

PROTOCOLO INSTITUCIONAL DE TRATAMENTO
DE CÂNCER PULMÃO NÃO-PEQUENAS CÉLULAS DOENÇA
LOCALIZADA DO SERVIÇO DE ONCOLOGIA CLÍNICA DO HOSPITAL
DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| APRESENTAÇÃO | 3 |
| 1 INTRODUÇÃO | 4 |
| 2 OBJETIVO | 7 |
| 2.1 Limitações..... | 5 |
| 3 METODOLOGIA | 8 |
| 4 RESULTADOS: RASTREIO, DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO | 15 |
| 4.1 Rastreo | 5 |
| 4.2 Diagnóstico e Subtipagem | 5 |
| 4.3 Exames de Estadiamento..... | 5 |
| 4.3.1 Exames de Imagem..... | 6 |
| 4.3.2 Exames Adicionais | 6 |
| 4.4 Estadiamento TNM..... | 6 |
| 4.4.1 Objetivo Geral | 6 |
| Objetivos Específicos..... | 6 |
| 5 TRATAMENTO..... | 16 |
| 5.1 Tratamento Adjuvante IIA-III A (Pn0-1) IIIA IIIB (Pn2 incidentais)..... | 5 |
| 5.1.1 Quimioterapia (4-6 ciclos)..... | 6 |
| 5.2 Tratamento Neoadjuvante: IIA-IIIB..... | 5 |
| 5.2.1 Quimioterapia | 6 |
| 5.3 Tratamento Definitivo | 5 |
| 5.3.1 I (Irressecável ou Inoperável) | 6 |
| 5.3.2 II (Irressecável ou Inoperável)..... | 6 |
| 5.3.3 IIIA – IIIB (Irressecável ou Inoperável) e estágio IIIC | 6 |
| 6 SEGUIMENTO | 15 |
| 7 FLUXOGRAMA | 15 |
| 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 15 |
| REFERÊNCIAS | 16 |

APRESENTAÇÃO

O presente protocolo intitulado "Protocolo Clínico e Terapêutico para Câncer de Pulmão Não-Pequenas Células (CPNPC): Abordagem para Estágio Localizado e Localmente Avançado no Hospital de Clínicas – UNICAMP" tem como objetivo orientar o manejo terapêutico de pacientes com CPNPC, fornecendo diretrizes claras e baseadas em evidências científicas para o tratamento de casos localizados (estádios I e II) e localmente avançados (estádio III) conforme a 8ª edição do sistema TNM (Sistema de Estadiamento de Tumores, linfonodos e metástase) da IASLC (*International Association for the Study of Lung Cancer*)¹. Trata-se de um protocolo desenvolvido especificamente para o Hospital de Clínicas da UNICAMP (Universidade Estadual de Campinas), considerando as particularidades do Sistema Único de Saúde (SUS) e as limitações de recursos do sistema público.

O protocolo contempla estratégias de tratamento multimodal, incluindo cirurgia, quimioterapia e radioterapia, com foco no uso racional e escalonado de terapias avançadas, como terapias-alvo e quando disponíveis. Também estabelece critérios para a incorporação de biomarcadores moleculares, de acordo com a capacidade técnica e financeira das redes de atenção oncológica no SUS.

Adaptado à estrutura do SUS, este documento busca padronizar o manejo terapêutico, promovendo intervenções eficazes e acessíveis, com o objetivo de melhorar os desfechos clínicos e a qualidade do cuidado oferecido aos pacientes com CPNPC doença localizada.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é uma das principais causas de mortalidade por câncer no Brasil e no mundo. Em 2020, foram registrados mais de 2,2 milhões de novos casos e cerca de 1,8 milhão de óbitos, consolidando-o como o câncer mais letal, em números absolutos ². No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), a doença é a segunda mais comum entre homens e a terceira entre mulheres (excluindo-se o câncer de pele não melanoma), com estimativa de 32.000 novos casos anuais para o triênio 2023-2025 ³ (**Figura**).

Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 por sexo, exceto pele não melanoma*

| Localização Primária | Casos | % | | | Localização Primária | Casos | % |
|-----------------------------|--------|-------|--------|----------|-----------------------------|--------|-------|
| Próstata | 71.730 | 30,0% | Homens | Mulheres | Mama feminina | 73.610 | 30,1% |
| Cólon e reto | 21.970 | 9,2% | | | Cólon e reto | 23.660 | 9,7% |
| Traqueia, brônquio e pulmão | 18.020 | 7,5% | | | Colo do útero | 17.010 | 7,0% |
| Estômago | 13.340 | 5,6% | | | Traqueia, brônquio e pulmão | 14.540 | 6,0% |
| Cavidade oral | 10.900 | 4,6% | | | Glândula tireoide | 14.160 | 5,8% |
| Esôfago | 8.200 | 3,4% | | | Estômago | 8.140 | 3,3% |
| Bexiga | 7.870 | 3,3% | | | Corpo do útero | 7.840 | 3,2% |
| Laringe | 6.570 | 2,7% | | | Ovário | 7.310 | 3,0% |
| Linfoma não Hodgkin | 6.420 | 2,7% | | | Pâncreas | 5.690 | 2,3% |
| Fígado | 6.390 | 2,7% | | | Linfoma não Hodgkin | 5.620 | 2,3% |

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Figura 1: Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 por sexo, exceto pele não melanoma. **Fonte:** Instituto Nacional de Câncer (INCA) [2025].

O tabagismo é o principal fator de risco, sendo responsável por 80 a 90% dos casos em homens e 50% em mulheres⁴. Em indivíduos não tabagistas, destacam-se a exposição ao radônio, tabagismo passivo, poluição do ar como fatores somáticos e alterações genéticas, como fatores germinativos⁵. Essa variabilidade epidemiológica exige ações preventivas e diagnósticos precoces direcionados.

