



O câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) corresponde à maior parte das neoplasias malignas do pulmão diagnosticadas anualmente. É a principal causa de morte por câncer em homens no Brasil, e a segunda em mulheres.

Concordamos com a posição da National Comprehensive Cancer Network (NCCN), de que a inclusão em estudos clínicos deve ser considerada para todos os pacientes oncológicos.

1. AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA INICIAL

1.1 A suspeita clínica de câncer de pulmão por sintomas – tosse, hemoptise, dispneia, dor torácica, perda de peso – ou por evidência de nódulo pulmonar visto em exames de imagem deve desencadear investigação diagnóstica dirigida, incluindo:

- Anamnese dirigida com histórico familiar e avaliação de fatores de risco;
- Exame físico completo;
- Exames laboratoriais incluindo perfil hepático;
- TC de tórax;
- Biópsia para confirmação diagnóstica.

Em caso de suspeita de doença metastática, idealmente a biópsia deve ser obtida de sítio metastático.

2. ESTADIAMENTO

A avaliação do paciente com câncer de pulmão não pequenas células deve incluir:

- TC de tórax e abdome superior com contraste, incluindo adrenais;
- PET-CT é obrigatório para pacientes com suspeita de doença local/localmente avançada, antes da cirurgia;
- RNM de encéfalo com contraste, especialmente a partir do estágio II;
- Avaliação invasiva do mediastino deve ser considerada para tumores centrais, maiores que 3 cm, e se suspeita de comprometimento linfonodal mediastinal na TC de tórax ou PET/CT. A avaliação poderá ser realizada por EBUS/EUS, preferencialmente, se disponível, ou por mediastinoscopia;
- Em casos de suspeita clínica, recomenda-se prosseguir investigação com mediastinoscopia em caso de EBUS/EUS negativo;
- Prova de função pulmonar deve ser realizada para candidatos à cirurgia.

O estadiamento do câncer de pulmão não pequenas células é estabelecido pela AJCC 8ª edição, e pode ser encontrado no **apêndice A**.

3. TRATAMENTO

É recomendado que todos os casos de câncer do pulmão não pequenas células sejam avaliados por um grupo multidisciplinar para o planejamento do diagnóstico, estadiamento e de tratamento.

3.1 DOENÇA INICIAL

Câncer de pulmão não pequenas células localizado e ressecável, após exames de estadiamento adequados (Estádios I–IIIA)

- Ressecção cirúrgica + dissecação ou sampling sistemático de linfonodos mediastinais
- Considerar testagem de EGFR no tumor

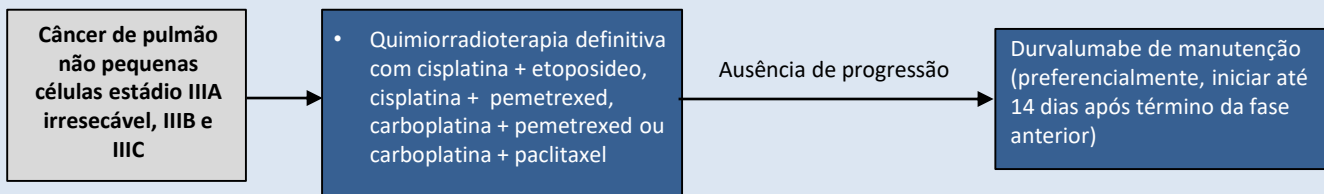
Tratamento adjuvante:

- Quimioterapia adjuvante para tumores estádios II e III ressecados; considerar para estágio IB
- Considerar incorporação de radioterapia adjuvante após discussão multidisciplinar em casos selecionados
- Discutir Osimertinibe* adjuvante se estágio > IB

*Considerar tratamento com quimioterapia +/- radioterapia neoadjuvante em casos selecionados e mediante discussão multidisciplinar.

* Medicação ainda não aprovada pelo FDA/Anvisa.

