

BMJ Best Practice

Câncer pulmonar de células não pequenas

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Jun 26, 2018

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	5
Classificação	6
Prevenção	8
Prevenção primária	8
Rastreamento	8
Prevenção secundária	8
Diagnóstico	9
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	14
Anamnese e exame físico	15
Exames diagnóstico	17
Diagnóstico diferencial	24
Critérios de diagnóstico	41
Tratamento	43
Abordagem passo a passo do tratamento	43
Visão geral do tratamento	50
Opções de tratamento	53
Novidades	85
Acompanhamento	87
Recomendações	87
Complicações	87
Prognóstico	88
Diretrizes	89
Diretrizes de diagnóstico	89
Diretrizes de tratamento	90
Recursos online	92
Nível de evidência	93
Referências	94
Aviso legal	109

Resumo

- ◇ Mais comum em idosos fumantes e ex-fumantes. Tumores pequenos no pulmão são frequentemente assintomáticos; então, a maioria dos pacientes apresenta a doença local avançada ou metastática no momento do diagnóstico.
- ◇ Os sintomas manifestos mais comuns são tosse, dor torácica, hemoptise, dispneia e perda de peso.
- ◇ Uma massa pulmonar suspeita pode ser submetida à biópsia durante a broncoscopia ou guiada por tomografia computadorizada (TC). Estudos de estadiamento (isto é, TC, tomografia por emissão de pósitrons [PET] e amostra mediastínica) são necessários para determinar a extensão local ou regional da doença e avaliar a presença de metástases.
- ◇ O tratamento depende do estágio da doença, do subtipo histológico, do genótipo molecular e das comorbidades do paciente. As modalidades mais comuns são cirurgia, radioterapia e quimioterapia, porém terapia molecular direcionada é importante para genótipos específicos e a imunoterapia está se tornando cada vez mais importante.

Definição

O câncer pulmonar abrange um grupo de tumores epiteliais malignos que se originam nas células que revestem o trato respiratório inferior. O câncer pulmonar é dividido em 2 categorias: câncer pulmonar de células não pequenas (CPCNP) e câncer pulmonar de células pequenas. O CPCNP é responsável por mais de 80% de todos os cânceres pulmonares.[1] Há 3 tipos principais de CPCNP (adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma de células grandes) e estes são agrupados em subtipos.

Epidemiologia

Mundialmente, o câncer pulmonar é o câncer não cutâneo mais comum e vem aumentando a uma taxa de 0.5% ao ano. Globalmente, o câncer pulmonar foi responsável por 1.8 milhão de óbitos em 2012 e permanece como causa mais comum de câncer em todo o mundo, com 17.6% do total mundial.[8] [9] O câncer pulmonar é o terceiro tipo de câncer mais comum na Europa, com o câncer pulmonar de células não pequenas (CPCNP) sendo responsável por 80% de todos os casos de câncer pulmonar.[9] [10] O câncer pulmonar é responsável por cerca de 14% de todos os cânceres em homens e 11% de todos os cânceres em mulheres. A taxa de câncer pulmonar padronizada por idade em homens e mulheres é de 56 e 38, respectivamente, em uma população de 100,000.[11]

Os números de incidência e mortalidade variam muito, mas parecem estar correlacionados ao tabagismo. Em 2000, estima-se que o tabagismo ao redor do mundo tenha causado 85% dos casos de câncer pulmonar em homens e 47% dos casos em mulheres, com as taxas mais altas na Europa e América do Norte.[12] Nos EUA, as taxas de câncer pulmonar cresceram drasticamente em meados do século XX, poucas décadas após o rápido aumento do tabagismo. A recente queda na taxa de incidência do câncer pulmonar pode estar relacionada à redução no tabagismo nas décadas mais recentes.[13] A incidência de câncer pulmonar em homens começou a diminuir na década de 1980. A incidência de câncer pulmonar em mulheres começou a diminuir mais de 10 anos depois, no final da década de 1990. O declínio na incidência de câncer pulmonar, padronizada por idade, diminuiu a taxa global de mortalidade. Entre 2007 e 2011, o declínio percentual anual da taxa de mortalidade ajustada à idade, em homens e mulheres nos EUA foi de 2.9% e 1.9%, respectivamente.[14] Atualmente, quase metade dos casos é observada em países em desenvolvimento, onde as taxas de mortalidade também são ligeiramente superiores.[12] Nos EUA, em 2015, 15.1% da população tinham o hábito de fumar, indicando que o câncer pulmonar continuará a ser um problema importante de saúde pública.[15]

O câncer pulmonar também é a causa principal de mortalidade por câncer nos EUA. Nos EUA, estima-se, para o ano de 2018, que 234,030 novos casos de câncer pulmonar serão diagnosticados, 154,050 pessoas morrerão de câncer pulmonar, e o câncer pulmonar será responsável por 25.3% de todos os óbitos por câncer.[16] Em 2011, o número de óbitos decorrentes de câncer pulmonar foi maior que os decorrentes de câncer de próstata, câncer colorretal e câncer de pâncreas combinados.[1] [14]

Segundo o registro Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) do National Cancer Institute dos EUA, as taxas de incidência de câncer pulmonar são mais altas entre negros e brancos não hispânicos, e mais baixas entre índios norte-americanos, hispânicos e asiáticos e nativos das ilhas do Pacífico.[1]

Etiologia

O US Surgeon General declarou em 1964 que o tabagismo provoca câncer de pulmão nos homens e que o risco aumenta com a quantidade de cigarros fumados e o tempo de tabagismo.[3] Vários estudos do tipo caso-controle foram citados para dar suporte a essa afirmação.[17] [18] [19] A exposição ao tabaco continua a ser a causa mais importante de câncer pulmonar e na Europa e nos EUA até 90% dos casos de câncer pulmonar são atribuíveis diretamente ao tabagismo.[20] A fumaça do tabaco contém diversos carcinógenos, inclusive hidrocarbonetos aromáticos polinucleares, aminas aromáticas, N-nitrosaminas e outros compostos orgânicos e inorgânicos.[21] Entretanto, por ser um tumor tão comum, é alto o número absoluto de pacientes que desenvolvem câncer pulmonar sem nunca terem fumado.

O câncer pulmonar também já foi relacionado ao gás radônio, um produto radioativo do decaimento do urânio. O radônio pode se infiltrar nas residências, a partir do solo abaixo delas. O radônio em si não é perigoso; no entanto, as progênes do seu decaimento emitem partículas alfa que podem danificar o ácido desoxirribonucleico (DNA), causando a indução do câncer pulmonar.[21] Menos comumente, fatores ocupacionais, especialmente exposição a asbesto, desempenham um papel significativo na etiologia, e recentemente a poluição do ar mostrou representar algum risco.[22]

Fisiopatologia

Os 3 maiores tipos de câncer pulmonar de células não pequenas (CPCNP) são carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma e carcinoma de células grandes. Aproximadamente 45% dos CPCNPs são adenocarcinomas que tendem a se localizar mais periféricamente nos pulmões.[23] A frequência relativa do adenocarcinoma está aumentando e ele é atualmente a histologia mais comum.[24] Aproximadamente 25% a 30% dos cânceres pulmonares são carcinomas de células escamosas que tendem a afetar as vias aéreas centrais. Em comparação com os adenocarcinomas, acredita-se que os carcinomas de células escamosas desenvolvam metástases mais tardiamente na evolução da doença. Os carcinomas de células grandes, responsáveis por cerca de 10% dos cânceres pulmonares, são tumores indiferenciados sem características histológicas típicas de carcinoma de células escamosas ou de adenocarcinoma e tendem a surgir centralmente.[23] Um subconjunto raro de CPCNP pouco diferenciado é o carcinoma sarcomatoide.[25] Em certos casos de CPCNP, não é possível classificar detalhadamente o tumor.

A nova classificação do adenocarcinoma esclarece a terminologia para lesões pré-malignas e invasivas precoces.[2] A hiperplasia adenomatosa atípica (HAA) é uma lesão pré-maligna que geralmente tem menos de 5 mm de diâmetro e pode aparecer como nódulo em padrão de vidro fosco puro na tomografia computadorizada (TC) ou pode não estar aparente na TC. A hiperplasia adenomatosa atípica é um achado relativamente comum e incidental, presente no tecido pulmonar adjacente para adenocarcinomas removidos em até 23% dos casos. Algumas lesões da HAA podem evoluir (em geral lentamente) para adenocarcinoma in situ (ACIS) e o ACIS pode progredir e se tornar um adenocarcinoma invasivo. O ACIS é uma lesão pré-invasiva que pode medir até 30 mm de diâmetro e aparece tipicamente como pGGN na TC. O primeiro estágio do ACIS para se tornar adenocarcinoma invasivo é denominado adenocarcinoma minimamente invasivo (MIA). MIA é definido como uma lesão de ACIS dentro do qual há uma área de adenocarcinoma invasivo que mede 5 mm de diâmetro ou menos. MIA pode estar correlacionado com aspecto de opacidade em vidro fosco na TC dentro do qual há uma área sólida medindo menos de 5 mm.

O carcinoma bronquíolo-alveolar (CBA) é um termo obsoleto que corresponde aproximadamente ao adenocarcinoma com padrão lepidico e é caracterizado pelo crescimento de células tumorais ao longo da superfície das paredes alveolares, chamado de padrão lepidico. O correlato na TC é um nódulo subsólido

ou condensação. Quando se apresentam como nódulos subsólidos na TC, o ACIS e o MIA têm um prognóstico excelente com poucas mortes devidas a câncer pulmonar no acompanhamento em longo prazo.[26] [27] [28] As lesões que mostram invasão tecidual e também um componente de disseminação lepidica não devem ser chamadas de CBA e sim consideradas adenocarcinomas (com um componente lepidico). Podem ocorrer lesões multifocais que revelam um padrão de crescimento lepidico. Alguns desses pacientes apresentarão múltiplos ACIS síncronos e, em geral, pelo menos um adenocarcinoma associado.[29] Alguns casos revelam adenocarcinoma mucinoso (anteriormente conhecido como CBA mucinoso) e podem mimetizar a condensação pneumônica em vez de se apresentar como um nódulo pulmonar solitário típico ou subsólido.[2] [29]

Classificação

Classificação da International Association for the Study of Lung Cancer/European Respiratory Society e American Thoracic Society.[2]

A classificação desenvolvida pela International Association for the Study of Lung Cancer/European Respiratory Society e American Thoracic Society.[2] (IASLC/ATS/ERS) substituiu a classificação histológica de tumores pulmonares e pleurais da Organização Mundial da Saúde/International Association for the Study of Lung Cancer de 1999.[3] Pela primeira vez, a classificação diferencia a classificação de grandes amostras removidas por cirurgia e a de pequenas biópsias diagnósticas. A classificação de pequenas biópsias pode ser encontrada na tabela 2 da publicação da IASLC/ERS/ATS. [\[Journal of Thoracic Oncology: IASLC/ATS/ERSI multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma\]](#)

A classificação histológica de tumores pulmonares e pleurais da Organização Mundial da Saúde/International Association for the Study of Lung Cancer de 1999[3] relacionada apenas a grandes amostras removidas por cirurgia e a classificação de adenocarcinomas foram substituídas pela classificação da IASLC/ERS/ATS, encontrada na tabela 1 da publicação. [\[Journal of Thoracic Oncology: IASLC/ATS/ERSI multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma\]](#)

Os elementos não relacionados a adenocarcinomas da classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 1999 para tumores de câncer pulmonar de células não pequenas continuam válidos e são os seguintes:

1.3.1. Carcinoma de células escamosas

- 1.3.1.1. Papilar
- 1.3.1.2. Células claras
- 1.3.1.3. Células pequenas
- 1.3.1.4. Basaloide

1.3.4. Carcinoma de células grandes

- 1.3.4.1. Carcinoma neuroendócrino de células grandes
 - 1.3.4.1.1. Carcinoma neuroendócrino de células grandes combinado
- 1.3.4.2. Carcinoma basaloide
- 1.3.4.3. Carcinoma tipo linfoepitelioma

- Carcinoma de células claras
- Carcinoma de células grandes com fenótipo rabdoide

1.3.5. Carcinoma adenoescamoso

1.3.6. Carcinomas com elementos pleomórficos, sarcomatoides ou sarcomatosos

- 1.3.6.1. Carcinomas com células fusiformes e/ou gigantes
 - 1.3.6.1.1. Carcinoma pleomórfico
 - 1.3.6.1.2. Carcinoma de células fusiformes
 - 1.3.6.1.3. Carcinoma de células gigantes
- 1.3.6.2. Carcinossarcoma
- 1.3.6.3. Blastoma pulmonar
- 1.3.6.4. Outros

Câncer pulmonar de células pequenas

- 1.3.2. Carcinoma de células pequenas
 - 1.3.2.1. Carcinoma de células pequenas combinado

Prevenção primária

Deve-se perguntar ao paciente sobre sua atual condição em relação ao tabagismo todas as vezes que ele procurar atendimento médico. Os fumantes devem ser informados sobre os riscos do tabagismo para a saúde e aconselhados a parar de fumar. Há diversas opções (não farmacológicas e farmacológicas) disponíveis para auxiliar os pacientes no abandono do hábito de fumar.[13]

Rastreamento

Recomenda-se a triagem populacional em certos indivíduos de alto risco nos EUA e Canadá. O National Lung Screening Trial (NLST), patrocinado pelo National Cancer Institute, que atribuiu aleatoriamente mais de 53.000 fumantes ou ex-fumantes a 3 rastreamentos anuais com radiografia torácica ou TC espiral de baixa dose, exibiu uma redução de 20% na mortalidade por câncer pulmonar.[93] Uma série de entidades profissionais nos Estados Unidos têm recomendado o rastreamento de câncer, mas as recomendações definitivas vieram após uma análise feita pela US Preventive Services Task Force (USPSTF). Este grupo revisou as evidências para rastreamento por TC e recomendou ampliar a faixa etária adotada pelo NLST, de modo que o rastreamento é oferecido para pacientes com 55-80 anos de idade com uma história de 30 maços de cigarro/ano, no mínimo, e que atualmente são fumantes ou que pararam nos últimos 15 anos.[94] [95] [96]Esses critérios foram acordados pelos financiadores de cuidados de saúde nos EUA e Canadá.

Prevenção secundária

O abandono do hábito de fumar deve ser incentivado, mesmo para os pacientes com câncer pulmonar estabelecido. Há evidências de benefício na sobrevida em todos os grupos de pacientes com câncer pulmonar que abandonaram o tabagismo, e (especialmente quando a sobrevida em longo prazo é o objetivo do tratamento, como na ressecção cirúrgica) isso deve ser considerado um elemento essencial do manejo.[183]

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 65 anos relata uma história de 2 meses de tosse seca persistente e perda de peso não intencional de 4.5 kg. O paciente nega febre, dispneia, faringite, rinorreia, dor torácica ou hemoptise. A história médica é significativa para doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e hipertensão. A história familiar nada acrescenta. Ele fumou 1 maço de cigarros por dia durante 40 anos, mas parou de fumar há 5 anos. No exame físico, não foi detectada adenopatia palpável e os murmúrios vesiculares estavam globalmente reduzidos, sem sibilos focais nem estertores.

Outras apresentações

O câncer pulmonar pode não manifestar sintomas. Isso possivelmente ocorre por causa da grande reserva funcional dos pulmões e da ausência de fibras de dor no parênquima pulmonar. Consequentemente, o câncer pulmonar pode apresentar-se como uma massa incidental na radiografia torácica ou na tomografia computadorizada (TC). Por fim, os pacientes apresentam sintomas decorrentes do crescimento localizado do tumor dentro do pulmão, incluindo tosse, dispneia, dor torácica e/ou hemoptise.[4] [5] A tosse é o sintoma mais comum, seguida por dispneia. A hemoptise geralmente consiste em hemoptise, estrias de sangue no escarro ou pequenos coágulos. É um sintoma relativamente incomum (comparado à tosse e à dispneia), mas mais específico de câncer pulmonar. A hemoptise maciça é rara. A invasão da pleura ou da parede torácica pode causar dor torácica. A obstrução das principais vias aéreas pode causar dispneia, sibilância ou pneumonia pós-obstrutiva. Uma pneumonia que não é eliminada rapidamente com antibióticos é motivo de preocupação quanto a câncer pulmonar, especialmente em pacientes com história de tabagismo.

Com frequência, o câncer pulmonar se dissemina para os linfonodos mediastinais. Sintomas de adenopatia mediastinal são relativamente raros. Contudo, uma adenopatia volumosa pode causar rouquidão (pinçamento do nervo laríngeo recorrente), paralisia do diafragma (pinçamento do nervo frênico), dificuldade de deglutição (pinçamento do esôfago) ou síndrome da veia cava superior, geralmente caracterizada por edema facial e dos membros superiores, ortopneia, tosse e distensão venosa do pescoço e da parede torácica.[6]

O câncer pulmonar também pode se apresentar na forma de tumor do sulco pulmonar superior (às vezes chamado de tumor de Pancoast), sendo dor nos ombros a manifestação inicial mais comum.[7] Esses tumores também podem comprimir e invadir o plexo braquial (causando fraqueza e/ou atrofia dos músculos intrínsecos da mão, parestesias e/ou dor em uma distribuição C8/T1) ou a cadeia simpática (causando síndrome de Horner, caracterizada por ptose, miose e anidrose ipsilateral). Outras apresentações incluem baqueteamento digital, osteoartropatia hipertrófica, hipercalcemia de malignidade e sintomas ou sinais de metástases em outros órgãos, como ossos e o cérebro.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Tosse persistente com ou sem hemoptise e perda de peso em um fumante com mais de 50 anos são características importantes que devem ser motivo de alerta para os médicos quanto à possibilidade de

câncer pulmonar. Entretanto, o câncer pulmonar pode se apresentar sem sintomas, como uma massa incidental na radiografia torácica ou tomografia computadorizada (TC).

História

Os sintomas de um tumor primário incluem tosse, hemoptise, dor torácica, dor nos ombros e/ou dispneia. Alguns pacientes podem apresentar rouquidão derivada da paralisia do nervo laríngeo recorrente. Os pacientes também podem apresentar sintomas inespecíficos, como perda de peso ou fadiga.[39]

História de tabagismo, estado nutricional e capacidade funcional (uma avaliação objetiva da capacidade do paciente para realizar atividades da vida diária) devem ser particularmente abordados.

A maioria dos pacientes desenvolve metástase à distância durante a evolução de suas doenças. Os sítios mais comuns de metástase à distância são pulmões, fígado, cérebro, ossos e glândulas adrenais. Os sintomas dependem dos sítios e da extensão do comprometimento. Podem ocorrer dor ou fraturas como consequência da metástase óssea. O câncer pulmonar é a causa mais comum de metástase cerebral.[40] Sintomas comuns incluem confusão mental, alteração de personalidade, convulsões, fraqueza, déficits neurológicos focais, náuseas e vômitos, e cefaleia.

Exame físico

A aparência geral do paciente é importante. Ele pode estar debilitado e com dispneia e apresentar evidências de recente perda de peso. O pescoço e a fossa supraclavicular devem ser cuidadosamente examinados à procura de linfadenopatia (a ultrassonografia da região cervical pode ser usada se estiver disponível). Baqueteamento digital e osteoartropatia hipertrófica podem estar presentes.

Embora o exame pulmonar esteja frequentemente normal em pacientes com câncer pulmonar inicial, muitos apresentam um ou mais achados durante a auscultação. Os seguintes sintomas são comuns: sibilância decorrente de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou obstrução brônquica subjacente; estertores devido a pneumonia pós-obstrutiva ou atelectasia; e murmúrios vesiculares reduzidos em decorrência de obstrução brônquica, derrame pleural e/ou DPOC. Os derrames pleurais podem ser avaliados por meio de percussão dos campos pulmonares, demonstrando uma macicez característica.

Edema facial e dos membros superiores, veias jugulares distendidas e vasos colaterais dilatados no tórax ou na parede abdominal podem indicar compressão da veia cava superior.

Os tumores de sulco superior podem invadir o plexo braquial causando fraqueza e/ou atrofia dos músculos intrínsecos da mão, parestesias e/ou dor em uma distribuição C8/T1. Além disso, esses tumores podem afetar a cadeia simpática, causando síndrome de Horner (ptose, miose e anidrose ipsilateral).

Investigações

A abordagem inicial às investigações depende dos achados da história clínica e do exame físico e é, em geral, planejada com base nos achados da TC basal da região cervical inferior, do tórax e do abdome superior, com administração de contraste intravenoso. O ideal é que uma equipe multidisciplinar diagnóstica forneça uma opinião sobre a melhor abordagem, com o objetivo geral de escolher a melhor sequência de investigações para fornecer as melhores informações de diagnóstico, estadiamento e elegibilidade com o menor risco. A equipe multidisciplinar diagnóstica deve englobar no mínimo um pneumologista, um radiologista diagnóstico e um coordenador. A equipe multidisciplinar mais ampla, com

a adição de um cirurgião torácico, um rádio-oncologista, oncologistas clínicos e patologistas pulmonares, pode opinar em casos mais complexos.

Exames por imagem

Várias modalidades de exames de imagem são usadas para estadiar o câncer pulmonar, mas nem todos os exames precisam ser realizados em todos os pacientes.

- Uma radiografia torácica posteroanterior (PA) padrão é uma etapa inicial simples e de baixo custo para avaliar tosse, dor torácica e/ou hemoptise. Em alguns centros, uma radiografia torácica lateral também pode ser realizada. Para alguns sintomas, como hemoptise persistente, a prática comum é não realizar a radiografia torácica e sim uma TC.
- Uma nova anormalidade na radiografia torácica precisa, além disso, ser investigada por uma TC com contraste. Uma TC torácica também deve ser realizada em pacientes, especialmente fumantes, que apresentam sintomas preocupantes e uma radiografia torácica normal.
- Uma TC com contraste da região cervical inferior, do tórax e do abdome superior é padrão e ajuda a definir o tumor primário e a avaliar a disseminação regional.

Confirmação patológica

A confirmação patológica da doença é de grande importância antes de se iniciar o tratamento, embora em alguns casos isso só seja definitivamente estabelecido quando a lesão é removida cirurgicamente. A escolha do exame a ser utilizado para obtenção de amostra de tecido depende do local da lesão. O objetivo deve ser obter um diagnóstico adequado e informações de estadiamento para orientar o tratamento com o mínimo de dano e sofrimento ao paciente.[\[41\]](#) [\[42\]](#) [\[43\]](#)

- O método mais simples é a citologia do escarro. Entretanto, embora a especificidade seja alta, a sensibilidade é baixa e o custo pode superar a utilidade em termos de tratamento do paciente.[\[44\]](#) Além disso, a análise histológica e molecular precisa, que não pode ser obtida por citologia de escarro, frequentemente é essencial na escolha da quimioterapia adequada. A citologia apresenta maior probabilidade de confirmar o diagnóstico em lesões centrais que em lesões periféricas.
- Procedimentos mais invasivos incluem aspiração de linfonodos (especialmente supraclaviculares e cervicais) e broncoscopia flexível que inclua ultrassonografia endobrônquica, ultrassonografia endoscópica e biópsia por aspiração transtorácica com agulha.
- A biópsia por aspiração transbrônquica com agulha das lesões parenquimatosas e dos linfonodos mediastinais acessíveis é hoje amplamente praticada e pode ser realizada com ou sem auxílio de ultrassonografia endobrônquica. O uso da ultrassonografia endobrônquica (EBUS) aumenta o número e os níveis de nódulos mediastinais que podem ser amostrados. A ultrassonografia endoscópica também pode ser usada para acessar outras glândulas mediastinais associadas à glândula adrenal esquerda, porém a EBUS geral é mais útil no procedimento primário.[\[45\]](#)
- A broncoscopia padrão é indicada quando a TC revela uma lesão acessível por meio de broncoscopia e uma biópsia produzirá as informações necessárias para diagnóstico e estadiamento. Se o estadiamento é importante (por exemplo, de adenopatia mediastinal), em vez disso realiza-se a ultrassonografia endobrônquica. A broncoscopia também é usada para avaliar sintomas pulmonares novos e/ou inexplicados (por exemplo, hemoptise, sibilância e tosse). A broncoscopia flexível geralmente requer sedação consciente. Durante o procedimento, a árvore traqueobrônquica é cuidadosamente examinada. Os tumores endobrônquicos podem ser submetidos a biópsia. São realizados esfregaços, lavados e lavagem broncoalveolar. Lesões parenquimatosas suspeitas e linfonodos mediastinais acessíveis também podem ser

submetidos a biópsia. A ultrassonografia endobrônquica também pode ser usada para biopsiar os linfonodos mediastinais e alguns tumores submucosos,[46] [47] o que pode fornecer, em um só procedimento, informações sobre o diagnóstico tecidual e o estágio.[48] [49] A imagem de banda estreita ou autofluorescente pode melhorar a detecção de lesões endobrônquicas precoces e pode ser usada no momento da broncoscopia inicial ou de acompanhamento.[50] [51] A broncoscopia é um procedimento muito seguro, com mortalidade <1 em 4000.

- A biópsia por aspiração transtorácica com agulha é, com frequência, necessária em lesões periféricas inacessíveis por broncoscopia. É indicada quando não há necessidade de estadiamento detalhado ou não há nenhum linfonodo nem outras metástases potenciais passíveis de biópsia. A biópsia transtorácica apresenta as complicações de hemorragia (0.15%) e pneumotórax, 3% das quais precisarão da inserção de um dreno torácico. Caso haja derrame pleural, a toracocentese é indicada, seguida por toracoscopia clínica ou cirúrgica se o líquido for negativo. A orientação de uma ultrassonografia é preferível para todos os procedimentos pleurais clínicos e é essencial quando se está obtendo amostra de pequenos derrames pleurais.

