

CÂNCER DE PULMÃO

Células não-pequenas:
doença localizada e
localmente avançada

PEDRO AGUIAR JR
Oncoterapia, SP

BRUNO ANDRAUS FILARDI
Instituto do Câncer de Andradina

GUSTAVO COLAGIOVANNI GIROTTTO
FUNFARME

GILBERTO LOPES
Universidade de Miami

OBSERVAÇÃO

Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento, nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças.

Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro.

Avaliação multidisciplinar

Casos suspeitos de neoplasia de pulmão devem, idealmente, ser avaliados por um grupo multidisciplinar para o melhor planejamento do diagnóstico, estadiamento e tratamento do tumor. Seguem as especialidades envolvidas nesse planejamento:

- Cirurgião oncológico ou cirurgião torácico
- Oncologista clínico
- Radio-oncologista
- Bronoscopista
- Radiologista
- Patologista
- Geneticista em casos de síndromes familiares possíveis/prováveis

ESTADIAMENTO

T	
Tx	Tumor primário não avaliável
T0	Sem evidências de tumor primário
Tis	Tumor in situ
T1	Tumor ≤ 3 cm circundado por pulmão ou pleura visceral e sem evidência broncoscópica de invasão mais proximal que o brônquio lobar. T1a tumor ≤ 2 cm. T1b tumor > 2 e ≤ 3 cm.
T2	Tumor > 3 e ≤ 7 cm e/ou envolvimento do brônquio principal 2 cm ou mais distal à carina e/ou invasão da pleura visceral e/ou associação com atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende à região hilar, mas não envolve todo o pulmão. T2a tumor > 3 e ≤ 5 cm. T2b tumor > 5 e ≤ 7 cm.
T3	Tumor > 7 cm ou de qualquer tamanho que diretamente invade a parede torácica (incluindo tumor de sulco superior), diafragma, nervo frênico, pleura mediastinal, pericárdio parietal, ou tumor no brônquio principal a menos de 2 cm da carina, mas sem o seu envolvimento, ou presença de atelectasia ou pneumonite obstrutiva de todo o pulmão, ou nódulos tumorais separados no mesmo lobo.
T4	Tumor de qualquer tamanho que invade mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esôfago, carina, corpo vertebral (chamado T4 invasivo) ou nódulos tumorais separados em diferentes lobos ipsilaterais.

ESTADIAMENTO

N

Nx Linfonodos não podem ser avaliados

N0 Sem metástase em linfonodos regionais

N1 Metástases em linfonodos peribrônquicos e/ou hilares ipsilaterais e linfonodos intrapulmonares

N2 Metástases em mediastino ipsilateral e/ou linfonodos subcarinais

N3 Metástases em mediastino contralateral, hilo contralateral, escaleno ipsilateral ou contralateral ou linfonodos supraclaviculares

ESTADIAMENTO

M

M0 Ausência de metástases à distância

M1 Metástase à distância
M1a Nódulos tumorais separados em lobos contralaterais, nódulos pleurais, ou derrame pleural ou pericárdico maligno
M1b Metástase à distância

AGRUPAMENTO TNM

	N0	N1	N2	N3	M1
T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB	IV
T1b					
T2a	IB				
T2b	IIA	IIB			
T3	IIB	IIIA			
T4	IIIA		IIIB		

Exames recomendados

- **Broncoscopia**

- **Tomografia computadorizada (TC)** de tórax e abdome total com contraste. A tomografia convencional possui baixa sensibilidade (cerca de 50%) e moderada especificidade (cerca de 80%) para a detecção de acometimento ganglionar mediastinal.¹ Nos casos em que a presença de doença no mediastino definirá a conduta, progredir com investigação sempre que possível.

- **Ressonância nuclear magnética (RNM)** do encéfalo obrigatória para pacientes sintomáticos e sugerida para todos os pacientes independente dos sintomas.

- **Tomografia computadorizada com emissão de pósitrons (PET-CT ou PET-Scan Oncológico)** para pacientes candidatos a tratamento localizado (cirurgia ou radioterapia). No geral, o PET-CT apresenta boa acurácia e valor preditivo negativo alto para avaliação de acometimento ganglionar mediastinal. Porém, a sensibilidade para avaliação de mediastino no PET-CT é comprometida em tumores centrais, adenocarcinoma, tumor primário > 3 cm ou lesões primárias com SUV > 3,9.¹ Além disso, vale destacar que pela grande incidência de doença granulomatosa em nossa população, a história de doença pulmonar prévia aumenta a chance de falso positivo.²

- **Mediastinoscopia com biópsia linfonodal** para pacientes candidatos a procedimento cirúrgico que persistiram com dúvida quanto ao acometimento ganglionar mediastinal.