No Sistema Único de Saúde (SUS), o câncer de pulmão é frequentemente diagnosticado em estágios avançados (mais de 70% dos casos), limitando as chances de cura³. Porém, cerca de 30% dos pacientes apresentam doença localizada ou localmente avançada, na qual abordagens multimodais (cirurgia, quimioterapia- QT- e radioterapia- RT-) podem alcançar controle prolongado ou cura³.

O carcinoma de pulmão de não pequenas células (CPNPC) responde por 85% dos casos, de câncer de pulmão, incluindo os tipos histológicos adenocarcinoma, carcinoma escamoso e carcinoma de grandes células. Os avanços na medicina de precisão, como terapias-alvo para EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) e ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) e para imunoterápicos (inibidores de ponto de checagem imunológicos como anti-PD-1 e anti-PD-L1 *Programmed Cell Death Protein 1, Programmed Death-Ligand 1* respectivamente), melhoraram significativamente a sobrevida. Embora o acesso a terapias avançadas ainda seja restrito no SUS, estudos clínicos mostram que, ao se individualizar o tratamento de CPNPC em estágios iniciais e localmente avançados—por meio de testes moleculares e eventual utilização de terapias-alvo ou imunoterapia em regimes adjuvantes—observam-se melhorias significativas no controle da doença e na qualidade de vida dos pacientes. Dessa forma, ampliar o acesso a diagnósticos moleculares e incorporar abordagens inovadoras torna-se essencial para otimizar os resultados em saúde e fortalecer a efetividade dos protocolos clínicos no SUS.⁵⁻⁷.

Este protocolo visa integrar as melhores práticas baseadas em evidências científicas à realidade do SUS, com foco em regionalização do cuidado, capacitação profissional e ampliação progressiva do acesso a terapias avançadas, promovendo maior equidade e melhores desfechos clínicos.

2. OBJETIVO

O objetivo deste protocolo clínico e terapêutico é estabelecer diretrizes claras e baseadas em evidências científicas para o tratamento do CPNPC nos estágios localizados e localmente avançados, com foco na aplicação prática no SUS.

2.1 LIMITAÇÕES

As sugestões terapêuticas serão fundamentadas nos níveis de evidência e graus de recomendação das principais diretrizes nacionais e internacionais. Entretanto, é imprescindível considerar adaptações de acordo com a disponibilidade das medicações no Sistema Único de Saúde (SUS), tendo em vista o processo de avaliação e incorporação.

3. METODOLOGIA

Este protocolo foi desenvolvido com base em uma busca sistemática na literatura científica, abrangendo artigos e manuais em inglês, português e espanhol. Utilizou-se descritores em saúde e termos MeSH, como "Carcinoma pulmonar de células não pequenas", " quimioterapia adjuvante ", "radioterapia", "imunoterapia", "terapia-alvo". As combinações de termos foram feitas utilizando operadores booleanos, sendo o operador "AND" aplicado para conectar os descritores, garantindo uma pesquisa abrangente e focada no tratamento de CPNPC em estágios localizados e localmente avançados.

Na seleção dos estudos, foram priorizados artigos revisados por pares, diretrizes clínicas e manuais práticos publicados nos últimos 10 anos. A escolha de documentos mais recentes visa assegurar que o protocolo esteja alinhado com as evidências mais atuais e relevantes para o tratamento do câncer de pulmão não pequenas células.

As fontes de dados consultadas incluíram as bases de dados PubMed, Scielo e Cochrane Library, além de sites de organizações reconhecidas na área de oncologia, como a Organização Mundial de Saúde (OMS), Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) e American Society of Clinical Oncology (ASCO). Este protocolo obteve carta de dispensa do Comitê de Ética em Pesquisa, pois não envolveu coleta de dados de pacientes nem intervenções experimentais.

A adaptação do protocolo à realidade do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) levou em consideração os recursos disponíveis, a estrutura de atendimento e as características demográficas da população atendida. Como um centro de referência no SUS, o Hospital desempenha um papel essencial no tratamento oncológico de alta complexidade, e o protocolo foi ajustado para atender aos desafios locais.

O Hospital de Clínicas da UNICAMP faz parte da Regional de Saúde 8, sendo referência para todo o Município de Campinas e região, oferecendo atendimento de urgência e emergência, além de serviços de apoio diagnóstico e terapêutico, consultas especializadas e internações hospitalares, exclusivamente aos usuários do SUS. É um hospital especializado, com perfil de alta complexidade, abrangendo diversas áreas de atendimento, contando com 190 leitos de internação, destinados à assistência médica ao adulto.⁸

Esse protocolo é atribuível a todos pacientes diagnosticados com CPNPC em estágios localizados e localmente avançados, que serão tratados no Hospital de Clínicas da UNICAMP.

As sugestões terapêuticas se darão com base em nível de evidência e grau de recomendação das principais diretrizes nacionais e internacionais, ressaltando que serão adaptadas, conforme a disponibilidade de acesso às medicações em contexto SUS e do referido serviço.

4. RESULTADOS: RASTREIO, DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

4.1 RASTREIO

O rastreio com Tomografia computadorizada de baixa dose (TCBD) do tórax é indicado anualmente para fumantes ou ex-fumantes com 50 anos ou mais, histórico de tabagismo ≥ 20 maços-ano, que pararam de fumar há menos de 15 anos, sendo descontinuado após os 80 anos ou se a interrupção do tabagismo ultrapassar 15 anos. O rastreamento do câncer de pulmão TCBD reduz a mortalidade relacionada ao câncer de pulmão em 20%, e essa redução chega a 38% quando o rastreio é combinado com a cessação do tabagismo. Devem ser excluídos indivíduos com sintomas sugestivos de câncer de pulmão, histórico prévio da doença ou comorbidades/estado funcional que inviabilizem tratamento curativo⁹.

4.2 DIAGNÓSTICO E SUBTIPAGEM

A classificação histológica dos tumores deve seguir os critérios da OMS, que distingue adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma de grandes células como principais subtipos histológicos¹⁰.

A **imunohistoquímica (IHQ)** é uma ferramenta essencial para a definição do subtipo histológico. Os marcadores TTF-1 e Napsin A auxiliam na identificação de adenocarcinomas, enquanto p40 e CK5/6 são úteis na diferenciação de carcinomas escamosos^{11,12}.