3.2 DOENÇA LOCALMENTE AVANÇADA



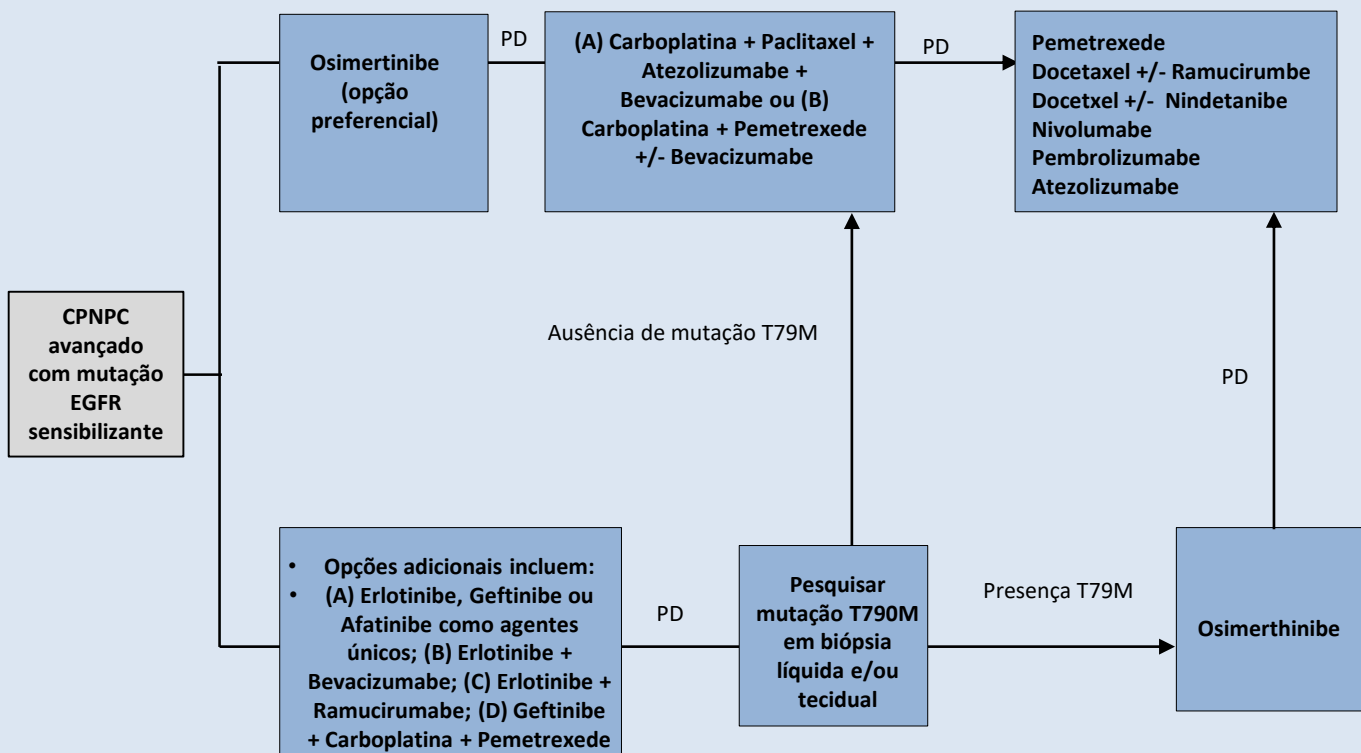
* Para pacientes sem desempenho clínico apropriado para quimiorradioterapia concomitante, considerar quimiorradioterapia sequencial.

