



# PULMÃO NÃO-PEQUENAS CÉLULAS: DOENÇA LOCALIZADA E LOCALMENTE AVANÇADA

## AUTORES

Dr<sup>a</sup>. Ana Gelati  
Dr<sup>a</sup>. Carolina Kawamura Haddad  
Dr<sup>a</sup>. Elisângela Carvalho  
Dr. Fabio Nasser  
Dr. Juliano Cé Coelho  
Dr. Luiz Araújo

### Observação

As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (ver anexo). 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 (devendo ser identificadas e com a ressalva de que não configuram a alternativa ideal, dentro do espaço considerações).

## Lista de abreviaturas

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AUC	<i>Area under the curve</i> (área sob a curva)
CDDP	Cisplatina
EBUS/EUS	<i>Endobronchial ultrasound/endoscopic ultrasound</i>
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EV	Endovenoso
FR	Força de recomendação
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i> (vírus da imunodeficiência humana)
IMRT	<i>Intensity-modulated radiotherapy</i> (radioterapia de intensidade modulada)
LFN	Linfonodo(s)
NE	Nível de evidência
PD-L1	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PET/CT	<i>Positron emission tomography/computed tomography</i>
PS	<i>Performance status</i>
RT	Radioterapia
QT	Quimioterapia
QTRT	Quimiorradioterapia
RM	Ressonância magnética
SBRT	<i>Stereotactic body radiation therapy</i> (radioterapia estereotáxica)
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
TC	Tomografia computadorizada
VO	Via oral

# Estadiamento (AJCC 8ª edição)<sup>1</sup>

## Tumor primário

T	Definição
T <sub>x</sub>	Não avaliável
T <sub>0</sub>	Sem evidência de tumor primário
T <sub>is</sub>	Tumor <i>in situ</i>
T <sub>1</sub>	Tumor ≤ 3cm, circundado por pulmão ou pleura visceral e sem evidência broncoscópica de invasão mais proximal que o brônquio lobar
T <sub>1a(mi)</sub>	Adenocarcinoma minimamente invasivo (adenocarcinoma solitário, ≤ 3cm com predominância de padrão lepidico e ≤ 5mm de invasão em qualquer foco)
T <sub>1a</sub>	Tumor ≤ 1cm
T <sub>1b</sub>	Tumor > 1cm e ≤ 2cm
T <sub>1c</sub>	Tumor > 2cm e ≤ 3cm
T <sub>2</sub>	Tumor > 3 e ≤ 5cm e/ou envolvimento do brônquio principal independente da distância da carina, porém sem invasão da mesma e/ou invasão da pleura visceral e/ou associação com atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende à região hilar, envolvendo parcialmente ou todo o pulmão
T <sub>2a</sub>	Tumor > 3cm e ≤ 4cm
T <sub>2b</sub>	Tumor > 4cm e ≤ 5cm
T <sub>3</sub>	Tumor > 5 e ≤ 7cm ou presença de nódulos separados dentro do mesmo lobo ou presença de invasão direta da parede torácica (incluindo pleura parietal e sulco superior), nervo frênico ou pericárdio parietal
T <sub>4</sub>	Tumor > 7cm ou presença de nódulos separados em lobos ipsilaterais diferentes ou invasão de diafragma, mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esôfago, corpo vertebral e carina

## Linfonodos

N	Definição
Nx	Não avaliável
N0	Sem metástases para LFN regionais
N1	Metástases para LFN peribrônquicos e/ou hilares ipsilaterais e LFN intrapulmonares, incluindo envolvimento por extensão direta da lesão primária
N2	Metástases em mediastino ipsilateral e/ou LFN subcarinais
N3	Metástases para LFN mediastinal contralateral, hilar contralateral, escaleno ipsilateral ou contralateral ou LFN supraclavicular

## Metástases

M	Definição
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância
M1a	Nódulos tumorais separados em lobos contralaterais, nódulos pleurais, ou derrame pleural ou pericárdico maligno
M1b	Metástase à distância única extratorácica
M1c	Múltiplas metástases extratorácicas, em 1+ órgãos.