- Quando disponível, a **ultrassonografia endobrônquica (EBUS) com biópsia linfonodal** é uma opção menos invasiva que a mediastinoscopia para pacientes candidatos a procedimento cirúrgico que persistiram com dúvida quanto ao acometimento ganglionar mediastinal.
- **Cintilografia óssea** apenas em casos de sintomas ósseos ou suspeita de acometimento esquelético.
- **Exames laboratoriais gerais** (p. e. hemograma completo, ureia, creatinina, sódio, potássio, cálcio iônico, magnésio, fósforo, glicose, bilirrubinas, TGO, TGP e fosfatase alcalina).
- **Prova de função pulmonar** para pacientes candidatos a tratamento cirúrgico.
- **Toracocentese diagnóstica** para pacientes com derrame pleural suspeito para acometimento neoplásico.

Medidas de suporte sugeridas

- Medidas aplicáveis para cessação do tabagismo
- Avaliação funcional/geriátrica em pacientes idosos (≥ 70 anos)
- Avaliação nutricional
- Avaliação psicossocial
- Assistência de enfermagem
- Assistência farmacêutica

Tratamento dos casos com tumores ressecados

Estágio IA

Apenas seguimento.

Estágio IB

Considerar algum dos regimes de quimioterapia adjuvante abaixo para pacientes com lesões > 4 cm. (NE1 GRA) Outros aspectos como invasão vascular, ressecção em cunha, envolvimento pleural visceral ou amostragem nodal incompleta podem ser considerados, embora a indicação de quimioterapia adjuvante nesses subgrupos não seja consensual. (NE2 GRB)

- Cisplatina + vinorelbina³⁻⁶

cisplatina 50 mg/m² D1 e D8 + vinorelbina 25 mg/m² semanal a cada 28 dias x 4 ciclos, ou

cisplatina 100 mg/m² D1 + vinorelbina 30 mg/m² semanal a cada 28 dias x 4 ciclos, ou

cisplatina 75-80 mg/m² D1 + vinorelbina 25-30 mg/m² D1 e D8 a cada 21 dias x 4 ciclos

- Cisplatina + pemetrexede⁷ – opção menos tóxica, ideal para pacientes com performance clínica ruim e portadores de tumores não-escamosos. (NE2 GRA)
Cisplatina 75 mg/m² D1 + pemetrexede 500 mg/m² D1 a cada 21 dias x 4 ciclos
- Carboplatina + paclitaxel⁸ – opção para pacientes com contra-indicação ao tratamento com cisplatina.
Paclitaxel 200 mg/m² D1 + carboplatina AUC 6 D1 a cada 21 dias x 4 ciclos

Não existe papel para o tratamento adjuvante com agentes alvo-dirigidos. Tanto bevacizumabe quanto os inibidores da tirosina cinase anti-EGFR falharam em demonstrar benefício quando empregados no tratamento adjuvante.⁹⁻¹¹

Estágio IIA – IIIA (pN0-1)

Deverão ser submetidos a quimioterapia adjuvante conforme os esquemas sugeridos anteriormente. (NE1 GRA)

Tratamento dos casos com tumores irressecáveis

Estágio IIIA (cT3-4 pN0-1)

Todos os casos devem ser discutidos de maneira multidisciplinar. Pacientes com tumores potencialmente ressecáveis podem receber tratamento neoadjuvante composto por 4 ciclos de quimioterapia composta pelos mesmos esquemas descritos anteriormente para a adjuvância. Contudo, o maior estudo nesse assunto foi o SWOG 9900 que randomizou 354 pacientes para 3 ciclos de quimioterapia neoadjuvante (carboplatina + paclitaxel) seguida de cirurgia versus cirurgia isolada.¹² O estudo foi interrompido precocemente em 2004 quando os benefícios do tratamento adjuvante tornaram-se evidentes, mesmo assim, o grupo de pacientes tratados com quimioterapia pré operatória teve um benefício em termos de sobrevida livre de progressão e sobrevida global estatisticamente significativos.¹²

O tratamento padrão para os casos irressecáveis é a quimiorradioterapia definitiva, com qualquer um dos regimes abaixo: (NE1 GRA)

- Carboplatina + paclitaxel concomitante à radioterapia¹³

Carboplatina AUC 2 + paclitaxel 45-50 mg/m² semanal concomitante à radioterapia, seguido de:

Carboplatina AUC 6 D1 + paclitaxel 200 mg/m² D1 a cada 21 dias x 2 ciclos (2 ciclos de consolidação: (NE2 GRA)

- Cisplatina + pemetrexede concomitante à radioterapia¹⁴ – Opção menos tóxica (comparada a cisplatina + etoposídeo) para pacientes com tumores não escamosos

Cisplatina 75 mg/m² D1 + pemetrexede 500 mg/m² D1 a cada 21 dias por 3 ciclos concomitantes à radioterapia, seguido de:

Pemetrexede 500 mg/m² D1 a cada 21 dias x 3 ciclos (3 ciclos de consolidação: (NE2 GRA)

- Cisplatina + etoposídeo concomitante à radioterapia (SWOG 9416)¹⁵
Cisplatina 50 mg/m² D1, D8, D29, D36 + etoposídeo 50 mg/m² D1-5 e D29-33
- Carboplatina concomitante à radioterapia – Opção para pacientes idosos (> 70 anos)¹⁶
Carboplatina 30 mg/m² de segunda a sexta-feira durante as 4 primeiras semanas de radioterapia