3.3 DOENÇA METASTÁTICA

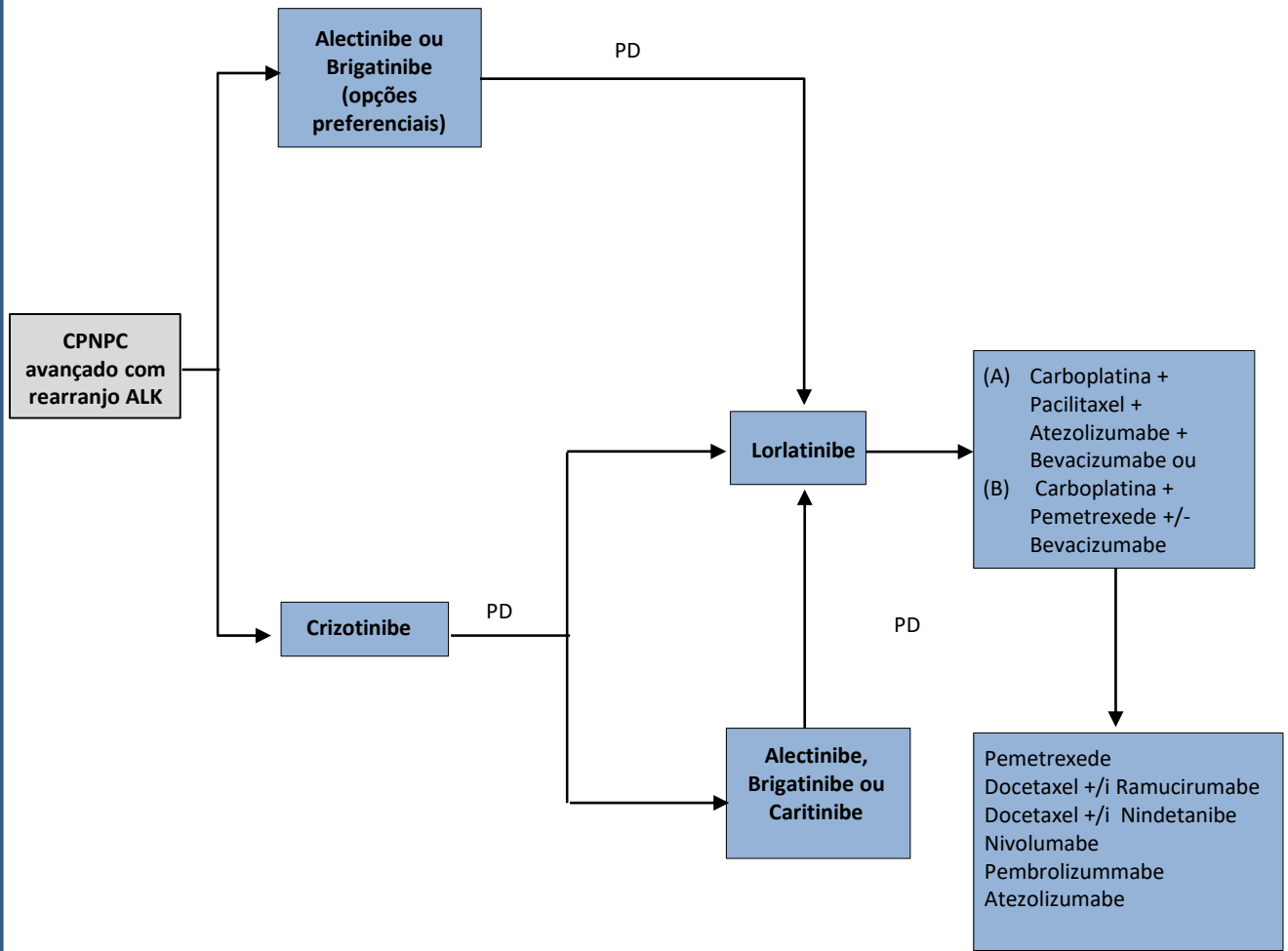
Antes de iniciar tratamento sistêmico, é recomendado, no mínimo:

- Pesquisa de mutação de EGFR, fusão de ALK, mutação BRAF, fusão ROS, fusão NTRK, MET, RET, mutação de Her 2, KRAS para todos os pacientes com histologia não escamosa. Se houver acesso, é recomendado painel de sequenciamento genético amplo. Pesquisa da expressão de PD-L1 para todos pacientes com câncer de pulmão não pequenas células;
- A escolha da terapia sistêmica para pacientes com doença recorrente ou metastática deve levar em conta a idade, performance status, comorbidades, sintomas associados ao tumor, carga tumoral, aspectos logísticos, entre outros.

