



Guia do Episódio de Cuidado Câncer de Pulmão Não Pequenas Células

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.

I. ASSISTENCIAL

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:

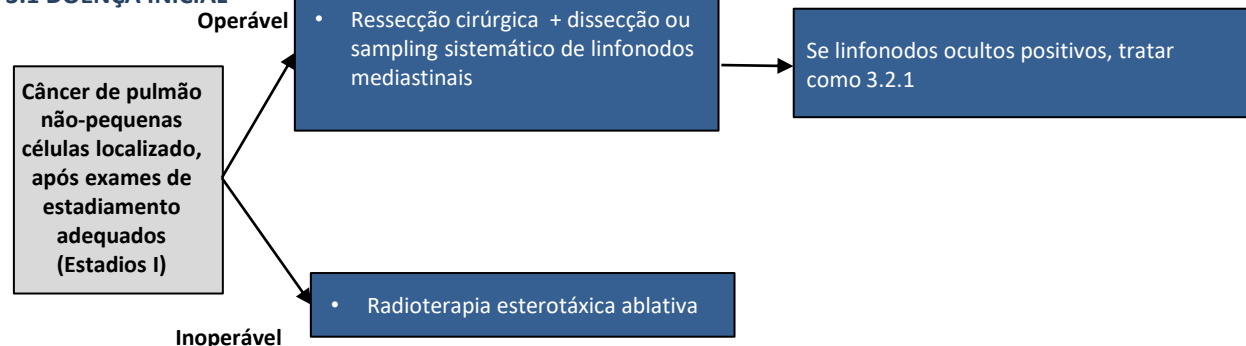
- TC de tórax e abdome superior com contraste, incluindo adrenais
- PET-CT é obrigatório para pacientes com suspeita de doença local/localmente avançada, antes da cirurgia.
- RNM de encéfalo com contraste, especialmente a partir do estágio II
- Avaliação invasiva do mediastino deve ser considerada para 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.