Perfil molecular e biomarcadores: ainda não amplamente acessível ao SUS, é recomendado quando disponível.

4.3 EXAMES DE ESTADIAMENTO

O estadiamento do CPNPC é essencial para definir a extensão da doença e direcionar o tratamento¹³

4.3.1 Exames de Imagem:

Tomografia Computadorizada (TC) de tórax e abdome total com contraste: Fundamental para avaliar o tumor primário, linfonodos e metástases. Contudo, apresenta baixa sensibilidade na detecção de envolvimento linfonodal mediastinal¹⁴.

Ressonância Magnética (RM) do Encéfalo: Indicada para pacientes com sintomas neurológicos e recomendada, independentemente de sintomas, nos estádios II, III e IV. Em estágio I, não é rotina devido à baixa incidência de metástases cerebrais¹³.

PET/CT FDG-18 (Positron Emission Tomography - Computed Tomography with Fluorodeoxyglucose F-18): Recomendada principalmente para casos suspeitos de doença localizada, com intenção curativa (cirurgia ou RT)¹⁵. É mais sensível que a TC para identificar metástases à distância e avaliar linfonodos mediastinais. Lesões captantes devem ser confirmadas histologicamente^{16,17}.

4.3.2 Avaliação Invasiva do Mediastino

Indicada para pacientes com tumores centrais, tumores periféricos com diâmetro ≥ 3 cm, cN1, ou em casos de suspeita de comprometimento linfonodal mediastinal detectada na TC ou PET/CT. Os métodos preferenciais para essa investigação são o EBUS (Endobronchial Ultrasound) e EUS (Endoscopic Ultrasound). A mediastinoscopia é considerada uma alternativa nos casos em que os resultados do EBUS/EUS sejam negativos, mas a suspeita clínica de envolvimento mediastinal persista¹⁴.

4.3.3 Exames Adicionais

Cintilografia Óssea

Indicada apenas em casos de sintomas ou suspeita de metástases ósseas. O PET/CT, caso realizado, pode substituir a cintilografia óssea no diagnóstico de lesões secundárias esqueléticas¹³.

Exames Laboratoriais

Incluem hemograma, avaliação renal/hepática e sorologias, hepatite B, C e HIV, em candidatos à imunoterapia.

Prova de Função Pulmonar

A prova de função pulmonar, incluindo espirometria e DLCO (*Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide*), é essencial para avaliar a capacidade cirúrgica em pacientes elegíveis à cirurgia.

Toracocentese diagnóstica e/ou pleuroscopia

Já a toracocentese diagnóstica ou a pleuroscopia devem ser realizadas em casos de derrame pleural suspeito de malignidade, com o objetivo de confirmar o diagnóstico e orientar o manejo¹³.

4.4 ESTADIAMENTO TNM (8^a edição da AJCC -*American Joint Committee on Cancer*)

Classificação do tumor primário

| T | Definição |
|---------|--|
| Tx | Não avaliável |
| T0 | Sem evidência de tumor primário |
| Tis | Tumor in situ |
| T1 | Tumor ≤ 3 cm, circundado por pulmão ou pleura visceral e sem evidência broncoscópica de invasão mais proximal que o brônquio lobar |
| T1a(mi) | Adenocarcinoma minimamente invasivo (adenocarcinoma solitário, ≤ 3 cm com predominância de padrão lepidico e ≤ 5 mm de invasão em qualquer foco) |
| T1a | Tumor ≤ 1 cm |
| T1b | Tumor > 1 cm e ≤ 2 cm |
| T1c | Tumor > 2 cm e ≤ 3 cm |
| T2 | Tumor > 3 e ≤ 5 cm e/ou envolvimento do brônquio principal independente da distância da carina, porém sem invasão da mesma e/ou invasão da pleura visceral e/ou associação com atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende à região hilar, envolvendo parcialmente ou todo o pulmão |
| T2a | Tumor > 3 cm e ≤ 4 cm |
| T2b | Tumor > 4 cm e ≤ 5 cm |
| T3 | Tumor > 5 e ≤ 7 cm ou presença de nódulos separados dentro do mesmo lobo ou presença de invasão direta da parede torácica (incluindo pleura parietal e sulco superior), nervo frênico ou pericárdio parietal |
| T4 | Tumor > 7 cm ou presença de nódulos separados em lobos ipsilaterais diferentes ou invasão de diafragma, mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esôfago, corpo vertebral e carina |

Figura 2: Definição das categorias do tumor primário (T) segundo o estadiamento TNM da 8^a edição da AJCC.

Classificação dos linfonodos

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

Figura 3: Definição do envolvimento linfonodal (N) segundo o estadiamento TNM da 8ª edição da AJCC.

Classificação das metástases

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

Figura 4: Definição do envolvimento metastático (M) conforme o estadiamento TNM da 8ª edição da AJCC.

Agrupamento TNM

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

Figura 5: Agrupamento clínico dos estádios TNM para CPNPC de acordo com a 8ª edição da AJCC.

5. TRATAMENTO

Em todos os casos de câncer de pulmão, é fundamental adotar uma abordagem multidisciplinar, reunindo oncologistas, cirurgiões, radioterapeutas, pneumologistas, radiologistas e patologistas para avaliação conjunta e definição do melhor plano terapêutico; em situações de suspeita de síndromes hereditárias, a participação de geneticistas torna-se essencial¹³. A partir dessa discussão integrada, define-se a estratégia cirúrgica para os pacientes com tumores potencialmente ressecáveis, sendo a lobectomia com linfadenectomia mediastinal considerada o padrão-ouro. Em indivíduos com reserva funcional pulmonar limitada, a segmentectomia ou ressecção em cunha podem ser alternativas viáveis¹⁸. Paralelamente à conduta cirúrgica, recomenda-se fortemente a adoção de medidas de suporte, como cessação do tabagismo, avaliações funcionais (incluindo abordagens geriátricas e nutricionais), suporte psicológico, assistência multiprofissional e atualização vacinal (influenza, pneumococo e COVID-19), garantindo assim um cuidado verdadeiramente integral ao paciente¹³.