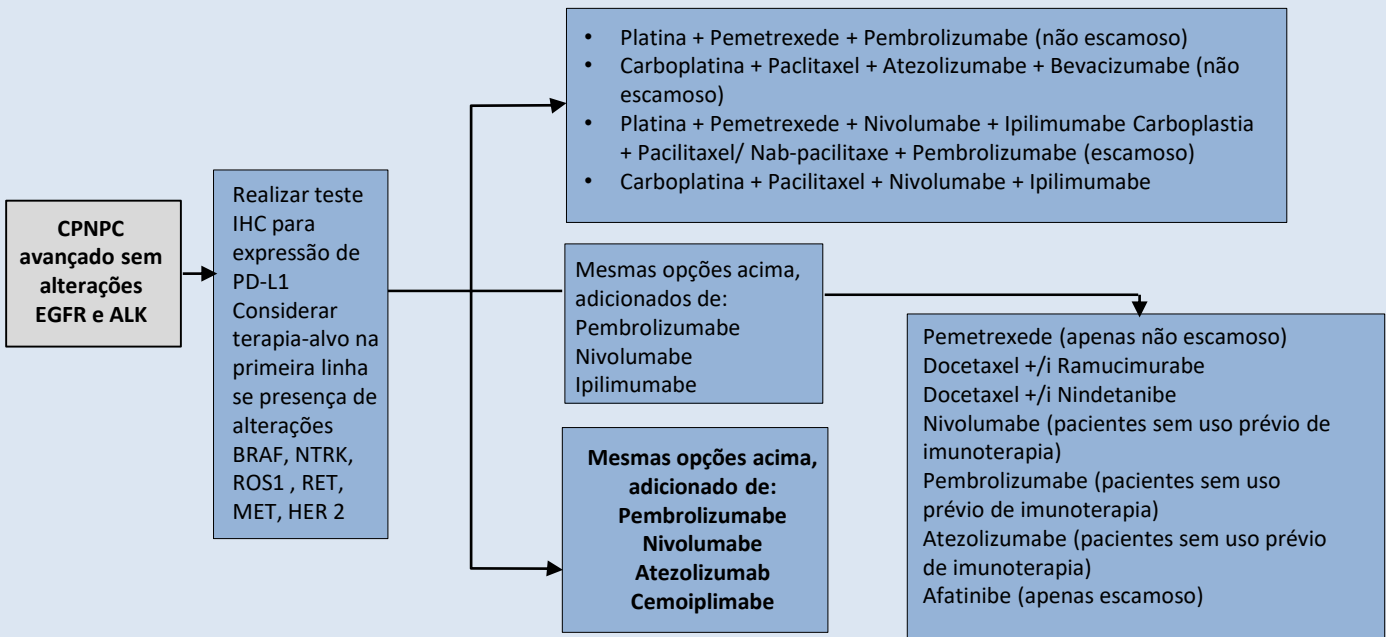
3.3.1 TUMORES COM MUTAÇÃO EGFR



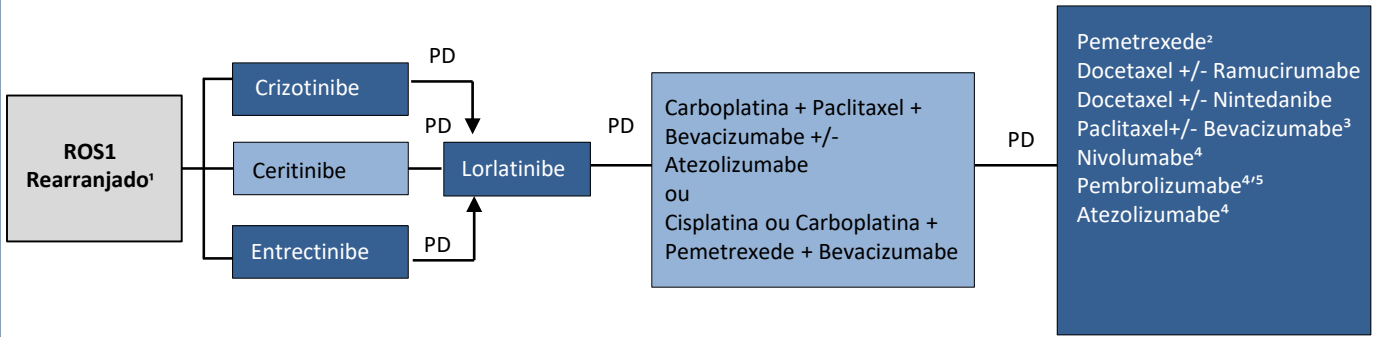
3.3.2 TUMORES COM REARRANJO ALK



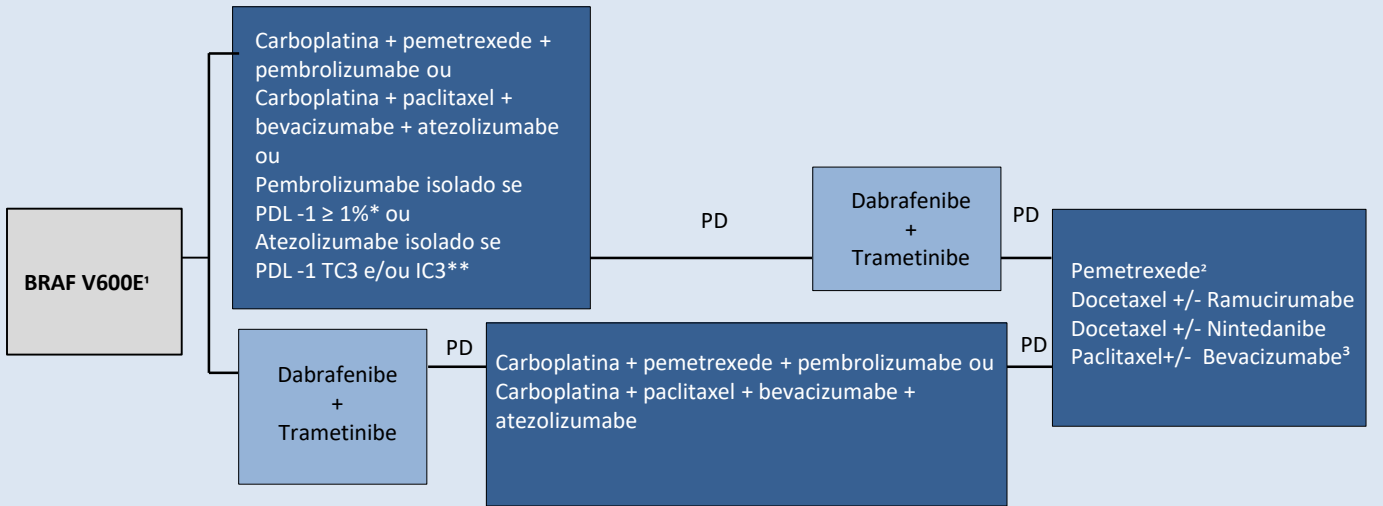
3.3.3 TUMORES SEM MUTAÇÃO EGFR OU REARRANJO ALK



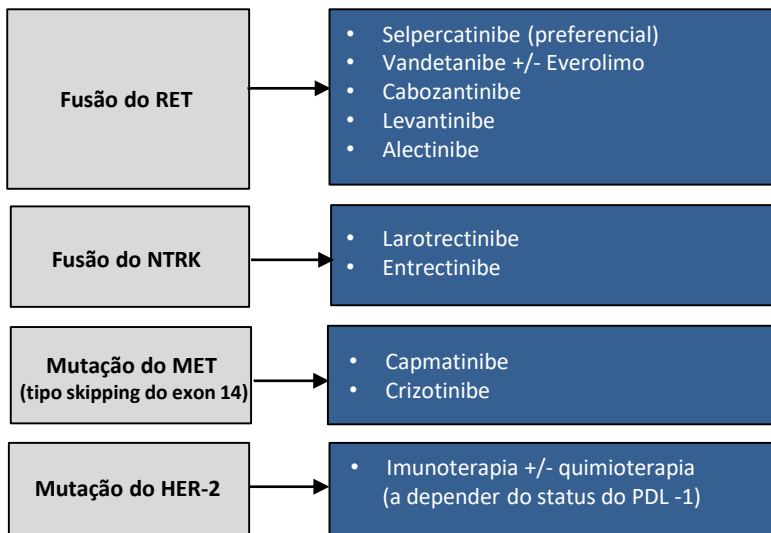
3.3.4 TUMORES COM REARRANJO ROS 1



3.3.5 TUMORES COM MUTAÇÃO DO BRAF V600E



3.3.6 ALTERAÇÕES MOLECULARES MAIS RARAS



4. ACOMPANHAMENTO APÓS TRATAMENTO INICIAL

Estádios I e II, após resposta ao tratamento

Anos 1-3	Anamnese, exame físico, e TC de tórax a cada 3-6 meses
Após ano 3	Anamnese, exame físico, e TC de tórax de baixa dose a cada 12 meses

Estádios III e IV (tratado com intuito curativo)

Anos 1-3	Anamnese, exame físico, e TC de tórax a cada 3-6 meses
Anos 3-5	Anamnese, exame físico, e TC de tórax a cada 6 meses
Após ano 5	Anamnese, exame físico, e TC de tórax de baixa dose a cada 12 meses

APÊNDICE A

Estadiamento pela AJCC 8th edition

A) Carcinoma do pulmão

1. Estadiamento do tumor primário

TX: tumor primário não avaliável;

T0: sem evidência de tumor primário;

Tis: carcinoma in situ;

T1: tumor ≤ 3 cm circundado por pulmão ou pleura visceral e sem evidência broncoscópica de invasão mais proximal que o brônquio lobar;