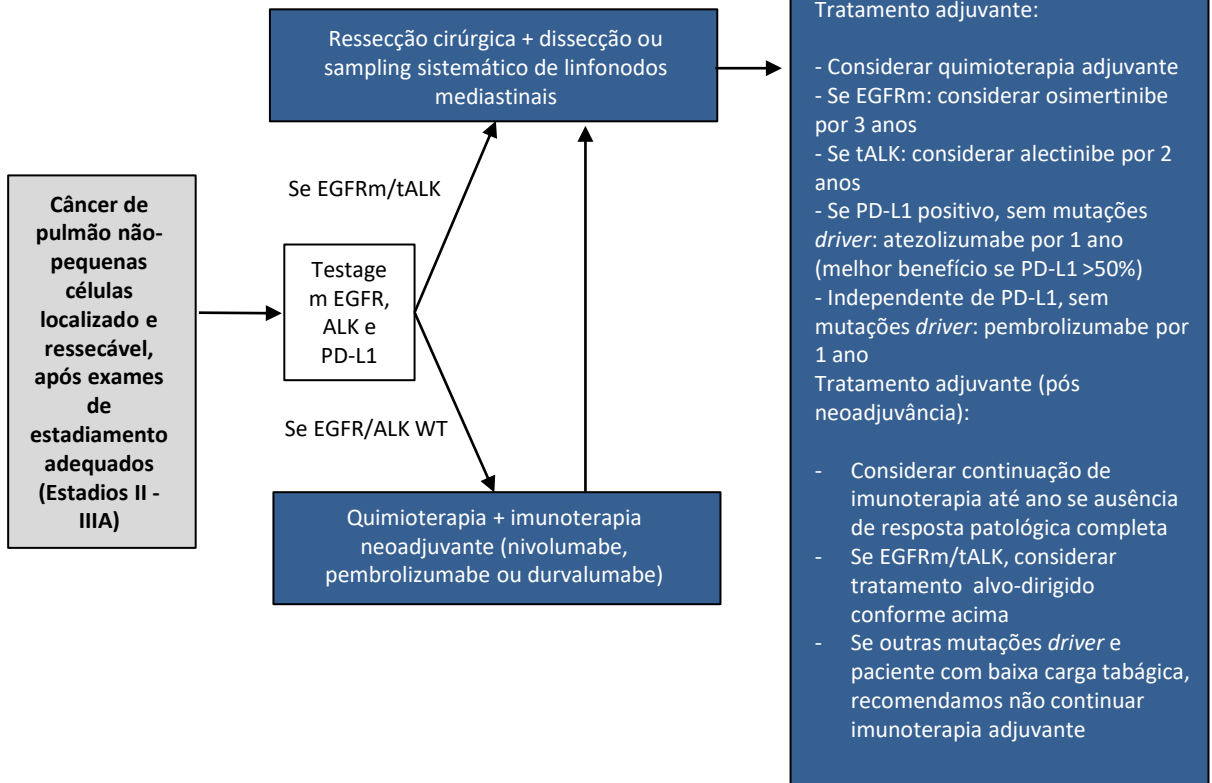
3.1 DOENÇA INICIAL



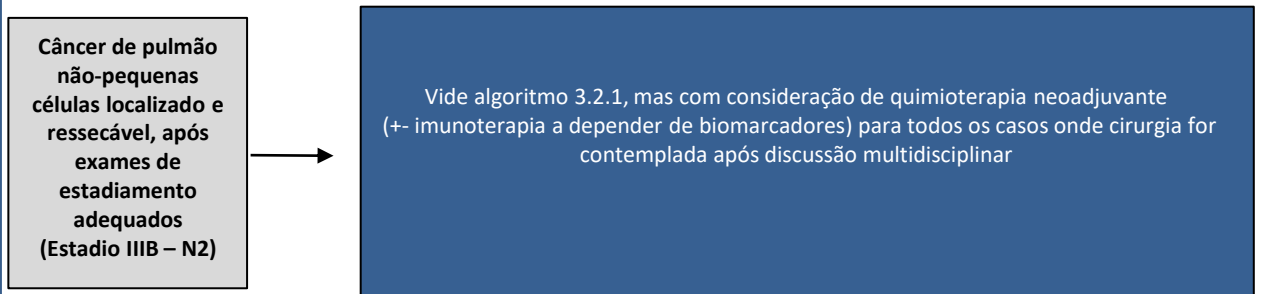
3.2 TRATAMENTO DA DOENÇA LOCALMENTE AVANÇADA RESSECÁVEL

- Realizar teste de biomarcadores (mínimo EGFR, ALK e PD-L1)
- Considerar testagem molecular ampla
- Discussão multidisciplinar deve ser preconizada sempre

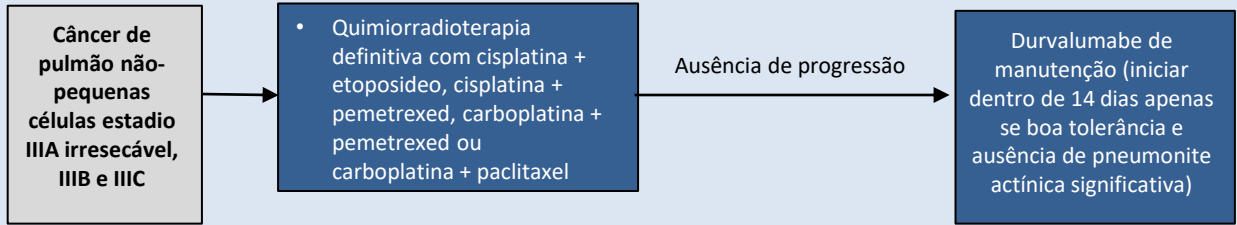
3.2.1 DOENÇA LOCALMENTE AVANÇADA RESSECÁVEL