Estádios IA- IB são submetidos a apenas a seguimento clínico^{13,19}. Nos estádios iniciais IA (Hazard Ratio, HR 1,40; IC 95%: 0,95–2,06) e IB (HR 0,93; IC 95%: 0,78–1,10), a QT adjuvante não demonstra ganho estatisticamente relevante em sobrevida quando comparada ao seguimento clínico isolado²⁰.

5.1 TRATAMENTO ADJUVANTE: IIA-III A (pN0-1) III A e IIIB (pN2 incidentais).

5.1.1 QUIMIOTERAPIA: (4-6 ciclos)²⁰:

Indicada em tumores ≥ 4 cm (estágio II-III A) com cisplatina (CDDP)²¹ combinada com vinorelbina²², docetaxel²³, gencitabina²¹ ou pemetrexede²⁴ (este último apenas em histologia não escamosa). A QT adjuvante proporciona uma redução de 5,4% na taxa de mortalidade em 5 anos (HR 0,81; IC 95%: 0,71-0,93; p = 0,003). Além de reduzir o risco de recorrência ou morte por câncer em 21% (HR 0,79; IC 95%: 0,70-0,89; p < 0,0001), confirmando seu impacto positivo na sobrevida global e livre de doença²⁰.

Esquemas de tratamentos quimioterápicos

| Tratamento | Esquema | Ciclo |
|-------------------------------|---|----------------------------|
| CDDP + Vinorelbina Opção 1 | CDDP 50 mg/m ² EV D1, D8; Vinorelbina 25 mg/m ² EV D1, D8, D15, D22 | A cada 4 semanas, 4 ciclos |
| CDDP + Vinorelbina | CDDP 100 mg/m ² EV D1; | A cada 4 semanas, 4 ciclos |

| | | |
|--|--|---|
| Opção 2 | Vinorelbina 30 mg/m ² EV D1, D8 | |
| CDDP + Vinorelbina Opção 3 | CDDP 75-80 mg/m ² EV D1; Vinorelbina 25-30 mg/m ² EV D1, D8 | A cada 4 semanas, 4 ciclos |
| CDDP + Docetaxel | CDDP 75 mg/m ² EV D1; Docetaxel 75 mg/m ² EV D1 | A cada 3 semanas, 4 ciclos |
| CDDP + Gemcitabina | CDDP 75 mg/m ² EV D1; Gemcitabina 1.200 mg/m ² EV D1, D8 | A cada 3 semanas, 4 ciclos |
| CDDP + Pemetrexede (Isolado, histologia não escamosa) | CDDP 75 mg/m ² EV D1; Pemetrexede 500 mg/m ² EV D1 | A cada 3 semanas, 4 ciclos |
| CDDP + Pemetrexede (Concomitante à RT, histologia não escamosa) | CDDP 75 mg/m ² EV D1; Pemetrexede 500 mg/m ² EV D1 | A cada 3 semanas, 3 ciclos (concomitante à RT) |
| Carboplatina + Paclitaxel (Isolado) | Carboplatina AUC 6 EV D1; Paclitaxel 200 mg/m ² EV D1 | A cada 3 semanas, 4 ciclos |
| Carboplatina + Paclitaxel (Concomitante à RT) | Carboplatina AUC 2 EV semanal; Paclitaxel 45-50 mg/m ² EV semanal | Semanalmente (concomitante à RT) |

Figura 6: Esquemas de tratamento quimioterápico para CPNPC. **Fonte:** adaptado das diretrizes SBOC 2024.

Considerações sobre tratamento adjuvante

A CDDP é o padrão no tratamento adjuvante do CPNPC, mas seu uso pode ser limitado em pacientes frágeis ou com contraindicações. Como alternativa, o regime de carboplatina combinado com docetaxel mostrou taxa de resposta global de 23,9%, similar ao de vinorelbina e cisplatina, com 24,5% ($P = 0,870$). A sobrevivência mediana foi de 9,4 meses e 9,9 meses, respectivamente ($P = 0,657$). As taxas de sobrevivência de 1 e 2 anos foram de 38% e 18% para carboplatina e docetaxel, contra 40% e 14% para vinorelbina e cisplatina. Apesar de não melhorar significativamente a sobrevivência global, o regime com carboplatina apresentou menor toxicidade e melhor qualidade de vida, sendo uma opção viável para pacientes com limitações ao uso da cisplatina²³.

Pacientes com N2 patológico após cirurgia inicial não têm indicação de radioterapia adjuvante, podendo ser considerados apenas em casos de extravasamento extracapsular ou margens comprometidas²⁵.

5.2 TRATAMENTO NEOADJUVANTE: IIA-IIIIB

Tumores potencialmente ou claramente ressecáveis, ainda não operados, devem ser discutidos em equipe multidisciplinar logo ao diagnóstico, com avaliação formal por especialistas. Essa recomendação abrange pacientes com N0-N1, para os quais o tratamento neoadjuvante deve ser fortemente considerado²⁵⁻³¹.

A indicação de cirurgia em pacientes com N2 é controversa, especialmente nos casos de acometimento mediastinal extenso. A abordagem é mais indicada em situações de envolvimento mediastinal limitado, com linfonodos de estação única e pequeno volume. Tumores classificados como T4N2 apresentam benefício limitado com cirurgia. O tratamento neoadjuvante não deve ser utilizado para conversão de casos irressecáveis^{32,33}

5.2.1 QUIMIOTERAPIA

Para pacientes CPNPC ressecável em estádios IB a IIIA (conforme o AJCC da 7ª edição), recomenda-se o uso de quimioterapia neoadjuvante baseada em platina antes da ressecção cirúrgica, objetivando melhorar a sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de eventos (SLE). A quimioterapia pré-operatória demonstrou aumento absoluto de 5% na SG em 5 anos (de 40% para 45%) e redução no risco de recorrência à distância, conforme evidências de meta-análises robustas^{26,27}. Os esquemas recomendados incluem combinações como CDDP associada a etoposídeo ou gemcitabina em ciclos de 3 semanas, por um total de 2 a 3 ciclos.

