



Protocolo de Atenção à Saúde

Tratamento do Câncer de Pulmão

Área(s): Oncologia Clínica

Portaria SES-DF Nº 422 de 23 de outubro de 2023, publicada no DODF Nº 199 de 24 de outubro de 2023.

1- Metodologia de Busca da Literatura

1.1 Bases de dados consultadas

Realizada busca na base eletrônica Medline, acessada via PubMed, em 01/05/2022.

1.2 Palavra(s) chaves(s)

Câncer de pulmão, *lung cancer*, *Metastatic lung cancer*, *Overall survival*; *progression-free survival*.

1.3 Período referenciado e quantidade de artigos relevantes

Foram considerados 60 artigos relevantes entre os anos 1990-2022.

2- Introdução

O câncer de pulmão em 90% dos casos diagnosticados está associado ao tabagismo, altamente letal, a sobrevida média cumulativa total em cinco anos varia entre 13% e 21% em países desenvolvidos e entre 7% e 10% nos países em desenvolvimento. No Brasil, estimam-se para cada ano do triênio 2020/2022, 30.200 novos casos de câncer de pulmão, traqueia e brônquio (17.760 em homens e 12.440 em mulheres)³.

O tabagismo é responsável por, aproximadamente, sete milhões de mortes anuais no mundo, incluindo o câncer¹. A incidência de casos novos de câncer de pulmão é o mais incidente no mundo (2,1 milhões)².

As mais altas taxas de incidência são observadas na Europa e na Ásia Oriental².

O câncer de pulmão é classificado em dois grupos: os carcinomas de células pequenas (*oat-cell carcinomas*) e os carcinomas de células não pequenas (*non oat-cell*

carcinomas). Dentro do segundo grupo, estão incluídos o adenocarcinoma, o carcinoma de células escamosas e o carcinoma de grandes células. É um dos tipos de câncer mais agressivos, possuindo uma razão M/I (mortalidade/incidência) de, aproximadamente, 0,87. A sobrevida em cinco anos é baixa na maioria das populações do mundo, em média de 10% a 15%. Isso porque, em geral, esse tipo de câncer é detectado em estágios avançados, uma vez que não são observados sintomas em seus estágios iniciais⁴.

3- Justificativa

Este protocolo visa orientar os profissionais de saúde quanto às condutas a serem adotadas na assistência às pessoas com câncer de pulmão, considerando o diagnóstico, acompanhamento pela equipe multiprofissional, modalidades e esquemas de tratamento, fármacos utilizados e orientações gerais. O objetivo desse protocolo da SES-DF é normatizar conduta dos profissionais de saúde envolvidos na assistência dos pacientes oncológicos.

4- Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)

C34 – Neoplasia maligna de pulmões.

5- Diagnóstico Clínico ou Situacional

É feito na investigação de sintomas respiratórios constitucionais, ou por achado radiológico atípico em exame realizado com outro propósito. Mesmo para fumantes, não é recomendado o rastreamento para indivíduos assintomáticos⁶⁻⁸. (Para a tomografia de baixa dosagem é padronizado realizar o exame nos moldes da classificação LUNG RADS).

O diagnóstico definitivo é firmado pelo exame histopatológico ou citológico de espécime tumoral obtido por broncoscopia, mediastinoscopia, biópsia pleuropulmonar ou vídeo-assistida. A citologia de escarro não é recomendada rotineiramente, porém pode ser útil no diagnóstico de tumores de localização central, associada à biopsia transbrônquica a depender da avaliação do broncoscopista^{9,10}.

A experiência clínica acumulada com medicamentos antineoplásicos introduzidos na última década para tratamento dessa patologia demonstra que a segurança e eficácia guardam relação com o subtipo histopatológico e características moleculares, sendo importante diferenciar, minimamente, os subtipos escamosos e não escamosos do CPCNP (Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células), bem como, idealmente, identificar a presença de mutação do receptor para o fator de crescimento epitelial (EGFR), (quinase do linfoma anaplásico) ALK e (ligante de morte programada) PDL-1 nos casos de adenocarcinoma^{11,12}.

O estadiamento clínico é feito por meio de tomografia computadorizada de tórax e abdome superior, com contraste. A cintilografia óssea com Tecnécio-99m é indicada para doentes com câncer de pulmão de pequenas células e, nos demais casos, quando há queixa de dor óssea. A cintilografia óssea apresenta boa sensibilidade para o diagnóstico de metástases, mas elevada taxa de resultados falsos positivos por doenças degenerativas osteoarticulares ou trauma ósseo. Achados anormais à cintilografia devem ser confirmados por outros exames de imagem para se estabelecer o diagnóstico de metástase óssea. A radiológica do cérebro não é indicada rotineiramente como parte do estadiamento clínico do câncer de pulmão, devendo ser empregada para doentes com câncer de pulmão de pequenas células e, nos demais casos, quando houver suspeita clínica de metástase no sistema nervoso central¹³.