T1mi: adenocarcinoma minimamente invasivo; T1a: tumor ≤ 1 cm; T1b: tumor > 1 e ≤ 2 cm; T1c: tumor > 2 cm e ≤ 3 cm;

T2: tumor > 3 e ≤ 5 cm e/ou envolvimento do brônquio principal independentemente da distância da carina e sem invasão desta e/ou invasão da pleura visceral e/ou associação com atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende à região hilar, envolvendo ou não todo o pulmão; T2a: tumor > 3 e ≤ 4 cm; T2b: tumor > 4 e ≤ 5 cm;

T3: tumor > 5 e ≤ 7 cm ou de qualquer tamanho que diretamente invade a parede torácica (incluindo tumor de sulco superior), nervo frênico, pericárdio parietal ou nódulos tumorais separados no mesmo lobo;

T4: tumor > 7 cm e/ou que invade diafragma, mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esôfago, carina, corpo vertebral ou nódulos tumorais separados em lobo ipsilateral e diferente do tumor primário.

2. Estadiamento linfonodal

NX: linfonodos não podem ser avaliados;

N0: sem metástase em linfonodos regionais;

N1: metástases em linfonodos peribrônquicos e/ou hilares ipsilaterais e linfonodos intrapulmonares, incluindo envolvimento por extensão direta;

N2: metástases em mediastino ipsilateral e/ou linfonodos subcarinais;

N3: metástases em mediastino contralateral, hilo contralateral, escaleno ou linfonodos supraclaviculares ipsilaterais ou contralaterais.

3. Estadiamento da doença metastática

M0: ausência de metástases a distância;

M1: metástase a distância;

M1a: nódulos tumorais separados em lobos contralaterais, nódulos pleurais ou pericárdicos, ou derrame pleural ou pericárdico maligno;

M1b: metástase extratorácica única em um único órgão;

M1c: múltiplas metástases extratorácicas em um ou mais órgãos.

4. Agrupamento por estádios, simplificado

IA1: T1mi-T1aN0M0; IA2: T1bN0M0; IA3: T1cN0M0; IB: T2aN0M0; IIA: T2bN0M0; IIB: T1a-T2bN1M0, T3N0M0; IIIA: T1a-T2bN2M0, T3N1M0, T4N0-1M0; IIIB: T1a-T2bN3M0, T3-T4N2M0; IIIC: T3-T4N3M0; IVA: qqTqqNM1a-

APÊNDICE B

1. Regimes de tratamento adjuvante

Cisplatina 50mg/m² EV D1 e D8 Vinorelbina 25mg/m² D1, D8, D15, D22

A cada 4 semanas, por 4 ciclos

Ou

Cisplatina 100mg/m² EV D1 Vinorelbina 30mg/m² D1, D8, D15, D22

A cada 4 semanas, por 4 ciclos

Ou

Cisplatina 75-80mg/m² EV D1 Vinorelbina 25-30mg/m² D1, D8

A cada 3 semanas, por 4 ciclos

Cisplatina 75mg/m² EV D1 Pemetrexede 500mg/m² D1

A cada 3 semanas, por 4 ciclos

Carboplatina AUC 6 EV D1 Paclitaxel 200mg/m² EV D1

A cada 3 semanas, por 4 ciclos

2. Regimes para quimiorradioterapia

Cisplatina 75mg/m² EV D1 Pemetrexede 500mg/m² D1

A cada 3 semanas, por 3 ciclos concomitante à RDT

Carboplatina AUC 2 EV D1 Paclitaxel 45-50mg/m² EV D1

Semanalmente, concomitante à RDT

Cisplatina 50mg/m² EV D1, D8, D29 e D36 Etoposídeo 50mg/m² D1 a D5 e D29 a D33

Um ciclo, concomitante à RDT

3. Regimes para consolidação após quimiorradioterapia

Durvalumabe 10 mg/kg IV no D1

Repetir a cada 14 dias

4. Regimes para doença avançada

Pembrolizumabe 200 mg ou 2 mg/kg IV no D1

Repetir a cada 21 dias

Nivolumabe 3 mg/kg IV no D1 a cada 2 semanas + ipilimumabe 1 mg/kg IV no D1 a cada 6 semanas

Atezolizumabe 1200 mg iv a cada 3 semanas

Cemiplimabe 350 mg iv a cada 3 semanas

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

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

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

Pemetrexede, 500 mg/m² EV, em 10 min, associado a carboplatina, AUC 5 EV ou cisplatina, 75 mg/m² EV, a cada 3 semanas, por 2 ciclos, nivolumabe, 360 mg EV, a cada 3 semanas e ipilimumabe, 1 mg/kg EV, a cada 6 semanas, por até 2 anos.