[VIDEO: Técnica de Seldinger para inserção de dreno intercostal - Vídeo de demonstração]

- A biópsia pleural guiada por TC é a abordagem de escolha para o espessamento da pleura verificado na TC. A toracoscopia (clínica ou cirúrgica) é um método altamente confiável de confirmação tecidual de derrames pleurais.

Em algumas situações especiais, um paciente poderá ser tratado de um suposto câncer se a história, o exame físico e o exame radiológico de imagem (de preferência com a tomografia computadorizada por emissão de pósitrons [PET-CT]) forem mais consistentes com câncer e quando uma biópsia não for possível. Entretanto, essa é uma situação incomum.

Quando possível, o diagnóstico e o estadiamento são realizados em paralelo, de maneira que a biópsia diagnóstica também forneça informações importantes sobre o estadiamento que permitam prosseguir com o tratamento.[58] Diversas investigações são úteis para esclarecer o estadiamento, seja antes ou depois da biópsia.

- A PET-CT é uma valiosa ferramenta de estadiamento e ajuda a identificar uma doença oculta, seja regional ou à distância.
- Embora a PET-CT seja um modo efetivo de classificar o estágio do mediastino, a amostragem tecidual do mediastino por meio de mediastinoscopia ou ultrassonografia endobrônquica continua a ser o método mais preciso e é indicada com frequência. Desta forma, a PET-CT é frequentemente utilizada antes do primeiro diagnóstico e do exame de estadiamento para guiar a decisão sobre a primeira biópsia mais efetiva. Um estudo demonstrou que a EBUS e a ultrassonografia endoscópica (USE) combinadas foram tão boas quanto a mediastinoscopia no estadiamento do mediastino em pessoas potencialmente elegíveis para cirurgia e todos os três procedimentos juntos foram melhores ainda. O mesmo estudo apontou que a EBUS e a USE foram associadas a uma melhor qualidade de vida e foram mais custo-efetivas.[59] [60]
- A cirurgia toracoscópica videoassistida (CTVA) pode ser usada para avaliar os linfonodos da janela aorticopulmonar. A CTVA também permite acesso aos linfonodos paraesofágicos e do ligamento pulmonar.
- A biópsia dos linfonodos supraclaviculares com agulha, guiada por ultrassonografia, tem se revelado valiosa em alguns pacientes, mesmo quando nenhum nódulo é palpável.[61]

- Uma cintilografia óssea deve ser obtida se o paciente apresentar dor óssea de início recente ou se a fosfatase alcalina estiver elevada, para estabelecer a presença de metástase óssea. Entretanto, se o estadiamento é feito por meio da tomografia por emissão de pósitrons (PET), a cintilografia óssea torna-se desnecessária, já que a PET é mais sensível.
- Indica-se TC ou ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio para pacientes com câncer pulmonar de células não pequenas (CPCNP) em estágio inicial, caso os sintomas gerem suspeita de metástases cerebrais. Os pacientes com CPCNP avançado localmente, em especial adenocarcinoma, apresentam maior risco de abrigar metástases cerebrais e devem ser estadiados por meio de uma TC ou uma RNM de crânio caso haja recomendação de terapia local agressiva.
- Para pacientes com tumores de sulco superior, a RNM do desfiladeiro torácico pode ser útil para avaliar a ressecabilidade, embora a TC com multidetectores de alta qualidade seja tão boa quanto a RNM na maioria das circunstâncias.
- Os derrames pleurais são relativamente comuns em pacientes com câncer pulmonar e predizem um prognóstico desfavorável, aproximando-se daquele da doença metastática. Assim, os derrames pleurais precisam ser avaliados por toracocentese ou biópsia pleural diagnósticas por meio de toracoscopia ou biópsia guiada por TC, se não existem outras evidências de doença metastática.

Estudos auxiliares

Deve-se realizar um hemograma completo, exames de coagulação, perfil bioquímico e testes da função hepática, inclusive fosfatase alcalina em todos os pacientes como exames basais antes do início do tratamento e para detectar síndromes paraneoplásicas, como hipercalcemia de malignidade, anemia decorrente do câncer, hiponatremia devido à secreção inadequada do hormônio antidiurético (HAD) e, raramente, secreção ectópica do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH; síndrome de Cushing, resultando em hiperglicemia e hipocalcemia). Na doença metastática, os níveis de fosfatase alcalina podem estar elevados, indicando possíveis metástases ósseas ou hepáticas.

Todos os pacientes com câncer pulmonar previstos para receberem radioterapia ou cirurgia torácica devem realizar TFPs, incluindo VEF1 e capacidade de difusão do monóxido de carbono; esta última quando a espirometria está anormal ou existe dispneia.[\[62\]](#) [\[63\]](#)

O ECG é sempre realizado antes da cirurgia. Ele pode ser realizado se houver doença cardíaca preexistente ou tolerância ao exercício inesperadamente baixa.

Testes de mutações do gene da tirosina quinase, que codifica o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), e da quinase do linfoma anaplásico (ALK) em células tumorais permitem considerar a terapia direcionada em um subconjunto de pacientes, especialmente ex-fumantes leves ou que nunca fumaram e aqueles com histologia não escamosa (isto é, adenocarcinoma e carcinoma de células grandes). Pacientes com mutações sensibilizadoras do EGFR preferencialmente se beneficiam da terapia com inibidor de quinase EGFR em relação à quimioterapia e pacientes positivos para ALK preferencialmente se beneficiam da terapia com inibidor de ALK em relação à quimioterapia.

Fusões ROS1 são identificadas em cerca de 1% a 2% dos pacientes e, geralmente, detectadas por hibridização in situ por fluorescência (FISH). Exames permitem a consideração da terapia direcionada para ROS1. As fusões ROS1 são mais prevalentes em pacientes jovens que nunca fumaram, naqueles com história de tabagismo leve e em pacientes com adenocarcinomas.[\[64\]](#)

A presença e a extensão da expressão de PD-L1 pode auxiliar na tomada de decisão para o uso da terapia com inibidor de checkpoints imunológicos na doença recidivante. Expressão $\geq 50\%$ (usando

o ensaio desenvolvido pela Merck) prevê benefício preferencial do pembrolizumabe em relação à quimioterapia no tratamento de primeira linha.[65]

A presença do genótipo BRAF V600E (encontrado em 1% a 2% dos adenocarcinomas) auxilia na tomada de decisão para a terapia direcionada com inibidor de BRAF.[66]

[VIDEO: Venopunção e flebotomia – Vídeo de demonstração]

[VIDEO: Como realizar uma demonstração animada do ECG]

Fatores de risco

Fortes

tabagismo

- Há inúmeros estudos epidemiológicos relacionando o câncer pulmonar ao tabagismo.[17] [18] [19]
- A fumaça do tabaco contém diversos carcinógenos, inclusive hidrocarbonetos aromáticos polinucleares, aminas aromáticas, N-nitrosaminas e outros compostos orgânicos e inorgânicos.[21]

exposição ambiental ao tabaco

- A fumaça do tabaco no ambiente (fumo passivo) é uma causa importante de câncer pulmonar, e aproximadamente 2% a 3% dos casos de câncer pulmonar podem ser atribuídos a ela. Em uma análise de 37 estudos epidemiológicos publicados, o risco relativo de uma mulher não fumante cujo marido é fumante ser diagnosticada com câncer pulmonar foi 24% maior (risco relativo de 1.24) em comparação com uma mulher não fumante cujo marido também é não fumante.[30]

doença pulmonar obstrutiva crônica

- Há inúmeros estudos revelando um risco adicional de câncer pulmonar em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica mesmo quando a história de tabagismo é corrigida. Estima-se que esse risco adicional varia entre 2 e 6 vezes e é maior quanto mais grave é o comprometimento do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1). Entretanto, ainda é discutível se a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é realmente independente do tabagismo, já que este é um fator tão forte e um confundimento residual pode ser a explicação.[31] Apesar disso, a DPOC (como marcador de tabagismo ou independente em parte) é um forte fator de risco de câncer pulmonar.

história familiar

- Uma história de câncer pulmonar em um parente de primeiro grau está associada a uma duplicação aproximada do risco, independente da história de tabagismo.[32] Esse risco relativo é 5 vezes mais alto quando os cânceres se desenvolvem em parentes de primeiro grau com idade abaixo de 60 anos.

exposição ao gás radônio

- O urânio é normalmente encontrado na crosta terrestre. Seu decaimento produz o gás radônio, que pode se infiltrar nas residências. O radônio é inerte, mas decai com uma meia-vida de 3.8 dias gerando polônio-214 e polônio-218. Esses elementos emitem partículas alfa, que danificam o ácido desoxirribonucleico (DNA) e podem causar transformações malignas.
- Vários estudos de controle de caso associaram o câncer pulmonar à exposição ocupacional (mineração) e residencial ao radônio. Estima-se que o radônio possa contribuir com até 10% de todos

os casos de câncer pulmonar.[33] [34] Esse valor pode ser maior em locais onde as residências são construídas com maior eficiência energética.[35]

idade avançada

- A idade mediana dos pacientes com câncer pulmonar é em torno de 70 anos. Menos de 10% dos casos são diagnosticados antes dos 50 anos.[38]

Fracos

exposição ao asbesto

- As fibras de asbesto são carcinógenos que se alojam no pulmão e constituem um fator de risco de câncer pulmonar, especialmente em fumantes e pessoas altamente expostas.[36] Dados epidemiológicos já relacionaram o asbesto ao câncer pulmonar, com ou sem asbestose, uma fibrose intersticial difusa no pulmão decorrente de exposição ao asbesto.[37]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Inclui tabagismo, exposição passiva a fumaça de tabaco, gás radônio ou asbesto e a presença de DPOC.

tosse (comum)

- Uma tosse persistente ou recente, em especial em um fumante ou ex-fumante, é suspeita e requer exame de imagem do tórax.
- A tosse está presente no momento do diagnóstico em mais de 50% dos pacientes com câncer pulmonar e pode ser decorrente de pneumonia pós-obstrutiva, tumor endobrônquico ou derrame pleural.[68]

dispneia (comum)

- Presente no diagnóstico na maioria dos pacientes.[4]
- As causas possíveis incluem obstrução das vias aéreas pelo tumor, DPOC subjacente, pneumonia, paralisia do nervo frênico ou derrame pleural.

hemoptise (comum)

- Ocorre em aproximadamente 25% das pacientes.[68]
- Embora a hemoptise maciça seja rara, é comum os pacientes com câncer pulmonar apresentarem tosse com expectoração sanguinolenta. A hemoptise em um fumante levanta suspeita de câncer pulmonar.

dor torácica e/ou nos ombros (comum)

- Dor ou desconforto torácico está presente em aproximadamente 33% dos pacientes.[68]
- O pulmão está desprovido de fibras de dor. Assim, a maioria dos pacientes com dor torácica apresenta tumores que invadiram a pleura ou a parede torácica. Entretanto, mesmo pacientes com a doença no estágio inicial podem apresentar desconforto torácico. A dor nos ombros é o sintoma mais comum em pacientes com tumores do sulco superior.[7]

perda de peso (comum)

- Fator de prognóstico desfavorável independente e deve ser abordado de maneira específica. É mais comum em pacientes com doença localmente avançada ou metastática. A maioria dos ensaios clínicos define perda de peso clinicamente significativa como >5%.[\[70\]](#) [\[71\]](#)

Outros fatores de diagnóstico**sexo masculino (comum)**

- Mais comum em homens, mas a taxa de incidência entre homens e mulheres padronizada por idade em pacientes brancos está diminuindo e estima-se que caia para 1.08 (8% maior em homens) em 2013.[\[67\]](#)

fadiga (comum)

- Sintoma inespecífico de câncer pulmonar e, com frequência, multifatorial.

anormalidades observadas no exame pulmonar (comum)

- A ausculta pulmonar pode evidenciar sibilos, estertores, murmúrios vesiculares diminuídos e macicez à percussão.

rouquidão (incomum)

- Entre 2% e 18% dos casos podem apresentar rouquidão decorrente da paralisia do nervo laríngeo recorrente.[\[68\]](#)

confusão (incomum)

- Sintoma comum de metástases cerebrais e distúrbios eletrolíticos, como hipercalcemia e hiponatremia. Até 25% dos pacientes com câncer pulmonar desenvolvem metástases cerebrais.[\[69\]](#)

alterações da personalidade (incomum)

- Altamente suspeito de metástases cerebrais em pessoas com câncer pulmonar.

náuseas e vômitos (incomum)

- Pode indicar metástases cerebrais.

cefaleia (incomum)

- Pode indicar metástases cerebrais.

disfagia (incomum)

- Pode ocorrer se o tumor ou os linfonodos mediastinais aumentados tiverem comprimido significativamente o esôfago.

dor óssea e/ou fraturas (incomum)

- Dor ou fraturas patológicas podem ocorrer como consequência de metástases ósseas. O esqueleto axial e os ossos longos proximais são os mais frequentemente afetados.[\[68\]](#)

fraqueza, parestesias e/ou dor na distribuição C8/T1 (incomum)

- Os tumores de sulco superior podem invadir o plexo braquial, causando fraqueza e/ou atrofia dos músculos intrínsecos da mão, parestesias e/ou dor em uma distribuição C8/T1.

convulsões (incomum)

- Um sintoma de metástases cerebrais.

adenopatia cervical ou supraclavicular (incomum)

- Os sítios mais comuns de disseminação regional são o hilo e o mediastino. O nível seguinte de disseminação para os linfonodos é a fossa supraclavicular e as cadeias cervicais. A linfadenopatia supraclavicular é impalpável em certos casos, mas detectável por ultrassonografia cervical.^[61]

síndrome de Horner (incomum)

- A tríade ptose, miose e anidrose ipsilateral ocorre mais frequentemente em pacientes com tumores do sulco superior que podem invadir o plexo simpático.

edema facial (incomum)

- Pode indicar compressão da veia cava superior, seja em decorrência de adenopatia mediastinal ou de um tumor do lobo superior direito estendendo-se centralmente para o mediastino.

veias dilatadas no pescoço ou na parede torácica/abdominal (incomum)

- Veias jugulares ou acessórias distendidas na parede torácica ou abdominal podem indicar compressão da veia cava superior.

baqueteamento digital (incomum)

- Mais comum no câncer pulmonar de células não pequenas (CPCNP) que no câncer pulmonar de células pequenas.^[72]

osteartropatia hipertrófica pulmonar (incomum)

- Artropatia dolorosa dos punhos, tornozelos e joelhos, com nova formação óssea periosteal. Embora rara, é mais comum em casos de adenocarcinoma.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> • Uma radiografia torácica posteroanterior (PA) padrão é uma etapa inicial simples e de baixo custo para avaliar tosse, dor torácica e/ou hemoptise. Em alguns centros, uma radiografia torácica lateral também pode ser realizada. Uma radiografia torácica normal não exclui um diagnóstico de câncer pulmonar. Para alguns sintomas, como hemoptise persistente, a prática comum é não realizar a radiografia torácica e sim uma TC. • Em pacientes com câncer pulmonar diagnosticado, as radiografias torácicas podem ser usadas para rastrear derrames pleurais e avaliar a reexpansão de um pulmão colapsado após uma intervenção (por exemplo, terapia endobrônquica ou radioterapia). • Uma radiografia torácica de rotina (semestralmente nos primeiros 2 anos e, depois disso, anualmente) é recomendada após o tratamento definitivo de câncer pulmonar. 	variável; pode detectar nódulos pulmonares solitários ou múltiplos, massa, derrame pleural, colapso pulmonar ou preenchimento mediastinal ou hilar

Exame	Resultado
tomografia computadorizada (TC) com contraste da região cervical inferior, tórax e abdome superior <ul style="list-style-type: none"> Uma TC com contraste da região cervical inferior, do tórax e do abdome superior é padrão e ajuda a definir o tumor primário e a avaliar a disseminação regional. Um nova anormalidade na radiografia torácica precisa ser reavaliada por TC com contraste, incluindo essas áreas.[73] Para alguns sintomas, como hemoptise persistente, a prática comum é não realizar a radiografia torácica e sim uma TC. Uma TC do tórax também deve ser realizada em pacientes, especialmente fumantes, que apresentarem sintomas preocupantes que levem a suspeita de câncer pulmonar, mesmo se houver uma radiografia torácica normal. O contraste intravenoso ajuda a distinguir linfonodos de vasos, especialmente no hilo. As recomendações de tratamento frequentemente dependem de ter ou não ocorrido disseminação para os linfonodos mediastinais. A TC não é invasiva, porém apresenta limitações. No estadiamento mediastinal, a sensibilidade é de cerca de 60%, a especificidade é de cerca de 80%, o valor preditivo positivo está entre 50% e 55%, e o valor preditivo negativo é de cerca de 85%.[74] [75] A TC também é útil para avaliar derrames pleurais. Um estudo empregando um escore para prever se um derrame foi maligno ou não apresentou sensibilidade e especificidade de 88% e 94%, respectivamente.[76] Após o tratamento, TCs de acompanhamento são por vezes indicadas a pacientes que participam de ensaios clínicos ou quando há uma preocupação genuína de que haja necessidade de detectar precocemente uma recorrência da doença que não é facilmente avaliada por uma radiografia torácica simples. 	mostra o tamanho, a localização e a extensão do tumor primário; avalia linfadenopatia hilar e/ou mediastinal e metástases à distância

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
citologia do escarro <ul style="list-style-type: none"> Um método diagnóstico não invasivo e relativamente simples. Não é rotineiramente realizado em muitos centros. A especificidade é alta, mas a sensibilidade é baixa e o custo pode superar o benefício em termos de tratamento do paciente.[44] Além disso, a análise histológica e molecular precisa, que não pode ser obtida por citologia de escarro, frequentemente é essencial na escolha da quimioterapia adequada. Mais provavelmente será positiva em lesões centrais que em lesões periféricas. 	células malignas no escarro

Exame	Resultado
broncoscopia <ul style="list-style-type: none"> A broncoscopia, geralmente realizada com um broncoscópio flexível, é um procedimento endoscópico no qual a árvore brônquica proximal pode ser visualizada diretamente e as áreas suspeitas podem ser submetidas a biópsia.[77] A broncoscopia é um procedimento muito seguro, com mortalidade <1 em 4000. Amostras de massas endobrônquicas podem ser submetidas à biópsia com pinça. Escovados endobrônquicos, lavados e lavagem alveolar aumentam o rendimento diagnóstico. A biópsia por aspiração transbrônquica com agulha das lesões parenquimatosas e dos linfonodos mediastinais acessíveis pode ser realizada com ou sem orientação de ultrassonografia endobrônquica.[46] [47] [48] [49] [60] Em geral, a sensibilidade é alta para lesões centrais (em torno de 90%).[77] A sensibilidade para lesões periféricas é menor e depende do número de biópsias coletadas, do tamanho da massa e da proximidade com a árvore brônquica. Em geral, a biópsia endobrônquica é mais sensível que os esfregaços e lavados. A ultrassonografia endobrônquica aumenta a detecção de lesões periféricas pequenas (<2 cm).[41] A broncoscopia pode ser repetida após o tratamento definitivo para avaliar recidivas da doença. A imagem de banda estreita ou autofluorescente pode melhorar a detecção de lesões endobrônquicas precoces e pode ser usada no momento da broncoscopia inicial ou de acompanhamento.[50] [51] 	lesões endobrônquicas
biópsia <ul style="list-style-type: none"> A confirmação patológica de malignidade é o único método amplamente aceito para fazer um diagnóstico definitivo de câncer pulmonar. Quando possível, o tecido amostrado é obtido por broncoscopia. A biópsia por aspiração transtorácica com agulha, geralmente guiada por TC, é realizada para lesões pulmonares periféricas suspeitas inacessíveis por broncoscopia. Hoje, a biópsia por aspiração transbrônquica com agulha das lesões parenquimatosas e dos linfonodos mediastinais acessíveis também é amplamente praticada e pode ser realizada com ou sem orientação de ultrassonografia endobrônquica. O uso da ultrassonografia endobrônquica aumenta o número e os níveis de nódulos mediastinais que podem ser amostrados. A ultrassonografia endoscópica também pode ser usada para acessar outros linfonodos mediastinais e a glândula adrenal esquerda. Alternativamente, a biópsia de linfonodos pode fornecer informação sobre o diagnóstico e o estágio da doença. A amostragem é de linfonodos na fossa supraclavicular ou linfonodos mediastinais acessados por ultrassonografia endobrônquica,[46] [47] [48] [49] [60] ultrassonografia endoscópica (USE),[78] ou cirurgicamente por meio de mediastinoscopia, cirurgia toracoscópica videoassistida ou procedimento cirúrgico aberto. Todas as amostras devem fornecer tecido suficiente para a realização de tipagem, subtipagem e testes de mutação. Isso significa que devem ser realizadas diversas biópsias ou aspirações com agulha. 	amostra para diagnóstico patológico

Exame	Resultado
toracocentese e/ou biópsia pleural diagnósticas <ul style="list-style-type: none"> Muitos pacientes apresentam derrame pleural, e a toracocentese é indicada, seguida por toracoscopia, se o líquido for negativo. A toracocentese envolve o posicionamento de uma agulha no tórax, entre as costelas, para recolher amostra do líquido acumulado no espaço pleural. A ultrassonografia é preferível em todos os procedimentos pleurais clínicos e é essencial quando se está obtendo amostra de pequenos derrames pleurais. A biópsia pleural cega usando agulhas de Abrams ou Cope tem uso limitado e foi substituída por toracoscopia (que pode ser clínica ou cirúrgica) ou biópsia pleural guiada por TC. 	presença de células malignas em número suficiente para permitir subtipagem completa e testes de mutação
amostragem dos linfonodos mediastinais: mediastinoscopia e ultrassonografia endobrônquica <ul style="list-style-type: none"> As recomendações de tratamento frequentemente dependem da presença de disseminação para os linfonodos mediastinais. A mediastinoscopia tem demonstrado a mesma precisão que a ultrassonografia endobrônquica (EBUS) e a ultrassonografia endoscópica (USE) combinadas,[60] com maior precisão quando todos os exames são realizados juntos. Entretanto, a mediastinoscopia é um procedimento invasivo, e a ultrassonografia endobrônquica tem sido cada vez mais usada em seu lugar. Ela também demonstrou ser mais custo-efetiva.[59] O padrão de abordagem cervical envolve uma pequena incisão horizontal na região cervical inferior, através da qual é colocado um endoscópio e são amostrados os linfonodos ao longo da traqueia e abaixo da carina. O procedimento é realizado com anestesia geral. Os linfonodos paratraqueais e subcarinais podem ser avaliados por mediastinoscopia cervical. A sensibilidade global da mediastinoscopia cervical é de aproximadamente 80%, com um valor preditivo negativo de cerca de 90%.[75] 	disseminação para linfonodos mediastinais
cirurgia toracoscópica videoassistida (CTVA) <ul style="list-style-type: none"> A CTVA pode ser usada para avaliar os linfonodos da janela aorticopulmonar. A CTVA também permite acesso aos linfonodos paraesofágicos e do ligamento pulmonar. 	disseminação para outros linfonodos intratorácicos
toracoscopia <ul style="list-style-type: none"> A visualização direta da pleura por meio de toracoscopia apresenta alto grau de especificidade para o diagnóstico de derrame pleural. O procedimento pode ser realizado como procedimento "clínico" sob anestesia local ou como procedimento "cirúrgico" com técnicas toracoscópicas videoassistidas sob anestesia geral. 	visualização direta da pleura; derrame pleural
ressonância nuclear magnética (RNM) ou TC cranioencefálica <ul style="list-style-type: none"> Os pacientes com câncer pulmonar de células não pequenas (CPCNP) avançado localmente, em especial adenocarcinoma, apresentam maior risco de abrigar metástases cerebrais e devem ser estadiados por meio de uma TC ou uma RNM de crânio caso haja recomendação de tratamento potencialmente curativo. 	as metástases cerebrais aparecem como massas parenquimatosas captantes de contraste com edema circundante