3.2.2 DOENÇA LOCALMENTE AVANÇADA RESSECÁVEL



3.2 DOENÇA LOCALMENTE AVANÇADA



- Para pacientes sem desempenho clínico apropriado para quimiorradioterapia concomitante, considerar quimiorradioterapia sequencial
- Para pacientes com mutações *driver* e volumes de tratamento muito grandes, considerar tratamento alvo-dirigido de primeira linha e radioterapia de consolidação após
- Recomendamos contra uso de durvalumabe em pacientes com EGFR mutado ou ALK translocado

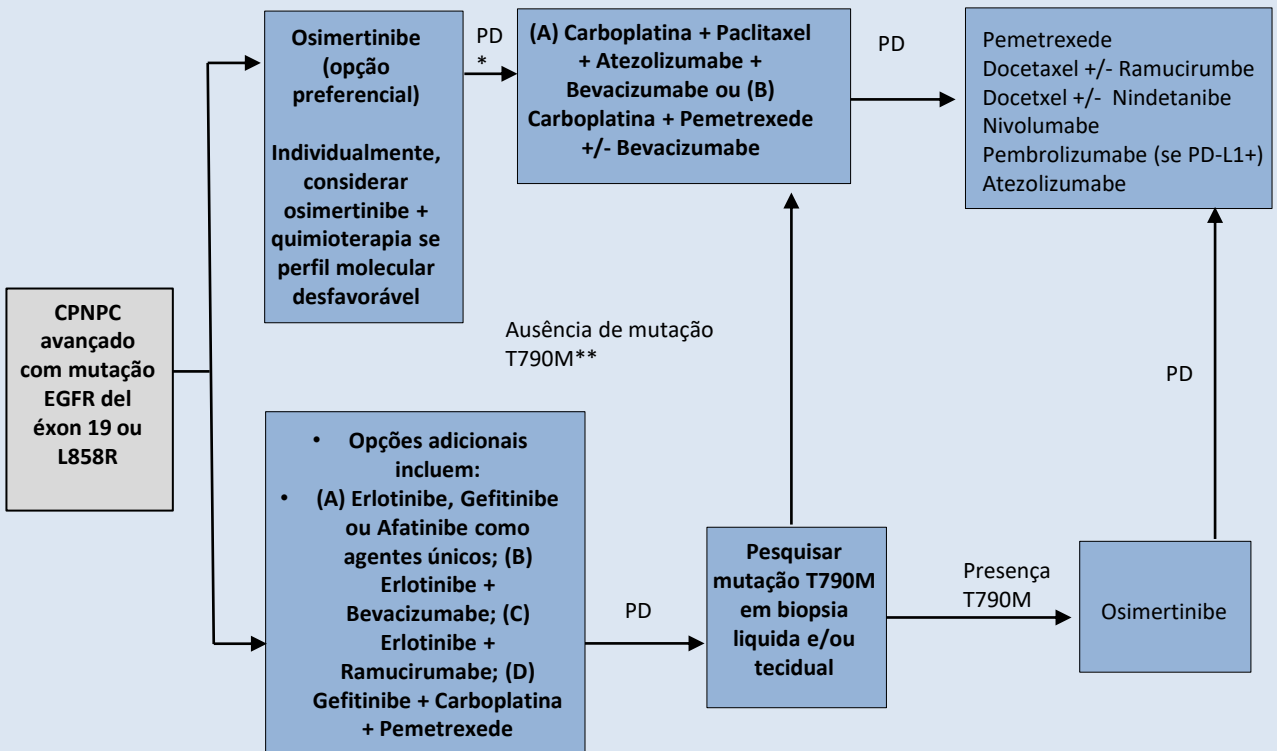
3.3 DOENÇA METASTÁTICA

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

- Pesquisa de mutação de EGFR, MET, HER2, KRAS e BRAF, fusão de ALK, ROS1, NTRK e RET para todos os pacientes com histologia não-escamosa. Se houver acesso, é recomendado painel de sequenciamento genético amplo com metodologia de captura híbrida baseada em DNA e RNA
- Pesquisa da expressão de PD-L1 para todos os pacientes com câncer de pulmão não pequenas células
- Considerar teste molecular para pacientes com doença escamosa e baixa carga tabágica ou ausente

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, e aspectos logísticos entre outros.