## Agrupamento TNM

Estádio	T	N	M
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
	T1a(mi) – T2b	N1	M0
IIIA	T3	N1	M0
	T4	N0/N1	M0
	T1a(mi) – T2b	N2	M0
IIIB	T3/T4	N2	M0
	T1a(mi) – T2b	N3	M0
IIIC	T3/T4	N3	M0
IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1a/M1b
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1c

## Exames para estadiamento

### Avaliação Multidisciplinar

A estratégia de estadiamento a ser empregada pode variar de acordo com a disponibilidade das técnicas diagnósticas em cada centro, com intuito de melhor empregar os recursos de forma a obter informações necessárias fundamentais para direcionamento da conduta. Dessa forma, recomenda-se a discussão multidisciplinar precoce na abordagem de todos os pacientes.

É recomendado que todos os casos suspeitos de neoplasia de pulmão sejam 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
- Broncoscopista
- Pneumologista
- Radiologista
- Patologista
- Geneticista em casos de síndromes familiares possíveis/prováveis

### Broncoscopia

#### TC de tórax e abdome total com contraste

A TC convencional possui baixa sensibilidade (cerca de 50%) e moderada especificidade (cerca de 80%) para a detecção de acometimento ganglionar mediastinal<sup>2</sup>.

### RM do encéfalo

Obrigatória para pacientes sintomáticos e sugerida para todos os pacientes independente dos sintomas ou estadiamento, especialmente em estádios III/IV, uma vez que estádios I/II apresentam baixa incidência de lesão em sistema nervoso central.

### PET/CT

Recomendado especialmente para pacientes com suspeita de doença localizada e candidatos a tratamento com intenção curativa (cirurgia ou RT)<sup>3</sup>;

Vale ressaltar que, embora o PET/CT seja mais sensível na detecção de metástase a distância e na avaliação linfonodal mediastinal quando comparado à TC, recomenda-se que lesões captantes ao PET/CT sejam confirmadas histologicamente quando possível<sup>4,5</sup>.

## **Avaliação invasiva do mediastino**

Recomendada para tumores centrais, > 3cm ou cN1, e sempre que houver suspeita de comprometimento linfonodal mediastinal na TC de tórax ou PET/CT;

A avaliação invasiva poderá tanto ser realizada por EBUS/EUS, preferencialmente, se disponível, ou por mediastinoscopia;

Vale ressaltar que, em casos de suspeita clínica, recomenda-se prosseguir investigação com mediastinoscopia em caso de EBUS/EUS negativo<sup>2</sup>.

## **Cintilografia óssea**

Apenas em casos de sintomas ósseos ou suspeita de acometimento esquelético.

## **Exames laboratoriais**

Todos os pacientes

- Hemograma completo;
- Funções renal e hepática.

Pacientes candidatos a imunoterapia

- Sorologia para hepatites virais B e C, HIV;
- Avaliação do perfil hormonal.

## **Prova de função pulmonar**

Para pacientes candidatos a tratamento cirúrgico.

## **Toracocentese diagnóstica e/ou pleuroscopia**

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 ( $\geq 70$  anos);
- Avaliação nutricional;
- Avaliação psicossocial;
- Assistência de enfermagem;
- Assistência farmacêutica.

# Tratamento

## Esquemas de QT

CDDP + Vinorelbina	
<b>Opção 1</b> Cisplatina 50mg/m <sup>2</sup> EV D1 e D8 Vinorelbina 25mg/m <sup>2</sup> D1, D8, D15, D22	A cada 4 semanas, 4 ciclos
<b>Opção 2</b> Cisplatina 100mg/m <sup>2</sup> EV D1 Vinorelbina 30mg/m <sup>2</sup> D1, D8, D15, D22	A cada 4 semanas, 4 ciclos
<b>Opção 3</b> Cisplatina 75-80mg/m <sup>2</sup> EV D1 Vinorelbina 25-30mg/m <sup>2</sup> D1, D8	A cada 3 semanas, 4 ciclos
CDDP + Pemetrexede	
<b>Isolado</b> Cisplatina 75mg/m <sup>2</sup> EV D1 Pemetrexede 500mg/m <sup>2</sup> D1	A cada 3 semanas, 4 ciclos
<b>Concomitante à RT</b> Cisplatina 75mg/m <sup>2</sup> EV D1 Pemetrexede 500mg/m <sup>2</sup> D1	A cada 3 semanas, 3 ciclos concomitantes à RT
Carboplatina + Paclitaxel	
<b>Isolado</b> Carboplatina AUC 6 EV D1 Paclitaxel 200mg/m <sup>2</sup> EV D1	A cada 3 semanas, 4 ciclos
<b>Concomitante à RT</b> Carboplatina AUC 2 EV D1 Paclitaxel 45-50mg/m <sup>2</sup> EV D1	Semanalmente, concomitante à RT
CDDP + Etoposídeo (concomitante à RT)	
Cisplatina 50mg/m <sup>2</sup> EV D1, D8, D29 e D36 Etoposídeo 50mg/m <sup>2</sup> D1 a D5 e D29 a D33	Ciclo único, concomitante à RT
Carboplatina monoterapia (concomitante à RT)	
Carboplatina 30mg/m <sup>2</sup> EV D1 a D5	De segunda à sexta-feira, durante as primeiras 4 semanas de RT
Durvalumabe	
Durvalumabe 10mg/kg EV D1	A cada 2 semanas, por 12 meses