Nos casos em que há contraindicação à CDDP, pode-se considerar o uso de carboplatina combinada com paclitaxel, seguindo a mesma periodicidade e número de ciclos. A escolha do regime deve considerar o perfil clínico do paciente, incluindo idade, performance status (PS) e comorbidades^{26,27}.

Esquemas de tratamentos quimioterápicos

| Opção | Esquema | Ciclo |
|---|--|----------------------------|
| CDDP e Gemcitabina | Cisplatina 75 mg/m ² EV D1; Gemcitabina 1.200 mg/m ² EV D1, D8 | A cada 3 semanas, 4 ciclos |
| CDDP e Pemetrexede (histologia não-escamosa) | Cisplatina 75 mg/m ² EV D1; Pemetrexede 500 mg/m ² EV D1 | A cada 3 semanas, 4 ciclos |
| Carboplatina e Paclitaxel | Carboplatina AUC 6 EV D1; Paclitaxel 200 mg/m ² EV D1 | A cada 3 semanas |

Figura 7: Esquemas de tratamentos quimioterápicos para CPNPC. **Fonte:** adaptado das diretrizes SBOC 2024.

5.3 TRATAMENTO DEFINITIVO:

O tratamento definitivo para tumores irressecáveis ou inoperáveis varia conforme o estadiamento da doença.

5.3.1 I (irressecável ou inoperável):

A Radioterapia estereotáxica corporal (SBRT- *Stereotactic Body Radiation Therapy*) é indicada para tumores iniciais (cT1N0-cT2N0) em pacientes inoperáveis. Essa técnica utiliza altas doses de radiação em poucas sessões, direcionadas precisamente ao tumor, minimizando os danos aos tecidos saudáveis adjacentes. A SBRT é realizada em 3 a 8 sessões, com o fracionamento ajustado conforme a localização e o volume do tumor. Não há indicação de tratamento das drenagens linfáticas nesse estágio^{34,35}.

5.3.2 II (irressecável ou inoperável):

Como não existem estudos randomizados específicos para esse estágio, recomenda-se a abordagem semelhante ao tratamento do estágio III irressecável¹³.

5.3.3 IIIA -IIIB (irressecável ou inoperável) e estágio IIIC

No contexto SUS, o tratamento padrão para pacientes com estágio III irressecável ou inoperável é a quimiorradioterapia (QTRT) definitiva. Essa abordagem pode incluir diferentes combinações de quimioterapia concomitante à radioterapia, dependendo das características do paciente e do tumor³⁶⁻⁴⁰

Alguns regimes de QTRT incluem o uso de CDDP com etoposídeo concomitante à RT³⁶. Outra opção é a combinação de carboplatina com paclitaxel, que apresenta eficácia similar ao regime CDDP + etoposídeo, mas com um perfil de toxicidade mais favorável^{37,38}. Para pacientes com tumores de histologia não escamosa, o regime de CDDP com pemetrexede concomitante à RT é a escolha indicada³⁹. A carboplatina em monoterapia concomitante à RT é uma alternativa recomendada para pacientes idosos⁴⁰.

Esquemas de tratamento concomitantes à RT

| Esquema | Composição | Ciclo |
|-----------------------------------|--|---|
| CDDP + Pemetrexede (não-escamosa) | Cisplatina 75 mg/m ² EV D1; Pemetrexede 500 mg/m ² D1 | A cada 3 semanas, 3 ciclos concomitantes à RT |
| Carboplatina + Paclitaxel | Carboplatina AUC 2 EV D1; Paclitaxel 45-50 mg/m ² EV | Semanalmente, concomitante à RT |

| | D1 | |
|--------------------------|---|--|
| CDDP + Etoposídeo | Cisplatina 50 mg/m ² EV D1, D8, D29 e D36; Etoposídeo 50 mg/m ² D1 a D5 e D29 a D33 | Ciclo único, concomitante à RT |
| Carboplatina monoterapia | Carboplatina 30 mg/m ² EV D1 a D5 | De segunda à sexta-feira, durante as primeiras 4 semanas de RT |

Figura 8: Esquemas de tratamentos concomitantes à RT para CPNPC. **Fonte:** adaptado das diretrizes SBOC 2024.

Considerações sobre tratamento definitivo

Não se recomenda a consolidação com QT após a QTRT, pois estudos clínicos demonstraram que essa estratégia não traz benefícios em sobrevida e ainda aumenta a toxicidade para o paciente⁴¹⁻⁴³

A radioterapia torácica deve ser administrada em uma dose total de 60-66 Gy, dividida em 30-33 frações, utilizando preferencialmente a técnica de intensidade modulada (*IMRT-intensity modulated radiation therapy*) para minimizar a toxicidade nos tecidos adjacentes⁴⁴.

Para pacientes inelegíveis para QTRT concomitante, como idosos ou aqueles com baixo PS, a QT prévia seguida de RT isolada pode ser uma alternativa, embora esteja associada a um aumento de 4,5% no risco de morte em 5 anos em comparação à QTRT concomitante⁴⁵.

No Brasil, a escassez de equipamentos de RT no sistema público frequentemente causa atrasos no início do tratamento. Nesses casos, a administração de 1 ou 2 ciclos de QT isolada antes da QTRT é considerada uma prática viável^{13,45,46}.

6. SEGUIMENTO⁴⁷

Reforçar a cessação do tabagismo é uma prioridade, utilizando suporte farmacológico e psicológico quando indicado.