paclitaxel, 200 mg/m² EV, em 3h, associado a carboplatina, AUC 6 EV por 2 ciclos, nivolumabe, 360 mg EV, a cada 3 semanas e ipilimumabe, 1 mg/kg EV, a cada 6 semanas, por até 2 anos

Docetaxel 75mg/m² EV D1 a cada 3 semanas

Docetaxel 75mg/m² + Ramucirumabe 10mg/kg EV D1 a cada 3 semanas

Docetaxel 75mg/m² EV D1 + Nintedanibe 200mg VO 12/12h D2 a D21 a cada 3 semanas

Pemetrexede 500mg/m² EV D1 a cada 3 semanas

Afatinibe 40mg VO 1x/dia continuamente

Osimertinibe 80mg VO 1x/dia continuamente

Gefitinibe 250mg VO 1x/dia continuamente

Erlotinibe 150mg VO 1x/dia continuamente

Alectinibe 600mg VO 12/12h continuamente

Crizotinibe 250mg VO 12/12h continuamente

Brigatinibe 90mg VO 01x/dia por 7 dias, seguido de 180mg VO continuamente

Ceritinibe 450mg VO 1x/dia continuamente

Lorlatinibe 100 mg VO 1x/dia continuamente

Dabrafenibe, 150 mg VO, 2x/dia associado a trametinibe, 2mg VO, 1x/dia

Larotrectinibe 100 mg VO 2x/dia continuamente

Leituras Sugeridas

- [1] Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. AJCC Cancer Staging Manual [Internet]. 8th ed. Springer International Publishing; 2017. Available from: [https:// www.springer.com/gp/book/9783319406176](https://www.springer.com/gp/book/9783319406176)
- [2] De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Preoperative mediastinal lymph node staging for non-small cell lung cancer: 2014 update of the 2007 ESTS guidelines. *Transl Lung Cancer Res.* 2014 Aug;3(4):225–33
- [3] Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon J-P, Vansteenkiste J, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jan 22;350(4):351–60.
- [4] Wakelee HA, Dahlberg SE, Keller SM, Tester WJ, Gandara DR, Graziano SL, 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.
- [5] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018 13;379(24):2342–50.
- [6] Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, Okamoto H, Yamamoto N, Ohe Y, 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 Jul;13(7):671–8
- [7] Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010 May 1;28(13):2181–90.
- [8] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 May 31;378(22):2078–92.
- [9] Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018 Jun 14;378(24):2288–301.
- [10] Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1- expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019 04;393(10183):1819–30.
- [11] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016 10;375(19):1823–33.
- [12] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Oct 22;373(17):1627–39.
- [13] Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Apr 9;387(10027):1540–50.
- [14] Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000 May;18(10):2095–103.
- [15] Garon EB, Ciuleanu T-E, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2014 Aug 23;384(9944):665–73
- [16] Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard J-Y, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014 Feb;15(2):143–55.
- [17] Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004 May 1;22(9):1589–97.
- [18] Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *New England Journal of Medicine.* 2020 Jan 2;382(1):41–50.
- [19] Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009 Sep 3;361(10):947–57.
- [20] Zhou C, Wu Y-L, Chen G, Feng J, Liu X-Q, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011 Aug;12(8):735–42
- [21] Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Mar;13(3):239–46.
- [22] Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013 Sep 20;31(27):3327–34.
- [23] Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2019 May;7(5):387–401.
- [24] Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2014 Dec 4;371(23):2167–77.
- [25] Ou S-H, Ahn JS, De Petris L, Govindan R, Yang JC-H, Hughes B, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol.* 2016 Mar 1;34(7):661–8.

[24]Lim SM, Kim HR, Lee J-S, Lee KH, Lee Y-G, Min YJ, et al. OpenLabel, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-SmallCell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. J Clin Oncol. 2017 Aug 10;35(23):2613–8

[25]Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, 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.

Código Documento: CPTW233.2	Elaborador: Roberto Carmagnani Pestana Patrícia Taranto	Revisor: Mauro Dirlando C. de Oliveira	Aprovador: Haggeas da Silveira Fernandes	Data de Elaboração: 06/04/2021	Data de Aprovação: 06/04/2021
---------------------------------------	---	---	---	--	---