# Tumores ressecados

## Estádio IA e IB

Apenas seguimento;

Evidências sugerem piora da sobrevida com uso de tratamento adjuvante.

## Estádio IIA

Considerar algum dos regimes de QT adjuvante abaixo para pacientes com lesões > 4cm (NE I/FR A):

- CDDP + Vinorelbina<sup>6-9</sup>;
- CDDP + Pemetrexede (opção com menor índice de toxicidade para portadores de tumores não-escamosos)(NE II/FR A)<sup>10</sup>;
- Carboplatina + Paclitaxel (opção para pacientes com contra-indicação à cisplatina)<sup>11</sup>.

Outros aspectos como invasão vascular, ressecção em cunha, envolvimento pleural visceral ou amostragem nodal incompleta podem ser considerados, embora a indicação de QT adjuvante nesses subgrupos não seja consensual (NE II/FR B).

Tumores iniciais (cT1N0-cT2N0) em pacientes inoperáveis, ou na impossibilidade de tratamento cirúrgico, considerar SBRT, em 3 a 8 sessões (considerar localização e volume para escolha de fracionamento), como tratamento definitivo, sem necessidade de tratamento eletivo de drenagens.

Em pacientes que apresentaram N2 patológico após cirurgia *upfront*, deverá ser realizada discussão multidisciplinar acerca da indicação de QTRT sequenciais.

## Estádios IIB-III A (pNO-1)

Deverão ser submetidos a QT adjuvante conforme os esquemas sugeridos anteriormente para estágio IB (NE I/FR A).



### Considerações e bases científicas para recomendações

Quando optado pela realização de QT adjuvante, há preferência por esquemas de platina (sobretudo cisplatina), combinada com outro agente citotóxico de 3ª geração.

Carboplatina pode ser utilizada em pacientes frágeis ou com contraindicação à cisplatina.

Não existe um consenso sobre o esquema quimioterápico ideal, devendo-se considerar as características clínicas e histopatológicas dos pacientes e tumores na escolha do regime terapêutico.

No momento, não existe evidência para o tratamento adjuvante com agentes alvo-dirigidos. Estudos com bevacizumabe falharam em demonstrar benefício quando empregado no tratamento adjuvante. O uso de inibidores da tirosina quinase anti-EGFR, embora tenha evidenciado benefício em SLP, não demonstrou aumento da SG<sup>12-15</sup>.

Imunoterapia com agentes inibidores de *checkpoints* imunológicos não devem ser utilizados no contexto adjuvante fora de estudo clínico.

## Tumores potencialmente ressecáveis

### Estádio IIIA (NO-2)

Todos os casos devem ser discutidos de maneira multidisciplinar desde o início do diagnóstico, com avaliação formal pelos especialistas.

Pacientes com tumores potencialmente ressecáveis podem receber tratamento neoadjuvante composto por 3 a 4 ciclos de QT com os mesmos esquemas descritos anteriormente para a adjuvância.

Segundo dados de metanálise, o benefício de ganho de SG com neoadjuvância é semelhante ao da adjuvância<sup>16</sup>.

O racional para uso da neoadjuvância seria: a possibilidade de erradicação precoce de doença micrometastática<sup>17</sup> taxa de ressecção completa comparável com a observada em estudos de adjuvância<sup>18,19</sup>, maior chance de completar o tratamento de QT no pré-operatório<sup>20</sup>, e a possibilidade de avaliação prognóstica através da resposta patológica.