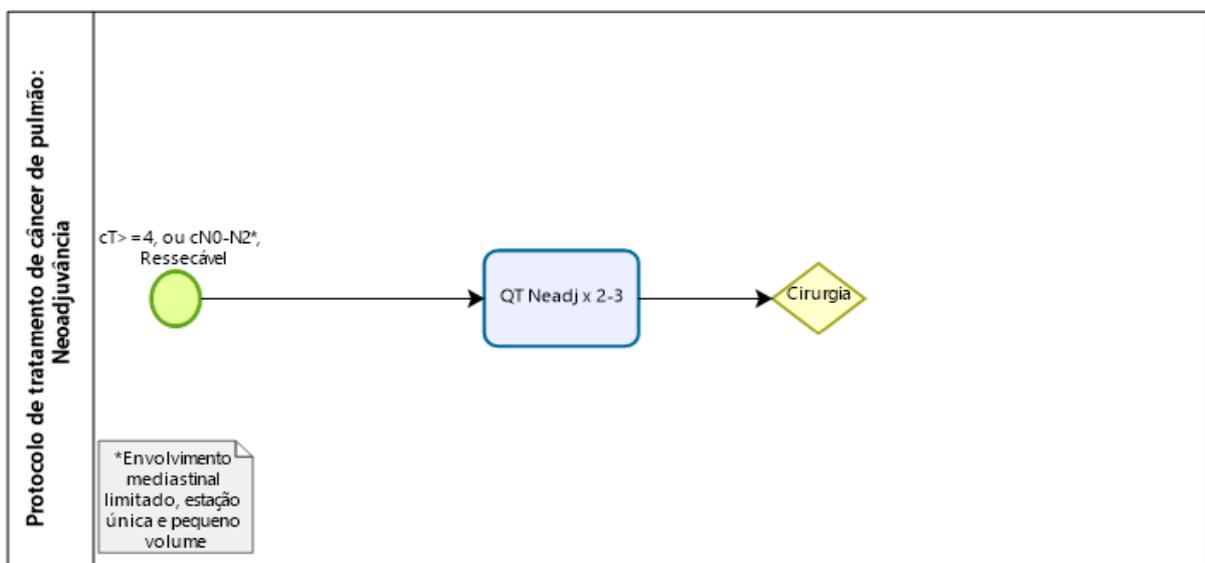
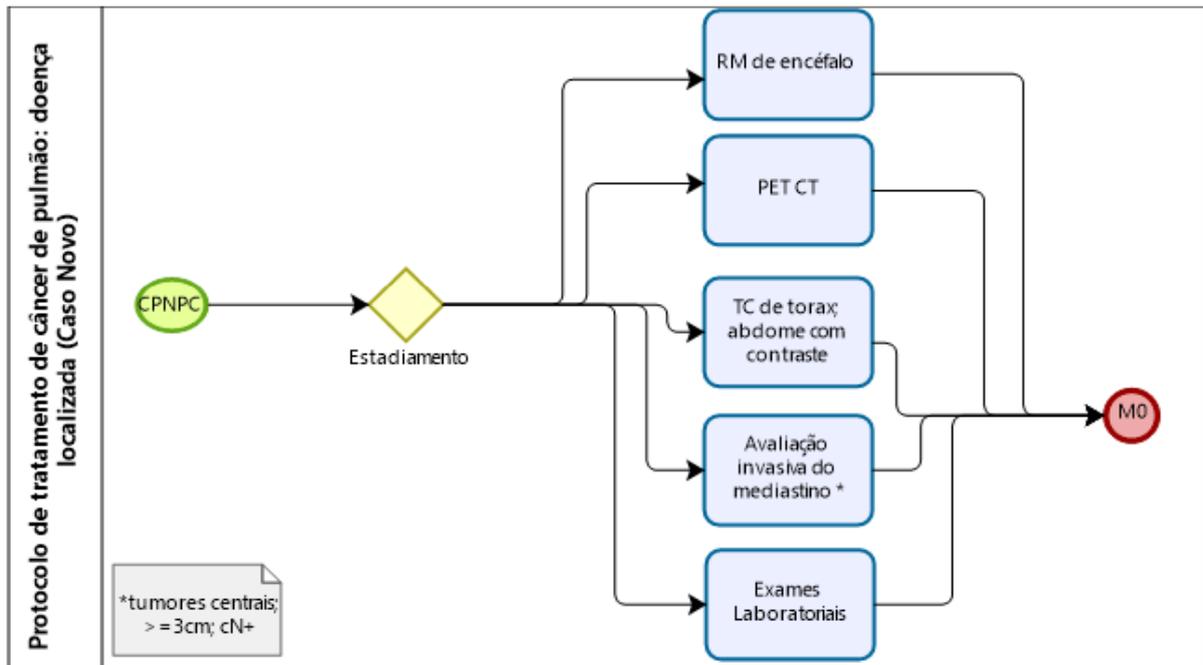
Para estágios I-II, (tratamento primário incluiu cirurgia e ou quimioterapia), sem evidência de doença clínica ou radiográfica após o tratamento, recomenda-se avaliação clínica e TC de tórax (com ou sem contraste) a cada 6 meses nos primeiros 2–3 anos, passando para avaliação clínica e TCBD anual posteriormente.

