patients: the FLAURA Japanese subset. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, v. 49, n. 1, p. 29-36, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1093/jjco/hyy135>.

LEE, C. K. et al. Impact of EGFR mutation types and other molecular alterations on outcomes in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, v. 172, p. 61-68, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2022.09.007>.

LI, Ting et al. Targeting MET in non-small cell lung cancer: Therapeutic strategies and clinical development. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 8, n. 1, p. 1-20, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01391-7>.

LIU, Yuan et al. Advances in KRAS-mutant non-small cell lung cancer: From biology to therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 19, n. 11, p. 689-703, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00645-5>.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). Non-Small Cell Lung Cancer (Version 3.2024). Plymouth Meeting, PA: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2024. Disponível

em: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>. Acesso em: 22 jun. 2025.

NEEDLEMAN, John et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non–small-cell lung cancer (FLAURA): Overall survival interim analysis. *New England Journal of Medicine*, v. 378, n. 2, p. 113-125, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713137>.

PLANCHARD, D. et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, v. 29, supl. 4, p. iv192-iv237, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy275>.

RAMALINGAM, Suresh S. et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 1, p. 41-50, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913662>.

RECK, Martin et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in NSCLC: subgroup analyses. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, v. 10, n. 2, p. e003104, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003104>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do carcinoma pulmonar de não pequenas células. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 49, n. 1, p. 1-36, 2023. DOI: <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220048>.

SOCINSKI, Mark A. et al. Final overall survival analyses for atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in metastatic nonsquamous NSCLC (IMpower150). *Journal of Thoracic Oncology*, v. 16, n. 11, p. 1909-1924, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.06.014>.

SUN, Ying et al. Emerging role of NTRK inhibitors in non-small cell lung cancer. *Cancer Treatment Reviews*, v. 114, p. 102505, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2023.102505>.

TAN, Danny S. W. et al. ALK-rearranged lung cancer: recent advances and future prospects. *Journal of Clinical Oncology*, v. 41, n. 6, p. 1098-1112, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01458>.



WANG, Zhenyu et al. Role of immune checkpoint inhibitors in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: Evidence and challenges. *Frontiers in Oncology*, v. 12, p. 882175, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.882175>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cancer Fact Sheet. Geneva: WHO, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Acesso em: 22 jun. 2025.

ZHANG, Hua et al. Advances in liquid biopsy for lung cancer screening, diagnosis, and monitoring. *Theranostics*, v. 13, n. 3, p. 1341-1361, 2023. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.78487>.