Ainda não há dados definitivos que suportem o uso perioperatório de imunoterapia ou terapia alvo, sendo estas terapias consideradas experimentais no contexto da adjuvância ou neoadjuvância.

# Tumores irresssecáveis

## Estádios IIIA irresssecáveis, IIIB e IIIC

Todos os casos devem ser discutidos de modo multidisciplinar para diagnóstico e estadiamento adequados.

O tratamento padrão para os casos irresssecáveis é a QTRT definitiva, seguido de durvalumabe de consolidação por 12 meses, conforme dados do estudo PACIFIC<sup>21</sup>.

A QTRT pode ser administrada com qualquer um dos regimes abaixo:

- CDDP + Etoposídeo concomitante à RT (SWOG 9416)<sup>22</sup>
- Carboplatina + Paclitaxel concomitante à RT<sup>23</sup>  
Este esquema tem eficácia comparável com o do SWOG 9416, mas com melhor perfil de toxicidade<sup>24</sup>.
- CDDP + Pemetrexede concomitante à RT  
Opção somente para pacientes com tumores não escamosos<sup>25</sup>.
- Carboplatina monoterapia concomitante à RT  
Opção para pacientes idosos (> 70 anos)<sup>26</sup>.

Pacientes que não apresentarem progressão de doença com QTRT deverão iniciar, preferencialmente até 14 dias após término da RT<sup>27</sup>, o tratamento de manutenção com durvalumabe por 12 meses, independente de perfil molecular ou nível de expressão de PD-L1<sup>21</sup>.

Tratamento de consolidação com QT após término da QTRT não deve ser recomendado de rotina<sup>28</sup>. Estudos randomizados de fase III e séries retrospectivas demonstraram que além de não haver benefício de sobrevida, há efeito deletério para o paciente, em termos de toxicidade<sup>29,30</sup>.



### Considerações e bases científicas para recomendações

No caso de pacientes elegíveis para tratamento definitivo com QTRT o fracionamento convencional deverá ser contemplado, com técnica de IMRT (preferencialmente).

Pacientes inelegíveis ao tratamento definitivo com QTRT concomitantes, como por exemplo indivíduos idosos ou com PS comprometido, podem ser tratados com QT de indução seguida de RT 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<sup>31</sup>. A RT isolada deve ser reservada apenas aos pacientes com as condições clínicas extremamente comprometidas e sem condição de tolerar qualquer estratégia de QT.

O grande déficit de máquinas de RT existente no Brasil faz com que, frequentemente, exista um prolongado tempo de espera para se iniciar um tratamento radioterápico no sistema público<sup>32</sup>. Assim, é aceitável realizar a QTRT precedida por 1 ou 2 ciclos de QT isolada (NE II/FR A), quando a QTRT concomitante não é factível<sup>31</sup>.

## Estádio IIIA (pN2)

É essencial que o plano terapêutico seja definido de maneira multidisciplinar antes de iniciar o tratamento, e seguido conforme recomendações técnicas.

Conforme discutido acima, pacientes com N2 demonstrado em cadeia única ou isolada podem ser considerados para uma estratégia que envolva cirurgia, após QT neoadjuvante, com ou sem RT.

No entanto, pacientes que apresentam N2 volumoso (*“bulky”*), com tumores primários avançados ou que necessitem de cirurgias primárias extensas, como pneumectomia, são melhor tratados com QTRT definitiva seguida de imunoterapia de consolidação.

Os esquemas mais utilizados neste cenário estão descritos anteriormente. Não existe recomendação para cirurgia de resgate após a estratégia de QTRT definitiva, portanto esta não deve ser estimulada neste cenário.

## Estádio IIIA (sulco superior – Tumor de Pancoast)

QTRT neoadjuvante seguida de cirurgia é o tratamento padrão neste cenário.

No entanto, benefício da cirurgia é questionável em pacientes que apresentam envolvimento linfonodal mediastinal comprovado.

Portanto, devem ser tratados com QTRT definitiva (NE II/FR A).

Os esquemas são os mesmos descritos anteriormente.