A indicação de PET-CT (Tomografia por Emissão de Pósitrons) deve ser feita para o estadiamento clínico do câncer de pulmão de células não pequenas potencialmente ressecável. Esse exame apresenta maior sensibilidade para o diagnóstico de acometimento linfonodal mediastinal e hilar se comparado à Tomografia Computadorizada, permitindo maior acurácia no diagnóstico da doença localizada (estágio I)^{14,15}. Em áreas endêmicas para tuberculose, onde há linfonodos mediastinais aumentados à tomografia (16 mm ou maior), faz-se necessária a abordagem cirúrgica complementar, por mediastinoscopia cervical ou toracoscopia, para minimizar a indicação de toracotomias desnecessárias^{16,17}.

Nos estádios clínicos I e II⁶¹, a possibilidade de metástase cerebral varia de acordo com a histologia, sendo 2% para o carcinoma epidermoide e 8% para o adenocarcinoma¹⁸. Pacientes em estádio I A⁶¹ não demandam avaliação com ressonância magnética de crânio, conforme série que demonstrou ausência de metástases cerebrais nesse grupo¹⁹. A incidência de metástase em suprarrenal em portadores de câncer de pulmão candidatos à cirurgia é inferior a 10% quando o tamanho da lesão é ≤ 2 cm, mas a positividade aumenta para 60% quando o nódulo é > 2 e < 4 cm. Portanto, indivíduos com lesões > 2 cm devem prosseguir com biópsia por agulha fina guiada por tomografia ou ultrassonografia. Pequenos nódulos pulmonares, além do tumor primário, são encontrados em 10 a 20% de pacientes potencialmente operáveis, sendo benignos 60 a 80% desses nódulos. A investigação de nódulos múltiplos é necessária tanto para avaliar segundo primário como para caracterizar metástase.

O exame por PET-TC identificou corretamente estádio superior, evitando cirurgia desnecessária em 14% dos casos versus 7% com imagem convencional ($p = 0,046$) e erroneamente subestadiou 15% dos casos versus 30% com imagem convencional ($p = 0,00003$)^{20,21}.

De forma rotineira deve ser solicitado: hemograma com plaquetas, desidrogenase láctica, fosfatase alcalina, enzimas hepáticas, bilirrubinas totais e frações, creatinina e cálcio

sérico, ressonância nuclear magnética de cérebro (nos adenocarcinomas em estádios IB a III)⁶¹ e PET-TC nos estádios IB-III. Em pacientes com adenopatia mediastinal ou linfonodomegalia em tumores centrais, tumores em lobo médio, suspeitas por tomografia computadorizada de tórax ou PET-TC, há necessidade de obter comprovação histológica de comprometimento linfonodal através de ultrassonografia endoscópica brônquica ou esofágica com biópsia e/ou mediastinoscopia.

ESTADIAMENTO

CÂNCER DE PULMÃO DE PEQUENAS CÉLULAS

Estadiamento (VALCSG - Grupo de Estudo de Câncer de Pulmão da Administração de Veteranos)

Doença limitada

Tumor confinado a um hemitórax e linfonodos regionais que podem ser envolvidos em um só campo de radioterapia. Linfonodos mediastinais contralaterais e linfonodos supraclaviculares ipsilaterais são geralmente classificados como doença limitada. Um terço dos casos apresenta-se com doença limitada, e a sobrevida mediana (SM) varia de 12 a 20 meses.

Doença extensa

Doença que não seja limitada. Inclui também derrame pleural maligno. Linfonodos hilares contralaterais e linfonodos supraclaviculares contralaterais são geralmente classificados como doença extensa. Dois terços dos casos apresentam-se com doença extensa, e a SM varia de 7 a 11 meses.

CÂNCER DE PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS

Estadiamento (AJCC, 8^a EDIÇÃO, 2017)⁶¹

Glossário

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, que envolve 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. **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 ipsilateral ou contralateral ou linfonodos supraclaviculares. **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. (c) O escore de Gleason é baseado em dois dos padrões encontrados ao exame microscópico da próstata:

Tabela I – Grupamento por Estadios⁶¹

Carcinoma oculto:	Tx	N0	M0
Estádio 0	Tis	N	M0
Estádio I A1	T1mi-T1a	N0	M0
Estádio I A2	T1b	N0	M0
Estádio I A3	T1c	N0	M0
Estádio I B	T2a	N0	M0
Estádio II A	T2b	N1	M0
Estádio II B	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estádio IIIA	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0-1	M0
Estádio IIIB	T1a-T2b	N3	M0
Estádio IIIC	T3-T4	N2	M0
	T3-T4	N3	M0
Estádio IV A	Qualquer T	Qualquer N	M1a-M1b
Estádio IV B	Qualquer T	Qualquer N	M1c

Fonte: AJCC, 8^a edição, 2017.

6- Critérios de Inclusão

- Presença de câncer de pulmão (diagnosticados por citologia ou histologia);
- Idade > 18 anos.

7- Critérios de Exclusão

Diagnóstico efetuado apenas por imagem ou suspeita clínica.

8- Conduta

O tratamento envolve as áreas de oncologia clínica, radioterapia, cirurgia torácica, pneumologia e radiologia intervencionista.

FLUXO DE ADMISSÃO:

Encaminhar os pacientes com suspeita de câncer de pulmão (nódulo maior que 8 mm) para o ambulatório da cirurgia torácica no HBDF ou Pneumologia do HRAN que avaliará a imagem suspeita e decidir por biópsia transbronquica, transtorácica pela radiologia intervencionista ou por pleuroscopia, ou ainda tomografia de controle. Nódulos menores de 8mm, podem ser acompanhados pela Atenção Secundária.

Doentes adultos com diagnóstico de neoplasia maligna de pulmão devem ser exclusivamente atendidos em hospitais habilitados como Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou em hospital com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu monitoramento clínico que seja habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS-DF. O movimento do doente de câncer de pulmão desde o diagnóstico até os cuidados paliativos deve ser monitorado e acompanhado concomitantemente pela APS - Atenção Primária à saúde, conforme estabelecido na Nota técnica (Nº SEI 12448106).

8.1 Conduta Preventiva

O controle do tabaco permanece como sendo a principal forma de redução da ocorrência desse tipo de neoplasia. O Programa Nacional de Controle do Tabagismo do Brasil é considerado modelo para o controle dos cânceres relacionados ao tabaco, como o de pulmão. O Programa visa à prevenção de doenças na população por meio de medidas que estimulam a adoção de comportamentos e estilo de vida saudáveis, contribuindo assim para a redução da incidência e mortalidade dos cânceres tabacorelacionados. A comprovação da eficácia do programa só poderá ser observada com maior ênfase nas próximas décadas. Entretanto, já é possível observar uma tendência à redução da incidência e da mortalidade por câncer relacionado ao tabaco, principalmente o de pulmão no Brasil³.

A decisão do uso do rastreamento do câncer de pulmão por meio da realização de exames de rotina, como estratégia de saúde pública, para a população geral, não possui protocolo específico pelo ministério da saúde (MS), o Instituto Nacional de Câncer e mantém a recomendação de que não se organizem programas de rastreamento para o câncer de

pulmão e que pessoas que demandam espontaneamente a realização de exames de rastreamento sejam informados por seus médicos sobre os riscos e provável ausência de benefícios associados a esta prática. A SES-DF segue a orientação do MS, oferecendo tratamento medicamentoso e cognitivo comportamental, que consiste em orientações e estratégias para inibir o desejo de fumar, conforme estabelecido pela Secretaria de Saúde de Estado do Distrito Federal - Gerência de Vigilância de Doenças Crônicas e Agravos Não Transmissíveis e Promoção da Saúde – Equipe Técnica de Controle do Tabagismo – SES-DF/ SVS/DIVEP/GVDANTPS, acesso pelo divep.sas@saude.df.gov.br:

8.2 Tratamento Não Farmacológico

CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS PEQUENAS

CIRURGIA

O tratamento cirúrgico não é recomendado para este tipo de neoplasia, pelo seu comportamento biológico de propensão precoce a originar metástases à distância. Quando este diagnóstico é firmado após uma ressecção cirúrgica pulmonar, o doente deve receber tratamento sistêmico complementar compatível com o estadiamento da doença. O papel da cirurgia não foi estudado prospectivamente nesta neoplasia, mas doentes operados com tumor localizado lograram melhor prognóstico, em séries históricas, quando comparados aos tratados por radioquimioterapia²²⁻²⁴.

RADIOTERAPIA

A irradiação torácica aumenta a sobrevida de doentes com câncer de pulmão de pequenas células. A irradiação craniana com finalidade profilática previne a recorrência da doença no sistema nervoso central, sendo indicada para doentes que obtiveram controle da doença torácica, e permite o controle temporário de sintomas de metástases no sistema nervoso central^{25,26}.

CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAR NÃO PEQUENAS

CIRURGIA

A cirurgia é a modalidade terapêutica com maior potencial curativo para os casos de carcinoma pulmonar de células não pequenas, nos doentes com doença localizada ao diagnóstico realizada por toracotomia ou toracoscopia vídeoassistida^{35,36}. No intra-operatório, o cirurgião optará, dependendo da extensão real do tumor e da necessidade de se preservar a função pulmonar, pela ressecção em cunha, segmentectomia, lobectomia ou mesmo pneumectomia com ressecção das cadeias linfáticas regionais³⁷. Enquanto nos ensaios clínicos com doentes em estágio I o prognóstico após lobectomia ou uma ressecção menor parece ser similar, dados acumulados da prática clínica sugerem que os resultados

oncológicos são inferiores com ressecções em cunha e segmentectomias^{38,39}. Em casos selecionados de metástase cerebral isolada, sincrônica ou metacrônica, a ressecção cirúrgica completa da lesão enseja prognóstico mais favorável que o tratamento paliativo exclusivo⁴⁰.

RADIOTERAPIA

A radioterapia tem indicação nos casos de CPCNP em qualquer estágio tumoral, com finalidade curativa ou paliativa e em uso associado ou combinado com a cirurgia ou a quimioterapia. A irradiação ablativa estereotática é uma modalidade de radioterapia que pode ser indicada para doentes no estádio I que não apresentem condições clínicas para tratamento cirúrgico⁴¹⁻⁴³. A irradiação craniana profilática não é indicada⁴⁶. Sintomas de progressão locorregional ou de acometimento metastático ósseo ou do sistema nervoso podem ser paliados com a radioterapia⁴⁷.

8.3 Tratamento Farmacológico

CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS PEQUENAS

A quimioterapia é indicada em associação à radioterapia para doentes com doença localizada e isoladamente para doentes com doença avançada ou metastática. A expectativa de sobrevida em cinco anos para doentes com doença limitada e extensa é de 10% e 5%, respectivamente²⁷, não existe benefício com quimioterapia de manutenção ou com intensificação de dose²⁸. O esquema terapêutico padrão envolve a associação de derivado da platina e etoposide. Outros esquemas que produzem resultados similares e toxicidade variável incluem: ciclofosfamida, doxorrubicina e vincristina (CAV); ciclofosfamida, doxorrubicina e etoposido; ciclofosfamida, etoposido e vincristina; cisplatina e topotecano; cisplatina e irinotecano; ifosfamida, cisplatina e etoposido; carboplatina e paclitaxel; carboplatina e gemcitabina²⁹⁻³². A neoplasia na maioria dos doentes responde inicialmente a quimioterapia, mas recidiva em geral no primeiro ano após o início do tratamento. O esquema de quimioterapia de 1^a linha pode ser repetido nos casos de “doença sensível”, especialmente quando a recidiva ocorre tarde, acima de seis meses. Pacientes com “doença refratária” ou “quimiorresistente” raramente logram benefício de quimioterapia paliativa de 2^a linha; quando indicada, podem ser usados esquemas baseados nos antineoplásicos não utilizadas no tratamento de 1^a linha, em monoterapia ou em associação, sendo maior a experiência clínica acumulada com uso do topotecano ou do esquema CAV^{33,34}.

Doença localizada

Cisplatina, 60 mg/m² EV (endovenoso), no D1 (primeiro dia de aplicação), e etoposídeo, 120 mg/m² EV, do D1 ao D3 (terceiro dia de aplicação), a cada 3 semanas, por 4 ciclos, com radioterapia concomitante hiperfracionada acelerada (1,5 Gy 2x/dia em 30 sessões num período de 3 semanas, dose total de 45 Gy), preferencialmente durante o primeiro ciclo de quimioterapia. Naqueles debilitados e idosos (> 70 anos) e em caso de disfunção renal, neuropatia ou contraindicação à hidratação, cisplatina pode ser substituída por carboplatina, AUC (Área sob a curva) 5 EV, no D1, e etoposídeo, 100 mg/m² EV, do D1 ao D3, a cada 3 semanas (a dose de etoposídeo deve ser ajustada conforme função renal). Pacientes que obtêm resposta parcial ou resposta completa devem realizar RT profilática de crânio após a QT.

Doença extensa

Primeira linha - cisplatina, 60 mg/m² EV, no D1, e etoposídeo, 120 mg/m² EV, do D1 ao D3, repetidos a cada 3 semanas, por 4 ciclos, ou carboplatina, AUC 5 EV, e irinotecano, 175 mg/m² EV, a cada 21 dias, por 4 ciclos, carboplatina, AUC 5 EV, e etoposídeo, 100 mg/m² EV, do D1 ao D3, a cada 3 semanas.

CÂNCER DE PULMÃO DE NÃO CÉLULAS PEQUENAS

QUIMIOTERAPIA

A recomendação de quimioterapia adjuvante fundamenta-se na metanálise LACE (*Lung adjuvant cisplatin evaluation*)⁴⁸ e em três estudos prospectivos e randomizados: IALT (*Adjuvant Lung Cancer Trial*), JBR.10 (*National Cancer Institute of the United States Intergroup*) e ANITA (*Adjuvant Navelbine International Trialist Association*)^{45,49 e 50}.

O estudo ANITA avaliou o papel da cisplatina e vinorelbina na adjuvância, houve ganho absoluto de sobrevida de 8,6% aos 5 anos, mantido após 7 anos (8,4%)⁴⁸.

Em relação à quimioterapia neoadjuvante, os estudos clínicos disponíveis foram realizados com número reduzido de pacientes, mas demonstraram aumento na sobrevida⁵¹. O papel da RT adjuvante em indivíduos completamente ressecados ainda é controverso⁵².

O uso do esquema extensamente empregado nos estudos do SWOG (*Southwest Oncology Group*), que incluem cisplatina e etoposídeo, é considerado uma opção-padrão concomitante a radioterapia⁵³.

A avaliação do nível de expressão de PDL-1 deve ser realizada por imuno-histoquímica, os anticorpos 22C3, SP28-8 e SP263 parecem ter correlação estreita, especialmente quando a expressão do marcador é avaliada somente em células, como recomendado para uso clínico no momento^{53,56 e 57}.

A caracterização molecular do carcinoma de pulmão metastático é considerada procedimento- padrão, especialmente no que se refere à análise dos genes EGFR, ROS1 e ALK. Ela deve ser sempre realizada em todos os tumores de histologia não escamosa em estádio IV. Em geral, considera-se que a prevalência das translocações de ROS1, RET e mutações em BRAF e HER-2 é inferior a 1-3%. Entretanto, a incidência de mutação do EGFR, ALK ou ROS1 em pacientes jovens com menos de 40 anos de idade com adenocarcinoma de pulmão chega a 77% em estudo prospectivo⁵⁸.

Estádio IA, IB e IIA

Não há indicação de quimioterapia adjuvante.

Estádios patológicos IIB a IIIB

Quimioterapia adjuvante por quatro ciclos, com cisplatina, 50 mg/m² EV, nos D1 e D8, a cada 4 semanas e vinorelbina, 25 mg/m² EV, semanalmente ou cisplatina, 75 mg/m² EV e pemetrexede, 500 mg/m² EV, a cada 3 semanas (esse esquema somente para histologia não escamosa)⁶³.

Radioterapia adjuvante após o término da quimioterapia em pacientes com margens positivas ou exíguas, múltiplos linfonodos mediastinais comprometidos, extravasamento capsular ou dissecção mediastinal linfonodal inadequada.

Estádios IIIA: T2bN2(volumoso)M0, T4(invasivo)N0-1M0; IIIB: T1a-T2bN3M0, T3-T4N2 (volumoso)M0; IIIC: T3-T4N3M0

Pacientes com bom índice de desempenho, jovens, indica-se quimioterapia concomitante com radioterapia. Esquema SWOG S9504: cisplatina, 50 mg/m² EV, nos D1, D8, D29 e D36 e etoposídeo, 50 mg/m² EV, do D1 ao D5 e do D29 ao D33 (concomitante à radioterapia). Para os pacientes que não apresentarem progressão de doença (PD) após o término da radioquimioterapia, recomenda-se tratamento de consolidação com anticorpo monoclonal kapa, IgG1 da imunoglobulina humana, EV, a cada 2 semanas, por 12 meses.

Estádio IV

- Pacientes EGFR e ALK negativos

Apesar do tratamento de primeira linha em pacientes com PDL-1 ≥ 50% indicado ser anticorpo monoclonal humanizado seletivo que bloqueia a interação entre a PD1 e os seus ligantes, PD- L1 e PD-L2, não temos ainda padronizado na SES-DF, então recomendamos os protocolos padronizados.

- Pacientes com mutação de EGFR

Apesar do tratamento de primeira linha nesse grupo de pacientes ser um inibidor de tirosina quinase isolado ou associado a anticorpo monoclonal, não temos ainda padronizados na SES- DF, então recomendamos os protocolos padronizados

8.3.1 Fármaco(s)

RELAÇÃO DE MEDICAMENTOS PADRONIZADOS NA SES/DF – REME*

CÓDIGO	DESCRIÇÃO DO ITEM
90944	CISPLATINA SOLUCAO INJETAVEL 50 MG FRASCOAMPOLA
90811	CARBOPLATINA INJETAVEL 450 MG FRASCO - AMPOLA
25337	PACLITAXEL SOLUÇÃO INJETAVEL 6 MG/ML FRASCO AMPOLA 50 ML
90784	DOCETAXEL SOLUCAO INJETAVEL 80 MG FRASCO-AMPOLA
90781	GEMCITABINA (CLORIDRATO) PO LIOFILIZADO P/ SOLUÇÃO INJETAVEL 1000 MG FRASCO-AMPOLA
90764	VINORELBINA (TARTARATO) SOLUCAO INJETAVEL 50 MG FRASCO-AMPOLA
90803	ETOPOSIDEO SOLUCAO INJETAVEL 100 MG FRASCOAMPOLA
21258	PEMETREXEDE DISSÓDICO PÓ LIOFILIZADO PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL 500MG FRASCO-AMPOLA

* Conferir lista completa no link: <http://www.saude.df.gov.br/reme-df/>.

PROTOCOLOS PADRONIZADOS

Primeira Linha

Quimioterapia paliativa por 4 a 6 ciclos:

- Cisplatina ou carboplatina + paclitaxel
- Carboplatina ou cisplatina + docetaxel
- Carboplatina ou cisplatina + gemcitabina
- Carboplatina ou cisplatina + etoposídeo
- Cisplatina ou carboplatina + pemetrexede⁶⁴

Segunda Linha

- Docetaxel 75 mg/m² a cada 3 semanas se boa performance/status

Outras opções como monoterapia: gemcitabina e paclitaxel, dependendo de qual o esquema usado em primeira linha.

Doentes com diagnóstico de câncer de pulmão devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de radioterapia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu acompanhamento. A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação.

8.3.2 Esquema de Administração

Carboplatina: pode ser administrado tanto como agente único ou em combinação com outros medicamentos antineoplásicos, deve ser utilizado apenas por via intravenosa e deve ser administrado por infusão IV por um período de no mínimo 15 minutos. A dose de carboplatina pode ser determinada através de:

- 1) Função Renal;
- 2) Área de superfície corporal: 360 a 400mg/m²; e
- 3) Fórmula de Calvert: Dose total (mg) = (AUC estabelecida) x (TFG + 25).

A carboplatina tem sido utilizada concomitantemente a outros fármacos antineoplásicos e a posologia varia de acordo com o protocolo adotado. Deve-se realizar os ajustes de dose necessários, de acordo com o esquema posológico utilizado e com os resultados da monitorização hematológica. Em combinação com outros agentes citotóxicos, a dose inicial de carboplatina recomendada é de 300 mg/m².

Paclitaxel: Terapia combinada, deverá ser administrado antes do composto de platina, quando este for dado em combinação com um composto de platina. Para pacientes não tratados anteriormente, a dose recomendada, com 3 semanas de intervalo entre os ciclos, é de 175 mg/m² de paclitaxel administrados intravenosamente por 3 horas, seguida por um composto de platina.

8.3.3 Tempo de Tratamento – Critérios de Interrupção

A quimioterapia deve ser suspensa, temporária ou definitivamente, na ocorrência:

- Toxicidade clínica graus 3 e 4, conforme os parâmetros propostos pelo *National Cancer Institute* (EUA), de uso internacional;
- Redução do performance status;
- Ausência de resposta após o 4º ciclo de quimioterapia;
- Após 6 ciclos de quimioterapia, nos doentes responsivos;
- A qualquer tempo, na evidência de progressão neoplásica;
- Falta de aderência ao tratamento;
- Manifestação voluntária do doente, após esclarecimento dos riscos envolvidos.

9- Benefícios Esperados

Benefícios clínicos, como qualidade de vida, aumento da sobrevida livre de doença e ou da sobrevida global.

10- Monitorização

A avaliação da resposta ao tratamento antineoplásico sistêmico deve ser feita pelos critérios RECIST (Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos), sempre que aplicáveis⁵⁹.

11- Acompanhamento Pós-tratamento

Doentes tratados com intenção curativa devem ser reavaliados quanto a complicações relacionadas aos procedimentos médicos em um prazo de 3-4 meses após o término do tratamento. No seguimento, recomenda-se a realização de consulta médica e exames de imagem de tórax a cada seis meses por 2 anos e, então, anualmente. Exames laboratoriais, marcadores tumorais, citologia de escarro, broncoscopia e PET-CT não devem ser indicados para fins de acompanhamento pós-tratamento⁵⁵. Doentes que são fumantes devem ser encorajados a abandonar hábito e ser encaminhados para tratamento antitabágico – comportamental e de apoio farmacoterápico.

12- Termo de Esclarecimento e Responsabilidade – TER

É obrigatório o esclarecimento e o consentimento do paciente ou de seu responsável legal em função dos reais benefícios potenciais, dos riscos e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo. Para ter acesso ao TER de cada medicamento: <https://www.saude.df.gov.br/medicamentos-oncologicos/>.

13- Regulação/Controle/Avaliação pelo Gestor

As ferramentas utilizadas pela ASCCAN – Assessoria de Política de Prevenção e controle do Câncer - para a avaliação desse protocolo consistem na avaliação da sobrevida mediana dos pacientes, bem como a tolerabilidade ao tratamento e avaliação da qualidade de vida. Procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia do câncer de pulmão:

QUIMIOTERAPIA PALIATIVA – ADULTO

- 03.04.02.021-4 - Quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado;
- 03.04.02.022-2 - Quimioterapia do carcinoma pulmonar indiferenciado de células pequenas avançado.

QUIMIOTERAPIA PRÉVIA (NEOADJUVANTE) - ADULTO

- 03.04.04.009-6 - Quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas (prévia);
- 03.04.04.010-0 - Quimioterapia do carcinoma pulmonar indiferenciado de células pequenas (prévia).

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE (PROFILÁTICA) – ADULTO

- 03.04.05.017-2 - Quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas (adjuvante);
- 03.04.05.018-0 - Quimioterapia de carcinoma pulmonar indiferenciado de células pequenas (adjuvante).

14- Referências Bibliográficas

- 1- American Câncer Society, 2019; Canadian Cancer Statistics, 2019.
- 2- FERLAY, J. et al. GLOBOCAN 2018 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide. Lyon, France: IARC, 2018.
- 3- BRASIL, INCA-Instituto Nacional do Câncer, 2020.
- 4- STEWART, B. W.; WILD, C. P. (Ed.). World Cancer Report: 2014. Lyon: IARC, 2014.
- 5- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. CID-10 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10. rev. São Paulo: Universidade de São Paulo, 1997b. v.2.
- 6- Aberle DR, Adams AM, Berg CD, BlackWC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. Engl J Med. 2011 Aug 4;365(5):395-409.
- 7- Bach PB. Inconsistencies in findings from the early lung cancer action project studies of lung cancer screening. Journal of the National Cancer Institute. 2011 Jul 6;103(13):1002-6.
- 8- Gopal M, Abdullah SE, Grady JJ, Goodwin JS. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review and meta-analysis of the baseline findings of randomized controlled trials. J Thorac Oncol. 2010 Aug;5(8):1233
- 9- Vansteenkiste J, Dooms C, De Leyn P. Early stage non-small-cell lung cancer: challenges in staging and adjuvant treatment: evidence-based staging. Ann Oncol. 2010 Oct;21 Suppl 7:vii189-95.
- 10- Darling GE, Dickie AJ, Malthaner RA, Kennedy EB, Tey R. Invasive mediastinal staging of non-small-cell lung cancer: a clinical practice guideline. Curr Oncol. 2011 Dec;18(6):e304-10.
- 11- Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society / european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol. 2011 Feb;6(2):244-85.
- 12- Paech DC, Weston AR, Pavlakis N, Gill A, Rajan N, Barraclough H, et al. A systematic review of the interobserver variability for histology in the differentiation between squamous and nonsquamous non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2011 Jan;6(1):55-63.
- 13- Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007 Sep;132(3 Suppl):178S-201S.
- 14- Lv YL, Yuan DM, Wang K, Miao XH, Qian Q, Wei SZ, et al. Diagnostic performance of integrated positron emission tomography/computed tomography for mediastinal lymph node staging in non-small cell lung cancer: a bivariate systematic review and meta-analysis. J Thorac Oncol. 2011 Aug;6(8):1350-8.

- 15- Wang J, Welch K, Wang L, Kong FM. Negative predictive value of positron emission tomography and computed tomography for stage T1-2N0 non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Clinical lung cancer*. 2012 Mar;13(2):81-9.
- 16- Lee JW, Kim BS, Lee DS, Chung JK, Lee MC, Kim S, et al. 18F-FDG PET/CT in mediastinal lymph node staging of non-small-cell lung cancer in a tuberculosis endemic country: consideration of lymph node calcification and distribution pattern to improve specificity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Nov;36(11):1794-802.
- 17- Al-Sarraf N, Aziz R, Doddakula K, Gately K, Wilson L, McGovern E, et al. Factors causing inaccurate staging of mediastinal nodal involvement in non-small cell lung cancer patients staged by positron emission tomography. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2007 Jun;6(3):350-3.
- 18- Am J Respir Crit Care Med 152:225, 1995; Thorax 49:14, 1994.
- 19- Alex A., Balekian M., Da Joshua M., Fisher B.A., Michael K., Gould M.Db. Brain Imaging for Staging of Patients With Clinical Stage IA Non-small Cell Lung Cancer in the National Lung Screening Trial: Adherence With Recommendations From the Choosing Wisely CampaignAm J Respir Crit Care Med 152:225, 1995; Thorax 49:14, 1994.
- 20- Barbara Fischer, Ph.D., Ulrik Lassen, Ph.D., Jann Mortensen, Dr.Med.Sci., Søren Larsen, Ph.D., Annika Loft, Ph.D., Anne Bertelsen, M.D., Jesper Ravn, M.D. Preoperative Staging of Lung Cancer with Combined PET-CT. n engl j med 361;1 nejm.org july 2, 200.
- 21- Pankaj Singh, Brian Camazine, Yashodeep Jadhav, Rahul Gupta, Phalguni Mukhopadhyay, Ahmed Khan. Endoscopic Ultrasound As a First Test for Diagnosis and Staging of Lung Cancer. Am J Respir Crit Care Med Vol 175. pp 345–354, 2007.
- 22- Koletsis EN, Prokakis C, Karanikolas M, Apostolakis E, Dougenis D. Current role of surgery in small cell lung carcinoma. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2009;4:30.
- 23- Schreiber D, Rineer J, Weedon J, Vongtama D, Wortham A, Kim A, et al. Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated? *Cancer*. 2010 Mar 1;116(5):1350-7.
- 24- Lim E, Belcher E, Yap YK, Nicholson AG, Goldstraw P. The role of surgery in the treatment of limited disease small cell lung cancer: time to reevaluate. *J Thorac Oncol*. 2008 Nov;3(11):1267-71.
- 25- Le Pechoux C, Dunant A, Senan S, Wolfson A, Quoix E, Faivre-Finn C, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *The lancet oncology*. 2009 May;10(5):467-74.
- 26- 26. Herrmann MK, Bloch E, Overbeck T, Koerber W, Wolff HA, Hille A, et al. Mediastinal radiotherapy after multidrug chemotherapy and prophylactic cranial irradiation in patients with SCLC--treatment results after long-term follow-up and literature overview. *Cancer Radiother*. 2011 Apr;15(2):81-8.
- 27- Pelayo Alvarez M, Gallego Rubio O, Bonfill Cosp X, Agra Varela Y. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2009(4):CD001990.

- 28- Rossi A, Garassino MC, Cinquini M, Sburlati P, Di Maio M, Farina G, et al. Maintenance or consolidation therapy in small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung cancer* (Amsterdam, Netherlands). 2010 Nov;70(2):119-28.
- 29- Amarasena IU, Walters JA, Wood-Baker R, Fong K. Platinum versus nonplatinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2008(4):CD006849.
- 30- Lee SM, James LE, Qian W, Spiro S, Eisen T, Gower NH, et al. Comparison of gemcitabine and carboplatin versus cisplatin and etoposide for patients with poorprognosis small cell lung cancer. *Thorax*. 2009 Jan;64(1):75-80.
- 31- de Jong WK, Groen HJ, Koolen MG, Biesma B, Willems LN, Kwa HB, et al. Phase III study of cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide compared with carboplatin and paclitaxel in patients with extensive disease small-cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2007 Nov;43(16):2345-50.
- 32- Lima JP, dos Santos LV, Sasse EC, Lima CS, Sasse AD. Camptothecins compared with etoposide in combination with platinum analog in extensive stage small cell lung cancer: systematic review with meta-analysis. *J Thorac Oncol*. 2011 Dec;5(12):1986-93.
- 33- Cheng S, Evans WK, Stys-Norman D, Shepherd FA. Chemotherapy for relapsed small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol*. 2007 Apr;2(4):348-54.
- 34- Riemsma R, Simons JP, Bashir Z, Gooch CL, Kleijnen J. Systematic Review of topotecan (Hycamtin) in relapsed small cell lung cancer. *BMC cancer*. 2010;10:436.
- 35- Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughey BC. Systematic review and metaanalysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of videoassisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009 May 20;27(15):2553-62.
- 36- Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, Swanson SJ, Maddaus MA. Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy. *Ann Thorac Surg*. 2008 Dec;86(6):2008-16; discussion 16- 8.
- 37- Hughes MJ, Chowdhry MF, Woolley SM, Walker WS. In patients undergoing lung resection for non-small cell lung cancer, is lymph node dissection or sampling superior? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011 Sep;13(3):311-5.
- 38- Whitson BA, Groth SS, Andrade RS, Maddaus MA, Habermann EB, D'Cunha J. Survival after lobectomy versus segmentectomy for stage I non-small cell lung cancer: a population-based analysis. *Ann Thorac Surg*. 2011 Dec;92(6):1943-50.
- 39- Fan J, Wang L, Jiang GN, Gao W. Sublobectomy versus lobectomy for stage I non-small-cell lung cancer, a meta-analysis of published studies. *Ann Surg Oncol*. 2012 Feb;19(2):661-8.
- 40- Modi A, Vohra HA, Weeden DF. Does surgery for primary non-small cell lung cancer and cerebral metastasis have any impact on survival? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009 Apr;8(4):467-73.

- 41- Lagerwaard FJ, Verstegen NE, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Paul MA, Smit EF, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy in patients with potentially operable stage I non-small cell lung cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2012 May 1;83(1):348-53.
- 42- Zhang J, Yang F, Li B, Li H, Liu J, Huang W, et al. Which is the optimal biologically effective dose of stereotactic body radiotherapy for Stage I non-small-cell lung cancer? A meta-analysis. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2011 Nov 15;81(4):e305-16.
- 43- Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G, Haasbeek C, Senan S. Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Mar 1;82(3):1149-56.
- 44- Jean-Pierre Pignon, Hélène Tribodet, Giorgio V. Scagliotti, Jean-Yves Douillard, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group, Journal of Clinical Oncology 2008 26:21, 3552-3559.
- 45- Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, Bergman B, Chabowski M. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. J Clin Oncol. 2010 Jan 1;28(1):35-42.
- 46- Gore EM, Bae K, Wong SJ, Sun A, Bonner JA, Schild SE, et al. Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: primary analysis of radiation therapy oncology group study RTOG 0214. J Clin Oncol. 2011 Jan 20;29(3):272-8.
- 47- Cardona AF, Reveiz L, Ospina EG, Ospina V, Yepes A. Palliative endobronchial brachytherapy for non-small cell lung cancer. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2008(2):CD004284.
- 48- Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F. 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.
- 49- Carmela Pepe, Baktiar Hasan, Timothy L. Winton, Lesley Seymour. Adjuvant Vinorelbine and Cisplatin in Elderly Patients: National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR.10. Journal of Clinical Oncology 2007 25:12, 1553-1561.
- 50- Früh M, Rolland E, Pignon JP, Seymour L. Pooled analysis of the effect of age on adjuvant cisplatin-based chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2008 Jul 20;26(21):3573-81. doi: 10.1200/JCO.2008.16.2727.
- 51- Carmela Pepe, Baktiar Hasan, Timothy L. Winton, Lesley Seymour. Adjuvant Vinorelbine and Cisplatin in Elderly Patients: National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR.10. Journal of Clinical Oncology 2007 25:12, 1553-1561.
- 52- Tammemagi M, Ritchie AJ, Atkar-Khattra S, Dougherty B, Effects of Postoperative Mediastinal Radiation on Completely Resected Stage II and Stage III Epidermoid Cancer of the Lung. N Engl J Med. 1986 Nov 27;315(22):1377-81.
- 53- Gandara DR, Chansky K, Albain KS, Leigh BR, Gaspar LE. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer:

phase II Southwest Oncology Group Study S9504. J Clin Oncol. 2003 May 15;21(10):2004-10.

54- BRASIL, Ministério da Saúde. Cuidados paliativos oncológicos: controle de sintomas. Rio de Janeiro: INCA, 2001. 130p.

55- Rubins J, Unger M, Colice GL. Follow-up and surveillance of the lung cancer patient following curative intent therapy: ACCP evidence-based clinical practice guideline (2nd edition). Chest. 2007 Sep;132(3 Suppl):355S-67S.

56- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017 Nov 16;377(20):1919-1929.

57- F.R. Hirsch, M. Tsao,Y. Yatabe. PL 03.03 Blueprint 2: PD-L1 Immunohistochemistry Comparability Study in Real-Life, Clinical Samples. November 2017Volume 12, Issue 11, Supplement 2, Page S1606

58- Patrick Ott, Enriqueta Felip, Sandrine. Pembrolizumab in Patients with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: Updated Survival Results from KEYNOTE-028. J Thorac Oncol 12:S258, 2017.

59- Trott A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. Semin Radiat Oncol. 2003 Jul;13(3):176-81.

60- Terapy versus treatment at disease progression in NSCLC. Expert Rev Anticancer Ther. 2010 Apr;10(4):549-57.

61- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009 Jan;45(2):228-47.

62- Grupo AJCC, 8^a EDIÇÃO, 2017 - <https://www.uicc.org/>

63- Hirotugu Kenmotsu, MD, 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 38:2187, 2020.

64- Giorgio Vittorio Scagliotti, Purvish Parikh, Joachim von Pawel, Bonne Biesma, Johan Vansteenkiste, Christian Manegold, Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. Oncol 26:3543, 2008