Exame	Resultado
RNM do desfiladeiro torácico <ul style="list-style-type: none"> Em pacientes com tumores do sulco superior, a RNM do desfiladeiro torácico pode ser útil para avaliar ressecabilidade. 	avalia o comprometimento do plexo braquial, a invasão dos vasos subclávios e/ou a invasão de corpos vertebrais adjacentes
tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) <ul style="list-style-type: none"> A PET-CT complementa a TC, facilitando a avaliação precisa da extensão da doença local, regional e à distância.^[79] A tomografia por emissão de pósitrons (PET) é considerada um exame de estadiamento padrão para pacientes com CPCNP. Entretanto, a confirmação patológica de achados anormais é frequentemente necessária devido a falso-positivos. A PET é desnecessária em pacientes com doença metastática conhecida. A precisão da PET no estadiamento mediastinal é a seguinte: a sensibilidade está entre 80% e 85%, a especificidade é de cerca de 90%, o valor preditivo positivo está entre 80% e 90%, e o valor preditivo negativo é de cerca de 93%.^[74] ^[80] Em uma revisão Cochrane, a precisão da PET em distinguir doenças N2/3 demonstrou ser variável e dependente da marca do aparelho, do subtipo de câncer pulmonar, da dose de fluordesoxiglucose (FDG) e do país de origem. Assim, é importante que os centros auditem a precisão da prática local.^[81] A precisão da PET no diagnóstico de câncer pulmonar em nódulos pulmonares mostra sensibilidade e especificidade de 89% e 77%, respectivamente, porém a última é reduzida a 61% em áreas com doença pulmonar infecciosa endêmica.^[82] 	complementar à TC; avalia melhor a localização e extensão do tumor primário; avalia a linfadenopatia hilar e/ou mediastinal e as metástases à distância
cintilografia óssea <ul style="list-style-type: none"> Deve ser requisitada quando os pacientes sentem dor óssea recente ou quando a fosfatase alcalina está elevada. Se o estadiamento é feito por PET, a cintilografia óssea torna-se desnecessária, já que a PET é mais precisa.^[83] A sensibilidade do exame está entre 60% e 100%. A especificidade está entre 75% e 100%.^[84] 	metástases esqueléticas
TC com contraste do fígado e adrenais <ul style="list-style-type: none"> É importante para o estadiamento, mas é geralmente realizada junto com a TC torácica. 	lesões metastáticas

Exame	Resultado
testes de função pulmonar (TFP) <ul style="list-style-type: none"> Os testes de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e capacidade pulmonar de difusão do monóxido de carbono (CDCO) devem ser realizados em todos os pacientes com câncer pulmonar previstos para se submeterem a cirurgia ou radioterapia primária.[62] [63] Pacientes com função marginal podem ser mais bem avaliados por exames com radionuclídeos (por exemplo, perfusão quantitativa) conforme necessário. A função pulmonar pós-operatória predita deve ser calculada a partir dos valores basais e da perda estimada da função pulmonar resultante da cirurgia. Há um debate sobre os critérios precisos para determinar a elegibilidade para a cirurgia (e também para quimiorradioterapia potencialmente curativa). Algumas diretrizes sugerem o uso de teste ergométrico.[63] [63] Quando o VEF1 e a CDCO pós-operatórios preditos (POP) são <30% do valor predito, se a captação máxima de oxigênio é <10 mL/kg/minuto ou <35% do predito, os pacientes apresentam alto risco. Recomenda-se o teste ergométrico de baixa tecnologia para pacientes com um VEF1 POP ou CDCO de 30% a 60%: por exemplo, subida de degraus ou teste de caminhada com velocidade controlada. Outros grupos de diretrizes contestam a base desta recomendação e enfatizam o uso de escores de predição de risco baseados em diversos fatores.[85] 	espirometria e volumes pulmonares
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> É necessário fazer os exames de sangue iniciais antes do início do tratamento ou da realização de procedimentos invasivos. A quimioterapia e, em menor grau, a radioterapia podem reduzir a hematopoiese, exigindo análise inicial e periódica das contagens sanguíneas. 	geralmente normal, mas pode revelar anemia
TFHs <ul style="list-style-type: none"> Podem estar elevados se houver metástases hepáticas. Isoladamente, o nível elevado de fosfatase alcalina pode indicar metástases ósseas. 	normal ou elevado
cálcio sérico <ul style="list-style-type: none"> Elevado na hipercalemia de malignidade, mais comumente em carcinomas de células escamosas. 	pode estar elevada
eletrólitos e função renal <ul style="list-style-type: none"> Exame recomendado para determinação basal antes do início do tratamento. A hiponatremia pode estar relacionada à síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD), embora isso seja mais comumente observado em câncer pulmonar de células pequenas. 	geralmente normal, embora a hiponatremia não seja incomum
eletrocardiograma e ecocardiografia <ul style="list-style-type: none"> O ECG é sempre realizado antes da cirurgia. Ele pode ser realizado se houver doença cardíaca preexistente ou tolerância ao exercício inesperadamente baixa. 	pode revelar evidências de doença cardíaca

Exame	Resultado
teste de mutação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) <ul style="list-style-type: none"> Os testes de mutações do gene da tirosina quinase que codifica o EGFR em células tumorais permitem considerar a terapia direcionada em um subconjunto de pacientes. Os testes são especialmente úteis em pacientes ex-fumantes leves ou que nunca fumaram. Pacientes com mutações sensibilizadoras do EGFR preferencialmente se beneficiam da terapia com inibidor de quinase EGFR em relação à quimioterapia. 	positivo em alguns tumores, mais comumente em adenocarcinomas de pacientes que nunca fumaram; também é mais comum em populações asiáticas
teste da quinase do linfoma anaplásico (ALK) <ul style="list-style-type: none"> Fusões no gene ALK podem facilitar a proliferação das células cancerígenas. Pode ser testada por imuno-histoquímica ou hibridização in situ por fluorescência (FISH). Os testes permitem que terapias direcionadas à ALK sejam consideradas nas pessoas identificadas como tendo fusões ALK. Os testes são especialmente úteis em pacientes ex-fumantes leves ou que nunca fumaram. Pacientes positivos para ALK preferencialmente se beneficiam da terapia com inibidor de ALK em relação à quimioterapia. 	positivo em alguns tumores; mais prevalente em pacientes que nunca fumaram, naqueles com história de tabagismo leve e em pacientes com adenocarcinomas
teste de ROS1 <ul style="list-style-type: none"> Fusões ROS1 são identificadas em cerca de 1% a 2% dos CPCNP e geralmente são detectadas por hibridização in situ por fluorescência (FISH). Exames permitem a consideração da terapia direcionada para ROS1. As fusões ROS1 são mais prevalentes em pacientes jovens que nunca fumaram, naqueles com história de tabagismo leve e em pacientes com adenocarcinomas.[64] 	positivo em alguns tumores

Novos exames

Exame	Resultado
teste do ligante de morte celular programada 1 (PD-L1) <ul style="list-style-type: none"> A presença e a extensão da expressão de PD-L1 pode auxiliar na tomada de decisão para o uso da terapia com inibidor de checkpoints imunológicos na doença recidivante. Expressão $\geq 50\%$ (usando o ensaio desenvolvido pela Merck) prevê benefício preferencial do pembrolizumabe em relação à quimioterapia no tratamento de primeira linha. 	positivo em alguns tumores
teste de BRAF <ul style="list-style-type: none"> A presença do genótipo BRAF V600E auxilia na tomada de decisão ao prever o benefício da terapia combinada com inibidor de quinase BRAF-MEK 	positivo em alguns tumores

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Câncer pulmonar de células pequenas	<ul style="list-style-type: none"> • Quadros típicos incluem tosse, hemoptise, dor torácica, dispneia e rouquidão (se houver paralisia do nervo laríngeo recorrente). Aparência frequentemente debilitada, dispneia e sinais de recente perda de peso. • O baqueteamento digital e a osteoartropatia hipertrófica podem estar presentes, mas são menos comuns no câncer pulmonar de células pequenas que no câncer pulmonar de células não pequenas (CPCNP). • Em geral, estão presentes, exceto na doença em estágio inicial, sibilância decorrente de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou obstrução brônquica subjacentes, estertores decorrentes de pneumonia pós-obstrutiva ou atelectasia, ou murmúrios vesiculares reduzidos decorrentes de obstrução brônquica. • Edema facial e dos membros superiores, veias jugulares distendidas e vasos colaterais dilatados podem indicar compressão da veia cava superior. • Características relacionadas a metástases à distância (por exemplo, dor óssea e/ou fraturas patológicas em caso de metástases ósseas; confusão, alteração de personalidade, convulsões, fraqueza, déficit neurológico focal, náuseas e vômitos, e cefaleias em caso de metástases cerebrais). 	<ul style="list-style-type: none"> • A tomografia computadorizada (TC) do tórax frequentemente revela linfadenopatia maciça e invasão mediastinal direta, características comuns de câncer pulmonar de células pequenas. • A citologia do escarro é um método diagnóstico relativamente simples e não invasivo com alta especificidade, mas baixa sensibilidade, e o custo pode superar a utilidade em termos de tratamento do paciente. • A broncoscopia flexível associada à biópsia fornece confirmação patológica do diagnóstico. Amostras de massas endobrônquicas podem ser submetidas à biópsia com pinça. Escovados endobrônquicos, lavados e lavagem alveolar aumentam o rendimento diagnóstico. Hoje é possível realizar biópsia por aspiração transbrônquica com agulha das lesões parenquimais acessíveis e dos linfonodos mediastinais. A ultrassonografia endobrônquica aumenta a detecção de lesões periféricas pequenas (<2 cm).

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Câncer metastático	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas dependerão do sítio do tumor primário e podem ser inespecíficos, como dor, perda de peso, mal-estar, tosse, dispneia, baqueteamento digital e sibilância focal. Achados físicos podem ou não estar presentes, dependendo da natureza e do estágio do tumor. 	<ul style="list-style-type: none"> A TC do tórax mostra um ou mais nódulos de tamanhos variados, que vão desde sombras micronodulares difusas (miliares) a massas bem definidas. Com frequência irregulares e na periferia das zonas pulmonares mais baixas. A citologia do escarro pode revelar células malignas características. O rendimento é superior com lesões endobrônquicas grandes ou massas grandes. TC/RNM cranioencefálica: os cânceres extrapulmonares que geralmente metastizam para os pulmões incluem melanomas, carcinoma tireoidiano, câncer esofágico, câncer do ovário, sarcomas, e adenocarcinomas do cólon, das mamas, dos rins e dos testículos. A tomografia por emissão de pósitrons com fluordesoxiglucose (FDG-PET) revela aumento da captação em nódulos e em sítios primários. Na doença metastática, a tomografia por emissão de pósitrons (PET) ajuda a identificar o local primário e permite o estadiamento adequado sempre que houver confirmação de malignidade. Algumas lesões metastáticas apresentam probabilidade mais baixa de captação da 18-FDG, como o carcinoma de células renais. Broncoscopia flexível e biópsia revelam células malignas características. A broncoscopia tem um rendimento de 100% para lesões endobronquiais. A aspiração transtorácica com agulha (ATTA) guiada por TC pode revelar células malignas características em algumas lesões inacessíveis por broncoscopia flexível. O rendimento é superior em 20% a 30% dos procedimentos. A escolha entre broncoscopia e ATTA baseia-se no tamanho e no local da lesão

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Pneumonia/bronquite	<ul style="list-style-type: none"> • As características clínicas e radiológicas de bronquite ou pneumonia devem melhorar com tratamento adequado. • Pneumonia ou bronquite recorrente em um fumante ou ex-fumante deve levantar a suspeita de câncer pulmonar. 	<ul style="list-style-type: none"> • Exames de imagem por meio de TC podem ser úteis para avaliar massas pulmonares que talvez não sejam bem visualizadas na radiografia torácica. • A broncoscopia também pode ser usada para avaliar lesões endobrônquicas ou realizar biópsias de massas pulmonares suspeitas.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Pneumonia em organização (pneumonia em organização criptogênica ou bronquiolite obliterante com pneumonia em organização)	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente apresenta-se como uma doença semelhante à gripe (influenza), seguida por uma segunda doença que perdura por 1 a 4 meses, com febre baixa, tosse não produtiva, mal-estar, dispneia e perda de peso. Às vezes apresenta-se com dor torácica pleurítica e hemoptise. • Na maioria dos pacientes, a ausculta revela crepitações pulmonares secas e finas. O baqueteamento digital é incomum. 	<ul style="list-style-type: none"> • A TC do tórax é preferível à radiografia torácica simples, pois permite melhor avaliação do padrão e da distribuição da doença, bem como dos possíveis sítios de biópsia. Características típicas incluem opacidades em vidro fosco irregulares em uma distribuição subpleural e/ou peribroncovascular; espessamento das paredes brônquicas e dilatação cilíndrica; nódulos centrolobulares com 3-5 mm de diâmetro ou outros nódulos mal definidos; linfadenopatia mediastinal e derrames pleurais. • Os testes de função pulmonar em geral revelam um padrão restritivo. • A lavagem broncoalveolar (LBA) apresenta um padrão misto de células, com aumento de linfócitos, neutrófilos, eosinófilos, mastócitos, macrófagos espumosos e plasmócitos ocasionais. Diminuição da razão de células CD4+/CD8+. Além disso, a proporção de linfócitos para células CD8+ é significativamente aumentada. • A biópsia pulmonar transbrônquica combinada à LBA pode ser uma abordagem útil antes de uma possível biópsia aberta. • A biópsia pulmonar a céu aberto é, com frequência, necessária para o diagnóstico definitivo.
Actinomicose	<ul style="list-style-type: none"> • Inicialmente tosse não produtiva e, posteriormente, febre e características de sepse; hemoptise e dor na parede torácica decorrentes do comprometimento direto 	<ul style="list-style-type: none"> • A TC pode revelar aparências similares a câncer, uma vez que essa infecção atravessa planos teciduais. A cultura de tecido ou secreções revela cocos Gram-positivos identificados como <i>Actinomyces</i> spp.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Nocardiose	<ul style="list-style-type: none">• Inicialmente tosse não produtiva e, posteriormente, febre e características de sepse; hemoptise e dor na parede torácica decorrentes do comprometimento direto; nocardiose confinada ao hospedeiro imunocomprometido	<ul style="list-style-type: none">• A TC pode revelar aparências similares a câncer, uma vez que essa infecção atravessa planos teciduais. A cultura de tecido ou secreções revela cocos Gram-positivos identificados como Nocardia.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Tuberculose pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> Tosse que perdura por mais de 2 a 3 semanas, escarro sem cor ou sanguinolento, sudorese noturna, perda de peso, perda de apetite e dor torácica pleurítica. 	<ul style="list-style-type: none"> Radiografia torácica: a doença primária apresenta-se, normalmente, como infiltrados nas zonas pulmonares média e inferior. Podem ser observados adenopatia ipsilateral, atelectasia decorrente da compressão das vias aéreas e derrame pleural. Em geral, a tuberculose (TB) pulmonar do tipo reativação (pós-primária) compromete o segmento apical e/ou posterior do lobo superior direito, o segmento apicoposterior do lobo superior esquerdo ou o segmento superior de um dos lobos inferiores, com ou sem cavitação. À medida que a doença evolui, dissemina-se para outros segmentos/lobos. Baciloscopia do escarro: positiva para bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR). A expectoração pode ser espontânea ou induzida, e pelo menos 3 amostras devem ser coletadas (com intervalo mínimo de 8 horas, incluindo uma amostra do início da manhã, que é a melhor forma de detectar <i>Mycobacterium tuberculosis</i>). Outros organismos diferentes do <i>M tuberculosis</i>, principalmente micobactérias não tuberculosas (por exemplo, <i>M kansasii</i> e <i>M avium</i>), são positivos na coloração para pesquisa de BAAR. O teste de Mantoux e testes de liberação de gamainterferona (IGRA) podem ser usados como evidências de suporte para TB (ativa ou latente). Testes de amplificação de ácido nucleico (NAAT) positivos para <i>M tuberculosis</i>. Testes de amplificação de ácido desoxirribonucleico (DNA) ou ácido ribonucleico (RNA) para um diagnóstico rápido. Podem ser usados no escarro ou em qualquer fluido corporal estéril. Diversos testes comerciais estão disponíveis. Resultados disponíveis

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Sarcoidose	<ul style="list-style-type: none"> Tosse, dispneia, fadiga, perda de peso, febre, sudorese noturna, erupção cutânea, dor ocular, fotofobia, visão turva e olhos vermelhos. O exame pulmonar geralmente não é revelador. Pode afetar qualquer órgão; por isso, os achados físicos dependem dos órgãos específicos afetados. Lesões de pele, inclusive erupções maculopapulares, lesões nodulares subcutâneas e lesões vermelho-púrpura na pele. 	<ul style="list-style-type: none"> TC do tórax: adenopatia frequentemente presente com sarcoide. Os nódulos sarcoides têm predileção por zonas superiores, embora possam se localizar em qualquer parte do pulmão. Broncoscopia flexível e biópsia revelam a presença de granulomas não caseosos. A identificação de granulomas no tecido obtido por broncoscopia deve ser feita por um patologista e a amostra deve ser corada para detectar agentes infecciosos antes de se considerar uma causa não infecciosa. A ATTA guiada por TC pode permitir acesso ao material de algumas lesões inacessíveis por broncoscopia flexível. A identificação de granulomas no tecido obtido por ATTA deve ser feita por um patologista e a amostra deve ser corada para detectar agentes infecciosos antes de se considerar uma causa não infecciosa. Marcadores laboratoriais: na sarcoidose, é possível observar elevação da enzima conversora da angiotensina (ECA), mas esta é inespecífica, embora às vezes seja útil no monitoramento da atividade da doença.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Granuloma infeccioso	<ul style="list-style-type: none"> A história pode incluir viagens a áreas endêmicas, exposição a animais (inclusive os de estimação) e atividades de lazer específicas (por exemplo, exploração de cavernas). Pode haver tosse, dispneia, hemoptise, perda de peso, febre, dores articulares, lesões de pele e sudorese noturna. Muitas causas possíveis: Histoplasma capsulatum, Mycobacterium tuberculosis, Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans, Aspergillus, Pseudallescheria boydii, espécies Fusarium spp, zigomicetes e outros. Achados inespecíficos de pele podem ser observados em micobactérias atípicas e criptococose. A linfadenopatia pode estar presente na doença ativa. 	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente, a TC do tórax revela lesões com diâmetro <2 cm e bordas arredondadas e suaves. Se as lesões são antigas, podem apresentar padrões de calcificação centralizada, laminada ou difusa. Às vezes, pode haver linfadenopatia mediastinal com ou sem calcificações dos linfonodos. Fungos angioinvasivos (e.g., Aspergillus, Pseudallescheria boydii, Fusarium spp. e zigomicetes) podem ser vistos como nódulos com sinal de halo ou opacidade em vidro fosco em torno de um nódulo. Às vezes, podem-se observar calcificações no baço ou no fígado. Sorologias fúngicas: positivas durante a infecção ativa. O papel exato de sorologias fúngicas na avaliação de nódulos pulmonares é incerto. Contudo, elas fornecem evidências importantes de exposição a histoplasmose, criptococose, aspergilose, coccidioidomicose e mucormicose. Broncoscopia flexível e biópsia podem fornecer amostras para identificação, cultura e teste de sensibilidade do organismo. A ATTA guiada por TC pode permitir a biópsia de algumas lesões inacessíveis por broncoscopia flexível. O pneumotórax complica 20% a 30% dos procedimentos. A escolha entre broncoscopia e ATTA baseia-se no tamanho e no local da lesão, nos riscos e na experiência local. PET-FDG: geralmente negativa (valores padronizados de captação <2.5). Pode ser falso-positiva em processos infecciosos ativos.