## Referências

- 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 [cited 2019 Aug 7]. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>
- 2.** De Leyn P, Doooms 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.** Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E, Zamora J, Abaira V, Roqué I Figuls M. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Nov 13;(11):CD009519.
- 4.** Lardinois D, Weder W, Roudas M, von Schulthess GK, Tutic M, Moch H, et al. Etiology of solitary extrapulmonary positron emission tomography and computed tomography findings in patients with lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 1;23(28):6846–53.
- 5.** Kaseda K, Watanabe K-I, Asakura K, Kazama A, Ozawa Y. 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. *Thorac Cancer.* 2016 Jul;7(4):473–80.
- 6.** 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.
- 7.** Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, 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.* 2003 Aug 15;21(16):3016–24.
- 8.** Douillard J-Y, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, 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 Sep;7(9):719–27.
- 9.** Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005 Jun 23;352(25):2589–97.

- 10.** Kreuter M, Vansteenkiste J, Fischer JR, Eberhardt W, Zabeck H, Kollmeier J, 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 Apr;24(4):986–92.
- 11.** Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, 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 Nov 1;26(31):5043–51.
- 12.** 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.
- 13.** Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WEE, O’Brien MER, Spigel DR, Crinò L, 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 Dec 1;33(34):4007–14.
- 14.** Goss GD, O’Callaghan C, Lorimer I, Tsao M-S, Masters GA, Jett J, et al. Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR19 study. *J Clin Oncol.* 2013 Sep 20;31(27):3320–6.
- 15.** Pennell NA, Neal JW, Chaft JE, Azzoli CG, Jänne PA, Govindan R, et al. SELECT: A Phase II Trial of Adjuvant Erlotinib in Patients With Resected Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2019 10;37(2):97–104.
- 16.** NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2014 May 3;383(9928):1561–71.
- 17.** Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, Komaki R, Bernadette Ryan M, Putnam JB, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 1998 Jul;21(1):1–6.
- 18.** Pisters K, Vallières E, Bunn PA, Crowley J, Chansky K, Ginsberg R, et al. 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.* 2007 Jun 20;25(18\_suppl):7520–7520.
- 19.** Pisters KMW, Vallières E, Crowley JJ, Franklin WA, Bunn PA, Ginsberg RJ, et al. Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010 Apr

10;28(11):1843–9.

**20.** Felip E, Rosell R, Maestre JA, Rodríguez-Paniagua JM, Morán T, Astudillo J, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 1;28(19):3138–45.

**21.** 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.

**22.** Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Winton T, 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.* 2007 Jan 20;25(3):313–8.

**23.** Belani CP, Choy H, Bonomi P, Scott C, Travis P, Haluschak J, 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.* 2005 Sep 1;23(25):5883–91.

**24.** Steuer CE, Behera M, Ernani V, Higgins KA, Saba NF, Shin DM, et al. Comparison of Concurrent Use of Thoracic Radiation With Either Carboplatin-Paclitaxel or Cisplatin-Etoposide for Patients With Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *JAMA Oncol.* 2017 Aug 1;3(8):1120–9.

**25.** Senan S, Brade A, Wang L-H, Vansteenkiste J, Dakhil S, Biesma B, 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 Mar 20;34(9):953–62.

**26.** 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.

**27.** Gray JE, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-Update from PACIFIC. *J Thorac Oncol.* 2020 Feb;15(2):288–93.

**28.** Tsujino K, Kurata T, Yamamoto S, Kawaguchi T, Kubo A, Isa S, et al. Is consolidation chemotherapy after concurrent chemo-radiotherapy beneficial for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer? A pooled analysis of the literature. *J Thorac Oncol.* 2013 Sep;8(9):1181–9.

**29.** Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, McGarry R, Arseneau J, Ansari R, 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 Dec 10;26(35):5755–60.

**30.** Cordeiro de Lima VC, Baldotto CS, Barrios CH, Sobrinho EM, Zukin M, Mathias C, et al. Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Concurrent Chemoradiation Followed or Not by Consolidation Chemotherapy: A Survival Analysis From a Brazilian Multicentric Cohort. *J Glob Oncol.* 2018;4:1–11.

**31.** 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.

**32.** Jorge MJ. Política Nacional de Atenção Oncológica [Internet]. [cited 2016 Sep 16]. Available from: <http://www.sbradioterapia.com.br/pdfs/relatorio-tribuna-contas-uniao.pdf>