Embora os ciclos de consolidação estejam presentes nos protocolos baseado em carboplatina + paclitaxel e cisplatina + pemetrexede, existe uma revisão sistemática avaliando o uso de quimioterapia de consolidação (também chamada de quimioterapia de manutenção) após quimiorradioterapia concomitantes que demonstrou ausência de benefício em sobrevida global.¹⁷

Pacientes ineligíveis ao tratamento definitivo com quimiorradioterapia concomitantes, como por exemplo indivíduos idosos ou com performance status comprometido, podem ser tratados com quimioterapia de indução seguida de radioterapia isolada, apesar de uma revisão sistemática apontar um risco de morte em 5 anos 4,5% maior com a estratégia sequencial comparada ao tratamento concomitante.¹⁸ A radioterapia isolada deve ser reservada apenas aos pacientes com as condições clínicas extremamente comprometidas e sem condição de tolerar qualquer estratégia de quimioterapia.

O grande déficit de máquinas de radioterapia existente no Brasil faz com que, frequentemente, exista um prolongado tempo de espera para se iniciar um tratamento radioterápico no sistema público.¹⁹ Assim, apesar dos dados descritos anteriormente, é aceitável realizar a quimiorradioterapia precedida por 1 ou 2 ciclos de quimioterapia isolada.¹⁸ (NE2 GRA)

Para serviços custeados pelo Sistema Único de Saúde, o custo do pemetrexede pode ser superior ao valor disponibilizado para o tratamento.

Estágio IIIA (pN2)

Todos os casos devem ser discutidos de maneira multidisciplinar. O tratamento de escolha para a maioria dos pacientes é a quimiorradioterapia definitiva, conforme os esquemas descritos anteriormente.

Embora não haja evidência estabelecida de ganho se sobrevida global, pacientes com doença N2 de pequeno volume e cadeia única podem ser considerados excepcionalmente para cirurgia após quimiorradioterapia, desde que uma lobectomia seja suficiente para ressecar completamente o tumor (NE2 GRA).²⁰

Estágio IIIA (sulco superior – Tumor de Pancoast)

Quimiorradioterapia seguida de cirurgia ou dose definitiva de radiação. (NE2 GRA)

Considerar resgate cirúrgico sempre que possível para pacientes sem resposta completa. Os esquemas são os mesmos descritos anteriormente.

Estágio IIIB

Quimiorradioterapia definitiva conforme os esquemas descritos anteriormente. (NE2 GRA)

REFERÊNCIAS

1. De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, 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): 225-233.
2. Kaseda K, Watanabe K, Asakura K, et al. Identification of false-negative and false-positive diagnoses of lymph node metastases in non-small cell lung cancer patients staged by integrated 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography: A retrospective cohort study. *Thoracic Cancer.* 2016;7:473-480.
3. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* Jan 22 2004;350(4):351-360.
4. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol.* Aug 15 2003;21(16):3016-3024.
5. 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.* Sep 2006;7(9):719-727.
6. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* Jun 23 2005;352(25):2589-2597.
7. Kreuter M, Vansteenkiste J, Fishcer JR, et al. Randomized phase 2 trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine: the TREAT study. *Ann Oncol* 2013;24:986-992.

8. Strauss GM, Herndon III 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;26:5043-5051.
9. Wakelee HA, Dahlberg SE, Keller SM, et al. Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in resected non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of E1505. Presented at: 16th World Conference on Lung Cancer; September 6-9; Denver, CO. Abstract 1608. - See more at: <http://www.onclive.com/conference-coverage/2015-world-lung-survival-not-improved-by-adjuvant-bevacizumab-in-nsclc#sthash.ngmslyOb.dpuf>
10. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WEE, et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2015;61:8918.
11. Goss GD, O'Callaghan C, Lorimer I, et al. Gefitinib Versus Placebo in Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of the NCIC CTG BR19 Study. *J Clin Oncol* 2013;51:1816.
12. Pisters K., Vallieres E., Bunn, Jr. P. A. S9900: Surgery alone or surgery plus induction (ind) paclitaxel/ carboplatin (PC) chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Follow-up on a phase III trial. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* June 2007 vol. 25 no. 18_suppl 7520.
13. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol*. Sep 1 2005;23(25):5883-5891.
14. 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.

15. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol*. Jan 20 2007;25(3):313-318.
16. 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 Jul;13(7):671-8.
17. Tsujino K, Kurata T, Yamamoto S, et al. Is Consolidation Chemotherapy after Concurrent ChemoRadiotherapy Beneficial for Patients with Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer? A Pooled Analysis of the Literature. *J Thorac Oncol* 2013;8:1181-1189.
18. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2181-2190.
19. Tribunal de Contas da União. Brasil. 2011. Relatório de auditoria operacional. Política Nacional de Atenção Oncológica. Relator Ministro José Jorge. Disponível em: <http://www.sbradioterapia.com.br/pdfs/relatorio-tribuna-contas-uniao.pdf> Acessado pela última vez em 17/09/16.
20. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al: Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. [Internet]. *Lancet* (London, England) 374:379-86, 2009[cited 2016 Sep 14] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632716>