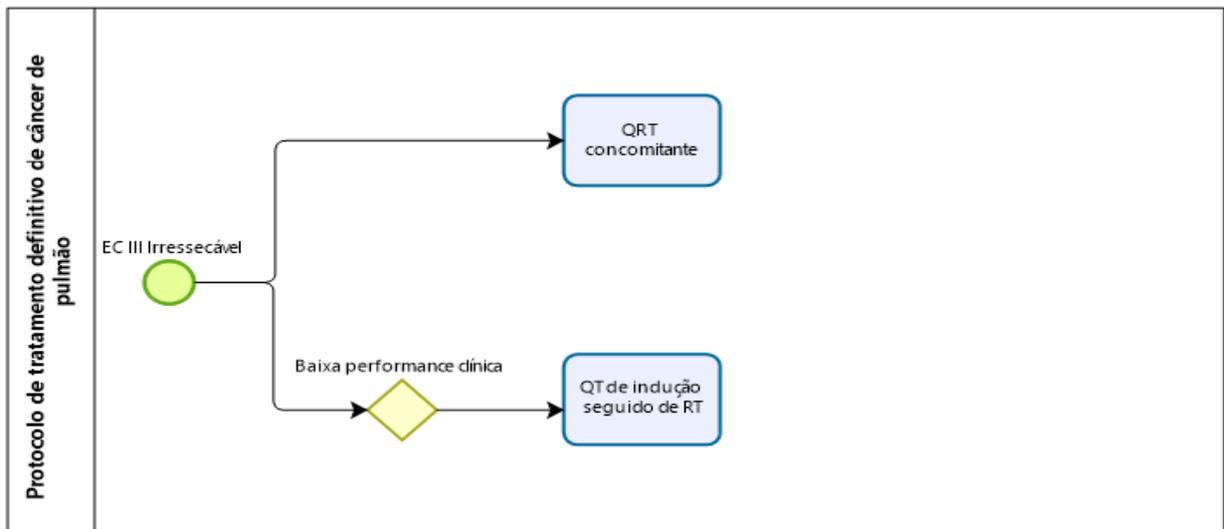
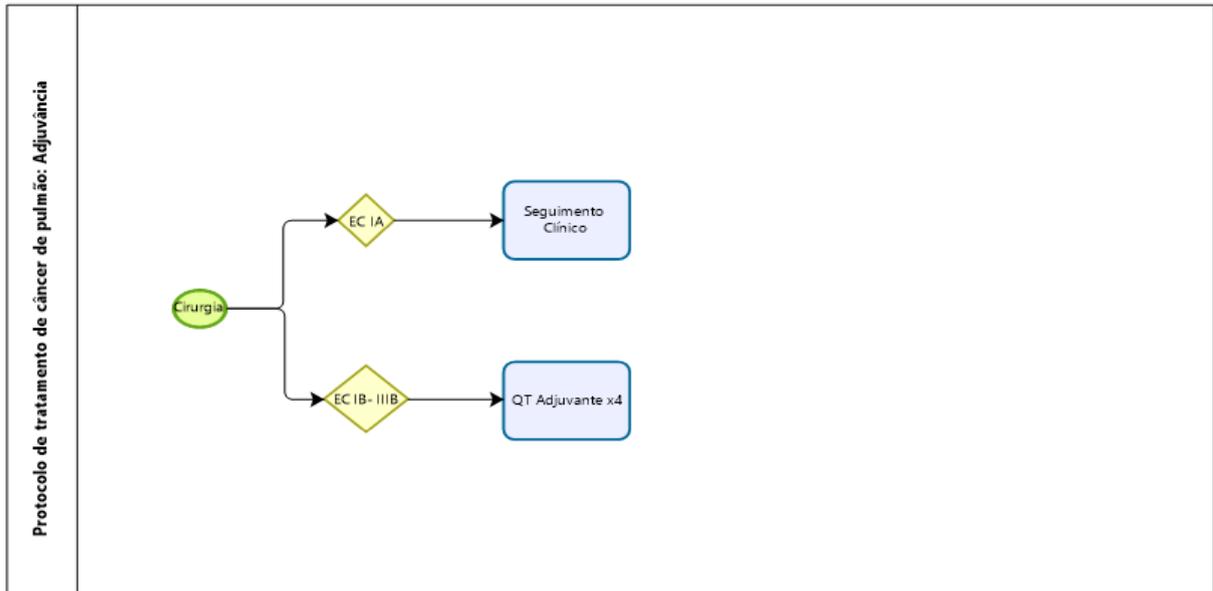
Em casos de CPNPC estágios I-II (tratamento primário incluiu radioterapia)

, III ou IV oligometastático (com todas as lesões tratadas com intenção curativa), o seguimento inclui avaliação clínica e TC de tórax (com ou sem contraste) a cada 3–6 meses nos primeiros 3 anos, e depois a cada 6 meses nos 2 anos seguintes e, a partir do 5º ano, anualmente com TCBD sem contraste. Pacientes com alterações radiográficas residuais ou novas devem ser avaliados com maior frequência conforme necessidade clínica.

Exames adicionais, como PET-CT ou RM, devem ser reservados para casos com alterações suspeitas ou recidivas clínicas. O monitoramento de marcadores tumorais pode ser considerado em cenários específicos.

7. FLUXOGRAMA





8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O protocolo desenvolvido visa integrar as melhores práticas baseadas em evidências científicas à realidade do SUS, oferecendo diretrizes claras para o manejo do CPNPC localizado e localmente avançado. Ao integrar estratégias de rastreamento, diagnóstico preciso, tratamento multimodal e seguimento adequado, busca-se maximizar as taxas de sobrevida e qualidade de vida dos pacientes. Reconhecendo as limitações de recursos do SUS, recomenda-se a priorização de intervenções com maior impacto clínico e custo-efetividade, promovendo equidade no acesso ao tratamento oncológico especializado. A implementação adequada depende da capacitação



Hospital de Clínicas
UNICAMP

**PROTOCOLO INSTITUCIONAL DE TRATAMENTO DE CÂNCER
PULMÃO NÃO-PEQUENAS CÉLULAS DOENÇA LOCALIZADA DO
SERVIÇO DE ONCOLOGIA CLÍNICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS
DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**

profissional e de uma abordagem multidisciplinar que garanta intervenções eficazes e equitativas no cuidado oncológico especializado.

REFERÊNCIAS

1. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):39–51.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 Feb 4;71(3):209–49.
3. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2023-2025: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2022. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smoking-Attributable Morbidity, Mortality, and Economic Costs. 2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK294316/>
5. Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, Guarize J, Karachaliou N, Mok T, et al. non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2015 May 21;1(1):15009.
6. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Nov 16;377(20):1919–29. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1709937>
7. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016 Jan;11(1):39–51.
8. Ministério da Saúde (BR). Ficha Estabelecimento - Módulo Conjunto [Internet]. Brasília: Datasus; 2024 [cited 2024 Nov 20]. Available from: https://cnes2.datasus.gov.br/Mod_Conjunto.asp?VCo_Unidade=3509502079798
9. Pereira LFF, Santos RSD, Bonomi DO, Franceschini J, Santoro IL, Miotto A, et al. Lung cancer screening in Brazil: recommendations from the Brazilian Society of Thoracic Surgery, Brazilian Thoracic Association, and Brazilian College of Radiology and Diagnostic Imaging. *J Bras Pneumol.* 2024 Mar

22;50(1):e20230233. doi: 10.36416/1806-3756/e20230233. PMID: 38536982;
PMCID: PMC11095927.