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Jun 26, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Amiloidose	<ul style="list-style-type: none"> Perda de peso, parestesias, dispneia e fadiga são os sintomas mais comuns associados à amiloidose e são comuns a todas as formas sistêmicas; é comum a perda de peso >9 kg. O comprometimento de pequenos vasos pode causar claudicação da mandíbula, da panturrilha e dos membros e, raramente, angina. A púrpura amiloide está presente em cerca de 1 em cada 6 pacientes e é geralmente periorbital. Petéquias nas pálpebras são comuns. A hepatomegalia >5 cm abaixo da margem costal direita é observada em 10% dos pacientes, e a esplenomegalia é geralmente modesta. 	<ul style="list-style-type: none"> A TC do tórax mostra comprometimento dos pulmões, caracterizado por nódulos pulmonares focais, lesões traqueobrônquicas ou depósitos alveolares difusos. A imunofixação sérica revela a presença de proteína monoclonal; observada em 60% dos pacientes com amiloidose (AL) de cadeia leve de imunoglobulina. A imunofixação de urina revela presença de proteína monoclonal e é observada em 80% dos pacientes com amiloidose. O ensaio de imunoglobulina de cadeia leve livre revela razão kappa:lambda anormal. Esse teste relativamente novo tem sensibilidade extremamente alta, acima de 90%, para diagnosticar amiloidose.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Artrite reumatoide	<ul style="list-style-type: none"> Artralgias, dor, nódulos na pele, derrame pleural, pleurite, dor articular e deformidade. 	<ul style="list-style-type: none"> A TC do tórax revela tipicamente um nódulo pulmonar de 3 mm a 7 cm,[86] predominantemente nas zonas periféricas superior e intermediária do pulmão. Pode revelar cavitação. Broncoscopia flexível e biópsia revelam nódulo necrobiótico reumatoide. A identificação de granulomas no tecido obtido deve ser realizada por um patologista e a amostra deve ser corada para detectar agentes infecciosos antes de se considerar uma causa não infecciosa. Nódulos necrobióticos aparecem como uma zona central de necrose fibrinoide eosinofílica circundada por fibroblastos em paliçada; geralmente, eles ficam centrados nos vasos sanguíneos inflamados e necróticos. Marcadores laboratoriais: pacientes com nódulos pulmonares decorrentes de artrite reumatoide apresentam, frequentemente, altos níveis do fator reumatoide, embora já tenham sido relatados casos soronegativos.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Granulomatose com poliangiíte (de Wegener)	<ul style="list-style-type: none"> Tosse, dor torácica, dispneia, hemoptise, rinorreia, epistaxe, dor no ouvido/seio nasal, rouquidão, febre, fadiga, anorexia, perda de peso, púrpura palpável, úlceras dolorosas, uveíte, inflamação das vias aéreas superiores e dor nos seios nasais. 	<ul style="list-style-type: none"> A TC do tórax revela nódulo pulmonar isolado ou vários nódulos pulmonares. É comum as vias aéreas serem afetadas. A broncoscopia flexível revela presença de inflamação granulomatosa necrosante. A identificação de granulomas no tecido obtido por broncoscopia ou ATTA deve ser feita por um patologista e a amostra deve ser corada para detectar agentes infecciosos antes de se considerar uma causa não infecciosa. A ATTA guiada por TC pode fornecer acesso a algumas lesões inacessíveis por broncoscopia flexível. Marcadores laboratoriais: anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) detectado. Os resultados do teste de ANCA dependem da gravidade e extensão da doença. Granulomatose de Wegener generalizada apresenta positividade >90% para anticorpo anticitoplasma de neutrófilo C (ANCA-C) ou PR-3. Granulomatose de Wegener limitada apresenta positividade 60% para ANCA.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Linfoma não Hodgkin	<ul style="list-style-type: none"> O linfoma não Hodgkin (LNH) agressivo pode apresentar febre, sudorese noturna abundante, mal-estar, perda de peso, tosse, dispneia, desconforto abdominal, cefaleia, alteração do estado mental, tontura, ataxia, derrame pleural, linfadenopatia, palidez, púrpura, icterícia, hepatomegalia, esplenomegalia, nódulos na pele e exame neurológico anormal. Com frequência, os pacientes com LNH de baixo grau são minimamente sintomáticos ou assintomáticos. 	<ul style="list-style-type: none"> TC do tórax: frequentemente do mediastino anterior. Pode determinar se a massa é cística ou sólida e se contém cálcio ou gordura. A captação de contraste fornece informações sobre a vascularização da massa e sua relação com estruturas adjacentes. O hemograma completo com diferencial revela trombocitopenia e pancitopenia. O esfregaço sanguíneo revela eritrócitos nucleados e plaquetas gigantes. A biópsia de linfonodos com imuno-histoquímica revela células características. Realizar preferencialmente biópsia excisional ou por punção por agulha grossa (core biopsy) para fornecer informações sobre a arquitetura dos linfonodos.
Linfoma de Hodgkin	<ul style="list-style-type: none"> Predominantemente, uma doença de adultos jovens. A maioria dos pacientes apresenta história de vários meses de adenopatia persistente, mais comumente da cadeia cervical. 	<ul style="list-style-type: none"> A radiografia torácica simples normalmente revela grande massa mediastinal/adenopatia mediastinal. os sítios afetados aparecem ávidos por FDG (brilhantes) na imagem por PET. A sensibilidade relatada é de 93% e a especificidade, 87%. Biópsia de linfonodos com imuno-histoquímica: a célula de Hodgkin pode ser uma célula de Reed-Sternberg típica, ou uma de suas variantes, como a célula lacunar no subtipo esclerose nodular; no linfoma de Hodgkin com predominância linfocítica nodular, a célula característica é a linfocítica e histiocítica (L&H), também denominada célula pipoca.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Tumor carcinoide	<ul style="list-style-type: none"> Frequentemente assintomático com exame físico normal. Pode provocar tosse, dispneia, hemoptise, sibilância unilateral ou pneumonia pós-obstrutiva se o tumor for endobrônquico. 	<ul style="list-style-type: none"> TC do tórax: 80% dos tumores carcinoides aparecem como nódulo endobrônquico e 20% como nódulo no parênquima, com bordas suaves, arredondadas e altamente vascularizados. A broncoscopia flexível revela lesões lobuladas, vasculares, rosadas e crescidas. A presença de células malignas é diagnóstica. A biópsia endobrônquica com fórceps é geralmente necessária; esfregaços brônquicos, amostras de escarro e líquido de lavagem raramente fornecem tecido suficiente para um diagnóstico conclusivo.
Tumores de traqueia	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas comuns incluem dispneia, tosse, hemoptise, sibilo e estridor. Com menos frequência, podem estar presentes rouquidão e disfagia. 	<ul style="list-style-type: none"> As radiografias torácicas simples, em geral, não têm sensibilidade para detectar tumores de traqueia. Indícios da presença de um tumor na traqueia incluem calcificação anormal, estreitamento traqueal e atelectasia ou pneumonia pós-obstrutiva. A TC helicoidal permite o cálculo preciso de volumes tumorais e pode ajudar a distinguir as lesões da mucosa das lesões da submucosa. A RNM pode ser útil para avaliar a extensão para o tecido adjacente e a anatomia vascular. A broncoscopia oferece visualização direta, oportunidade para a realização de biópsia e potencial para laserterapia.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Massa tireoidiana	<ul style="list-style-type: none"> Os sinais e sintomas dependem do tamanho da massa. Pode ser visível ou palpável na forma de nódulo no aspecto anterior do pescoço. Pode apresentar-se com disfagia, rouquidão, dificuldade para respirar e dor no pescoço ou garganta. Também pode haver sinais e sintomas de hiper ou hipotireoidismo, dependendo da natureza da massa. 	<ul style="list-style-type: none"> Os exames laboratoriais devem incluir um perfil da função tireoidiana, com hormônio estimulante da tireoide (TSH), T4 livre e T3 livre. A cintilografia da tireoide com I-123 deve ser solicitada para pacientes com hipertireoidismo evidente ou subclínico. Um nódulo hiperfuncionante (quente) quase sempre é benigno. A maioria dos nódulos é hipofuncionante (frio). Grande parte deles é benigna, mas os nódulos malignos também são frios. A ultrassonografia e o Doppler podem ser usados para definir as dimensões dos nódulos da tireoide e dos componentes sólidos/císticos. As características suspeitas de malignidade incluem microcalcificações, um formato mais comprido que largo, hipervascularidade, hipoecogenicidade acentuada ou margens irregulares. Também podem guiar a aspiração com agulha fina, que pode revelar células malignas ou líquido cístico. A TC cervical pode avaliar os linfonodos cervicais em casos de câncer de tireoide medular; e a extensão da varredura até o tórax pode ajudar a avaliar uma massa tireoidiana retroesternal.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hamartoma	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente assintomático, sem achados físicos. Cerca de 1% a 20% das lesões podem ser endobrônquicas e provocar dispneia, sibilância ou infecções recorrentes, decorrentes de obstrução das vias aéreas. 	<ul style="list-style-type: none"> A TC do tórax revela nódulo periférico bem demarcado, com diâmetro médio de 1.5 cm e aspecto heterogêneo devido a seu conteúdo formado por tecido mesenquimal. A atenuação lipídica é comum, com ou sem calcificação. Calcificações "em pipoca" podem ocorrer em 20% dos casos. Os achados nos exames de imagem são suficientemente clássicos para serem considerados diagnósticos.
Malformação arteriovenosa (MAV)	<ul style="list-style-type: none"> A dispneia é incomum. Pode causar hemoptise, sopro pulmonar, comunicações arteriovenosas ou telangiectasia hemorrágica na pele, nas mucosas e em outros órgãos. Há cianose e baqueteamento digital. Sintomas neurológicos de aneurismas cerebrais e êmbolos cerebrais. 	<ul style="list-style-type: none"> A TC do tórax evidencia nódulos redondos ou ovais e, com frequência, identifica a artéria alimentadora e a veia de drenagem. Mais comum nos lobos inferiores. Várias lesões ocorrem em 30% dos casos. São geralmente redondas ou ovais, com diâmetro variando de 1 a vários centímetros. A angiografia pulmonar confirma a presença e o local da MAV e identifica estruturas de alimentação arteriais e venosas. Em casos de hemoptise significativa, a angiografia pulmonar é combinada à embolização da artéria brônquica. A análise da gasometria arterial pode revelar pressão parcial de oxigênio (pO₂) e saturação de oxigênio diminuídas quando o fluxo arteriovenoso (AV) é intenso. Em casos de MAVs sistêmicas graves, a hipoxemia crônica pode provocar policitemia.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Cisto broncogênico	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente diagnosticado na primeira e segunda infância, embora 50% sejam diagnosticados após os 15 anos. Aproximadamente 50% dos pacientes são assintomáticos. Nos adultos, os sintomas mais comuns são dor torácica (geralmente pleurítica) e disfagia (devido à compressão esofágica). Também podem apresentar tosse recorrente e infecção torácica/pneumonia, síndrome da veia cava superior, compressão da traqueia e pneumotórax. 	<ul style="list-style-type: none"> Radiografia torácica em duas incidências: geralmente revela uma massa esférica de tamanho variável, fortemente demarcada, com localização mais comum no mediastino médio, em torno da carina. Pode apresentar-se como um tumor sólido ou revelar nível hidroaéreo se o cisto estiver infeccionado ou contiver secreções. TC do tórax: frequentemente do mediastino médio; em geral, no nível do mediastino. Os cistos têm paredes finas, bordas lisas e podem conter secreções, sangue ou pus. Também podem ser observadas calcificações. RNM: frequentemente do mediastino médio; em geral, no nível do mediastino. As imagens ponderadas em T2 revelam uma massa homogênea de intensidade moderada a brilhante. Nas imagens ponderadas em T1, as lesões podem variar em intensidade, dependendo do teor de proteína contido no cisto.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Timoma/carcinoma tímico	<ul style="list-style-type: none"> Aproximadamente 30% dos pacientes com timoma estão assintomáticos na ocasião do diagnóstico. Também pode manifestar-se com tosse, dor torácica, sinais de congestão das vias aéreas superiores, síndrome da veia cava superior, disfagia ou rouquidão. Pode apresentar características das síndromes paraneoplásicas associadas ao timoma, inclusive miastenia gravis, polimiosite, lúpus eritematoso, artrite reumatoide, tireoidite e síndrome de Sjögren. Cerca de 30% dos pacientes apresentam sintomas sugestivos de miastenia gravis (por exemplo, ptose e visão dupla). 	<ul style="list-style-type: none"> Radiografia torácica simples: em 50% dos pacientes, os timomas são detectados por acaso via radiografia torácica simples. TC do tórax: 90% ocorrem no mediastino anterior. A TC é, em geral, precisa na previsão do tamanho do tumor, de sua localização e da invasão de vasos, pericárdio e pulmão pelo tumor. Entretanto, ela não consegue prever com precisão a invasão ou ressecabilidade. A PET pode ser valiosa para determinação da malignidade e do comprometimento extramediastinal. A biópsia pré-operatória será indicada se houver características atípicas ou se os exames de imagem sugerirem tumor invasivo e o paciente estiver sendo considerado para terapia de indução.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Tumor de células germinativas	<ul style="list-style-type: none"> Ocorre principalmente em homens entre 20 e 40 anos. Cerca de um terço dos pacientes é assintomático. Os sintomas estão relacionados ao tamanho da lesão. Pode provocar dor torácica, problemas respiratórios, tosse, febre, cefaleia e fadiga. 	<ul style="list-style-type: none"> TC do tórax: os tumores de células germinativas respondem por cerca de 10% a 15% dos tumores do mediastino nos adultos e 25% desses tumores nas crianças. Localizam-se, com frequência, no mediastino anterior. A TC pode determinar se a massa é cística ou sólida e se contém cálcio ou gordura. A captação de contraste fornece informações sobre a vascularização da massa e sua relação com estruturas adjacentes. Os seminomas aparecem como uma grande massa mediastinal anterior, homogênea e com margens bem delimitadas, com opacidade de tecidos moles ou atenuação que revela captação mínima de contraste. Testes de marcadores tumorais séricos: alfafetoproteína (AFP), gonadotrofina coriônica humana beta (beta-hCG), lactato desidrogenase (LDH). Os níveis de beta-hCG estão elevados em 7% a 18% dos pacientes. Em geral, os níveis de AFP são normais.

Critérios de diagnóstico

Estadiamento de câncer pulmonar de células não pequenas da UICC/AJCC/IASLC (oitava edição, 2016)

O sistema completo de estadiamento está disponível junto à International Union Against Cancer (UICC)[87] e ao American Joint Committee on Cancer (AJCC).[88] e a International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC).[89] A 8ª edição do sistema de estadiamento de câncer foi publicada em 2016.[90] O comitê executivo da AJCC tomou a decisão de postergar a implementação da oitava edição nos Estados Unidos para o início de 2018, então todos os tumores recém-diagnosticados até o final de 2017 foram estadiados com a sétima edição.[91]

A seguir trazemos uma visão geral dos grupos de estadiamento do câncer pulmonar de células não pequenas, segundo a oitava edição dos critérios UICC/AJCC/IASLC:

- Estádio oculto: o tumor principal não pode ser avaliado, ou as células cancerosas são encontradas no catarro ou outros fluidos pulmonares, mas o câncer não pode ser visualizado com imagens ou broncoscopia, então a sua localização não pode ser determinada (TX).
- Estágio 0: também conhecido como carcinoma in situ (Tis). O tumor é muito pequeno, apresentando-se apenas nas camadas superiores de células nos pulmões, e não se aprofundou.
- Grupo em estágio I: tumores menores (≤ 4 cm) que estão localizados no pulmão sem disseminação para os linfonodos.
- Grupo em estágio II: tumores maiores que podem ter se espalhado para os linfonodos peribrônquicos e/ou linfonodos hilares e intrapulmonares ipsilaterais (N1), para o brônquio principal ou para a parede torácica.
- Estágio IIIA: tumores que se espalharam para os linfonodos mediastinais ipsilaterais e/ou linfonodos subcarinais (N2), ou tumores maiores (T3 ou T4) que cresceram nas outras estruturas e órgãos vizinhos, incluindo o coração, traqueia e esôfago.
- Estágio IIIB: tumores menores (T1 ou T2) que se espalharam para os linfonodos contralaterais, supraclaviculares ou escalenos (N3), ou tumores T3 e T4 com propagação nodal N2.
- Estágio IIIC: tumores maiores (T3 ou T4) que se espalharam para os linfonodos contralaterais, supraclaviculares ou escalenos (N3).
- Grupo em estágio IV: tumores que metastizaram fora do pulmão ipsilateral.

Capacidade funcional do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)[92]

Essas escalas e esses critérios são usados por médicos e pesquisadores para avaliar como a doença de um paciente está evoluindo e como a doença afeta as atividades diárias do paciente, e para estabelecer o tratamento e o prognóstico adequados:

- Grau 0: totalmente ativo, capaz de realizar todas as atividades pré-doença sem restrições
- Grau 1: restrito em atividades fisicamente extenuantes, mas pode andar e realizar atividades de natureza leve ou sedentária: por exemplo, trabalho doméstico leve, trabalho de escritório
- Grau 2: deambula e é capaz de todo autocuidado, mas não é capaz de realizar nenhuma atividade de trabalho; ativo >50% das horas em que está desperto
- Grau 3: capacidade apenas limitada de autocuidado; confinado ao leito ou à cadeira >50% das horas em que está desperto
- Grau 4: totalmente incapaz; capacidade inexistente de autocuidado; totalmente confinado ao leito ou à cadeira
- Grau 5: falecido.

Abordagem passo a passo do tratamento

Os esquemas de tratamento variam conforme o estágio do câncer. O câncer pulmonar de estágio I a IIIA é potencialmente curável; por isso, a cura do paciente é o objetivo principal. Para pacientes com a doença em estágio IIIB ou IV, o objetivo do tratamento é reverter, protelar ou prevenir os sintomas decorrentes de tumor local ou metastático, à espera de uma resposta incomum, porém acentuada, que é observada em uma pequena minoria da população. Para todos os tratamentos, a elegibilidade do paciente pode ser um fator importante no processo de decisão.

O tratamento de pacientes com câncer pulmonar deve ser feito por uma equipe multidisciplinar em um centro especializado em oncologia. Bons cuidados paliativos e de suporte são importantes em todos os estágios da doença e no CPCNP avançado foi demonstrado que eles são vantajosos em termos de qualidade de vida e sobrevida.[97] [98]

CPCNP em estágio inicial (estádio I-II), adequado para cirurgia

O tratamento inicial deve ser ressecção cirúrgica, de preferência realizada por um cirurgião torácico oncológico. Para pacientes com reserva pulmonar suficiente, a lobectomia (remoção de um lobo pulmonar inteiro) ou segmentectomia (remoção segmentar de um lobo) é, em geral, preferida à ressecção em cunha (excisão seccional do lobo), sendo a última associada a uma taxa mais alta de recorrência.[99] O acesso ao tórax é geralmente feito por toracotomia ou técnicas minimamente invasivas (por exemplo, cirurgia toracoscópica videoassistida). Essas técnicas minimamente invasivas vêm sendo preferidas por exigirem menos tempo de hospitalização e por estarem associadas a menos dor no período pós-operatório, podendo ser mais seguras.[100] Recomenda-se coleta de amostra ou dissecação dos linfonodos mediastinais.

A cirurgia oferece a melhor chance de cura em estágios iniciais de CPCNP, mas pode estar associada a uma morbidade significativa. A taxa de mortalidade em 30 dias é de aproximadamente 1% a 3% após lobectomia e 3% a 6% após pneumonectomia. As mortalidades em trinta e noventa dias são fortemente influenciadas pela idade, capacidade funcional e tipo de operação.[101] Em pacientes submetidos a quimiorradioterapia pré-operatória, a taxa de mortalidade é ainda mais elevada após a pneumonectomia, especialmente do lado direito.[102]

Complicações intra e pós-operatórias incluem hemorragia, infecção, isquemia cardíaca, AVC, arritmia cardíaca, pneumonia, vazamento prolongado de ar, quilotórax, edema pulmonar e fístula broncopulmonar.

Pacientes com CPCNP completamente removido apresentam risco de evoluir para doença metastática. Foi demonstrado que a quimioterapia adjuvante melhora a sobrevida em pacientes com a doença em estágio I a II (bem como doença em estágio III) e, atualmente, é oferecida rotineiramente a pacientes com a doença em estágio IB, quando o tumor é maior que 4 cm, até a doença em estágio IIIB.[103] [104] [105] [106] [107] [108] Há evidências limitadas sobre a eficácia em tumores menores, com uma recomendação de que mais estudos sejam conduzidos para esclarecer a posição.[108] [109] O esquema ideal baseia-se nas características individuais do paciente, que incluem estágio da doença, esquemas prévios e uso de radioterapia ou ressecção cirúrgica concomitante.1[C]Evidence A escolha é complexa e o tratamento precisa ser feito em uma unidade especializada em oncologia. Foi demonstrado também que a quimioterapia pré-operatória melhora a sobrevida em uma quantidade semelhante, podendo também ser oferecida.[110] Não há evidências de benefício da irradiação craniana profilática após terapias potencialmente curativas em CPCNPs.[111]

A radioterapia pós-operatória normalmente não é administrada em pacientes com CPCNP em estágio inicial com margens cirúrgicas negativas, mas deve ser considerada em pacientes de alto risco com a doença em estágio II (aqueles com margens positivas ou próximas ou envolvimento de linfonodos mediastinais e/ou extensão extracapsular).[112]

CPCNP em estágio inicial (estádio I-II), potencialmente adequado para tratamento não cirúrgico com objetivo de cura

Não existe definição universalmente aceita de "operabilidade médica". As decisões sobre a elegibilidade para o tratamento com intenção curativa precisam ser tomadas por uma equipe multidisciplinar experiente, levando em consideração as diretrizes publicadas.[85] [113]

Pacientes com CPCNP em estágio inicial considerados de risco excessivamente alto para cirurgia devem receber radioterapia por feixe externo convencional[114] ou radioterapia estereotáxica ablativa (REA),[115] com quimioterapia adjuvante. Quando a radioterapia por feixe externo é planejada e a quimioterapia adjuvante é indicada, a quimioterapia geralmente é aplicada primeiro, seguida pela radioterapia. Pacientes não adequados para cirurgia provavelmente também não são adequados para quimioterapia.

A radioterapia convencional consiste em tratamentos diários por aproximadamente 6 a 7 semanas (aproximadamente 2 Gy a 60-70 Gy por dia). A REA é uma técnica nova e potencialmente mais efetiva que usa poucos tratamentos (3 a 8) com doses bem altas (12-20 Gy a 48-60 Gy por dia). Há boas evidências de sua segurança em pacientes com a doença em estágio inicial, mas a comorbidade respiratória significativa torna-os não elegíveis para cirurgia.[116] [117] Embora não haja estudos definitivos comparando desfechos cirúrgicos com o desfecho da REA, esses estudos devem ser realizados, especialmente em pacientes com elegibilidade limítrofe para cirurgia.

Diversos autores propõem ablação por radiofrequência percutânea, que pode ter um papel em pacientes para os quais a REA não pode ser aplicada por motivos técnicos (por exemplo, campo de radioterapia sobreposta prévia), mas a evidência de eficácia está limitada a uma série de casos.[118]

CPCNP em estágio IIIA, adequado para cirurgia

Em pacientes com doença em estágio IIIA clinicamente elegíveis para cirurgia, deve-se considerar quimioterapia ou quimiorradiação pré-operatória.[103] [104] [105] 2[C]Evidence Recomendam-se esquemas baseados em cisplatina. No caso de doença mais avançada (não adequada para terapia radical), há evidência de desfechos melhores em pacientes com tumores não escamosos que são tratados com uma combinação de pemetrexede e cisplatina em comparação aos que apresentam tumores de células escamosas, para os quais a combinação de gencitabina e cisplatina é mais efetiva.[119] Entretanto, essa abordagem foi pouco estudada em pacientes com a doença mais limitada em estágio IIIA, tratada com quimioterapia sequencial.

A cirurgia, de preferência realizada por um cirurgião torácico especialista, é o tratamento padrão para esses pacientes. Em pacientes com reserva pulmonar suficiente, prefere-se lobectomia ou pneumonectomia. Em pacientes com idade avançada ou que apresentem comorbidades, é frequentemente necessária uma cirurgia mais limitada, como uma ressecção em cunha ou segmentectomia, porém isso está associado a uma taxa mais alta de recorrência. O acesso ao tórax é geralmente feito por toracotomia ou técnicas minimamente invasivas (por exemplo, cirurgia toracoscópica videoassistida). Essas técnicas minimamente invasivas vêm sendo preferidas por exigirem menos tempo

de hospitalização e por estarem associadas a menos dor no período pós-operatório, podendo ser mais seguras.[100] É altamente recomendado obter amostras ou dissecação dos linfonodos mediastinais.

Deve-se considerar quimioterapia, radioterapia ou quimiorradioterapia pré ou pós-operatórias.[110] A quimiorradiação concomitante é ligeiramente mais efetiva que a quimiorradiação sequencial,[120] [121] embora a administração de radiação e quimioterapia juntas (concomitantemente) também seja mais tóxica que sua administração sequencial.[3][C]Evidence

CPCNP em estágio IIIA, adequado para tratamento não cirúrgico com objetivo de cura

A elegibilidade para cirurgia deve ser avaliada por uma equipe especialista multidisciplinar. A base de evidências para fornecer uma orientação precisa é incompleta, mas duas análises fornecem uma boa base para o processo de decisão.[85] [113] O papel da cirurgia, no contexto de tratamento multimodal, ainda é discutível na doença N2. Cinco ensaios randomizados não mostraram nenhuma diferença entre quimiorradiação e quimiorradiação com cirurgia quanto à mortalidade global. As diretrizes recomendam considerar a cirurgia em pacientes altamente selecionados com a doença N2 não volumosa em apenas uma zona.[85] [113] [122]

Os pacientes com a doença em estágio IIIA que não são candidatos a cirurgia devem receber radioterapia por feixe externo convencional em conjunto com quimioterapia combinada à base de platina, quando a condição física do paciente permitir.[123]

Os efeitos colaterais dependem do tamanho do campo de radiação, da dose e dos órgãos adjacentes (em particular, pulmões e esôfago) que, inevitavelmente, recebem alguma radiação. Os efeitos colaterais mais comuns são fadiga, eritema/descamação da pele e esofagite. A maioria dos pacientes desenvolve algum grau de esofagite durante o tratamento. A complicação tardia mais comum é a pneumonite, caracterizada por dispneia, tosse seca e febre, ocorrendo de 1 a 6 meses após a conclusão do tratamento. A pneumonite raramente é fatal e é tratada sintomaticamente com corticosteroides orais e oxigênio, se necessário. A maioria dos pacientes desenvolve algum grau de fibrose pulmonar após a radioterapia, mas geralmente isso é assintomático, a não ser que a função pulmonar pré-tratamento esteja comprometida; neste caso, a dispneia pode ser um grande problema. Complicações raras incluem estenose esofágica e estenose brônquica, que são mais comuns quando são usadas doses mais altas de radiação.[62] [124] [125] Uma revisão Cochrane concluiu que em casos nos quais a radioterapia foi oferecida com intenção paliativa, não há evidências fortes de que doses mais altas melhorem os desfechos.[126] Um estudo de maior dose de radiação mostrou um aumento inesperado na mortalidade, possivelmente devido a danos cardíacos.[127]

A Food and Drug Administration (FDA) aprovou o durvalumabe, um anticorpo monoclonal humano direcionado para PD-L1, em pacientes com CPCNP irresssecável de estágio III, cuja doença não progrediu após a aplicação simultânea de quimioterapia à base de platina e radioterapia. A aprovação foi baseada em dados do ensaio PACIFIC.[128] O teste do ligante PD-L1 não é necessário para esta indicação.

CPCNP em estágio IIIB

A maioria dos pacientes com CPCNP em estágio IIIB nunca será candidata a ressecção cirúrgica ou quimiorradioterapia combinada, e seu tratamento é basicamente o mesmo que o de pacientes com a doença em estágio IV.

Uma pequena parcela de pacientes com câncer em estágio IIIB tem tumores potencialmente ressecáveis, caso possam diminuir o estágio, e, se elegíveis, deve-se oferecer a tais pacientes quimioterapia e radioterapia pré-operatória (60-66 Gy).

A escolha entre os muitos esquemas quimioterápicos é complexa e precisa ser feita em uma unidade especializada em oncologia. Recomendam-se esquemas baseados em cisplatina. No caso de doença mais avançada (não adequada para terapia radical), há evidências de desfechos melhores em pacientes com tumores não escamosos que são tratados com uma combinação de pemetrexede e cisplatina em comparação aos que apresentam tumores de células escamosas, para os quais a combinação de gencitabina e cisplatina é mais efetiva.[119]

Para pacientes em boa forma física e com lesões ressecáveis e nenhum linfonodo contralateral, a quimioterapia pré-operatória deve ser seguida por cirurgia, de preferência realizada por um cirurgião torácico oncológico. Em pacientes com reserva pulmonar suficiente, prefere-se lobectomia ou pneumonectomia.[99]

Quimioterapia pós-operatória é recomendada se não administrada no pré-operatório.

Estádio III (não adequado para terapia radical) e CPCNP IV (doença metastática)

Esses pacientes geralmente são tratados com intenção paliativa e de acordo com o subtipo histológico do CPCNP, genótipo molecular e status do ligante de morte celular programada 1 (PD-L1). Pacientes com CPCNP não escamoso e algum do subtipo escamoso (por exemplo, principalmente pacientes que nunca fumaram) devem ser submetidos a um teste de receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e de quinase do linfoma anaplásico (ALK) para tumor em laboratórios credenciados.[129] [130] A American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomenda que o teste ROS1 e BRAF sejam realizados em todos os pacientes com adenocarcinoma pulmonar avançado, independentemente das características clínicas.[131]

Pacientes com mutações sensibilizadoras do EGFR são idealmente tratados com um inibidor de tirosina quinase (TKI) do EGFR em vez de quimioterapia sistêmica, pois este tratamento está associado a taxas de resposta melhores, melhor qualidade de vida, melhor sobrevida livre de progressão e sobrevida global.[129] [132] Exemplos incluem afatinibe, erlotinibe, combinação de erlotinibe com bevacizumabe, gefitinibe e osimertinibe. Houve apenas uma comparação direta entre 2 TKIs do EGFR (isto é, gefitinibe versus afatinibe) demonstrando eficácia marginal superior significativa para o afatinibe em relação ao gefitinibe, mas a um custo elevado de toxicidade.[133] Pacientes que não podem esperar pelos resultados da análise molecular do EGFR podem precisar começar a quimioterapia, mas devem passar para um TKI do EGFR como terapia de manutenção de primeira linha[129] [134] (ou antes se o benefício da quimioterapia for baixo) ou na recidiva no contexto de segunda linha.[135] Pacientes que progridem enquanto recebem terapia com TKI do EGFR e justificam uma alteração na terapia sistêmica devem passar por biópsia se possível e por nova genotipagem para EGFR. Se a biópsia não for possível ou a genotipagem a partir da biópsia for impossível ou tiver falhado, então o Teste de Mutação EGFR em DNA tumoral circulante é uma alternativa viável. O osimertinibe é um TKI de terceira geração específico para mutação do EGFR que é indicado se a mutação EGFR T790M com resistência adquirida for detectada; ele demonstrou eficácia acentuada em relação à quimioterapia.[136] [137] Um ensaio duplo-cego de fase 3 em pacientes com CPCNP em estágio IV EGFR mutante não tratados demonstrou quase o dobro de sobrevida livre de progressão para osimertinibe de primeira linha comparado com as terapias de EGFR padrão (gefitinibe ou erlotinibe).[138] Portanto, o osimertinibe é outra opção de tratamento de

primeira linha. Pacientes que progridem sem a mutação T790M em geral são tratados com quimioterapia de primeira linha, geralmente um composto de platina e pemetrexede. Para os raros paciente com uma mutação de EGFR e histologia escamosa que estão sendo considerados para tratamento com cisplatina e gencitabina, uma alternativa é combinar com necitumumabe e seguir com monoterapia de manutenção com necitumumabe se o tumor expressar EGFR (por imuno-histoquímica). O necitumumabe é um anticorpo recombinante do tipo IgG1 humano de segunda geração contra EGFR.

Para pacientes com tumores que demonstraram ser positivos para ALK ou que abrigam fusões ALK, as opções de tratamento inicial incluem alectinibe[139] crizotinibe[129] ou ceritinibe.[140] Um ensaio randomizado de fase 3 de alectinibe versus crizotinibe revelou um benefício importante em termos de sobrevida livre de progressão para alectinibe, com uma razão de riscos para progressão da doença ou morte de 0.47 (intervalo de confiança de 95%, 0.34 a 0.65; $p < 0.001$).[139] Alectinibe agora é a opção preferida de primeira linha devido à sua eficácia superior, melhor perfil de toxicidade e melhor penetração do sistema nervoso central.[141] Um ensaio clínico randomizado de fase 3 do crizotinibe versus quimioterapia dupla de platina (PROFILE 1014) confirmou respostas, qualidade de vida e sobrevida livre de progressão acentuadamente melhores para crizotinibe.[142] Um ensaio clínico randomizado de fase 3 do ceritinibe versus quimioterapia dupla de platina (ASCEND-4) confirmou respostas, qualidade de vida e sobrevida livre de progressão acentuadamente melhores para ceritinibe.[140] Também houve evidências de boa atividade intracraniana com o ceritinibe. A eficácia do ceritinibe parece superior à observada com o crizotinibe contra quimioterapia, mas os perfis de eventos adversos são diferentes, com uma maior taxa de eventos adversos de grau 3 a 4 para ceritinibe, consistindo principalmente em eventos gastrointestinais. Para pacientes que não podem esperar pelos resultados do teste da quinase do linfoma anaplásico (ALK) e precisam iniciar imediatamente a quimioterapia, uma série de inibidores de ALK diferentes pode ser utilizada subsequentemente, incluindo alectinibe, crizotinibe e ceritinibe.[141]

O crizotinibe também é usado no contexto recidivante (segunda linha) em que, novamente, é acentuadamente superior à quimioterapia com melhores respostas, qualidade de vida e sobrevida livre de progressão.[143] Para pacientes em progressão com o crizotinibe ou intolerantes a ele, para os quais se indica uma modificação na terapia sistêmica, ceritinibe, alectinibe ou brigatinibe pode ser usado. Pacientes que progridem após o ceritinibe ou o alectinibe devem ser inscritos em ensaios clínicos de outros TKIs de ALK ou considerados para quimioterapia de primeira linha (geralmente cisplatina associada a pemetrexede). O ceritinibe demonstrou respostas intra e extracranianas acentuadas e sobrevida livre de progressão em pacientes com resistência adquirida ao crizotinibe, em comparação com a quimioterapia (ensaio ASCEND-5)[144] e é uma alternativa ao crizotinibe, se os pacientes forem virgens de inibidores de ALK (ensaio ASCEND-4).[140] [145] Uma alternativa ao ceritinibe em pacientes na progressão ou intolerantes ao crizotinibe é o alectinibe, outro inibidor de ALK de segunda geração que demonstrou respostas intra e extracranianas acentuadas e sobrevida livre de progressão em pacientes com resistência adquirida ao crizotinibe de primeira linha.[146] Finalmente, o brigatinibe recebeu a aprovação acelerada do FDA para pacientes em progressão, ou intolerantes, ao crizotinibe, com base no ensaio ALTA.[147]

Em pacientes que abrigam uma fusão ROS1, a terapia de crizotinibe é recomendada, idealmente antes da quimioterapia no contexto de primeira linha, já que estudos de expansão de coorte de fase 1 e de fase 2 demonstraram respostas radiológicas e sintomáticas duráveis.[148]

Pacientes com tumores positivos para mutações BRAF V600E devem ser tratados com uma combinação de dabrafenibe associado a trametinibe. Aqui, estudos de expansão de coorte de fase 1 e de fase 2 demonstraram respostas rápidas e duráveis em pacientes com este genótipo sem novas preocupações

de segurança e com atividade melhorada para terapia combinada em relação à monoterapia de dabrafenibe.[149] O dabrafenibe é um potente inibidor de tirosina quinase da quinase associada a BRAF que é constitucionalmente ativado através da mutação somática BRAF V600E. O trametinibe é um potente inibidor de tirosina quinase da via de proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK), inibindo as quinases MEK1 e MEK2. Administradas juntas, a combinação de dabrafenibe e trametinibe funciona em sinergia.

Em pacientes que não possuem uma mutação ALK, EGFR, ROS1 ou BRAF, o status de PD-L1 ajuda na tomada de decisão quanto ao tratamento. Em pacientes com expressão tumoral de PD-L1 $\geq 50\%$ e sem contraindicações clínicas para a terapia de inibidores de checkpoints imunológicos (como o tratamento ativo contínuo para uma doença autoimune), recomenda-se a monoterapia com pembrolizumabe, pois ela demonstrou taxas de resposta superiores, sobrevida livre de progressão e sobrevida global comparada com a quimioterapia combinada à base de platina no ensaio KEYNOTE-024.[65] [150] Na progressão da doença, esses pacientes são tratados com quimioterapia combinada à base de platina padrão de primeira linha, de acordo com a histologia.

O FDA deu aprovação rápida para a combinação de pembrolizumabe associado a carboplatina e quimioimunoterapia de pemetrexede como tratamento de primeira linha nos pacientes de estágio IV com doença não escamosa, mas sem mutação EGFR ou fusões de ALK, e independentemente do status de PD-L1. Isto se baseia no braço G do ensaio KEYNOTE-021, um pequeno ensaio de fase 2 demonstrando apenas um benefício de sobrevida livre de progressão.[151] O ensaio confirmatório KEYNOTE-189 confirmou este benefício com uma razão de riscos de morte equivalente a 0.49 (intervalo de confiança de 95%; 0.38 a 0.64; $p < 0.001$) para a combinação de pembrolizumabe associado a carboplatina e pemetrexede versus quimioterapia isolada.[152] Um benefício de sobrevida importante foi observado em todas as categorias de PD-L1. Portanto, o pembrolizumabe adicionado à carboplatina associados ao pemetrexede pode ser considerado para todos os pacientes com doença não escamosa avançada, independentemente do status do PD-L1.

No contexto de estágio IV de primeira linha, em pacientes sem mutação EGFR, fusão de ALK, fusão ROS1 ou mutação BRAF e nível de PD-L1 $< 50\%$, com uma capacidade funcional Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 a 2 (no leito $< 50\%$ do tempo),[92] a quimioterapia é administrada de acordo com o subtipo histológico de CPCNP. Para CPCNP do subtipo escamoso, geralmente é uma combinação de um agente derivado da platina (por exemplo, cisplatina, carboplatina) com um agente citotóxico de terceira geração (por exemplo, gencitabina, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina), e a eficácia relativa dos 4 agentes de terceira geração é semelhante.[153] Uma alternativa é combinar a carboplatina com nanopartícula de paclitaxel ligado à albumina. Em geral, recomenda-se entre 4 a 6 ciclos de um esquema baseado em platina normalmente consistindo em 2 agentes. Uma metanálise não mostrou benefício de sobrevida com 6 ciclos em comparação com 3 ou 4 ciclos, portanto ambas as opções de tratamento são válidas.[154] Para tumores não escamosos (predominantemente adenocarcinomas), a quimioterapia combinada de pemetrexede associado à cisplatina por até 6 ciclos demonstrou uma sobrevida superior em relação a uma combinação de platina sem pemetrexede (por exemplo, cisplatina associada à gencitabina).[119] [155] A quimioterapia de manutenção com pemetrexede após 4 ciclos de quimioterapia combinada à base de platina pode ser preferida para os pacientes devido à melhora na sobrevida global e na qualidade de vida.[129] [156] [157] Uma alternativa é associar a quimioterapia combinada à base de platina, com ou sem quimioterapia de manutenção, com o bevacizumabe, um anticorpo monoclonal antiangiogênico.[158] [129]

A radioterapia é geralmente efetiva na redução de sintomas de doença intratorácica avançada (isto é, hemoptise, dor torácica, dispneia), bem como dos locais metastáticos sintomáticos (por exemplo, metástases ósseas e cerebrais).

Um estudo demonstrou que cuidados paliativos de alta qualidade, iniciados logo após o diagnóstico junto com padrão de cuidados, podem gerar melhora na qualidade de vida e na sobrevida em pacientes com doença avançada.[97]

Pacientes com capacidade funcional do ECOG 3 a 4 (no leito >50% do tempo) são tratados com os melhores cuidados de suporte, a menos que se saiba que eles abrigam uma mutação do EGFR ativadora ou fusão ALK, em cujo caso esta terapia pode ser considerada.[159]

Recorrência

O desenvolvimento de recorrência após o tratamento definitivo (radical) de câncer pulmonar indica um prognóstico desfavorável, e o objetivo da terapia recidivante em geral é paliativo, prolongando a vida com toxicidades mínimas. Pacientes que apresentam recidiva devem ser avaliados conforme as novas apresentações e tratados radicalmente se possível de acordo com o estágio e as comorbidades. Aqueles que apresentam recidiva após o tratamento definitivo (radical) com doença não radicalmente tratável (por exemplo, estágio IIIB ou IV) ou apresentam comorbidades que impedem o tratamento radical devem ser tratados conforme o CPCNP em estágio 4 (metastático), com intenção paliativa.

Para pacientes com recidiva após falha na terapia sistêmica paliativa de primeira linha para CPCNP, fora do escopo de CPCNP dependente de oncogene (CPCNP com mutação do EGFR, fusões ALK ou ROS1), a quimioterapia citotóxica tem atividade mínima, embora seja superior aos melhores cuidados de suporte, e é indicada em pacientes com boa capacidade funcional (ECOG PS 0-1).[129] A adição de nintedanibe, um TKI de angioquinase tripla, à quimioterapia padrão com docetaxel em adenocarcinomas demonstrou um benefício de sobrevida de cerca de 2 meses, potencialmente mais em pacientes em progressão com quimioterapia combinada à base de platina ou que apresentam recidiva logo em seguida.[160] Da mesma forma, o ramucirumabe, um anticorpo monoclonal direcionado para VEGFR-R2, demonstrou uma vantagem de sobrevida de 1.4 meses em combinação com o docetaxel no CPCNP não restrito a subtipo histológico.[161] Para pacientes não adequados para docetaxel ou aqueles que progrediram após o uso do docetaxel, pode-se considerar monoterapia com erlotinibe por ser superior aos melhores cuidados de suporte isoladamente.[162]

Agora, os inibidores de checkpoints imunológicos foram estabelecidos como a classe de agente mais efetiva para CPCNP recidivante e se tornaram padrão no contexto de primeira linha. Eles continuam sendo uma opção para os pacientes no contexto de recidiva, se não forem administrados no contexto de primeira linha. No contexto de recidiva, os inibidores de checkpoints imunológicos são administrados atualmente como monoterapia. Devido ao mecanismo de ação desses agentes, observa-se o controle de longa duração em pequenos subgrupos de pacientes. Portanto, o benefício de sobrevida mediana absoluto é um comparador inadequado entre os braços de tratamento, enquanto a razão de riscos para morte dá uma indicação melhor para o benefício de sobrevida observado. No CPCNP do subtipo escamoso, o ensaio clínico CHECKMATE 017[163] demonstrou um benefício de sobrevida relativo de 41% para o nivolumabe em relação à monoterapia com docetaxel. O benefício não estava relacionado ao nível da expressão de PD-L1 do tumor. No CPCNP não escamoso, o ensaio CHECKMATE 057[164] constatou que o nivolumabe está associado a um benefício de sobrevida relativo de 27% em relação à monoterapia com docetaxel, com magnitude do benefício que aumenta com a extensão da expressão de PD-L1 do tumor. As aprovações de comercialização do nivolumabe não estão restritas ao status de

PD-L1. Outro inibidor de checkpoint imunológico é o pembrolizumabe. Ele foi aprovado para CPCNP recidivante (qualquer histologia), demonstrando um benefício de sobrevida relativo de 46% e 29% em relação à monoterapia com docetaxel em tumores agressivos ($\geq 50\%$) e qualquer tumor com expressão de PD-L1 ($\geq 1\%$), respectivamente.[165] Um terceiro inibidor de checkpoint imunológico aprovado é o atezolizumabe. Este é um inibidor de PD-L1. No ensaio clínico OAK, o atezolizumabe demonstrou uma melhora relativa de 26% na sobrevida global em relação à monoterapia de docetaxel com muito menos efeitos adversos. A atividade superior foi observada independentemente do status de PD-L1 e, portanto, a aprovação não está restrita a isso.[166]

Com o advento das terapia de inibidores de checkpoints imunológicos para quase todos os pacientes com CPCNP metastático, é importante reconhecer e tratar as toxicidades mediadas imunologicamente. Duas diretrizes importantes foram publicadas para ajudar nessa tarefa: uma pela ASCO[167] e uma pela ESMO.[168]

[VIDEO: Técnica de Seldinger para inserção de dreno intercostal - Vídeo de demonstração]

[VIDEO: Inserção de dreno intercostal: vídeo de demonstração da técnica aberta]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso			(resumo)	
estádio I e II				
■ adequado para cirurgia	1a	cirurgia		
	adjunto	quimioterapia ou quimiorradiação pré-operatória		
	adjunto	quimioterapia pós-operatória		
	adjunto	radioterapia pós-operatória		
	mais	cuidados de suporte		
	■ não adequado para cirurgia	1a	radioterapia	
		adjunto	quimioterapia adjuvante	
mais		cuidados de suporte		
estádio IIIA				
■ adequado para cirurgia	1a	quimioterapia ou quimiorradiação pré-operatória		

Em curso		(resumo)
■ não adequado para cirurgia	mais	cirurgia
	mais	quimioterapia, radioterapia ou quimiorradiação pós-operatória
	mais	cuidados de suporte
	1a	radioterapia ou quimiorradiação
	adjunto	quimioterapia adjuvante
	mais	cuidados de suporte
	2a	Durvalumabe
	mais	cuidados de suporte
estádio IIIB		
■ ressecável sem adenopatia mediastinal contralateral	1a	quimioterapia pré-operatória e/ou radioterapia pré-operatória
	mais	cirurgia
	adjunto	quimioterapia pós-operatória
■ irressecável ou adenopatia mediastinal contralateral	mais	cuidados de suporte
	1a	quimiorradiação
	mais	cuidados de suporte
■ tumores grandes demais para a terapia de quimiorradioterapia combinada	1a	quimioterapia
	adjunto	bevacizumabe
	mais	cuidados de suporte
	1a	terapia direcionada ou quimioterapia
	mais	cuidados de suporte
	mais	cuidados de suporte
estádio IV		
■ capacidade funcional do ECOG 0-2 (no leito <50% do tempo)	1a	quimioterapia ou quimioterapia associada à terapia direcionada
	adjunto	bevacizumabe
	adjunto	radioterapia paliativa
	mais	cuidados de suporte

Em curso		(resumo)
<div> <div></div> <div>capacidade funcional do ECOG 3-4 (no leito >50% do tempo)</div> </div>	1a	terapia direcionada ou quimioterapia
	adjunto	radioterapia paliativa
	mais	cuidados de suporte
	1a	cuidados de suporte
recidiva		
	1a	cuidados paliativos

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso

estádio I e II

■ adequado para cirurgia

1a

cirurgia

» A cirurgia, de preferência realizada por um cirurgião torácico especialista, é o tratamento padrão para câncer pulmonar de células não pequenas (CPCNP) em estágio inicial. A elegibilidade para cirurgia deve ser avaliada por uma equipe multidisciplinar especializada. A base de evidências para fornecer uma orientação precisa é incompleta, mas duas análises fornecem uma boa base para o processo de decisão.^{[85] [113]} Em pacientes com reserva pulmonar suficiente, prefere-se lobectomia ou pneumonectomia. Em alguns pacientes, podem ser necessários procedimentos mais complexos, como ressecção em manga ou ressecção da parede torácica.

» Frequentemente, necessita-se de cirurgia mais limitada, como uma ressecção em cunha ou segmentectomia (remoção de um segmento de um lobo), em pacientes com idade avançada ou que apresentem comorbidades ou função pulmonar comprometida, porém isso está associado a uma taxa de recorrência mais alta.^[99]

» O acesso ao tórax é geralmente feito por toracotomia ou técnicas minimamente invasivas (por exemplo, cirurgia toracoscópica videoassistida). Essas técnicas minimamente invasivas vêm sendo preferidas por exigirem menos tempo de hospitalização e por estarem associadas a menos dor no período pós-operatório, podendo ser mais seguras.^[100] Recomenda-se coleta de amostra ou dissecação dos linfonodos mediastinais.

» A cirurgia oferece a melhor chance de cura em estágios iniciais de CPCNP, mas pode estar associada a uma morbidade significativa. A taxa de mortalidade em 30 dias é de aproximadamente 1% a 3% após lobectomia e 3% a 6% após pneumonectomia.

» Complicações intra e pós-operatórias incluem hemorragia, infecção, isquemia cardíaca, AVC,

Em curso

adjunto

arritmia cardíaca, pneumonia, vazamento prolongado de ar, quilotórax, edema pulmonar e fístula broncopleural.

quimioterapia ou quimiorradiação pré-operatória

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» cisplatina

--E--

» vinorelbina

-ou-

» gencitabina

-ou-

» docetaxel

-ou-

» etoposídeo

Opções secundárias

» carboplatina

--E--

» vinorelbina

-ou-

» gencitabina

-ou-

» paclitaxel

-ou-

» etoposídeo

» Deve-se considerar quimioterapia ou quimiorradiação pré-operatória.

» Pode-se usar quimioterapia pré-operatória neoadjuvante na doença em estágio II, porém há poucas evidências sobre a eficácia em tumores menores.[109] [110]

» A escolha entre os esquemas quimioterápicos é complexa e precisa ser feita em uma unidade especializada em oncologia. Uma metanálise apontou benefícios similares na quimioterapia pré-operatória, portanto, há uma opção quanto a qual oferecer e isso requer discussão entre uma equipe multidisciplinar e o paciente.[110]

» Recomendam-se esquemas baseados em cisplatina. Esquemas baseados em carboplatina podem ser considerados em alguns pacientes que não pareçam ser candidatos adequados à cisplatina. O esquema ideal baseia-se nas características individuais de cada paciente.

Em curso

» Todos os esquemas têm potencial para causar supressão da medula óssea, náuseas e vômitos, alopecia e fadiga. Outros efeitos colaterais são específicos ao agente em particular.

» Para pacientes submetidos a quimiorradioterapia pré-operatória, a taxa de mortalidade é mais elevada que após a pneumonectomia isolada, especialmente do lado direito.[102]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

adjunto quimioterapia pós-operatória

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» cisplatina

--E--

» vinorelbina

-ou-

» gencitabina

-ou-

» docetaxel

-ou-

» etoposídeo

Opções secundárias

» carboplatina

--E--

» vinorelbina

-ou-

» gencitabina

-ou-

» paclitaxel

-ou-

» etoposídeo

» Em geral, a quimioterapia pós-operatória é oferecida a pacientes com a doença em estágio IB e II.[106] [107]

» A escolha entre os muitos esquemas quimioterápicos é complexa e precisa ser feita em uma unidade especializada em oncologia. Todos os esquemas têm potencial para causar supressão da medula óssea, náuseas e vômitos, alopecia e fadiga. Outros efeitos colaterais são específicos ao agente em particular.

» Geralmente, recomenda-se os esquemas baseados em cisplatina (por exemplo, em

Em curso

geral, cisplatina associada à vinorelbina). Esquemas baseados em carboplatina podem ser considerados em alguns pacientes que não pareçam ser candidatos adequados à cisplatina (por exemplo, carboplatina associada à vinorelbina ou paclitaxel).

» O esquema ideal baseia-se nas características individuais do paciente, que incluem estágio da doença, esquemas prévios e uso de radioterapia ou ressecção cirúrgica concomitante. Deve-se procurar o aconselhamento de especialistas.

» Pacientes com CPCNP completamente removido apresentam risco de evoluir para doença metastática. Foi demonstrado que a quimioterapia adjuvante melhora a sobrevida em pacientes com a doença em estágio II e pode ser oferecida a pacientes com a doença em estágio IB, quando o tumor for maior que 4 cm, e em pacientes com tumores em estágio III identificados incidentalmente.[103] [104] [105] [106] [107] Há poucas evidências de eficácia em tumores menores com linfonodos negativos.[109] [110]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

adjunto radioterapia pós-operatória

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A radioterapia deve ser considerada para pacientes de alto risco com a doença em estágio II (margens positivas ou próximas, comprometimento de linfonodos mediastinais e/ou extensão extracapsular).[112] A radioterapia pós-operatória de rotina em pacientes com tumores completamente removidos e nenhum desses fatores de risco se revelou prejudicial para a sobrevida em longo prazo com técnicas de radiação mais antigas,[112] [170] e este é o foco de um ensaio clínico usando técnicas de radioterapia modernas.

» Os efeitos colaterais dependem do tamanho do campo de radiação, da dose e dos órgãos adjacentes (em particular, pulmões e esôfago) que, inevitavelmente, recebem alguma radiação. Os efeitos colaterais mais comuns são fadiga, eritema/descamação da pele e esofagite. A maioria dos pacientes desenvolve algum grau de esofagite durante o tratamento. A complicação tardia mais comum é a pneumonite, caracterizada por dispneia, tosse seca e febre, ocorrendo de 1

Em curso

a 6 meses após a conclusão do tratamento. A pneumonite raramente é fatal e é tratada sintomaticamente com corticosteroides orais e oxigênio, se necessário. A maioria dos pacientes desenvolve algum grau de fibrose pulmonar após a radioterapia, mas geralmente isso é assintomático, a não ser que a função pulmonar pré-tratamento esteja comprometida; neste caso, a dispneia pode ser um grande problema. Complicações raras incluem estenose esofágica e brônquica, mais comuns nos casos em que são prescritas doses mais altas de radiação.[62] [124] [125] Não há evidências convincentes quanto aos benefícios da irradiação craniana profilática em pacientes submetidos a tratamento potencialmente curativo para CPCNP.[111]

mais cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Todos os pacientes devem receber cuidados de suporte conforme suas necessidades. Isso variará dependendo da intenção do tratamento (curativo ou paliativo) e da progressão da doença. Para pacientes submetidos a tratamento curativo, a reabilitação pulmonar pode ser adequada, bem como a otimização das comorbidades clínicas. Pacientes com aumento dos sintomas podem realizar uma variedade de intervenções voltadas para suas necessidades individuais, com base em uma avaliação abrangente das necessidades. Elas podem incluir uma combinação de intervenções físicas, como tratamento endobrônquico, tratamento de doenças pleurais e outras doenças, além de ajuda e intervenções psicológicas e espirituais.[171]

■ não adequado para cirurgia

1a radioterapia

» Pacientes com CPCNP em estágio inicial considerados de risco excessivamente alto para cirurgia devem receber radioterapia por feixe externo convencional ou radioterapia estereotáxica ablativa (REA),[115] com quimioterapia adjuvante.

» Quando a radioterapia por feixe externo é planejada e a quimioterapia adjuvante é indicada, a quimioterapia geralmente é aplicada primeiro, seguida pela radioterapia. Pacientes não adequados para cirurgia provavelmente também não são adequados para quimioterapia. A radioterapia convencional consiste em tratamentos diários por aproximadamente 6 a 7 semanas (aproximadamente 2 Gy a 60-70

Em curso

Gy por dia). A REA é uma técnica nova e potencialmente mais efetiva que usa poucos tratamentos (3 a 8) com doses bem altas (12-20 Gy a 48-60 Gy por dia). Há boas evidências de sua segurança em pacientes com a doença em estágio inicial, mas a comorbidade respiratória significativa torna-os não elegíveis para cirurgia.[116] [117] Embora não haja estudos definitivos comparando desfechos cirúrgicos com o desfecho da REA, esses estudos devem ser realizados, especialmente em pacientes com elegibilidade limítrofe para cirurgia.

» Os efeitos colaterais dependem do tamanho do campo de radiação, da dose e dos órgãos adjacentes (em particular, pulmões e esôfago) que, inevitavelmente, recebem alguma radiação. Os efeitos colaterais mais comuns são fadiga, eritema/descamação da pele e esofagite. A maioria dos pacientes desenvolve algum grau de esofagite durante o tratamento. A complicação tardia mais comum é a pneumonite, caracterizada por dispneia, tosse seca e febre, ocorrendo de 1 a 6 meses após a conclusão do tratamento. A pneumonite raramente é fatal e é tratada sintomaticamente com corticosteroides orais e oxigênio, se necessário. A maioria dos pacientes desenvolve algum grau de fibrose pulmonar após a radioterapia, mas geralmente isso é assintomático, a não ser que a função pulmonar pré-tratamento esteja comprometida; neste caso, a dispneia pode ser um grande problema. Complicações raras incluem estenose esofágica e brônquica, mais comuns nos casos em que são prescritas doses mais altas de radiação.[62] [124] [125]

» Diversos autores propõem ablação por radiofrequência percutânea, que pode ter um papel em pacientes para os quais a REA não pode ser aplicada (por exemplo, campo de radioterapia sobreposta prévia), mas a evidência de eficácia está limitada a uma série de casos.[118]

adjunto quimioterapia adjuvante

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» cisplatina

--E--

» pemetrexede

-ou-

» vinorelbina

Em curso

-ou-

» gencitabina

-ou-

» docetaxel

-ou-

» etoposídeo

Opções secundárias

» carboplatina

--E--

» vinorelbina

-ou-

» gencitabina

-ou-

» paclitaxel

-ou-

» etoposídeo

» Se a quimioterapia e a radioterapia adjuvantes forem indicadas, a quimioterapia geralmente é aplicada primeiro, seguida pela radioterapia.

» A escolha entre os muitos esquemas quimioterápicos é complexa e precisa ser feita em uma unidade especializada em oncologia.

» Recomendam-se esquemas baseados em cisplatina. Esquemas baseados em carboplatina podem ser considerados em alguns pacientes que não pareçam ser candidatos adequados à cisplatina.

» O esquema ideal baseia-se nas características individuais do paciente, que incluem estágio da doença, esquemas prévios e uso de radioterapia ou ressecção cirúrgica concomitante.

» Todos os esquemas têm potencial para causar supressão da medula óssea, náuseas e vômitos, alopecia e fadiga. Outros efeitos colaterais são específicos ao agente em particular.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

mais**cuidados de suporte**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Todos os pacientes devem receber cuidados de suporte conforme suas necessidades. Isso variará dependendo da intenção do tratamento (curativo ou paliativo) e da progressão da doença. Para pacientes submetidos a tratamento curativo, a reabilitação pulmonar pode ser adequada, bem como a otimização das

Em curso

comorbidades clínicas. Pacientes com aumento dos sintomas podem realizar uma variedade de intervenções voltadas para suas necessidades individuais, com base em uma avaliação abrangente das necessidades. Elas podem incluir uma combinação de intervenções físicas, como tratamento endobrônquico, tratamento de doenças pleurais e outras doenças, além de ajuda e intervenções psicológicas e espirituais.[171]

estádio IIIA

■ adequado para cirurgia

1a

quimioterapia ou quimiorradiação pré-operatória**Opções primárias**

» cisplatina

--E--

» pemetrexede

-ou-

» vinorelbina

-ou-

» gencitabina

-ou-

» docetaxel

-ou-

» etoposídeo

Opções secundárias

» carboplatina

--E--

» vinorelbina

-ou-

» gencitabina

-ou-

» paclitaxel

-ou-

» etoposídeo

» Deve-se considerar quimioterapia ou quimiorradiação pré-operatória. De acordo com uma metanálise, o efeito sobre a sobrevida é similar ao da quimioterapia adjuvante.[110] A escolha entre os muitos esquemas quimioterápicos é complexa e precisa ser feita em uma unidade especializada em oncologia.

» Recomendam-se esquemas baseados em cisplatina. Esquemas baseados em carboplatina podem ser considerados em alguns pacientes que não pareçam ser candidatos adequados à cisplatina.

Em curso

» O esquema ideal baseia-se nas características individuais do paciente, que incluem estágio da doença, esquemas prévios e uso de radioterapia ou ressecção cirúrgica concomitante. No caso de doença mais avançada (não adequado para terapia radical), há evidências de desfechos melhores em pacientes com tumores não escamosos que são tratados com uma combinação de pemetrexede e cisplatina em comparação aos que apresentam tumores de células escamosas, para os quais a combinação de gencitabina e cisplatina é mais efetiva.^[119] Entretanto, essa abordagem foi pouco estudada especificamente em pacientes com a doença mais limitada em estágio IIIA, tratada com quimioterapia sequencial.

» Todos os esquemas têm potencial para causar supressão da medula óssea, náuseas e vômitos, alopecia e fadiga. Outros efeitos colaterais são específicos ao agente em particular.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

mais

cirurgia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A cirurgia é, de preferência, realizada por um cirurgião torácico especialista. Em pacientes com reserva pulmonar suficiente, prefere-se lobectomia ou pneumonectomia. Frequentemente, necessita-se de cirurgia mais limitada, como uma ressecção em cunha ou segmentectomia (remoção de um segmento de um lobo), em pacientes com idade avançada ou que apresentem comorbidades, porém isso está associado a uma taxa de recorrência mais alta.^[99]

» O acesso ao tórax é geralmente feito por toracotomia ou técnicas minimamente invasivas (por exemplo, cirurgia toracoscópica videoassistida). Essas técnicas minimamente invasivas vêm sendo preferidas por exigirem menos tempo de hospitalização e por estarem associadas a menos dor no período pós-operatório, podendo ser mais seguras.^[100] Recomenda-se coleta de amostra ou dissecação dos linfonodos mediastinais.

» A cirurgia para a doença N2 deve ser considerada quando a doença nodal não é volumosa e está restrita a uma única zona. Essa cirurgia deve ser seguida por quimioterapia e/ou radioterapia.^{[85] [113] [122]}

Em curso

mais

» Complicações intra e pós-operatórias incluem hemorragia, infecção, isquemia cardíaca, AVC, arritmia cardíaca, pneumonia, vazamento prolongado de ar, quilotórax, edema pulmonar e fístula broncopleural.

quimioterapia, radioterapia ou quimiorradiação pós-operatória

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» cisplatina

--E--

» pemetrexede

-ou-

» vinorelbina

-ou-

» gencitabina

-ou-

» docetaxel

-ou-

» etoposídeo

Opções secundárias

» carboplatina

--E--

» vinorelbina

-ou-

» gencitabina

-ou-

» paclitaxel

-ou-

» etoposídeo

» Deve-se considerar quimioterapia, radioterapia ou quimiorradioterapia pós-operatórias, mas não são necessárias se administradas no pré-operatório. A quimiorradiação concomitante é ligeiramente mais efetiva que a quimiorradiação sequencial,^[120] ^[121] embora a administração de radiação e quimioterapia juntas (concomitantemente) também seja mais tóxica que sua administração sequencial.^{3[C]} [Evidence](#) Deve-se procurar o aconselhamento de especialistas.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

mais

cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Em curso

■ não adequado para cirurgia

1a

» Todos os pacientes devem receber cuidados de suporte conforme suas necessidades. Isso variará dependendo da intenção do tratamento (curativo ou paliativo) e da progressão da doença. Para pacientes submetidos a tratamento curativo, a reabilitação pulmonar pode ser adequada, bem como a otimização das comorbidades clínicas. Pacientes com aumento dos sintomas podem realizar uma variedade de intervenções voltadas para suas necessidades individuais, com base em uma avaliação abrangente das necessidades. Elas podem incluir uma combinação de intervenções físicas, como tratamento endobrônquico, tratamento de doenças pleurais e outras doenças, além de ajuda e intervenções psicológicas e espirituais.[171]

radioterapia ou quimiorradiação**Opções primárias**

» cisplatina

--E--

» pemetrexede

-ou-

» vinorelbina

-ou-

» gencitabina

-ou-

» docetaxel

-ou-

» etoposídeo

Opções secundárias

» carboplatina

--E--

» vinorelbina

-ou-

» gencitabina

-ou-

» paclitaxel

-ou-

» etoposídeo

» Pacientes com CPCNP em estágio III com tumores inoperáveis devem receber radioterapia por feixe externo convencional em conjunto com quimioterapia com doublet de platina, quando a aptidão física do paciente permite.[123]

» Os efeitos colaterais dependem do tamanho do campo de radiação, da dose e dos órgãos adjacentes (em particular, pulmões e esôfago) que, inevitavelmente, recebem alguma radiação. Os efeitos colaterais mais comuns são fadiga, eritema/descamação da

Em curso

pele e esofagite. A maioria dos pacientes desenvolve algum grau de esofagite durante o tratamento. A complicação tardia mais comum é a pneumonite, caracterizada por dispneia, tosse seca e febre, ocorrendo de 1 a 6 meses após a conclusão do tratamento. A pneumonite raramente é fatal e é tratada sintomaticamente com corticosteroides orais e oxigênio, se necessário. A maioria dos pacientes desenvolve algum grau de fibrose pulmonar após a radioterapia, mas geralmente isso é assintomático, a não ser que a função pulmonar pré-tratamento esteja comprometida; neste caso, a dispneia pode ser um grande problema. Complicações raras incluem estenose esofágica e estenose brônquica, que são mais comuns quando são usadas doses mais altas de radiação.[62] [124] [125] Uma revisão Cochrane concluiu que em casos nos quais a radioterapia foi oferecida com intenção paliativa, não há evidências fortes de que doses mais altas melhorem os desfechos.[126] Um estudo de maior dose de radiação mostrou um aumento inesperado na mortalidade, possivelmente devido a danos cardíacos.[127]

» Deve-se considerar a administração de quimioterapia em conjunto com radioterapia (quimiorradiação). Deve consultar-se um especialista.

» A escolha entre os muitos esquemas quimioterápicos é complexa e precisa ser feita em uma unidade especializada em oncologia.

» Recomendam-se esquemas baseados em cisplatina. Esquemas baseados em carboplatina podem ser considerados em alguns pacientes que não pareçam ser candidatos adequados à cisplatina.

» O esquema ideal baseia-se nas características individuais do paciente, que incluem estágio da doença, esquemas prévios e uso de radioterapia ou ressecção cirúrgica concomitante.

» Todos os esquemas têm potencial para causar supressão da medula óssea, náuseas e vômitos, alopecia e fadiga. Outros efeitos colaterais são específicos ao agente em particular.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

adjunto quimioterapia adjuvante

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Em curso

» Pode-se oferecer a alguns pacientes quimioterapia adjuvante após a radioterapia, embora isso seja raro. A escolha entre os muitos esquemas quimioterápicos é complexa e precisa ser feita em uma unidade especializada em oncologia.

» O esquema ideal baseia-se nas características individuais do paciente, que incluem estágio da doença, esquemas prévios e uso de radioterapia ou ressecção cirúrgica concomitante.

» Todos os esquemas têm potencial para causar supressão da medula óssea, náuseas e vômitos, alopecia e fadiga. Outros efeitos colaterais são específicos ao agente em particular.

mais

cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Todos os pacientes devem receber cuidados de suporte conforme suas necessidades. Isso variará dependendo da intenção do tratamento (curativo ou paliativo) e da progressão da doença. Para pacientes submetidos a tratamento curativo, a reabilitação pulmonar pode ser adequada, bem como a otimização das comorbidades clínicas. Pacientes com aumento dos sintomas podem realizar uma variedade de intervenções voltadas para suas necessidades individuais, com base em uma avaliação abrangente das necessidades. Elas podem incluir uma combinação de intervenções físicas, como tratamento endobrônquico, tratamento de doenças pleurais e outras doenças, além de ajuda e intervenções psicológicas e espirituais.[171]

2a

Durvalumabe**Opções primárias**

» Durvalumabe

» A Food and Drug Administration (FDA) aprovou o durvalumabe, um anticorpo monoclonal humano direcionado para PD-L1, em pacientes com CPCNP irresssecável de estágio III, cuja doença não progrediu após a aplicação simultânea de quimioterapia à base de platina e radioterapia. A aprovação foi baseada em dados do ensaio PACIFIC.[128] O teste do ligante PD-L1 não é necessário para esta indicação.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

Em curso

mais

cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Todos os pacientes devem receber cuidados de suporte conforme suas necessidades. Isso variará dependendo da intenção do tratamento (curativo ou paliativo) e da progressão da doença. Para pacientes submetidos a tratamento curativo, a reabilitação pulmonar pode ser adequada, bem como a otimização das comorbidades clínicas. Pacientes com aumento dos sintomas podem realizar uma variedade de intervenções voltadas para suas necessidades individuais, com base em uma avaliação abrangente das necessidades. Elas podem incluir uma combinação de intervenções físicas, como tratamento endobrônquico, tratamento de doenças pleurais e outras doenças, além de ajuda e intervenções psicológicas e espirituais.[171]

estádio IIIB

■ ressecável sem adenopatia mediastinal contralateral

1a

quimioterapia pré-operatória e/ou radioterapia pré-operatória**Opções primárias**

» cisplatina

--E--

» pemetrexede

-ou-

» vinorelbina

-ou-

» gencitabina

-ou-

» docetaxel

-ou-

» etoposídeo

Opções secundárias

» carboplatina

--E--

» vinorelbina

-ou-

» gencitabina

-ou-

» paclitaxel

-ou-

» etoposídeo

» A maioria das doenças IIIB envolve nódulos N3, com exceção da T4N2M0, de modo que

Em curso

a cirurgia se aplica a relativamente poucos pacientes.

» Uma pequena parcela de pacientes com câncer em estágio IIIB tem tumores potencialmente ressecáveis, caso possam diminuir o estágio e, se elegíveis, deve-se oferecer a tais pacientes quimioterapia e radioterapia pré-operatória (60-66 Gy).

» A escolha entre os muitos esquemas quimioterápicos é complexa e precisa ser feita em uma unidade especializada em oncologia. Recomendam-se esquemas baseados em cisplatina. No caso de doença mais avançada (não adequado para terapia radical), há evidências de desfechos melhores em pacientes com tumores não escamosos que são tratados com uma combinação de pemetrexede e cisplatina em comparação aos que apresentam tumores de células escamosas, para os quais a combinação de gencitabina e cisplatina é mais efetiva.^[119] Deve-se procurar o aconselhamento de especialistas.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

mais

cirurgia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A maioria das doenças IIIB envolve nódulos N3, com exceção da T4N2M0, de modo que a cirurgia se aplica a relativamente poucos pacientes.

» A cirurgia é, de preferência, realizada por um cirurgião torácico especialista. Em pacientes com reserva pulmonar suficiente, prefere-se lobectomia ou pneumonectomia.^[99]

» O acesso ao tórax é geralmente feito por toracotomia ou técnicas minimamente invasivas (por exemplo, cirurgia toracoscópica videoassistida). Essas técnicas minimamente invasivas vêm sendo preferidas por exigirem menos tempo de hospitalização e por estarem associadas a menos dor no período pós-operatório, podendo ser mais seguras.^[100] Recomenda-se coleta de amostra ou dissecação dos linfonodos mediastinais.

» Complicações intra e pós-operatórias incluem hemorragia, infecção, isquemia cardíaca, AVC, arritmia cardíaca, pneumonia, vazamento

Em curso

adjunto

prolongado de ar, quilotórax, edema pulmonar e fístula broncopleural.

quimioterapia pós-operatória

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» cisplatina

--E--

» pemetrexede

-ou-

» vinorelbina

-ou-

» gencitabina

-ou-

» docetaxel

-ou-

» etoposídeo

Opções secundárias

» carboplatina

--E--

» vinorelbina

-ou-

» gencitabina

-ou-

» paclitaxel

-ou-

» etoposídeo

» A escolha entre os muitos esquemas quimioterápicos é complexa e precisa ser feita em uma unidade especializada em oncologia. No caso de doença mais avançada, há evidências de desfechos melhores em pacientes com tumores não escamosos que são tratados com uma combinação de pemetrexede e cisplatina em comparação aos que apresentam tumores de células escamosas, para os quais a combinação de gencitabina e cisplatina é mais efetiva.^[119] Deve-se procurar o aconselhamento de especialistas.

» Não é necessária quimioterapia pós-operatória se administrada no pré-operatório.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

mais

cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Em curso

■ irressecável ou
adenopatia mediastinal
contralateral

1a

» Todos os pacientes devem receber cuidados de suporte conforme suas necessidades. Isso variará dependendo da intenção do tratamento (curativo ou paliativo) e da progressão da doença. Para pacientes submetidos a tratamento curativo, a reabilitação pulmonar pode ser adequada, bem como a otimização das comorbidades clínicas. Pacientes com aumento dos sintomas podem realizar uma variedade de intervenções voltadas para suas necessidades individuais, com base em uma avaliação abrangente das necessidades. Elas podem incluir uma combinação de intervenções físicas, como tratamento endobrônquico, tratamento de doenças pleurais e outras doenças, além de ajuda e intervenções psicológicas e espirituais.[171]

quimiorradiação**Opções primárias**

» cisplatina

--E--

» pemetrexede

-ou-

» vinorelbina

-ou-

» gencitabina

-ou-

» docetaxel

-ou-

» etoposídeo

Opções secundárias

» carboplatina

--E--

» vinorelbina

-ou-

» gencitabina

-ou-

» paclitaxel

-ou-

» etoposídeo

» Deve-se considerar quimioterapia ou quimiorradiação. A escolha entre os muitos esquemas quimioterápicos é complexa e precisa ser feita em uma unidade especializada em oncologia.

» Os esquemas de quimiorradiação devem usar um esquema baseado em platina, de preferência a cisplatina, associado a radioterapia (60-66 Gy). Hoje, a quimiorradiação concomitante é considerada mais efetiva que a quimiorradiação sequencial em termos de

Em curso

■ tumores grandes demais para a terapia de quimiorradioterapia combinada

mais

sobrevida de 2 anos,[120] [121] [172] embora também seja mais tóxica que sua administração sequencial.³[C]Evidence

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Todos os pacientes devem receber cuidados de suporte conforme suas necessidades. Isso variará dependendo da intenção do tratamento (curativo ou paliativo) e da progressão da doença. Para pacientes submetidos a tratamento curativo, a reabilitação pulmonar pode ser adequada, bem como a otimização das comorbidades clínicas. Pacientes com aumento dos sintomas podem realizar uma variedade de intervenções voltadas para suas necessidades individuais, com base em uma avaliação abrangente das necessidades. Elas podem incluir uma combinação de intervenções físicas, como tratamento endobrônquico, tratamento de doenças pleurais e outras doenças, além de ajuda e intervenções psicológicas e espirituais.[171]

1a

quimioterapia**Opções primárias**

» cisplatina
-ou-
» carboplatina

-E-

» vinorelbina
-ou-
» gencitabina
-ou-
» docetaxel
-ou-
» paclitaxel

OU

» cisplatina
-e-
» pemetrexede

OU

» carboplatina
-e-

Em curso

» nanopartícula de paclitaxel ligada à albumina

OU

» cisplatina

-e-

» gencitabina

-e-

» necitumumabe

» A escolha entre os muitos esquemas quimioterápicos é complexa e precisa ser feita em uma unidade especializada em oncologia. Em geral, recomenda-se entre 4 a 6 ciclos de um esquema baseado em platina normalmente consistindo em 2 agentes.[172] [173] 4[A]Evidence Uma metanálise não mostrou benefício de sobrevida com 6 ciclos em comparação com 3 ou 4 ciclos, portanto ambas as opções de tratamento são válidas.[154]

» Em pacientes sem mutação de receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), fusão de quinase do linfoma anaplásico, fusão ROS1 ou mutação BRAF, e nível do ligante de morte celular programada 1 (PD-L1) <50%, a quimioterapia é fornecida de acordo com o subtipo histológico do CPCNP. Para CPCNP do subtipo escamoso, geralmente é uma combinação de um agente derivado da platina (por exemplo, cisplatina, carboplatina) com um agente citotóxico de terceira geração (por exemplo, gencitabina, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina), e a eficácia relativa dos 4 agentes de terceira geração é semelhante.[153] Uma alternativa é combinar a carboplatina com nanopartícula de paclitaxel ligado à albumina. Para os raros paciente com uma mutação de EGFR e histologia escamosa que estão sendo considerados para tratamento com cisplatina e gencitabina, uma alternativa é combinar com necitumumabe e seguir com monoterapia de manutenção com necitumumabe se o tumor expressar EGFR (por imuno-histoquímica).

» Para tumores não escamosos (predominantemente adenocarcinomas), a quimioterapia combinada de pemetrexede associado à cisplatina por até 6 ciclos demonstrou sobrevida superior em relação a uma combinação de platina sem pemetrexede (por exemplo, cisplatina associada à gencitabina).[119] [155]

» A quimioterapia de manutenção com pemetrexede após 4 ciclos de quimioterapia

Em curso

combinada à base de platina pode ser preferida para os pacientes devido à melhora na sobrevida global e na qualidade de vida.[129] [157] [156] Para pacientes com CPCNP não escamoso que não receberam pemetrexede como parte de um esquema de quimioterapia combinada à base de platina, uma opção é passar para manutenção com pemetrexede após 4 ciclos de quimioterapia de doublet de platina.[156]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

adjunto bevacizumabe

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» bevacizumabe

» A quimioterapia combinada à base de platina com ou sem quimioterapia de manutenção pode ser combinada com o bevacizumabe, um anticorpo monoclonal antiangiogênico, como uma opção alternativa em pacientes com histologia não escamosa.[174] [129]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

mais cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Todos os pacientes devem receber cuidados de suporte conforme suas necessidades. Isso variará dependendo da intenção do tratamento (curativo ou paliativo) e da progressão da doença. Para pacientes submetidos a tratamento curativo, a reabilitação pulmonar pode ser adequada, bem como a otimização das comorbidades clínicas. Pacientes com aumento dos sintomas podem realizar uma variedade de intervenções voltadas para suas necessidades individuais, com base em uma avaliação abrangente das necessidades. Elas podem incluir uma combinação de intervenções físicas, como tratamento endobrônquico, tratamento de doenças pleurais e outras doenças, além de ajuda e intervenções psicológicas e espirituais.[171]

1a terapia direcionada ou quimioterapia**Opções primárias**

Em curso

» alectinibe

OU

» afatinibe

OU

» erlotinibe

OU

» erlotinibe

~~-e-~~

» bevacizumabe

OU

» gefitinibe

OU

» crizotinibe

OU

» ceritinibe

OU

» dabrafenibe

~~-e-~~

» trametinibe

OU

» osimertinibe

OU

» pembrolizumabe

Opções secundárias

» brigatinibe

OU

» cisplatina

~~-ou-~~

» carboplatina

~~--E--~~

» pemetrexede

Em curso

» Para pacientes com mutações sensibilizadoras do EGFR, os TKIs do EGFR são indicados como terapia de primeira linha, já que agora ensaios clínicos de fase 3 demonstraram superioridade em relação à terapia combinada à base de platina. Exemplos incluem afatinibe, erlotinibe, combinação de erlotinibe com bevacizumabe, gefitinibe e osimertinibe. Na progressão, os pacientes devem passar por nova biópsia e teste de EGFR para identificar a mutação EGFR T790M. Se a biópsia não for possível ou a genotipagem a partir da biópsia for impossível ou tiver falhado, então o Teste de Mutação EGFR em DNA tumoral circulante é uma alternativa viável. Se a mutação EGFR T790M estiver presente, recomenda-se o tratamento com osimertinibe TKI específico da mutação EGFR. Pacientes que progridem sem a mutação T790M em geral são tratados com quimioterapia de primeira linha, geralmente um composto de platina e pemetrexede. Uma pequena proporção de pacientes terá passado para CPCP e eles são tratados com esquemas baseados em CPCP.

» Em pacientes positivos para quinase do linfoma anaplásico (ALK), as opções de tratamento inicial incluem o alectinibe, crizotinibe ou ceritinibe. Alectinibe agora é a opção preferida de primeira linha devido à sua eficácia superior, melhor perfil de toxicidade e melhor penetração do sistema nervoso central.[139] [141] Para pacientes em progressão com o crizotinibe ou intolerantes a ele, para os quais se indica uma modificação na terapia sistêmica, ceritinibe, alectinibe ou brigatinibe pode ser usado. Pacientes que progridem após o ceritinibe ou o alectinibe devem ser inscritos em ensaios clínicos de outros TKIs de ALK ou considerados para quimioterapia de primeira linha (geralmente cisplatina associada a pemetrexede). Finalmente, o brigatinibe recebeu a aprovação acelerada do FDA para pacientes em progressão, ou intolerantes, ao crizotinibe, com base no ensaio ALTA.[147]

» Para pacientes positivos para ROS1, a terapia de primeira linha de escolha é o crizotinibe antes da quimioterapia no contexto de primeira linha. Na progressão, esses pacientes em geral são tratados com quimioterapia de primeira linha (geralmente cisplatina associada a pemetrexede).

» Pacientes com tumores positivos para mutações BRAF V600E devem ser tratados com

Em curso

uma combinação de dabrafenibe associado a trametinibe.[149]

» Em pacientes que não possuem uma mutação ALK, EGFR, ROS1 ou BRAF, o status de PD-L1 ajuda na tomada de decisão quanto ao tratamento. Em pacientes com expressão tumoral de PD-L1 $\geq 50\%$ e sem contraindicações clínicas para a terapia de inibidores de checkpoints imunológicos (como o tratamento ativo contínuo para uma doença autoimune), recomenda-se a monoterapia com pembrolizumabe, pois ela demonstrou taxas de resposta superiores, sobrevida livre de progressão e sobrevida global comparada com a quimioterapia combinada à base de platina no ensaio KEYNOTE-024.[65] Na progressão da doença, esses pacientes são tratados com quimioterapia combinada à base de platina padrão de primeira linha, de acordo com a histologia.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

mais

cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Todos os pacientes devem receber cuidados de suporte conforme suas necessidades. Isso variará dependendo da intenção do tratamento (curativo ou paliativo) e da progressão da doença. Para pacientes submetidos a tratamento curativo, a reabilitação pulmonar pode ser adequada, bem como a otimização das comorbidades clínicas. Pacientes com aumento dos sintomas podem realizar uma variedade de intervenções voltadas para suas necessidades individuais, com base em uma avaliação abrangente das necessidades. Elas podem incluir uma combinação de intervenções físicas, como tratamento endobrônquico, tratamento de doenças pleurais e outras doenças, além de ajuda e intervenções psicológicas e espirituais.[171]

estádio IV

■ **capacidade funcional do ECOG 0-2 (no leito <50% do tempo)**

1a

quimioterapia ou quimioterapia associada à terapia direcionada

Opções primárias

» cisplatina

-ou-

» carboplatina

Em curso

--E--

» vinorelbina

-ou-

» gencitabina

-ou-

» docetaxel

-ou-

» paclitaxel

OU

» cisplatina

-e-

» pemetrexede

OU

» carboplatina

-e-

» nanopartícula de paclitaxel ligada à albumina

OU

» cisplatina

-e-

» gencitabina

-e-

» necitumumabe

OU

» pembrolizumabe

-e-

» carboplatina

-e-

» pemetrexede

» A escolha entre os muitos esquemas quimioterápicos é complexa e precisa ser feita em uma unidade especializada em oncologia. Em geral, recomenda-se entre 4 a 6 ciclos de um esquema baseado em platina normalmente consistindo em 2 agentes.^[172] ^[173] 4[A]Evidence Uma metanálise não mostrou benefício de sobrevida com 6 ciclos em comparação com 3 ou 4 ciclos, portanto ambas as opções de tratamento são válidas.^[154]

» No contexto de estágio IV de primeira linha, em pacientes sem mutação EGFR, fusão de ALK, fusão ROS1 ou mutação BRAF e nível de PD-L1 <50%, com uma capacidade funcional Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 a 2 (no leito <50% do tempo),^[92]

Em curso

a quimioterapia é administrada de acordo com o subtipo histológico de CPCNP. Para CPCNP do subtipo escamoso, geralmente é uma combinação de um agente derivado da platina (por exemplo, cisplatina, carboplatina) com um agente citotóxico de terceira geração (por exemplo, gencitabina, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina), e a eficácia relativa dos 4 agentes de terceira geração é semelhante.^[153] Uma alternativa é combinar a carboplatina com nanopartícula de paclitaxel ligado à albumina. Para os raros paciente com uma mutação de EGFR e histologia escamosa que estão sendo considerados para tratamento com cisplatina e gencitabina, uma alternativa é combinar com necitumumabe e seguir com monoterapia de manutenção com necitumumabe se o tumor expressar EGFR (por imuno-histoquímica).

» Para tumores não escamosos (predominantemente adenocarcinomas), a quimioterapia combinada de pemetrexede associado à cisplatina por até 6 ciclos demonstrou sobrevida superior em relação a uma combinação de platina sem pemetrexede (por exemplo, cisplatina associada à gencitabina).^{[119] [155]}

» A quimioterapia de manutenção com pemetrexede após 4 ciclos de quimioterapia combinada à base de platina pode ser preferida para os pacientes devido à melhora na sobrevida global e na qualidade de vida.^{[129] [157] [156]} Para pacientes com CPCNP não escamoso que não receberam pemetrexede como parte de um esquema de quimioterapia combinada à base de platina, uma opção é passar para manutenção com pemetrexede após 4 ciclos de quimioterapia de doublet de platina.^[156]

» O FDA deu aprovação rápida para a combinação de pembrolizumabe associado a carboplatina e quimioimunoterapia de pemetrexede como tratamento de primeira linha nos pacientes de estágio IV com doença não escamosa, mas sem mutação EGFR ou fusões de ALK, e independentemente do status de PD-L1.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

adjunto bevacizumabe

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Em curso

Opções primárias

» bevacizumabe

» A quimioterapia combinada à base de platina com ou sem quimioterapia de manutenção pode ser combinada com o bevacizumabe, um anticorpo monoclonal antiangiogênico, como uma opção alternativa em pacientes com histologia não escamosa.[174]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

adjunto radioterapia paliativa

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A radioterapia pode ser efetiva na redução de sintomas de doença intratorácica avançada (por exemplo, hemoptise, dor torácica, dispneia), bem como dos sítios metastáticos sintomáticos (por exemplo, metástases ósseas e cerebrais).

mais cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Todos os pacientes devem receber cuidados de suporte conforme suas necessidades. Isso variará dependendo da intenção do tratamento (curativo ou paliativo) e da progressão da doença. Para pacientes submetidos a tratamento curativo, a reabilitação pulmonar pode ser adequada, bem como a otimização das comorbidades clínicas. Pacientes com aumento dos sintomas podem realizar uma variedade de intervenções voltadas para suas necessidades individuais, com base em uma avaliação abrangente das necessidades. Elas podem incluir uma combinação de intervenções físicas, como tratamento endobrônquico, tratamento de doenças pleurais e outras doenças, além de ajuda e intervenções psicológicas e espirituais.[171]

1a terapia direcionada ou quimioterapia

Opções primárias

» alectinibe

OU

» afatinibe

OU

Em curso

» erlotinibe

OU

» erlotinibe

-e-

» bevacizumabe

OU

» gefitinibe

OU

» crizotinibe

OU

» ceritinibe

OU

» dabrafenibe

-e-

» trametinibe

OU

» osimertinibe

OU

» pembrolizumabe

Opções secundárias

» brigatinibe

OU

» cisplatina

-ou-

» carboplatina

--E--

» pemetrexede

» Para pacientes com mutações sensibilizadoras do EGFR, os TKIs do EGFR são indicados como terapia de primeira linha, já que agora ensaios clínicos de fase 3 demonstraram superioridade em relação à terapia combinada à base de platina. Exemplos incluem afatinibe, erlotinibe, combinação de erlotinibe com bevacizumabe, gefitinibe e osimertinibe. Na progressão, os

Em curso

pacientes devem passar por nova biópsia e teste de EGFR para identificar a mutação EGFR T790M. Se a biópsia não for possível ou a genotipagem a partir da biópsia for impossível ou tiver falhado, então o Teste de Mutação EGFR em DNA tumoral circulante é uma alternativa viável. Se a mutação EGFR T790M estiver presente, recomenda-se o tratamento com osimertinibe TKI específico da mutação EGFR. Pacientes que progridem sem a mutação T790M em geral são tratados com quimioterapia de primeira linha, geralmente um composto de platina e pemetrexede. Uma pequena proporção de pacientes terá passado para CPCP e eles são tratados com esquemas baseados em CPCP.

» Em pacientes positivos para quinase do linfoma anaplásico (ALK), as opções de tratamento inicial incluem o alectinibe, crizotinibe ou ceritinibe. Alectinibe agora é a opção preferida de primeira linha devido à sua eficácia superior, melhor perfil de toxicidade e melhor penetração do sistema nervoso central.[139][141] Para pacientes em progressão com o crizotinibe ou intolerantes a ele, para os quais se indica uma modificação na terapia sistêmica, ceritinibe, alectinibe ou brigatinibe pode ser usado. Pacientes que progridem após o ceritinibe ou o alectinibe devem ser inscritos em ensaios clínicos de outros TKIs de ALK ou considerados para quimioterapia de primeira linha (geralmente cisplatina associada a pemetrexede). Finalmente, o brigatinibe recebeu a aprovação acelerada do FDA para pacientes em progressão, ou intolerantes, ao crizotinibe, com base no ensaio ALTA.[147]

» Para pacientes positivos para ROS1, a terapia de primeira linha de escolha é o crizotinibe antes da quimioterapia no contexto de primeira linha. Na progressão, esses pacientes em geral são tratados com quimioterapia de primeira linha (geralmente cisplatina associada a pemetrexede).

» Pacientes com tumores positivos para mutações BRAF V600E devem ser tratados com uma combinação de dabrafenibe associado a trametinibe.[149]

» Em pacientes que não possuem uma mutação ALK, EGFR, ROS1 ou BRAF, o status de PD-L1 ajuda na tomada de decisão quanto ao tratamento. Em pacientes com expressão tumoral de PD-L1 $\geq 50\%$ e sem contraindicações clínicas para a terapia de inibidores de checkpoints imunológicos (como

Em curso

o tratamento ativo contínuo para uma doença autoimune), recomenda-se a monoterapia com pembrolizumabe, pois ela demonstrou taxas de resposta superiores, sobrevida livre de progressão e sobrevida global comparada com a quimioterapia combinada à base de platina no ensaio KEYNOTE-024.[65] Na progressão da doença, esses pacientes são tratados com quimioterapia combinada à base de platina padrão de primeira linha, de acordo com a histologia.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

adjunto radioterapia paliativa

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Efetiva na redução de sintomas de doença intratorácica avançada (isto é, hemoptise, dor torácica, dispneia), bem como dos locais metastáticos sintomáticos (por exemplo, metástases ósseas e cerebrais).

mais cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes com CPCNP em estágio IV e capacidade funcional ECOG 3-4 geralmente são tratados com os melhores cuidados de suporte, incluindo alívio sintomático. Pacientes com aumento dos sintomas podem realizar uma variedade de intervenções voltadas para suas necessidades individuais, com base em uma avaliação abrangente das necessidades. Elas podem incluir uma combinação de intervenções físicas, como tratamento endobrônquico, tratamento de doenças pleurais e outras doenças, além de ajuda e intervenções psicológicas e espirituais.[171]

■ **capacidade funcional do ECOG 3-4 (no leito >50% do tempo)**

1a cuidados de suporte

» Pacientes com CPCNP em estágio IV e capacidade funcional do ECOG 3 a 4 são tratados com os melhores cuidados de suporte isoladamente, a menos que se saiba que eles abrigam uma mutação do EGFR ativadora ou fusão ALK, em cujo caso uma terapia molecular direcionada adequada pode ser considerada.[159] Pacientes com aumento dos sintomas podem realizar uma variedade de intervenções voltadas para suas necessidades individuais, com base em uma avaliação abrangente das necessidades. Elas podem incluir uma combinação de intervenções físicas,

Em curso

como tratamento endobrônquico, tratamento de doenças pleurais e outras doenças, além de ajuda e intervenções psicológicas e espirituais.[171]

recidiva

1a cuidados paliativos

Opções primárias

» nintedanibe

-e-

» docetaxel

OU

» ramucirumab

-e-

» docetaxel

OU

» pembrolizumabe

OU

» nivolumabe

OU

» Atezolizumabe

» O desenvolvimento de recorrência após o tratamento definitivo (radical) de câncer pulmonar indica um prognóstico desfavorável, e o objetivo da terapia recidivante em geral é paliativo. Pacientes que apresentam recidiva devem ser avaliados conforme as novas apresentações e tratados radicalmente se possível de acordo com o estágio e as comorbidades. Aqueles que apresentam recidiva após o tratamento definitivo (radical) com doença não radicalmente tratável (por exemplo, estágio IIIB ou IV) ou apresentam comorbidades que impedem o tratamento radical devem ser tratados conforme o CPCNP em estágio IV (metastático), com intenção paliativa.

» Para pacientes com recidiva após falha na terapia sistêmica paliativa de primeira linha para CPCNP, fora do escopo de CPCNP dependente de oncogene (CPCNP com mutação do EGFR, fusões ALK ou ROS1), a quimioterapia citotóxica tem atividade mínima, embora seja superior aos melhores cuidados de suporte, e é indicada em pacientes com boa capacidade funcional

Em curso

(ECOG PS 0-1).[129] A adição de nintedanibe, um TKI de angioquinase tripla, à quimioterapia padrão com docetaxel em adenocarcinomas demonstrou um benefício de sobrevida de cerca de 2 meses, potencialmente mais em pacientes em progressão com quimioterapia combinada à base de platina ou que apresentam recidiva logo em seguida.[160] Da mesma forma, o ramucirumabe, um anticorpo monoclonal direcionado para VEGFR-R2, demonstrou uma vantagem de sobrevida de 1.4 meses em combinação com o docetaxel no CPCNP não restrito a subtipo histológico.[161] Para pacientes não adequados para docetaxel ou aqueles que progrediram após o uso do docetaxel, pode-se considerar monoterapia com erlotinibe por ser superior aos melhores cuidados de suporte isoladamente.[162]

» Agora, os inibidores de checkpoints imunológicos foram estabelecidos como a classe de agente mais efetiva para CPCNP recidivante e se tornaram padrão no contexto de primeira linha. Eles continuam sendo uma opção para os pacientes no contexto de recidiva, se não forem administrados no contexto de primeira linha. No contexto de recidiva, os inibidores de checkpoints imunológicos são administrados atualmente como monoterapia. No CPCNP do subtipo escamoso, o ensaio clínico CHECKMATE 017[163] demonstrou um benefício de sobrevida relativo de 41% para o nivolumabe em relação à monoterapia com docetaxel. O benefício não estava relacionado ao nível da expressão de PD-L1 do tumor. No CPCNP não escamoso, o ensaio CHECKMATE 057[164] constatou que o nivolumabe está associado a um benefício de sobrevida relativo de 27% em relação à monoterapia com docetaxel, com magnitude do benefício que aumenta com a extensão da expressão de PD-L1 do tumor. As aprovações de comercialização do nivolumabe não estão restritas ao status de PD-L1. Outro inibidor de checkpoint imunológico é o pembrolizumabe. Ele foi aprovado para CPCNP recidivante (qualquer histologia), demonstrando um benefício de sobrevida relativo de 46% e 29% em relação à monoterapia com docetaxel em tumores agressivos ($\geq 50\%$) e qualquer tumor com expressão de PD-L1 ($\geq 1\%$), respectivamente.[165] Um terceiro inibidor de checkpoint imunológico aprovado é o atezolizumabe. Este é um inibidor de PD-L1. No ensaio clínico OAK, o atezolizumabe demonstrou uma melhora relativa de 26% na sobrevida global em relação à monoterapia

Em curso

de docetaxel com muito menos efeitos adversos. A atividade superior foi observada independentemente do status de PD-L1 e, portanto, a aprovação não está restrita a isso.^[166]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

Novidades

Ipilimumabe

Um anticorpo monoclonal recombinante humano que se liga ao CTLA-4. Ele interfere na interação do CTLA-4 que é expressado em um subgrupo de células T ativadas com B7 (CD80/CD86), resultando na potencialização das células T, ativação, proliferação e infiltração linfocítica nos tumores e na morte das células tumorais. O ipilimumabe está sendo desenvolvido em combinação com o nivolumabe para o tratamento de CPCNP.

Tremelimumabe

Um anticorpo monoclonal humano direcionado para CTLA-4, que modifica a interação das células T com B7 expressado nas células apresentadoras de antígenos. Ele está sendo desenvolvido em combinação com o durvalumabe para o tratamento de CPCNP.

Lorlatinibe

O lorlatinibe é um inibidor de moléculas pequenas de ROS1 e quinase do linfoma anaplásico (ALK) de última geração. A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA concedeu a esse medicamento a designação de terapia inovadora a este medicamento para tratar pacientes com CPCNP metastático positivo para ALK, previamente tratados com um ou mais inibidores de ALK.

Veliparibe

O veliparibe, um inibidor da poli ADP-ribose polimerase (PARP), está sendo investigado em combinação com quimioterapia, como a carboplatina e o paclitaxel, ou radioterapia para o tratamento de CPCNP escamoso e não escamoso avançado.

Tesevatinibe

A FDA concedeu a esse medicamento o estatuto de medicamento órfão, um inibidor de tirosina quinase por via oral, para o tratamento de CPCNP com mutações ativadoras do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR).

Dacomitinibe

O dacomitinibe é um inibidor de tirosina quinase do EGFR irreversível de segunda geração.^[175] A Food and Drug Administration dos EUA concedeu a designação de revisão prioritária para o dacomitinibe para tratamento de primeira linha dos pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático com mutações ativadoras do EGFR. A European Medicines Agency também aceitou a aplicação.

Terapia fotodinâmica

Há novas evidências de que a terapia fotodinâmica pode ser útil em alguns pacientes com a doença em estágio inicial afetando a mucosa das vias aéreas principais. Entretanto, é melhor considerar isso como assunto para pesquisas futuras e não como um tratamento de rotina.^[176]

Terapias complementares

Os pacientes se interessam pelo uso de terapias complementares e, com frequência, perguntam a seus médicos sobre os benefícios e riscos relacionados a elas. Os dados disponíveis cobrem uma variedade de intervenções, sugerindo que diversas terapias complementares podem ser úteis na melhora dos cuidados

gerais de pacientes com câncer pulmonar. Uma abordagem baseada em evidências permite ao tratamento moderno do câncer integrar terapias complementares a terapias de câncer padrão.[177]

Recomendações

Monitoramento

Após o tratamento potencialmente curativo do câncer de pulmão, os pacientes devem ser acompanhados com regularidade para avaliar recorrência da doença e toxicidade relacionada ao tratamento.^[182] Por exemplo, após a radioterapia, os pacientes podem desenvolver inflamação do pulmão, denominada pneumonite. Raramente a pneumonite é fatal, mas pode exigir tratamento. A quimioterapia pode reduzir as contagens sanguíneas, causando anemia com fadiga e dispneia, trombocitopenia (sangramento) e/ou neutropenia (infecção). As contagens sanguíneas precisam ser monitoradas até sua recuperação. Anamnese e exame físico devem ser realizados a cada 4 a 6 meses nos primeiros 2 anos e uma vez ao ano depois disso. Imagens do tórax (radiografia torácica ou tomografia computadorizada [TC]) devem ser realizadas em um cronograma similar.

Para os pacientes com doença metastática que concluíram quimioterapia e/ou radioterapia paliativa, recomenda-se acompanhamento similar. O cronograma de acompanhamento ideal não foi definido.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
pneumonia pós-obstrutiva/hipóxia	curto prazo	alta
<p>A pneumonia é comum em pacientes com câncer pulmonar e, com frequência, é causada por um tumor grande, central e obstrutivo. Os pacientes podem não apresentar os sintomas clássicos de pneumonia, como febre, dispneia e tosse produtiva. Às vezes, os achados na radiografia torácica podem ser de difícil interpretação devido às alterações relacionadas ao tumor (atelectasia).</p> <p>Deve-se iniciar a antibioticoterapia. O alívio da obstrução é essencial e, para tal, várias modalidades de tratamento podem ser usadas, como radioterapia por feixe externo, braquiterapia (inserção temporária de uma fonte radioativa no local da obstrução), colocação de endoprótese, citorredução do tumor obstrutivo com laser, terapia fotodinâmica e/ou ressecção cirúrgica. A terapia fotodinâmica é uma modalidade minimamente invasiva que envolve a interação de luz, um agente fotossensibilizante e oxigênio. Simplificadamente, o agente fotossensibilizante é administrado por via intravenosa e absorvido pelas células em todo o corpo. Através de um broncoscópio flexível, um feixe de laser com comprimento de onda pré-determinado é dirigido ao tumor endobrônquico. O agente fotossensibilizante absorve os fótons do comprimento de onda apropriado, gerando espécies reativas de oxigênio que são tóxicas para as células do câncer.</p> <p>O tratamento deve ser instituído com relativa rapidez para os pacientes com comprometimento pulmonar grave.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
síndrome da veia cava superior (SVCS)	curto prazo	média
<p>A causa mais comum de SVCS é o câncer pulmonar. Adenopatia mediastinal maciça ou extensão medial de um tumor do lobo superior direito pode comprimir a veia cava superior (VCS), impedindo o retorno do sangue da face e dos braços para o coração. Quando a VCS é comprimida, diversas vias colaterais se desenvolvem. A agudez e a gravidade dos sintomas dependem da velocidade da obstrução. A síndrome é caracterizada por edema facial e dos membros superiores, dispneia, tosse e ortopneia. O exame físico demonstra plethora facial e distensão do pescoço, parede torácica e, às vezes, veias na parede abdominal.[6]</p> <p>Raramente a SVCS constitui uma emergência médica; todos os esforços devem ser feitos para obtenção de um diagnóstico antes do início do tratamento. Com frequência, oxigênio suplementar e elevação da cabeça são úteis. O tratamento depende do quadro clínico e do estágio da doença. A maioria dos pacientes melhorará com radioterapia e/ou quimioterapia, mas a resposta pode levar vários dias. Pacientes com sintomas acentuados devem iniciar o tratamento com relativa rapidez. Endopróteses endovasculares podem ser efetivas, com alívio sintomático mais rápido. A intervenção cirúrgica raramente é necessária.[6]</p>		
síndromes paraneoplásicas	curto prazo	média
<p>Geralmente, o tratamento do tumor subjacente alivia os sintomas das síndromes paraneoplásicas. Outras medidas de suporte dependem da síndrome subjacente.</p>		

Prognóstico

Sobrevida

A sobrevida após o tratamento definitivo de câncer pulmonar de células não pequenas (CPCNP) depende principalmente do estágio da doença e da capacidade de submeter ao tratamento padrão. Pacientes com fatores prognósticos adversos, inclusive capacidade funcional reduzida e perda de peso pré-tratamento, apresentam um prognóstico pior a despeito do tratamento. Sexo masculino e idade também são preditores independentes de menor sobrevida.[178] [179]

Aos pacientes com tumores removidos, geralmente com amostragem de linfonodos drenantes, é atribuído um estágio patológico. O estágio patológico é mais preciso que o clínico, uma vez que o estágio clínico se baseia em imagens radiográficas com sensibilidade e especificidade limitadas. A comparação dos desfechos (sobrevida) de pacientes estadiados cirurgicamente com pacientes estadiados clinicamente é difícil por diversas razões. Muitas das contraindicações clínicas que não permitem cirurgia, como idade avançada, capacidade funcional reduzida, afecção clínica concomitante grave e função pulmonar reduzida, são fatores prognósticos de sobrevida independentes. Além disso, mais de 20% a 25% dos pacientes com a doença clínica em estágio I são reclassificados com estágios mais avançados após a cirurgia (por exemplo, achado de câncer em linfonodos que pareciam sadios pelos exames de imagem pré-operatórios).[180]

Com essas ressalvas, as taxas de sobrevida de 5 anos para pacientes submetidos a estadiamento cirúrgico (patológico) são as seguintes: estágio IA: 67%; estágio IB: 57%; estágio IIA: 55%; estágio IIB: 39%; e estágio IIIA: 23% a 25%.[181] A sobrevida de pacientes estadiados clinicamente é a seguinte: estágio IA: 61%; estágio IB: 38%; estágio IIA: 34%; estágio IIB: 22% a 24%; estágio IIIA: 9% a 13%; estágio IIIB: 3% a 7%; e estágio IV: 1%.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Suspected cancer: recognition and referral

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

Early-stage and locally advanced (non-metastatic) non small cell lung cancer

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2017

Management of lung cancer

Publicado por: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Última publicação em:
2014

Lung cancer: diagnosis and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2011

Guidelines on the radical management of patients with lung cancer

Publicado por: British Thoracic Society

Última publicação em:
2010

Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for mediastinal masses

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2008

América do Norte

Executive summary: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed

Publicado por: American College of Chest Physicians

Última publicação em:
2013

Establishing the diagnosis of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed

Publicado por: American College of Chest Physicians

Última publicação em:
2013

Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed

Publicado por: American College of Chest Physicians

Última publicação em:
2013

América do Norte

ACR appropriateness criteria: non-invasive clinical staging of bronchogenic carcinoma

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em:
2013

Diretrizes de tratamento

Europa

Early-stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2017

Management of lung cancer

Publicado por: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Última publicação em:
2014

Lung cancer: diagnosis and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2011

Bevacizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer (terminated appraisal)

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2008

Pemetrexed for the treatment of non-small-cell lung cancer

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2007

América do Norte

Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação em:
2017

NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2018

América do Norte

Lung cancer evidence-based series and practice guidelines: non-small cell lung cancer

Publicado por: Cancer Care Ontario

Última publicação em:
2016

Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed

Publicado por: American College of Chest Physicians

Última publicação em:
2013

Treatment of stage III non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed

Publicado por: American College of Chest Physicians

Última publicação em:
2013

Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed

Publicado por: American College of Chest Physicians

Última publicação em:
2013

Special treatment issues in non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed

Publicado por: American College of Chest Physicians

Última publicação em:
2013

Treatment of small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed

Publicado por: American College of Chest Physicians

Última publicação em:
2013

Recursos online

1. [Journal of Thoracic Oncology: IASLC/ATS/ERSI multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma \(external link\)](#)
-

Nível de evidência

1. Mortalidade: há evidências de baixa qualidade sugerindo que a quimioterapia pré-operatória seguida por quimioterapia associada a radioterapia adjuvante pode não ser mais efetiva na redução da mortalidade em comparação à radioterapia pré-operatória seguida por radioterapia pós-operatória isolada.
Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.
2. Mortalidade: há evidências de baixa qualidade sugerindo que a quimioterapia pré-operatória pode reduzir a mortalidade quando comparada a nenhum tratamento pré-operatório em pessoas com câncer pulmonar de células não pequenas (CPCNP) em estágio I a III, embora possa não haver benefícios em pessoas com a doença em estágio III. A toxicidade grave causada pela quimioterapia pode ocorrer em até 80% das pessoas, e os óbitos relacionados à toxicidade podem ocorrer em até 8% das pessoas.
Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.
3. Mortalidade: há evidências de baixa qualidade sugerindo que adicionar quimioterapia à radiação pode ser mais efetivo que a radiação isolada no aumento da sobrevivência em 2 a 5 anos de pessoas com câncer pulmonar de células não pequenas (CPCNP) em estágio III irresssecável, porém isso aumenta a toxicidade.
Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.
4. Mortalidade: há evidências de alta qualidade sugerindo que a quimioterapia baseada em platina usada paliativamente é mais efetiva que medicamentos mais antigos não baseados em platina na redução da mortalidade em 1 ano de pessoas com câncer pulmonar de células não pequenas (CPCNP) avançado. Evidências de qualidade moderada sugerem que os benefícios de esquemas baseados em platina podem ser mínimos comparados aos esquemas não baseados em platina quando se inclui medicamentos quimioterápicos de terceira geração em ambos os esquemas. Entretanto, adicionar agentes de platina a esquemas de quimioterapia aumenta a toxicidade hematológica.
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

Artigos principais

- Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, 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;6:244-285. [Resumo](#)
- Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(suppl):e142S-e165S. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, et al. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest*. 2003;123(suppl 1):157S-166S. [Resumo](#)
- Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al; The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:351-360. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006;7:719-727. [Resumo](#)
- Burdett S, Pignon JP, Tierney J, et al; Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD011430. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet*. 1998;352:257-263. [Resumo](#)
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer. February 2018 [internet publication] [Texto completo](#)
- Pilkington G, Boland A, Brown T, et al. A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Thorax*. 2015;70:359-367. [Resumo](#)

Referências

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al (eds); National Cancer Institute. SEER cancer statistics review, 1975-2014. June 2017. <http://seer.cancer.gov> (last accessed 14 September 2017). [Texto completo](#)
2. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, 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;6:244-285. [Resumo](#)

3. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, et al. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J*. 2001;18:1059-1068.
4. U.S. Department of Health, Education, and Welfare. Smoking and health: report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. Washington, DC: U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Center for Disease Control; 1964. PHS Publication No. 1103.
5. Ost DE, Yeung SC, Tanoue LT, et al. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(suppl):e121S-e141S. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Wudel LJ, Nesbitt JC. Superior vena cava syndrome. *Curr Treat Options Oncol*. 2001;2:77-91. [Resumo](#)
7. Archie VC, Thomas CR Jr. Superior sulcus tumors: a mini-review. *Oncologist*. 2004;9:550-555. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. GLOBOCAN. Lung cancer: estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/> (last accessed 14 September 2017). [Texto completo](#)
9. Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol*. 2007;18:581-592. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. D'Addario G, Felip E, ESMO Guidelines Working Group. Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncology*. 2008;19(suppl 2):ii39-ii40. [Texto completo](#) [Resumo](#)
11. Office for National Statistics. Cancer registrations in England, 2010. <http://www.ons.gov.uk/> (last accessed 14 September 2017). [Texto completo](#)
12. Cancer Research UK/WHO. World cancer factsheet. January 2014. <http://www.cancerresearch.org.uk/> (last accessed 10 September 2016). [Texto completo](#)
13. Leone FT, Evers-Casey S, Toll BA, et al. Treatment of tobacco use in lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(suppl):e61S-e77S. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:5-29. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Centers for Disease Control and Prevention. Burden of tobacco use in the US. May 2016. <http://www.cdc.gov/tobacco> (last accessed 14 September 2017). [Texto completo](#)
16. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer. 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)

17. Doll R, Hill D. Smoking and carcinoma of the lung; a preliminary report. *BMJ*. 1950;2:739-748. [Resumo](#)
18. Levin ML, Goldstein H, Gerhardt PR. Cancer and tobacco smoking; a preliminary report. *JAMA*. 1950;143:336-338. [Resumo](#)
19. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of six hundred and eighty-four proved cases. *JAMA*. 1950;143:329-336. [Resumo](#)
20. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, et al. Epidemiology of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(suppl):e1S-e29S. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Shields PG. Molecular epidemiology of smoking and lung cancer. *Oncogene*. 2002;21:6870-6876. [Resumo](#)
22. Raaschou-Neilsen O, Andersen ZJ, Beelen R, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol*. 2013;14:813-822. [Resumo](#)
23. Franklin WA, Chanin T, Gonzalez A. Molecular and cellular pathology of lung cancer. In: Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, et al, eds. *Lung cancer: principles and practice*, 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:231-261.
24. Subramanian J, Morgensztern D, Goodgame B, et al. Distinctive characteristics of non-small cell lung cancer (NSCLC) in the young: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) analysis. *J Thorac Oncol*. 2010;5:23-28. [Resumo](#)
25. Franks TJ, Galvin JR. Sarcomatoid carcinoma of the lung: histologic criteria and common lesions in the differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134:49-54. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Takahashi S, Tanaka N, Okimoto T, et al. Long term follow-up for small pure ground-glass nodules: implications of determining an optimum follow-up period and high-resolution CT findings to predict the growth of nodules. *Jpn J Radiol*. 2012;30:206-217. [Resumo](#)
27. Kim TJ, Park CM, Goo JM, et al. Is there a role for FDG PET in the management of lung cancer manifesting predominantly as ground-glass opacity? *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198:83-88. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Kim TJ, Goo JM, Lee KW, et al. Clinical, pathological and thin-section CT features of persistent multiple ground-glass opacity nodules: comparison with solitary ground-glass opacity nodule. *Lung Cancer*. 2009;64:171-178. [Resumo](#)
29. Kerr KM. Pulmonary adenocarcinomas: classification and reporting. *Histopathology*. 2009;54:12-27.
30. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ*. 1997;315:980-988. [Resumo](#)

31. Powell HA, Iyen-Omofoman B, Baldwin DR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and risk of lung cancer: the importance of smoking and timing of diagnosis. *J Thorac Oncol*. 2013;8:e34-e35. [Resumo](#)
32. Nitadori J, Inoue M, Iwasaki M, et al. Association between lung cancer incidence and family history of lung cancer: data from a large-scale population-based cohort study, the JPHC study. *Chest* 2006;130:968-975. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Darby S, Hill D, Auvinen A, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ*. 2005;330:223. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Zielinski JM, Carr Z, Krewski D, et al. World Health Organization's International Radon Project. *J Toxicol Environ Health A*. 2006;69:759-769. [Resumo](#)
35. Milner J, Shrubsole C, Das P, et al. Home energy efficiency and radon related risk of lung cancer: modelling study. *BMJ*. 2014;348:f7493. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Omenn GS, Merchant J, Boatman E, et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. *Environ Health Perspect*. 1986;70:51-56. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. Hessel PA, Gamble JF, McDonald JC. Asbestos, asbestosis, and lung cancer: a critical assessment of the epidemiological evidence. *Thorax*. 2005;60:433-436. [Resumo](#)
38. Schottenfeld D, Searle JG. The etiology and epidemiology of lung cancer. In: Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, et al, eds. *Lung cancer: principles and practice*, 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:3.
39. Simoff MJ, Lally B, Slade MG, et al. Symptom management in patients with lung cancer: diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed. American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(suppl):e455S-e497S. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Merchut MP. Brain metastases from undiagnosed systemic neoplasms. *Arch Intern Med*. 1989;149:1076-1080. [Resumo](#)
41. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(suppl):e142S-e165S. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Schwartz AM, Rezaei MK. Diagnostic surgical pathology in lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(suppl):e251S-e262S. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. National Institute for Health and Care Excellence. Lung cancer: diagnosis and management. April 2011. <http://www.nice.org.uk/> (last accessed 14 September 2017). [Texto completo](#)
44. Savage PJ, Donovan WN, Dellinger RP. Sputum cytology in the management of patients with lung cancer. *South Med J*. 1984;77:840-842. [Resumo](#)

45. Kang HJ, Hwangbo B, Lee GK, et al. EBUS-centred versus EUS-centred mediastinal staging in lung cancer: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2014;69:261-268. [Resumo](#)
46. National Institute for Health and Care Excellence. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for mediastinal masses. February 2008. <http://www.nice.org.uk/> (last accessed 14 September 2017). [Texto completo](#)
47. Adams K, Shah PL, Edmonds L, et al. Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2009;64:757-762. [Resumo](#)
48. Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009;45:1389-1396. [Resumo](#)
49. Varela-Lema L, Fernandez-Villar A, Ruano-Ravina A, et al. Effectiveness and safety of endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009;33:1156-1164. [Resumo](#)
50. Chen W, Gao X, Tian Q, et al. A comparison of autofluorescence bronchoscopy and white light bronchoscopy in detection of lung cancer and preneoplastic lesions: a meta-analysis. *Lung Cancer*. 2011;73:183-188. [Resumo](#)
51. Sun J, Garfield DH, Lam B, et al. The value of autofluorescence bronchoscopy combined with white light bronchoscopy compared with white light alone in the diagnosis of intraepithelial neoplasia and invasive lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Oncol*. 2011;6:1336-1344. [Resumo](#)
52. Havelock T, Teoh R, Laws D, et al. Pleural procedures and thoracic ultrasound: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*. 2010;65(suppl2):ii61-ii76. [Resumo](#)
53. British Thoracic Society. BTS pleural disease guideline 2010: quick reference guide. August 2010. <https://www.brit-thoracic.org.uk> (last accessed 26 October 2017). [Texto completo](#)
54. National Patient Safety Agency. Rapid response report: risks of chest drain insertion. May 2008. <http://www.nrls.npsa.nhs.uk> (last accessed 26 October 2017). [Texto completo](#)
55. Akram AR, Hartung TK. Intercostal chest drains: a wake-up call from the National Patient Safety Agency rapid response report. *J R Coll Physicians Edinb*. 2009;39:117-120. [Texto completo](#)
56. American College of Surgeons Committee on Trauma. Advanced trauma life support (ATLS) student course manual. 8th ed. Chicago, IL: American College of Surgeons; 2008.
57. Laws D, Neville E, Duffy J; Pleural Diseases Group, Standards of Care Committee, British Thoracic Society. BTS guidelines for the insertion of a chest drain. *Thorax*. 2003;58(suppl2):ii53-ii59. [Texto completo](#) [Resumo](#)
58. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(suppl):e211S-e250S. [Texto completo](#) [Resumo](#)

59. Rintoul RC, Glover MJ, Jackson C, et al. Cost effectiveness of endosonography versus surgical staging in potentially resectable lung cancer: a health economics analysis of the ASTER trial from a European perspective. *Thorax*. 2014;69:679-681. [Resumo](#)
60. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2010;304:2245-2252. [Texto completo](#) [Resumo](#)
61. Kumaran M, Benamore RE, Vaidhyanath R, et al. Ultrasound guided cytological aspiration of supraclavicular lymph nodes in patients with suspected lung cancer. *Thorax*. 2005;60:229-233. [Resumo](#)
62. Miller KL, Shafman TD, Marks LB. A practical approach to pulmonary risk assessment in the radiotherapy of lung cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2004;14:298-307. [Resumo](#)
63. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(suppl):e166S-e190S. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*. 2012;30:863-870. [Texto completo](#) [Resumo](#)
65. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1823-1833. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol*. 2011;29:3574-3579. [Texto completo](#) [Resumo](#)
67. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013;63:11-30. [Resumo](#)
68. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, et al. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest*. 2003;123(1 suppl):97S-104S. [Resumo](#)
69. Galluzzi S, Payne PM. Bronchial carcinoma: a statistical study of 741 necropsies with special reference to the distribution of blood-borne metastases. *Br J Cancer*. 1955;9:511-527. [Resumo](#)
70. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, et al. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:1210-1215. [Texto completo](#) [Resumo](#)
71. Sause W, Kolesar P, Taylor S IV, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest*. 2000;117:358-364. [Resumo](#)
72. Sridhar KS, Lobo CF, Altman RD. Digital clubbing and lung cancer. *Chest*. 1998;114:1535-1537. [Resumo](#)

73. American College of Radiology. ACR appropriateness criteria: non-invasive clinical staging of bronchogenic carcinoma. 2013. <http://www.acr.org/> (last accessed 14 September 2017). [Texto completo](#)
74. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, et al. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s - meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology*. 1999;213:530-536. [Resumo](#)
75. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, et al. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest*. 2003;123(suppl 1):157S-166S. [Resumo](#)
76. Porcel JM, Pardina M, Bielsa S, et al. Derivation and validation of a CT scan scoring system for discriminating malignant from benign pleural effusions. *Chest*. 2015;147:513-519. [Resumo](#)
77. Pastis NJ Jr, Silvestri GA. Tissue procurement: bronchoscopic techniques. In: Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, et al, eds. *Lung cancer: principles and practice*, 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:358-371.
78. Micames CG, McCrory DC, Pavey DA, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2007;131:539-548. [Texto completo](#) [Resumo](#)
79. Ung YC, Maziak DE, Vanderveen JA, et al; Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:1753-1767. [Texto completo](#) [Resumo](#)
80. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest*. 2003;123(suppl 1):137S-146S. [Resumo](#)
81. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E, et al. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD009519. [Texto completo](#) [Resumo](#)
82. Deppen SA, Blume JD, Kensinger CD, et al. Accuracy of FDG-PET to diagnose lung cancer in areas with infectious lung disease: a meta-analysis. *JAMA*. 2014;312:1227-1236. [Texto completo](#) [Resumo](#)
83. Bury T, Barreto A, Daenen F, et al. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med*. 1998;25:1244-1247. [Resumo](#)
84. Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA, et al. Bone imaging in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:2942-2953. [Resumo](#)
85. Lim E, Baldwin D, Beckles M, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax*. 2010;65(suppl 3):iii1-iii27. [Resumo](#)
86. Ozkaya S, Bilgin S, Hamsici S, et al. The pulmonary radiologic findings of rheumatoid arthritis. *Respir Med CME*. 2011;4:187-192. [Texto completo](#)

87. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. TNM classification of malignant tumours. 8th edition. Chichester: Wiley-Blackwell; 2016.
88. Amin MB, Edge S, Greene F, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2017.
89. Rami-Porta R, ed. IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology. 2nd edition. North Fort Myers, FL: Editorial Rx Press; 2016.
90. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, et al. The eighth edition lung cancer stage classification. Chest. 2017;151:193-203. [Texto completo](#) [Resumo](#)
91. American Joint Committee on Cancer. Project updates: implementation of AJCC 8th edition cancer staging system. 2017. <https://cancerstaging.org> (last accessed 14 September 2017). [Texto completo](#)
92. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5:649-655. [Resumo](#)
93. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al; The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011;365:395-409. [Texto completo](#) [Resumo](#)
94. Moyer VA. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2014;160:330-338. [Texto completo](#) [Resumo](#)
95. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. JAMA. 2012;307:2418-2429. [Texto completo](#) [Resumo](#)
96. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, et al. Screening for lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(suppl):e78S-e92S. [Texto completo](#) [Resumo](#)
97. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2010;363:733-742. [Texto completo](#) [Resumo](#)
98. Rodrigues G, Videtic GM, Sur R, et al. Palliative thoracic radiotherapy in lung cancer: an American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. Pract Radiat Oncol. 2011;1:60-71. [Texto completo](#) [Resumo](#)
99. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg. 1995;60:615-622. [Resumo](#)
100. Falcoz PE, Puyraveau M, Thomas PA, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open lobectomy for primary non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis of outcome from the European Society of Thoracic Surgeon database. Eur J Cardiothorac Surg. 2016;49:602-609. [Texto completo](#) [Resumo](#)

101. Powell HA, Tata LJ, Baldwin DR, et al. Early mortality after surgical resection for lung cancer: an analysis of the English National Lung cancer audit. *Thorax*. 2013;68:826-834. [Texto completo](#) [Resumo](#)
102. Albain KS, Swann RS, Rusch VR, et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). *J Clin Oncol*. 2005;23(suppl 1):624.
103. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al; The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:351-360. [Texto completo](#) [Resumo](#)
104. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006;7:719-727. [Resumo](#)
105. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:2589-2597. [Texto completo](#) [Resumo](#)
106. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:35-42. [Resumo](#)
107. Butts CA, Ding K, Seymour L, et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol*. 2010;28:29-34. [Texto completo](#) [Resumo](#)
108. Burdett S, Pignon JP, Tierney J, et al; Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD011430. [Texto completo](#) [Resumo](#)
109. Felip E, Rosell R, Maestre JA, et al; Spanish Lung Cancer Group. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:3138-3145. [Resumo](#)
110. 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;383:1561-1571. [Texto completo](#) [Resumo](#)
111. Patel N, Lester JF, Coles B, et al. Prophylactic cranial irradiation for preventing brain metastases in patients undergoing radical treatment for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD005221. [Resumo](#)
112. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet*. 1998;352:257-263. [Resumo](#)

113. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al.; European Respiratory Society; European Society of Thoracic Surgeons Joint Task Force on Fitness For Radical Therapy. The European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons clinical guidelines for evaluating fitness for radical treatment (surgery and chemoradiotherapy) in patients with lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;36:181-184. [Texto completo](#) [Resumo](#)
114. Sibley GS, Jamieson TA, Marks LB, et al. Radiotherapy alone for medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer: the Duke experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40:149-154. [Resumo](#)
115. Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:1427-1431. [Resumo](#)
116. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:4833-4839. [Resumo](#)
117. Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G, et al. 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;82:1149-1156. [Resumo](#)
118. National Institute for Health and Care Excellence. Percutaneous radiofrequency ablation for primary or secondary lung cancers. December 2010. <http://www.nice.org.uk/> (last accessed 14 September 2017). [Texto completo](#)
119. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced stage non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:3543-3551. [Texto completo](#) [Resumo](#)
120. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17:2692-2699. [Resumo](#)
121. Curran WJ, Scott CB, Langer CJ, et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III NSCLC. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22:621.
122. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(suppl):e314S-e340S. [Texto completo](#) [Resumo](#)
123. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:442-450. [Texto completo](#) [Resumo](#)
124. Socinski MA, Morris DE, Halle JS, et al. Induction and concurrent chemotherapy with high-dose thoracic conformal radiation therapy in unresectable stage IIIA and IIIB non-small-cell lung cancer: a dose-escalation phase I trial. *J Clin Oncol*. 2004;22:4341-4350. [Resumo](#)

125. Miller KL, Shafman TD, Anscher MS, et al. Bronchial stenosis: an underreported complication of high-dose external beam radiotherapy for lung cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61:64-69. [Resumo](#)
126. Stevens R, Macbeth F, Toy E, et al. Palliative radiotherapy regimens for patients with thoracic symptoms from non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(1):CD002143. [Resumo](#)
127. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16:187-199. [Texto completo](#) [Resumo](#)
128. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Nov 16;377(20):1919-1929. [Texto completo](#) [Resumo](#)
129. Reck M, Popat S, Reinmuth N, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25:iii27-39. [Texto completo](#) [Resumo](#)
130. Leighl NB, Rekhtman N, Biermann WA, et al. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the study of lung cancer/association for molecular pathology guideline. *J Clin Oncol.* 2014;32:3673-3679. [Texto completo](#) [Resumo](#)
131. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, et al. Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients With Lung Cancer for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018 Mar 20;36(9):911-919. [Texto completo](#) [Resumo](#)
132. Yang JC, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015;16:141-151. [Resumo](#)
133. Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:577-589. [Resumo](#)
134. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al; SATURN Investigators. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2010;11:521-529. [Resumo](#)
135. Rosell R, Moran T, Queralt C, et al; Spanish Lung Cancer Group. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med.* 2009;361:958-967. [Texto completo](#) [Resumo](#)

136. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:1689-1699. [Texto completo](#) [Resumo](#)
137. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;376:629-640. [Texto completo](#) [Resumo](#)
138. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):113-125. [Resumo](#)
139. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Aug 31;377(9):829-838. [Texto completo](#) [Resumo](#)
140. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2017;389:917-929. [Resumo](#)
141. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer. February 2018 [internet publication] [Texto completo](#)
142. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al; PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:2167-2177. [Texto completo](#) [Resumo](#)
143. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:2385-2394. [Texto completo](#) [Resumo](#)
144. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:874-886. [Resumo](#)
145. Kim DW, Mehra R, Tan DS, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:452-463. [Resumo](#)
146. Ou SH, Ahn JS, De Petris L, et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase II global study. *J Clin Oncol*. 2016;34:661-668. [Texto completo](#) [Resumo](#)
147. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*. 2017;35:2490-2498. [Resumo](#)
148. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:1963-1971. [Texto completo](#) [Resumo](#)
149. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:984-993. [Texto completo](#) [Resumo](#)

150. Hanna N, Johnson D, Temin S, et al. Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2017 Aug 14 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
151. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. Lancet Oncol. 2016;17:1497-1508. [Resumo](#)
152. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 May 31;378(22):2078-2092. [Resumo](#)
153. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al; Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2002;346:92-98. [Texto completo](#) [Resumo](#)
154. Rossi A, Chiodini P, Sun JM, et al. Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol. 2014;15:1254-1262. [Resumo](#)
155. Pilkington G, Boland A, Brown T, et al. A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Thorax. 2015;70:359-367. [Resumo](#)
156. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet. 2009;374:1432-1440. [Resumo](#)
157. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012;13:247-255. [Resumo](#)
158. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2006;355:2542-2550. [Resumo](#)
159. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, et al; North East Japan Gefitinib Study Group. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. J Clin Oncol. 2009;27:1394-1400. [Texto completo](#) [Resumo](#)
160. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, et al; LUME-Lung 1 Study Group. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014;15:143-155. [Resumo](#)
161. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet. 2014;384:665-673. [Resumo](#)

162. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:123-132. [Texto completo](#) [Resumo](#)
163. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:123-135. [Texto completo](#) [Resumo](#)
164. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:1627-1639. [Resumo](#)
165. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1540-1550. [Resumo](#)
166. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389:255-265. [Resumo](#)
167. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018 Feb 14;JCO2017776385. [Epub ahead of print] [Texto completo](#) [Resumo](#)
168. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv119-iv142. [Texto completo](#) [Resumo](#)
169. British Thoracic Society Pleural Disease Guideline Group. BTS pleural disease guideline 2010. *Thorax*. 2010 Aug;65 Suppl 2:ii1-76. [Texto completo](#)
170. Burdett S, Rydzewska L, Tierney J, et al. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(10):CD002142. [Texto completo](#) [Resumo](#)
171. Ford DW, Koch KA, Ray DE, et al. Palliative and end-of-life care in lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(suppl):e498S-e512S. [Texto completo](#) [Resumo](#)
172. Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(5):CD007309. [Resumo](#)
173. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:2181-2190. [Resumo](#)
174. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:2542-2550. [Texto completo](#) [Resumo](#)

175. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Nov;18(11):1454-1466. [Resumo](#)
176. Fayter D, Corbett M, Heirs M, et al. A systematic review of photodynamic therapy in the treatment of pre-cancerous skin conditions, Barrett's oesophagus and cancers of the biliary tract, brain, head and neck, lung, oesophagus and skin. *Health Technol Assess.* 2010;14:1-288. [Texto completo](#) [Resumo](#)
177. Deng GE, Rausch SM, Jones LW, et al. Complementary therapies and integrative medicine in lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(suppl):e420S-e436S. [Texto completo](#) [Resumo](#)
178. Powell H, Tata L, Baldwin DR, et al. Treatment decisions and survival for people with small cell lung cancer. *Brit J Cancer.* 2014;110:908-915. [Resumo](#)
179. Khakwani A, Rich AL, Powell HA, et al. Lung cancer survival In England: trends in non-small cell lung cancer survival over the duration of the National Lung Cancer Audit. *Brit J Cancer.* 2013;109:2058-2065. [Resumo](#)
180. Oda M, Watanabe Y, Shimizu J, et al. Extent of mediastinal node metastasis in clinical stage I non-small-cell lung cancer: the role of systematic nodal dissection. *Lung Cancer.* 1998;22:23-30. [Resumo](#)
181. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest.* 1997;111:1710-1717. [Resumo](#)
182. Colt HG, Murgu SD, Korst RJ, et al. Follow-up and surveillance of the patient with lung cancer after curative-intent therapy: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(suppl):e437S-e454S. [Texto completo](#) [Resumo](#)
183. Parsons A, Daley A, Begh R, et al. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ.* 2010;340:b5569. [Resumo](#)

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Jun 26, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Professor David R. Baldwin, MD, FRCP

Consultant Respiratory Physician

Nottingham University Hospitals, Honorary Professor of Medicine, University of Nottingham, Respiratory Medicine Unit, David Evans Research Centre, City Hospital Campus, Nottingham, UK

DIVULGAÇÕES: DRB has received a lecture fee from Pierre-Fabre and educational grants from Boehringer Ingelheim Ltd, Irwin Mitchell, Roche, and Siemens; DRB has received assistance for travel to an international meeting from OncoImmune Ltd.

Sanjay Popat, FRCP, PhD

Consultant Medical Oncologist

Department of Medicine, Royal Marsden Hospital, London, UK

DIVULGAÇÕES: SP has been paid as a consultant to Eli Lilly and has acted as consultant to AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Clovis Oncology, BMS, MSD, Pfizer, Novartis, and Ariad. SP has received research grants from Pierre Fabre, Otsuka, and Boehringer Ingelheim. SP has received assistance for travel from Boehringer Ingelheim, MSD, and Pfizer.

// Reconhecimentos:

Professor David R. Baldwin and Dr Sanjay Popat would like to gratefully acknowledge Dr Mick Peake, Dr Chris Kelsey, and Dr Lawrence Marks, previous contributors to this topic. MP has received lecture fees: AstraZeneca Pharmaceuticals, Lilly Oncology Ltd, Pierre-Fabre, GSK Ltd, and Roche Pharmaceuticals Ltd. MP has also received educational grants to attend scientific conferences from Roche Pharmaceuticals Ltd and Boehringer Ingelheim Ltd. CK and LM declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Alan Neville, MD

Professor

Assistant Dean, Undergraduate Program, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

DIVULGAÇÕES: AN declares that he has no competing interests.

James Huang, MD

Assistant Attending Surgeon

Thoracic Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY

DIVULGAÇÕES: JH declares that he has no competing interests.

Siow Ming Lee, PhD, FRCP

Consultant Medical Oncologist

University College Hospital, London, UK

DIVULGAÇÕES: SML declares that he has no competing interests.