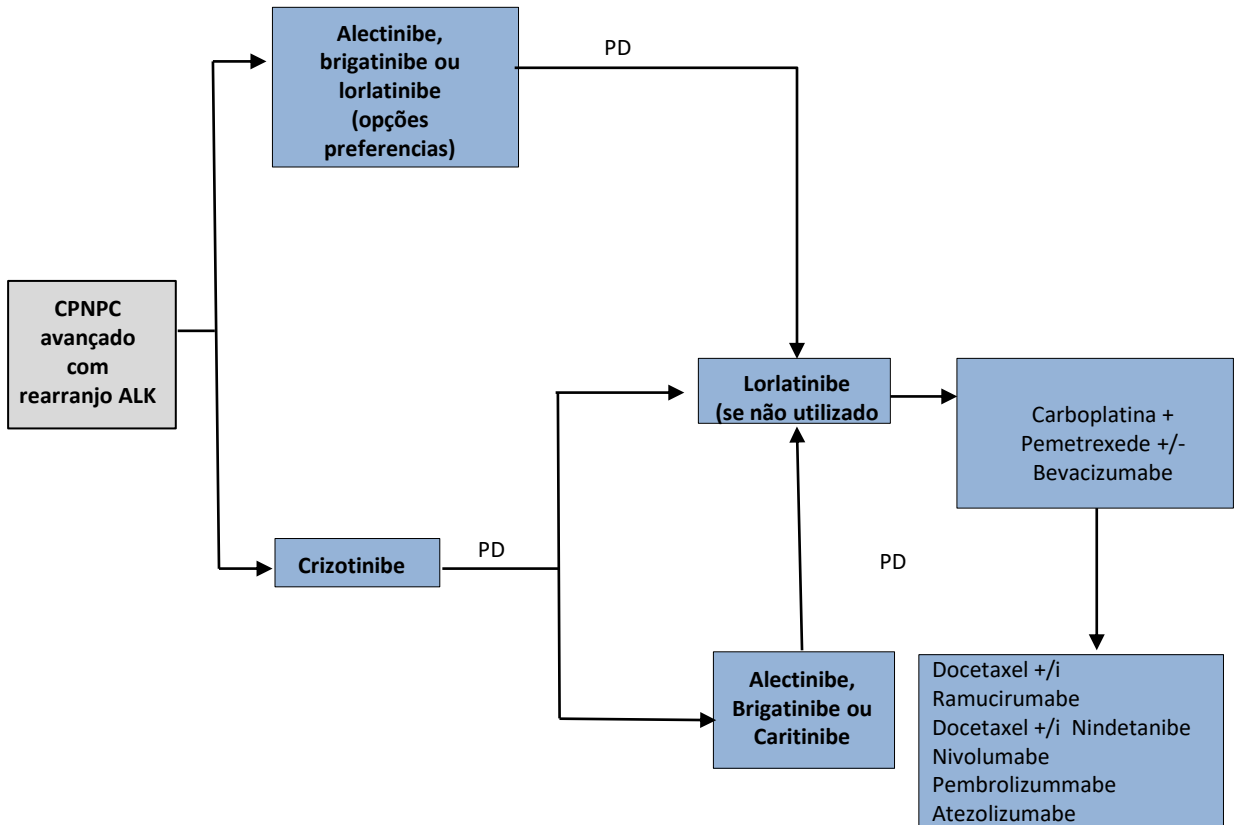
3.3.1 TUMORES COM MUTAÇÃO EGFR



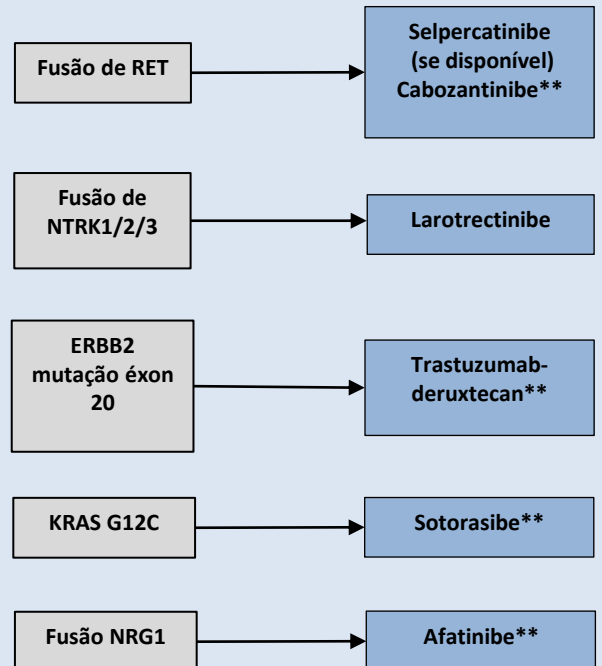
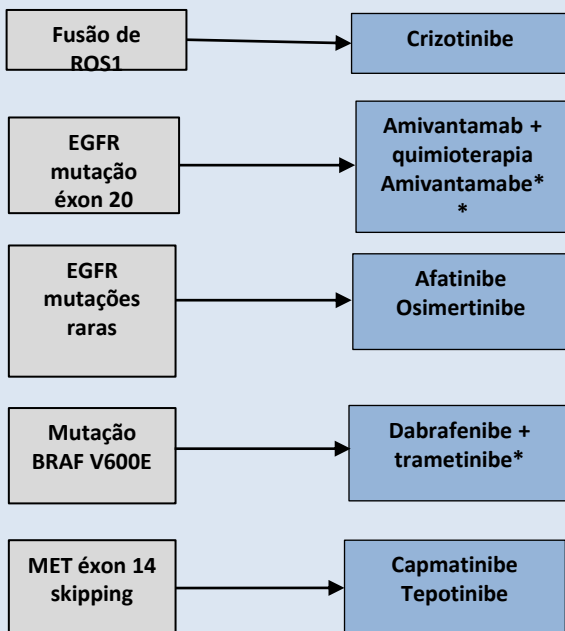
*Considerar avaliação de mecanismos de resistência com painel amplo após progressão a osimertinibe

**Considerar osimertinibe na ausência de T790M se por inviabilidade de amostragem ou progressão apenas em sistema nervoso central

3.3.2 TUMORES COM REARRANJO ALK



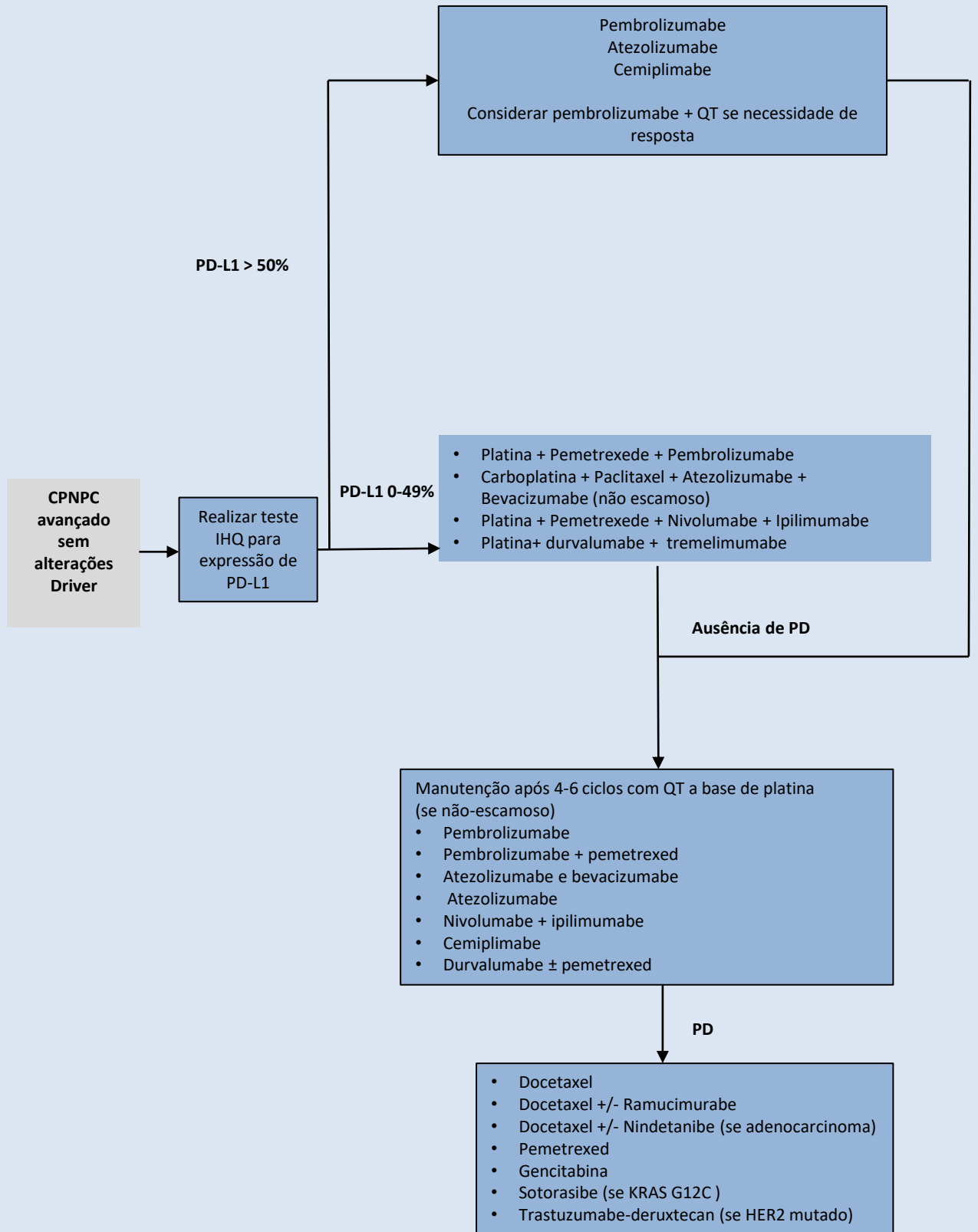
3.3.3 TUMORES COM OUTRAS MUTAÇÕES DRIVER



*Considerar quimioimunoterapia de primeira linha

**Tratamento de segunda linha

3.3.4 TUMORES SEM MUTAÇÃO DRIVER



4. ACOMPANHAMENTO APÓS TRATAMENTO INICIAL

Estadio 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

Estadio 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 independente 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 à distância;

M1: metástase à 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 3 h 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

Referencia

- [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>
- [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, Csósz 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-HI, Ahn JS, De Petris L, Govindan R, Yang JC-H, Hughes B, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol*. 2016 Mar 1;34(7):661–8.

[26] 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

[27] 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.

III. GLOSSÁRIO

TC: Tomografia computadoriza

QT: Quimioterapia

EV: Endovenoso

Código Documento: CPTW233.2	Elaborador: Gustavo Schvartsman Janaína Pontes	Revisor: Juliana Todaro	Aprovador: Giancarlo Colombo	Data de Elaboração: 17/12/2023 Data de atualização: 15/01/2024	Data de Aprovação: 23/02/2021
---------------------------------------	---	-----------------------------------	--	---	---