10. World Health Organization. WHO classification of tumours: thoracic tumours. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2021.
11. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *J Thorac Oncol*. 2015 Sep;10(9):1243-60.
12. Rekhtman N, Ang DC, Sima CS, Travis WD, Moreira AL. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. *Mod Pathol*. 2011 May 27;24(10):1348-59
13. Brazilian Society of Clinical Oncology. Non-small cell lung: localized and locally advanced disease [Internet]. São Paulo: SBOC; 2024. Available from: <https://sboc.org.br/images/Diretrizes-2024/pdf/32---Diretrizes-SBOC-2024---Pulmao-NSCLC-localizado-v3-FINAL.pdf>
14. De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Preoperative mediastinal lymph node staging for non-small cell lung cancer: 2014 update of the 2007 ESTS guidelines. *Transl Lung Cancer Res*. 2014 Aug;3(4):225-33.
15. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E, Zamora J, Abaira V, Roqué I Figuls M. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 13;(11):CD009519.
16. Lardinois D, Weder W, Roudas M, von Schulthess GK, Tutic M, Moch H, et al. Etiology of Solitary Extrapulmonary Positron Emission Tomography and Computed Tomography Findings in Patients With Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 Oct 1;23(28):6846-53.
17. Kaseda K, Watanabe K, Asakura K, Kazama A, Ozawa Y. Identification of false-negative and false-positive diagnoses of lymph node metastases in non-small cell lung cancer patients staged by integrated 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography: A retrospective cohort study. *Thoracic Cancer*. 2016 May 5;7(4):473-80.

18. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1995 Sep;60(3):615–23.
19. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol*. 2008;26(31):5043–51.
20. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3552–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18506026/>
21. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon J-P, Vansteenkiste J, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jan 22;350(4):351–60.
22. Douillard J-Y, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006 Sep;7(9):719–27.
23. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol*. 2003 Aug 15;21(16):3016–24.
24. Kreuter M, Vansteenkiste J, Fischer JR, Eberhardt W, Zabeck H, Kollmeier J, et al. Randomized phase 2 trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine: the TREAT study. *Ann Oncol*. 2013 Apr;24(4):986–92.
25. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, et al. Abstract LBA3_PR An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement. Primary end-point analysis of Lung ART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683. *Ann Oncol*. 2020;31:4_suppl.

26. 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(9928):1561-71
27. Thierry Berghmans, Paesmans M, Meert AP, Céline Mascaux, Philippe Lothaire, Lafitte JJ, et al. Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy: Results of a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer*. 2005 Jul 1;49(1):13–23.
28. Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, Komaki R, Bernadette Ryan M, Putnam JB, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1998 Jul;21(1):1–6.
29. Pisters K, Vallieres E, Bunn PA, Crowley J, Chansky K, Ginsberg R, et al. S9900: Surgery alone or surgery plus induction (ind) paclitaxel/carboplatin (PC) chemo-therapy in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Follow-up on a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 20;25(18_suppl):7520–7520.
30. Pisters KMW, Vallières E, Crowley JJ, Franklin WA, Bunn PA, Ginsberg RJ, et al. Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 10;28(11):1843–9.
31. Felip E, Rosell R, Maestre JA, Rodríguez-Paniagua JM, Morán T, Astudillo J, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 1;28(19):3138–45.
32. Putora PM, Leskow P, McDonald F, Batchelor T, Evison M. International guidelines on stage III N2 nonsmall cell lung cancer: surgery or radiotherapy? *ERJ Open Research* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Mar 15];6(1). Available from: <https://openres.ersjournals.com/content/6/1/00159-2019>
33. Kim ES, Bosquée L. The Importance of Accurate Lymph Node Staging in Early and Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer: An Update on Available Techniques. *Journal of Thoracic Oncology*. 2007 Jun;2(6):S59–67.
34. Nagata Y, Kimura T. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for Stage I lung cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2018 Apr 7;48(5):405–9.
35. Cenicerós L, Aristu J, Castañón E, Rolfo C, Legaspi J, Olarte A, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for the treatment of inoperable stage I non-

small cell lung cancer patients. *Clinical and Translational Oncology*. 2015 Aug 5;18(3):259–68.

36. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Winton T, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol*. 2007 Jan 20;25(3):313–8.

37. Belani CP, Choy H, Bonomi P, Scott C, Travis P, Haluschak J, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 1;23(25):5883–91.

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

39. Senan S, Brade A, Wang L, Vansteenkiste J, Dakhil S, Biesma B, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2016 Mar 20;34(9):953–62.

40. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, Okamoto H, Yamamoto N, Ohe Y, et al. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol*. 2012 Jul;13(7):671–8.

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

42. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, McGarry R, Arseneau J, Ansari R, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 10;26(35):5755–60.

43. Cordeiro de Lima VC, Baldotto CS, Barrios CH, Sobrinho EM, Zukin M, Mathias C, et al. Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Concurrent Chemoradiation Followed or Not by Consolidation Chemotherapy: A Survival Analysis From a Brazilian Multicentric Cohort. *J Glob Oncol*. 2018;4:1–11.
44. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, 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. *The Lancet Oncology*. 2015 Feb;16(2):187–99.
45. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2181–90.
46. Jorge MJ. National Oncology Care Policy [Internet]. [cited 2024 Nov 25]. Available from: <http://www.sbradioterapia.com.br/pdfs/relatorio-tribu-na-contas-uniao.pdf>.
47. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer [Internet]. Version 11.2024. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2024 [cited 2024 Nov 29]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf