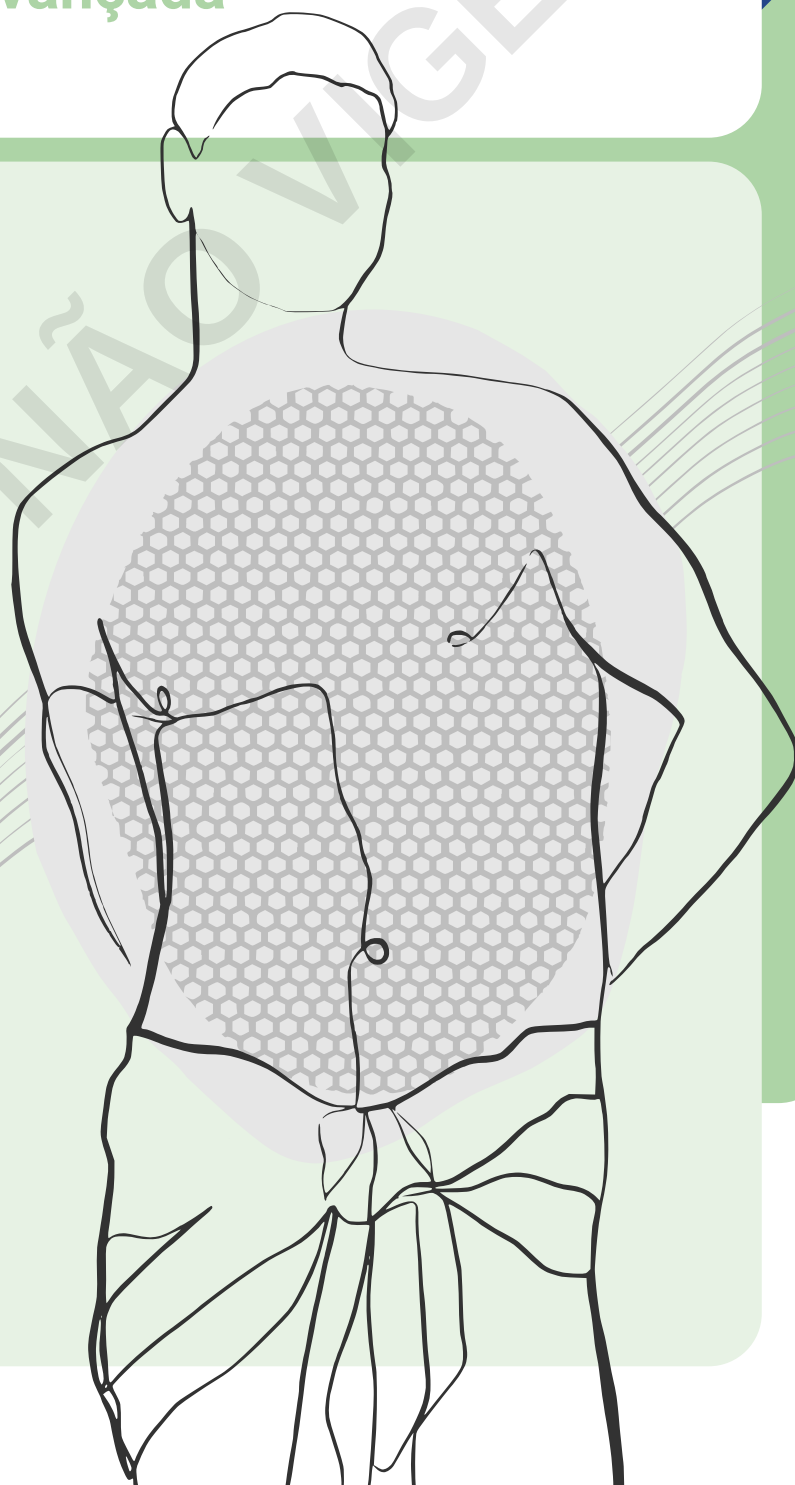


**Pulmão não-pequenas células:  
doença localizada e  
localmente avançada**

20  
24



Colaboração

**GBOT**  
Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica

## Apresentação

Esta diretriz tem como objetivo apoiar as decisões clínicas no tratamento de tumores de pulmão não-pequenas células: doença localizada e localmente avançada. As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (Sistema Grade). 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 ser recomendadas dentro de um cenário de restrição orçamentária no sistema público de saúde brasileiro.

### AUTORES

#### Coordenação

Comitê de Tumores Torácicos SBOC

Dr. William Nassib William Junior

Dra. Aknar Freire de Carvalho Calabrich

Dra. Mariana Tosello Lalon

Dr. Guilherme Geib

Dra. Eldsamira da Silva Mascarenhas

Dr. Vladmir Cláudio Cordeiro de Lima

#### Colaboração

Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT)

*Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC | Capítulo "Pulmão não-pequenas células: doença localizada e localmente avançada" DATA DE PUBLICAÇÃO 10/04/2024 PRESIDENTE Dra. Anelisa Kruschewsky Coutinho Araújo PRESIDENTE ELEITA (2025) Angélica Nogueira Rodrigues PRESIDENTE DE HONRA Dr. Carlos Gil Ferreira DIRETORIA Dr. Alexandre Jácome, Dra. Aline Lauda, Dr. André Sasse, Dra. Clarissa Baldotto, Dr. Duílio Rocha Filho, Dra. Mariana Lalon, Dra. Daniela Rosa, Dr. Romualdo Barroso, Dr. Rodrigo Guedes CONSELHO FISCAL Dra. Aknar Calabrich, Dr. Diogo Bastos e Dr. Fernando Meton ORGANIZAÇÃO E EDIÇÃO Rafael Luis Moura Lima do Carmo (DUO Consultoria e Design) PROJETO GRÁFICO Bruno de Jorge (DUO Consultoria e Design) Ilustrações EVELYN GONÇALVES (DUO Consultoria e Design) (Ilustração da capa baseada na obra "São Sebastião" de Ticiano Vecellio, 1575) CONTATO SBOC Av. Paulista, 2073, Horsa II, cj. 1003 - Conjunto Nacional - CEP: 01311-300 São Paulo/SP TELEFONE (11) 3179-0090*

## 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><br>(vírus da imunodeficiência humana)         |
| IMRT     | <i>Intensity-modulated radiotherapy</i><br>(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                                                                  |
| SLD      | Sobrevida livre de doença                                                         |
| SLP      | Sobrevida livre de progressão                                                     |
| TC       | Tomografia computadorizada                                                        |
| TPS      | <i>Tumor proportion score</i>                                                     |
| VO       | Via oral                                                                          |

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

## Tumor primário

| T       | Definição                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tx      | Não avaliável                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| T0      | Sem evidência de tumor primário                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Tis     | Tumor <i>in situ</i>                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| T1      | Tumor ≤ 3 cm, circundado por pulmão ou pleura visceral e sem evidência broncoscópica de invasão mais proximal que o brônquio lobar                                                                                                                                                          |
| T1a(mi) | Adenocarcinoma minimamente invasivo (adenocarcinoma solitário, ≤ 3 cm com predominância de padrão lepidico e ≤ 5 mm de invasão em qualquer foco)                                                                                                                                            |
| T1a     | Tumor ≤ 1 cm                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| T1b     | Tumor > 1 cm 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, 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 |
| T2a     | Tumor > 3 cm e ≤ 4 cm                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| T2b     | Tumor > 4 cm e ≤ 5 cm                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| T3      | Tumor > 5 e ≤ 7 cm 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                                                                                |
| T4      | Tumor > 7 cm 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 linfonodal mediastinal.<sup>2</sup>

### RM do encéfalo

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

### PET/CT

Recomendado especialmente para pacientes com suspeita de doença localizada e candidatos a tratamento com intenção curativa (cirurgia ou RT) **NE ALTO/FR FORTE**; <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, tumores periféricos  $\geq 3,0$  cm ou cN1, e sempre que houver suspeita de comprometimento linfonodal mediastinal na TC de tórax ou PET/CT **NE ALTO/FR FORTE**;

A avaliação invasiva poderá tanto ser realizada por EBUS/EUS, preferencialmente **NE ALTO/FR FORTE**, 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 **NE MODERADO/FR FORTE**.<sup>2</sup>

## Cintilografia óssea

Apenas em casos de sintomas ósseos ou suspeita de acometimento esquelético, entretanto pode ser dispensada em pacientes submetidos a estadiamento com PET/CT.

## Exames laboratoriais

Todos os pacientes:

- Hemograma completo;
- Funções renal e hepática.

Pacientes candidatos à imunoterapia:

- Sorologias para hepatite B, hepatite C e HIV apenas se suspeita clínica;
- 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;
- Realizar vacinação contra influenza, pneumococo e COVID-19.

## Tratamento

### Esquemas de tratamento

| CDDP + Vinorelbina                                                                                                          |                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Opção 1</b><br>Cisplatina 50 mg/m <sup>2</sup> EV D1 e D8<br>Vinorelbina 25 mg/m <sup>2</sup> D1, D8, D15, D22           | A cada 4 semanas, 4 ciclos                    |
| <b>Opção 2</b><br>Cisplatina 100 mg/m <sup>2</sup> EV D1<br>Vinorelbina 30 mg/m <sup>2</sup> D1, D8, D15, D22               | A cada 4 semanas, 4 ciclos                    |
| <b>Opção 3</b><br>Cisplatina 75-80 mg/m <sup>2</sup> EV D1<br>Vinorelbina 25-30 mg/m <sup>2</sup> D1, D8                    | A cada 3 semanas, 4 ciclos                    |
| CDDP + Docetaxel                                                                                                            |                                               |
| Cisplatina 75 mg/m <sup>2</sup> EV D1<br>Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> EV D1                                               | A cada 3 semanas, 4 ciclos                    |
| CDDP + Gencitabina                                                                                                          |                                               |
| Cisplatina 75 mg/m <sup>2</sup> EV D1<br>Gencitabina 1.200 mg/m <sup>2</sup> EV D1, D8                                      | A cada 3 semanas, 4 ciclos                    |
| CDDP + Pemetrexede (apenas histologia não-escamosa)                                                                         |                                               |
| <b>Isolado</b><br>Cisplatina 75 mg/m <sup>2</sup> EV D1<br>Pemetrexede 500 mg/m <sup>2</sup> D1                             | A cada 3 semanas, 4 ciclos                    |
| <b>Concomitante à RT</b><br>Cisplatina 75 mg/m <sup>2</sup> EV D1<br>Pemetrexede 500 mg/m <sup>2</sup> D1                   | A cada 3 semanas, 3 ciclos concomitantes à RT |
| Carboplatina + Paclitaxel                                                                                                   |                                               |
| <b>Isolado</b><br>Carboplatina AUC 6 EV D1<br>Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> EV D1                                        | A cada 3 semanas, 4 ciclos                    |
| <b>Concomitante à RT</b><br>Carboplatina AUC 2 EV D1<br>Paclitaxel 45-50 mg/m <sup>2</sup> EV D1                            | Semanalmente, concomitante à RT               |
| Carboplatina + Paclitaxel + Nivolumabe (qualquer histologia)                                                                |                                               |
| Carboplatina (AUC 5-6) EV D1<br>Paclitaxel (175 ou 200 mg/m <sup>2</sup> ) EV D1<br>Nivolumabe 360 mg EV D1                 | A cada 3 semanas, 3 ciclos                    |
| CDDP + Gencitabina + Nivolumabe (apenas histologia escamosa)                                                                |                                               |
| Cisplatina 75 mg/m <sup>2</sup> EV D1<br>Gencitabina 1.000 ou 1.250 mg/m <sup>2</sup> EV D1 e D8<br>Nivolumabe 360 mg EV D1 | A cada 3 semanas, 3 ciclos                    |

| CDDP + Gencitabina + Pembrolizumabe (apenas histologia escamosa)                                                       |                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Cisplatina 75 mg/m <sup>2</sup> EV D1<br>Gencitabina 1.000 mg/m <sup>2</sup> EV D1 e D8<br>Pembrolizumabe 200 mg EV D1 | A cada 3 semanas                                               |
| CDDP + Pemetrexede + Nivolumabe (apenas histologia não-escamosa)                                                       |                                                                |
| Cisplatina 75 mg/m <sup>2</sup> EV D1<br>Pemetrexede 500 mg/m <sup>2</sup> EV D1<br>Nivolumabe 360 mg EV D1            | A cada 3 semanas por 3 ciclos                                  |
| CDDP + Pemetrexede + Pembrolizumabe (apenas histologia não-escamosa)                                                   |                                                                |
| Cisplatina 75 mg/m <sup>2</sup> EV D1<br>Pemetrexede 500 mg/m <sup>2</sup> EV D1<br>Pembrolizumabe 200 mg EV D1        | A cada 3 semanas                                               |
| CDDP + Etoposídeo (concomitante à RT)                                                                                  |                                                                |
| Cisplatina 50 mg/m <sup>2</sup> EV<br>D1, D8, D29 e D36<br>Etoposídeo 50 mg/m <sup>2</sup><br>D1 a D5 e D29 a D33      | Ciclo único, concomitante à RT                                 |
| Carboplatina monoterapia (concomitante à RT)                                                                           |                                                                |
| Carboplatina 30 mg/m <sup>2</sup> EV D1 a D5                                                                           | De segunda à sexta-feira, durante as primeiras 4 semanas de RT |
| Durvalumabe                                                                                                            |                                                                |
| Durvalumabe 1.500 mg EV D1                                                                                             | A cada 4 semanas, por 12 meses                                 |
| Osimertinibe                                                                                                           |                                                                |
| Osimertinibe 80 mg/dia VO                                                                                              | Diariamente por 3 anos                                         |
| Atezolizumabe                                                                                                          |                                                                |
| Atezolizumabe 1.200 mg EV D1                                                                                           | A cada 3 semanas, por 16 ciclos (12 meses)                     |
| Pembrolizumabe                                                                                                         |                                                                |
| <b>Opção 1</b><br>Pembrolizumabe 200 mg EV D1 a cada 3 semanas                                                         | Por 54 semanas                                                 |
| <b>Opção 2</b><br>Pembrolizumabe 400 mg EC D1 a cada 6 semanas                                                         | Por 54 semanas                                                 |
| <b>Opção 3</b><br>Pembrolizumabe 200 mg EV D1 a cada 3 semanas                                                         | Por 13 ciclos                                                  |

# Tumores ressecados

## Estádios IA e IB

Apenas seguimento;

Não há evidência atual de benefício de tratamento sistêmico adjuvante para estágio IA [NE ALTO/FR FORTE](#).

Pode-se considerar tratamento adjuvante com osimertinibe 80 mg/dia VO por 3 anos para tumores estágio IB com mutação ativadora do gene *EGFR* (del19 ou L858R) [NE MODERADO/FR FRACA](#).<sup>6</sup>

## Estádio IIA

Considerar algum dos regimes de QT adjuvante abaixo:

- CDDP + Vinorelbina [NE ALTO/FR FORTE](#); <sup>7-10</sup>
- CDDP + Docetaxel [NE ALTO/FR FORTE](#); <sup>11</sup>
- CDDP + Gencitabina [NE ALTO/FR FORTE](#); <sup>11</sup>
- CDDP + Pemetrexede (apenas histologia não-escamosa) (opção com menor índice de toxicidade para portadores de tumores não-escamosos) [NE MODERADO/FR FORTE](#); <sup>12,13</sup>
- Carboplatina + Paclitaxel (opção para pacientes com contraindicação à cisplatina) [NE ALTO/FR FORTE](#). <sup>14</sup>

Considerar seguimento clínico com TC de tórax com contraste cada 6 meses por 2 a 3 anos [NE MODERADO/FR FRACA](#).

Tratamento adjuvante com Osimertinibe 80 mg/dia VO por 3 anos para tumores com mutação ativadora do gene *EGFR* (del19 ou L858R) após término da QT adjuvante [NE ALTO/FR FORTE](#).<sup>6</sup>

Considerar tratamento adjuvante (após término da QT adjuvante com:

- Pembrolizumabe (pacientes sem mutação de *EGFR* e *ALK*, independente do PD-L1) [NE ALTO/FR FRACA](#).
- Atezolizumabe (pacientes sem mutação de *EGFR* e *ALK* com expressão de PD-L1  $\geq 1\%$ ) [NE ALTO/FR FRACA](#).<sup>15</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 BAIXO/FR FRACA](#).

## Estádios IIB-IIIA (pN0-1) e IIIA e IIIB (pN2 incidentais)

Deverão ser submetidos a QT adjuvante conforme os esquemas sugeridos anteriormente para estágio IIA [NE ALTO/FR FORTE](#).

Em tumores com mutação ativadora do gene *EGFR* (del19 e L858R) recomenda-se osimertinibe como discutido acima [NE ALTO/FR FORTE](#).<sup>6</sup>

Considerar tratamento adjuvante com Atezolizumabe 1.200 mg D1 EV a cada 21 dias, por 12 meses (ou 16 ciclos), em pacientes com tumores com PD-L1  $\geq 1\%$ , e especialmente em PD-L1  $\geq 50\%$ , sem mutação acionável de *EGFR* ou rearranjo de *ALK*, após término da QT adjuvante **NE ALTO/FR FORTE**.

Considerar tratamento adjuvante com pembrolizumabe após o término da QT adjuvante, em pacientes sem mutação de *EGFR* e *ALK*, independentemente da expressão de PD-L1 **NE ALTO/FR FRACA**.

Em pacientes que apresentaram N2 patológico após cirurgia *upfront*, não há indicação de RT adjuvante **NE ALTO/FR FORTE**,<sup>16</sup> podendo ser discutida em casos de extravasamento capsular ou margens cirúrgicas comprometidas.



#### 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.

Estudos com bevacizumabe falharam em demonstrar benefício quando empregado no tratamento adjuvante. O uso de inibidores da tirosina quinase anti-*EGFR* de primeira e segunda geração, embora tenha evidenciado benefício em SLD, não demonstrou aumento da SG.<sup>17-20</sup> Entretanto, recentemente, o uso de osimertinibe (um inibidor de tirosina-quinase do *EGFR* de terceira geração) por 3 anos, como tratamento adjuvante, após a administração de QT adjuvante, esteve associado com importante redução do risco de recidiva de doença e de recorrência em SNC, principalmente no caso de pacientes com tumores estágio II e III, e mais recentemente demonstrado benefício de sobrevida global.<sup>6,21</sup>

Em estudo de fase 3 randomizado, alectinibe adjuvante 600 mg VO de 12/12 horas por 24 meses (*versus* QT adjuvante) demonstrou aumento da sobrevida livre de doença em pacientes com CPNPC com fusão de *ALK* estádios II a III ressecados. O uso de alectinibe adjuvante é portanto considerado um padrão de tratamento neste contexto, porém ainda não está aprovado pela Anvisa.<sup>22</sup>

Atezolizumabe adjuvante após QT adjuvante demonstrou aumento de SLD para tumores estádios II e III ressecados, especialmente na população com expressão de PD-L1 (TPS  $\geq 1\%$ ). Não houve ainda, contudo, demonstração de ganho de SG. Esta estratégia deve ser discutida, especialmente em pacientes com alta expressão de PD-L1 (TPS  $\geq 50\%$ ) e estádios mais avançados.<sup>23</sup>

Pembrolizumabe adjuvante após QT adjuvante demonstrou aumento de SLD para tumores estádios II e III ressecados, em estudo randomizado cujo desfecho primário incluía avaliação independentemente da expressão de PD-L1.<sup>24</sup>

# Tumores potencialmente ressecáveis

## Estádios IIA-IIIB ressecáveis (N0-N2)<sup>25-29</sup>

Todos os casos de tumores potencialmente ressecáveis ou claramente ressecáveis, ainda não operados, devem ser discutidos de maneira multidisciplinar desde o início do diagnóstico, com avaliação formal pelos especialistas. Esta recomendação inclui pacientes com doença N0 e N1, uma vez que o tratamento neoadjuvante deve ser fortemente considerado nesta situação (veja a seguir).

Nos casos de doença N2, o papel da cirurgia é discutível para pacientes com acometimento mediastinal extenso, sendo mais apropriada para acometimento linfonodal mediastinal de estação única e não volumoso **NE MODERADO/FR FORTE**. O papel da cirurgia em tumores T4N2 também é discutível **NE MODERADO/FR FORTE**.

Tratamento neoadjuvante não deve ser usado como terapia de conversão (ou seja, se o tumor é considerado irressecável ao diagnóstico, tratar conforme descrito na seção de tumores irressecáveis) **NE MODERADO/FR FORTE**.

Para pacientes sem mutação de *EGFR* e *ALK* e que são candidatos à cirurgia, favorece-se tratamento neoadjuvante com quimio-imunoterapia por 3 ciclos seguido de cirurgia, em detrimento ao tratamento cirúrgico inicial. Esta recomendação está baseada no estudo CheckMate 816, que avaliou a combinação de QT baseada em platina e nivolumabe 360 mg a cada 21 dias por 3 ciclos como tratamento neoadjuvante para CPCNP estádios IB ( $\geq 4$  cm) a IIIA (de acordo com o TNM 7ª edição), sem mutação de *EGFR* ou rearranjo de *ALK*, potencialmente ressecáveis. O estudo tinha como desfechos primários resposta patológica completa e sobrevida livre de eventos. O estudo conseguiu demonstrar aumento de resposta patológica completa (24% versus 2,2%;  $p < 0,0001$ ) e de sobrevida livre de eventos (31,6 versus 20,8 meses; HR 0,63; IC 95% 0,45-0,87;  $p = 0,0052$ ). Não houve prejuízo dos desfechos cirúrgicos **NE ALTO/FR FORTE**.<sup>30,31</sup> Outra opção é o uso de QT combinada com pembrolizumabe a cada 3 semanas por 4 ciclos seguido de cirurgia e após a cirurgia pembrolizumabe adjuvante, baseada no estudo Keynote-671. O estudo teve como desfechos sobrevida livre de eventos e SG. A sobrevida livre de eventos em 24 meses foi de 62,45% no grupo do pembro e 40,6% no grupo placebo (HR 0,58), a SG em 2 anos foi de 80,9% no grupo do pembro e de 77,6% no grupo placebo.<sup>32</sup> Caso o tratamento neoadjuvante com quimio-imunoterapia não seja possível (especialmente se não houver contexto multidisciplinar adequado), pode-se realizar cirurgia, seguida de tratamento adjuvante conforme discutido na sessão de tumores ressecados.

Para pacientes com mutação de *EGFR* ou *ALK* e doença N0-N1, favorece-se cirurgia seguida de tratamento adjuvante conforme discutido na sessão "Tumores ressecados" **NE ALTO/FR FORTE**.

Para pacientes com mutação de *EGFR* ou *ALK* e doença N2, cirurgia seguida de quimioterapia adjuvante, seguida de osimertinibe 80 mg/dia VO por 3 anos (se houver mutação ativadora do *EGFR* del19 ou L858R) é aceito como tratamento padrão **NE ALTO/FR FORTE**. Pode-se, entretanto, considerar tratamento neoadjuvante com QT exclusivamente (sem imunoterapia), seguida de cirurgia, seguida de osimertinibe 80 mg/dia VO por 3 anos (se houver mutação ativadora do *EGFR* del19 ou L858R) **NE BAIXO/FR FORTE**.

Não há indicação de RT adjuvante para tratamento de doença N2,<sup>16,33</sup> podendo ser discutida para o tratamento de margens cirúrgicas comprometidas ou se houver extravasamento capsular.<sup>34</sup>

## Tumores irresssecáveis ou inoperáveis

### Estádio I irresssecável ou inoperável

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 a necessidade de tratamento eletivo de drenagens **NE MODERADO/FR FORTE**.

### Estádio II irresssecável ou inoperável

Não existem estudos randomizados específicos neste contexto, porém recomendamos considerar tratamento conforme descrito para estágio III irresssecável ou inoperável **NE MODERADO/FR FRACA**.

### Estádios IIIA e IIIB irresssecável ou inoperável e estágio 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 **NE ALTO/FR FORTE**.<sup>34</sup>

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

- CDDP + Etoposídeo concomitante à RT (SWOG 9416);<sup>35</sup>
- Carboplatina + Paclitaxel concomitante à RT;<sup>36</sup>  
Este esquema tem eficácia comparável com o do SWOG 9416, mas com melhor perfil de toxicidade.<sup>37</sup>
- CDDP + Pemetrexede concomitante à RT;  
Opção somente para pacientes com tumores não escamosos.<sup>38</sup>
- Carboplatina monoterapia concomitante à RT;  
Opção para pacientes idosos (> 70 anos).<sup>39</sup>

Pacientes que não apresentarem progressão de doença com QTRT deverão iniciar após término da RT,<sup>39</sup> o tratamento de manutenção com durvalumabe por 12 meses, independentemente de perfil molecular ou nível de expressão de PD-L1.<sup>40</sup>

Tratamento de consolidação com QT após término da QTRT não deve ser recomendado de rotina.<sup>41</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 **NE ALTO/FR FORTE**.<sup>42,43</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) **NE MODERADO/FR FORTE**.

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 **NE ALTO/FR FORTE**.<sup>44</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 a RT no sistema público.<sup>45</sup> Assim, é aceitável realizar a QTRT precedida por 1 ou 2 ciclos de QT isolada **NE BAIXO/FR FORTE**, quando a QTRT concomitante de imediato não é factível.<sup>44</sup>

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

QTRT neoadjuvante seguida de cirurgia é o tratamento padrão neste cenário

NE MODERADO/FR FORTE<sup>35</sup>

No entanto, benefício da cirurgia é questionável em pacientes que apresentam envolvimento linfonodal mediastinal extenso comprovado, casos estes que devem ser tratados com QTRT definitiva NE MODERADO/FR FORTE.

Os esquemas de QT são os mesmos descritos anteriormente.

Deve-se considerar tratamento adjuvante com Osimertinibe como discutido acima para tumores com mutação ativadora do gene *EGFR* (del19 e L858R) NE BAIXO/FR FORTE.<sup>6</sup>

Nos casos em que o tumor não apresentar mutação acionável de *EGFR* ou rearranjo de *ALK*, considerar tratamento adjuvante com pembrolizumabe (independentemente da expressão de PD-L1) ou atezolizumab (se expressão de PD-L1  $\geq$  1%) como discutido acima NE BAIXO/FR FORTE.<sup>23</sup>

## 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. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al. ADAURA Investigators. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Oct 29;383(18):1711-1723.
7. 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.
8. 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.
9. Douillard J-Y, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzáles-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.

- 10.** 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.
- 11.** 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.
- 12.** 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.
- 13.** Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, et al. Randomized Phase III Study of Pemetrexed Plus Cisplatin Versus Vinorelbine Plus Cisplatin for Completely Resected Stage II to IIIA Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(19):2187-96.
- 14.** 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;26(31):5043–51.
- 15.** Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Oct 9;398(10308):1344–57.
- 16.** Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, et al. Abstract LBA3\_PR An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement. Primary end-point analysis of Lung ART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683. *Ann Oncol*. 2020;31:4\_suppl.
- 17.** 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.
- 18.** Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WEE, O'Brien MER, Spigel DR, Crinò L, et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer (Radiant): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2015 Dec 1;33(34):4007–14.
- 19.** 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.

- 20.** 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.
- 21.** Herbst RS, Tsuboi M, John T, Kato T, Majem M, Grohé C, et al. Overall survival analysis from the ADAURA trial of adjuvant osimertinib in patients with resected EGFR-mutated (EGFRm) stage IB–IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2023 Jun 10;41(17\_suppl):LBA3–LBA3.
- 22.** Solomon BJ, Ahn JS, Dziadziuszko R, Barlesi F, Nishio M, Lee DH, et al. LBA2 ALINA: Efficacy and safety of adjuvant alectinib versus chemotherapy in patients with early-stage ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. 2023 Oct;34:S1295–6.
- 23.** Felip E, Altorki N, Zhou C, Csősz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Oct 9;398(10308):1344–57.
- 24.** O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1o de outubro de 2022;23(10):1274–86.
- 25.** 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.
- 26.** 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.
- 27.** 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.
- 28.** 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.
- 29.** 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.

- 30.** Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 26 de maio de 2022;386(21):1973–85.
- 31.** Spicer J, Wang C, Tanaka F, Saylor GB, Chen KN, Liberman M, et al. Surgical outcomes from the phase 3 CheckMate 816 trial: Nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo alone as neoadjuvant treatment for patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2021 May 20;39(15\_suppl):8503–8503.
- 32.** Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Aug 10;389(6):491–503.
- 33.** Hui Z, Men Y, Hu C, Kang J, Sun X, Bi N, et al. Effect of Postoperative Radiotherapy for Patients With pIIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer After Complete Resection and Adjuvant Chemotherapy: The Phase 3 PORT-C Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021 Jun 24:e211910. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.1910.
- 34.** 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.
- 35.** 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.
- 36.** 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.
- 37.** 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.
- 38.** 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.
- 39.** 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.

- 40.** 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.
- 41.** 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.
- 42.** 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.
- 43.** 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.
- 44.** 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.
- 45.** 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>.

# TORNE-SE UM ASSOCIADO DA SBOC



## Confira abaixo alguns benefícios para associados da SBOC



### Biblioteca SBOC

Acesso gratuito e ilimitado aos melhores periódicos científicos, como The Lancet, JAMA, NEJM, Annals of Oncology, Nature, JCO e muitos outros



### Programas educacionais

virtuais, híbridos e presenciais exclusivos



### Agenda de eventos

Divulgação gratuita de eventos científicos em que o organizador for associado



### Benefícios em inscrições

Congresso SBOC, TEOC e outros



### Vida associativa

Networking, troca de experiências e parcerias coletivas em prol da sociedade



### SBOC Review

Análise comentada, em português, das principais novidades científicas oncológicas

## e muitos outros benefícios!



Acesse o site e associe-se

[www.s boc.org.br/associe-se](http://www.s boc.org.br/associe-se)



SOCIEDADE  
BRASILEIRA  
DE ONCOLOGIA  
CLÍNICA