



NÚMERO: 032/2013

DATA: 31/12/2013

ASSUNTO: Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma de Não Pequenas Células do Pulmão

PALAVRAS-CHAVE: Carcinoma não pequenas células do pulmão

PARA: Médicos do Sistema de Saúde

CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de janeiro, a Direção-Geral da Saúde, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde, do Programa Nacional para as Doenças Oncológicas e da Ordem dos Médicos, emite a Norma seguinte:

1. Em todos os casos clínicos com suspeita de neoplasia do pulmão procede-se à sua confirmação histológica e/ou citológica, nos termos da presente Norma.
2. O diagnóstico do carcinoma pulmonar não de pequenas células (CPNPC) é realizado segundo a Classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2004. (I,A).
3. O estadiamento do CPNPC é realizado segundo a classificação TNM, 7ª versão da AJCC/UICC, que demonstrou ter significado prognóstico para os diferentes estádios (I,A). (Anexo II - Estadiamento)
4. Testes de biologia molecular são realizados no subgrupo adenocarcinoma e são testados preferencialmente os marcadores associados a terapêuticas específicas, independente de critérios clínicos. Os testes de Biologia Molecular:
 - a) estão disponíveis em 10 dias úteis;
 - b) são realizados em Laboratórios de Referência a nível nacional e que façam prova de participação com sucesso em atividades de controlo de qualidade externo.
5. Os casos propostos para tratamento com intenção curativa com uma avaliação clínica normal e sem alterações extratorácicas suspeitas na TC TX, realizam tomografia por emissão de positrões em fusão com TC TX (PET/TC) para avaliar da presença de metástases (exceto o cérebro) (I,B).
6. A validação do diagnóstico e a confirmação do estádio, assim como o plano terapêutico específico para cada caso, são estabelecidos em reunião multidisciplinar (ou consulta de grupo multidisciplinar).
 - a) cada caso clínico deverá ser discutido em reunião multidisciplinar no prazo máximo de 8 dias após a obtenção do diagnóstico;
 - b) o tratamento médico, quando indicado, é iniciado no máximo 15 dias após a decisão clínica em reunião multidisciplinar.
7. A cirurgia é efetuada em todos os casos com estádio I e II, com condições necessárias para a sua realização(I,A):
 - a) a ressecção anatómica (lobectomia) é o procedimento mais adequado(I,A);
 - b) a dissecação ganglionar é efetuada conforme as recomendações e especificações do estadiamento da IASLC(I,A);

- c) os casos classificados com T1-2N1 e T3N0 com margens cirúrgicas negativas efectuam quimioterapia adjuvante (I,A).
8. Os casos de tumor T1-T2a (≤ 5 cm)N0M0 deverão ser submetidos a SBRT, quando não apresentam condições clínicas para cirurgia ou recusam este tratamento (IIb,B).
9. Os casos de CPNPC localmente avançado (estádio IIIA não cirúrgico e IIIB), com condições clínicas adequadas, recebem quimioterapia em concomitância com radioterapia(I,A):
 - a) a quimioterapia deve ser baseada num duplete de platino, associado a etoposídeo, vinorelbina ou paclitaxel (I,A);
 - b) a dose de radioterapia no tratamento radical não deve ser inferior a uma dose biologicamente inferior a 60 Gy num fracionamento de 2,0 Gy (I,A);
 - c) nos casos sem condições para tratamento de quimioterapia e radioterapia concomitante, o tratamento é sequencial, com intenção curativa (I,A).
10. Os casos que se apresentam com doença avançada (metastatzada) são tratados com terapêutica sistémica(I,A):
 - a) a estratégia de tratamento deverá ter em linha de conta a histologia, biologia molecular, idade, co-morbilidades e preferência do doente (I,A);
 - b) o uso em primeira linha de inibidores da tirosinacinaase deve ser reservado a doentes com mutações de sensibilidade do EGFR (I,A). Este uso é recomendado para doentes com um PS entre 0-3 (IIa,A)
 - c) em primeira linha em doentes sem mutação, recomenda-se uma poliquimioterapia com platino e um fármaco de terceira geração. Toda a melhor terapêutica de suporte (MTS) deverá iniciar-se desde a primeira linha (I,A);
 - d) em situações específicas poderão ser utilizadas abordagens que envolvem cirurgia e/ou radioterapia;
 - e) a terapêutica de 2ª linha, deve ser proposta nos casos em progressão após terapêutica de 1ª linha e um PS entre 0-2 (I,A)
 - f) a terapêutica de 3ª linha deve ser considerada em doentes com PS entre 0-1, após progressão com terapêutica de 2ª linha.
11. O algoritmo clínico/árvore de decisão referente à ao CNPC estágio IV presente Norma encontra-se em Anexo I.
12. As exceções à presente Norma são fundamentadas clinicamente, com registo no processo clínico.
13. O conteúdo da presente Norma, após discussão pública e análise de comentários recebidos, poderá vir a ser alterado quando da avaliação científica do Departamento da Qualidade na Saúde e validação científica final da Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas.

CRITÉRIOS DE SUPORTE À APLICAÇÃO DA NORMA

DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

- A. Os centros que fornecem cuidados a doentes com cancro do pulmão devem ter acesso rápido para a realização de exames diferenciados, como broncoscopia, biópsia aspirativa transtorácica, PET-CT, EBUS e EUS.
- B. Para os doentes com cancro do pulmão conhecido ou suspeito, recomenda-se uma avaliação clínica inicial, incluindo performance status e quantificação da perda de peso.(I,B)
- C. Em doentes com cancro do pulmão conhecido ou suspeito que são elegíveis para tratamento, recomenda-se uma tomografia computadorizada de tórax com contraste (TC TX), como avaliação de imagem inicial (I,B)
- D. Em doentes com cancro do pulmão conhecido ou suspeito com avaliação clínica normal e sem envolvimento extratorácico na TC TX, recomenda-se estudos adicionais para pesquisa de metástases.(I,B)
- E. Em doentes com suspeita de neoplasia do pulmão, em que a lesão tenha uma localização central, sugestiva de envolvimento endoluminal ou adjacente à parede da via aérea, está indicado a realização de broncoscopia flexível, com os procedimentos instrumentais adequados à morfologia da lesão. (I,B)
- F. Após um conjunto de exames broncoscópicos negativos, realizados de forma exaustiva e mantendo-se a suspeita de neoplasia pulmonar, deverão realizar-se outros procedimentos
 - i. Em doentes com suspeita de neoplasia do pulmão, com uma lesão adjacente à via aérea central é recomendada a realização de punções com controlo por EBUS ou EUS (I,C)
 - ii. Em lesões periféricas não atingíveis por broncoscopia convencional, a ecoendoscopia radial e a navegação eletromagnética, se disponíveis, podem ser utilizadas de forma a aumentar a rentabilidade diagnóstica da broncoscopia. (I,C)
 - iii. Em lesões periféricas suspeitas de neoplasia, está indicada a biópsia aspirativa transtorácica, sendo uma opção diagnóstica com elevada rentabilidade.(I,B)
- G. Em doentes com suspeita de cancro do pulmão e derrame pleural, deve ser efetuada toracocentese para diagnóstico etiológico do derrame (I,C)
 - a. Perante uma citologia negativa, estará indicado efetuar biópsia pleural, cega ou guiada imagiologicamente (ecografia ou TAC), toracoscopia médica ou videotoracoscopia (I,C)
- H. É recomendado o estadiamento invasivo do mediastino se existirem adenopatias mediastínicas, com ou sem fixação em PET/PET-CT(IIa,B).
- I. É recomendado o estadiamento invasivo em doentes sem evidência de metastização mediastínica em PET e em TAC, mas com tumor central ou adenopatia hilar (N1) homolateral (IIa,B)
- J. Em doentes com tumor periférico em estágio clínico IA, sem adenopatias em TAC e em PET, pode estar dispensado o estadiamento invasivo mediastínico (IIb, B)
- K. É recomendado o estadiamento cirúrgico do mediastino se o resultado da punção tiver sido negativo e se a condição clínica do doente o permitir (I,A)

- L. Em doentes com suspeita de cancro do pulmão e evidência de metastização à distância, num único local, está indicada a realização de punção aspirativa, biópsia ou exérese cirúrgica para confirmação do diagnóstico (I,C)
- M. Em situações de metastização múltipla, no caso de ser tecnicamente difícil a sua abordagem, está indicada a obtenção do diagnóstico da lesão primária pelo método menos invasivo (I,C)
- N. Em doentes com uma imagem sugestiva de metástase, recomenda-se a confirmação da metastização (com recurso a confirmação patológica no caso de metástase única).
- O. A confirmação do envolvimento das adenopatias mediastínicas não é necessária se houver metastização à distância. (I,B)
- P. Em doentes com atividade na PET/CT a nível do mediastino e gânglios normais em TC, recomenda-se o estadiamento invasivo do mediastino (I,C).
- Q. Em doentes com forte suspeita de envolvimento do mediastino N2-3 em TAC TX e/ou PET recomenda-se como exame inicial de confirmação patológica a punção ou biópsia aspirativa dos gânglios que pode ser controlada por ecografia endobrônquica (EBUS) e/ou EUS (I,C).

AValiação Fisiológica

- R. No doente com cancro do pulmão com indicação cirúrgica que tenha risco cardiovascular peri-operatório aumentado recomenda-se uma avaliação cardiológica pré-operatória (I,C).
- S. No doente com cancro do pulmão com indicação cirúrgica recomenda-se que sejam medidos o volume expiratório máximo ao 1º segundo (FEV1) e a capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) e seja calculado o previsto no pós-operatório (PPO) (I,B):
 - i. se PPO FEV 1 e PPO DLCO >60% do previsto não há recomendação para mais testes (I,C).
 - ii. se FEV1 ou DLCO <60% do previsto deve efetuar prova de esforço cardio-pulmonar com medição do consumo máximo de oxigénio (VO2max) (I,B).
- T. No doente com cancro do pulmão com indicação cirúrgica e VO2max<10mL/kg/min ou <35% do previsto, ponderar em decisão multidisciplinar sobre a modalidade terapêutica individual.
- U. No doente com cancro do pulmão com indicação cirúrgica que fez quimioterapia neoadjuvante recomenda-se repetir toda a avaliação da função pulmonar pré-cirurgia. (II,C).

TRATAMENTO

ESTÁDIO I & II

- V. A cirurgia (preferencialmente lobectomia) é a terapêutica de eleição. A linfadenectomia mediastínica completa é obrigatória.
- W. Doentes T1a-bN0 e com margens cirúrgicas negativas (R0) têm indicação para observação.
- X. A re-ressecção sempre que possível ou então a PORT (II,B), estão indicadas no tratamento para doentes com doença T1a-bN0 e com margens cirúrgicas positivas (R1-margens cirúrgicas microscópicas ou R2-margens cirúrgicas macroscópicas). Doentes T2a-bN0 devem efectuar quimioterapia adjuvante quando as margens cirúrgicas forem negativas, nos doentes com

características de alto risco, tais como: tumor com mais de 4 cm de diâmetro, carcinoma pouco diferenciado, invasão vascular, ressecção em cunha e margens mínimas(IIa,B).Com margens cirúrgicas positivas recomenda-se a re-ressecção seguida de quimioterapia ou então radioterapia seguida de quimioterapia (IIa,B)

- Y. Em doentes com doença N1 e margens cirúrgicas positivas (T1-2, N1), as opções incluem: re-ressecção e quimioterapia ou quimioterapia e radioterapia concomitante.
- Z. Para a quimioterapia adjuvante, recomenda-se o uso de uma associação de duas drogas, com o uso preferencial da cisplatina (I,A). Esta deve ser administrada numa dose cumulativa de 300 mg/m², dividida por 3 a 4 ciclos. A associação mais estudada é cisplatina + vinorelbina.(Anexo III)
- AA. As opções de tratamento nos doentes portadores de cancro do pulmão no estágio IIB (T3N0M0) são decididas de acordo com a localização do tumor primitivo (sulco superior, parede torácica, via aérea ou mediastino), devendo ser efetuada uma determinação prévia das condições de ressecabilidade cirúrgica.

ESTÁDIO IIIA

- BB. Recomenda-se o uso de associações de cisplatina e etoposido ou vinorelbina, administradas concomitantemente com a radioterapia (IIa,A).
- CC. As associações de carboplatina e paclitaxel ou outros fármacos, podem ser usadas em doentes com co-morbilidades que contra indiquem os esquemas com cisplatina. O número de ciclos pode variar entre 2 a 4 ciclos, e a dose de cisplatina por ciclo deve ser de 80 mg/m² (I,B)
- DD. A quimioterapia de indução baseada na cisplatina pode ser equacionada em situações de tumores de grandes dimensões (IIb,B)
- EE. O tratamento de consolidação após quimioterapia e radioterapia concomitante não está recomendado (III,A)
- FF. Quando a radioterapia não pode ser usada concomitantemente com a quimioterapia podem ser utilizados esquemas de hiperfracionamento acelerado (I,A). Para os CPNPC localmente avançados ressecáveis, especialmente na doença N2 positiva numa única estação ganglionar, tanto a quimioterapia e RT concomitante, como a quimioterapia de indução seguida de cirurgia, são opções equivalentes (IIa,A)
- GG. A cirurgia deve ser preferencialmente considerada em doentes em que a ressecção completa com uma lobectomia é esperada. Cirurgia mais complexa após tratamento de indução só deverá ser efetuada em centros com larga experiência (I,B)
- HH. A RT está indicada após uma cirurgia incompleta (I,B)
- II. Os doentes pN2 são aqueles que parecem beneficiar da RT com aumento do controlo loco-regional da doença (II,A)
- JJ. Os doentes pN2 e margens negativas devem ser tratados com quimioterapia seguida de radioterapia (II,A)
- KK. Os doentes pN2 descobertos somente na exploração mediastínica durante o ato cirúrgico e com as margens positivas após a cirurgia devem ser tratados com radioterapia e quimioterapia concomitante (II,A)

ESTADIO III B

- LL. Os doentes portadores de cancro do pulmão no estágio IIIB (T1-T3N3M0 e T4N2-N3M0) reúnem critérios de doença irrissecável. Todos estes doentes devem ser submetidos a quimioterapia (I,A)
- MM. Esta quimioterapia deve ser baseada num duplete de platino, associado a um fármaco de 3ª geração (pemetrexedo na histologia não escamosa). Os esquemas de tratamento no caso de quimioterapia e radioterapia sequenciais deverão ser semelhantes aos do estágio IV. Os esquemas de quimioradioterapia concomitante deverão ser semelhantes aos do estágio IIIA.
- NN. O tratamento standard para o estágio IIIB deve ser QT e RT concomitante (I,A)
- OO. Os doentes que não oferecerem condições para QT e RT concomitante devem ser tratados com QT e RT sequencial (I,A)
- PP. Nos doentes que não podem ser submetidos a QT e RT concomitante recomenda-se esquemas de tratamento de RT baseados em esquemas de hiperfraccionamento (I,A)

ESTADIO IV

QUIMIOTERAPIA

- QQ. A estratégia de tratamento deverá ter em conta a histologia, biologia molecular, idade, comorbilidades e preferência do doente.(I,A)
- RR. A terapêutica sistémica com quimioterapia deve ser oferecida a todos os doentes em estágio IV com PS entre 0-2 (I,A)
- SS. No subgrupo escamoso e não-escamoso, os esquemas de associação de agente de 3ª geração (gemcitabina, taxano,vinorelbina) deve ser preferencialmente com cisplatina (I,B)
- TT. O pemetrexedo combinado com cisplatina deve ser usado preferencialmente na histologia não escamosa. (IIb,B). Este não deve ser usado nos tumores escamosos(III,A).
- UU. As combinações sem platino com agentes de 3ª geração podem ser consideradas quando há contraindicações para o seu uso (I,A)O tratamento com quimioterapia com intenção paliativa de 1ª linha deve ser iniciado enquanto o doente tem um bom PS e este deve manter-se durante pelo menos 4 ciclos (máximo de 6 ciclos) (II,B)
- VV. Os doentes com um PS \geq 2 podem ser tratados em monoterapia com gemcitabina, vinorelbina ou taxanos. Se histologia for não escamosa dever-se-á utilizar pemetrexedo. As terapêuticas de associação também poderão ser consideradas (IIa,B)
- WW.
- XX.
- YY. Nos doentes idosos com co-morbilidades a monoterapia deve ser recomendada. Podem ser consideradas terapêuticas combinadas em doentes pontuais com um PS 0-1 (I,B)O uso em 1ª linha de inibidores da tirosinacina (erlotinib e gefitinib)¹ deve ser reservado a doentes com mutações de sensibilidade do EGFR(I,A). Este uso é recomendado para doentes com um PS entre 0 e 3 (IIa,A)

¹Estes fármacos carecem de avaliação económica prévia quanto ao seu uso pelo SNS

- ZZ. A terapêutica de manutenção com pemetrexedo¹, deve ser proposta em doentes selecionados com carcinoma não escamoso, com doença estável ou resposta parcial, após terapêutica de 1ª linha com platino e pemetrexedo (I,B).
- AAA. A decisão de efetuar terapêutica de manutenção, deve ter em conta a histologia, resposta inicial ao duplete de platina, toxicidade residual da quimioterapia de 1ª linha, PS e preferência do doente (I,B)
- BBB. Qualquer doente com mutação sensível do EGFR, deverá receber o TKI como manutenção, caso não o tenha feito em 1ª linha (IIb,A)
Os doentes com mutações sensíveis do EGFR que não receberam terapêutica com TKI na 1ª linha, devem fazê-lo em 2ª linha (I,A)
- CCC.
- DDD.
- EEE.
- FFF.
- GGG. A terapêutica de 2ª linha, deve ser proposta a todos os doentes em progressão após terapêutica de 1ª linha com um PS entre 0-2. A opção terapêutica deve contemplar um fármaco não utilizado em 1ª linha. É recomendado o uso de pemetrexedo na histologia não escamosa ou o docetaxel independentemente da histologia. (I,B). Erlotinib é uma opção recomendada, independente do status EGFR e da histologia para doentes com PS entre 0-3 (II,B). Doentes com PS 0-3, com translocação ALK positiva deverão ser tratados com crizotinib.
- HHH. A terapêutica de 3ª linha deve ser considerada em doentes com PS entre 0-1. Esta terapêutica deverá ser efetuada em monoterapia. O erlotinib pode ser usado em doentes com um PS entre 0-3, caso não tenha sido usado anteriormente (IIb,B). Os doentes com mutações sensíveis do EGFR que não receberam terapêutica com TKI na 1ª ou 2ª linha, devem fazê-lo em 3ª linha (I,A).

RADIOTERAPIA NA DOENÇA METASTÁTICA

- III. Os doentes com metástase cerebral única com PS 0-1 e doença controlada, poderão ser submetidos a cirurgia + WBRT/SRS(I,B), SRS(II,A) ou SRS+WBRT(I,B). Em doentes com PS ≥ 2 as opções a considerar são a WBRT(II,A) ou o tratamento sintomático (corticoterapia) (IIa,A)
- JJJ. Nos doentes com metastização múltipla e PS ≥ 2 a opção a considerar é WBRT (IIa,A) e se PS ≥ 2 deve-se considerar tratamento sintomático (corticoterapia) (IIa,A)
- KKK. Os esquemas de tratamento recomendados para a WBRT são 20-40Gy em 5-20 frações (IIa,A)
- LLL. O esquema de tratamento recomendado para a SRS é 15-25Gy de acordo com o volume tumoral, localização e solução tecnológica disponível para realização deste tipo de técnica(IIb,A)
- MMM. A RT na metastização óssea é utilizada no controle algico, na prevenção ou no pós correção ortopédica de fratura patológica, e ainda na prevenção de quadros de compressão medular(antes da instalação da paraplegia)(IIa,A)
- i. Os esquemas de tratamento a utilizar devem ter em consideração o contexto clínico, as características específicas do doente e a localização das lesões. São recomendados 8Gy numa fração; 20Gy em 5 frações; 30Gy em 10 frações (IIa,A)

- NNN. Na metastização óssea a nível da coluna vertebral com compressão medular, a qual constitui uma emergência médica,deverá ser sempre iniciada corticoterapia devendo a terapêutica dirigida começar o mais rapidamente possível (IIb,A).
- A cirurgia descompressiva deve ser considerada em função do tempo de instalação do quadro clínico, topografia da lesão, e características específicas do doente (II,A)
 - Nos casos em que a abordagem cirúrgica foi a atitude terapêutica inicial o doente deverá realizar um curso de tratamento de RT com início ótimo 1-3 semanas após a cirurgia(II,A).
- OOO. Na metastatização óssea a nível da coluna vertebral, sem compressão medular, deverá ser sempre considerada a oportunidade de estabilização cirúrgica da lesão existente (fratura ou instabilidade) (IIa,B).
- Nos casos em que a abordagem cirúrgica foi a atitude terapêutica inicial o doente deverá realizar um curso de tratamento de RT com início ideal 1-3 semanas após a cirurgia (IIb,A).
 - Nos casos em que a lesão da coluna vertebral não apresenta fratura ou instabilidade, considerar tratamento RT externa (IIa,A).
 - A CIR e a SRS (IIb,A) poderão constituir opção terapêutica válida em casos selecionados e avaliados em consulta de grupo multidisciplinar.
- PPP. No síndrome da veia cava superior, o qual constitui uma emergência médica, sempre que possível o tratamento com radioterapia deve ser associado à quimioterapia(QT) (IIb,A). Quando a sintomatologia é exuberante pode ser utilizado um fracionamento inicial mais elevado a alterar no decurso da sequência de tratamento de RT(IIb,A). O esquema de tratamento recomendado é 30-45 Gy com fracionamento de 2,5-3 Gy/dia (II,A).
- QQQ. Na doença obstrutiva das vias aéreas a RT externa ou a braquiterapia(BT) de alta taxa de dose (HDR), a última em lesões endobrônquicas, poderão ser utilizadas como terapêutica única ou em associação com outras técnicas de tratamento como a crioterapia ou a terapêutica laser na tentativa de desobstrução brônquica (IIb,A). O esquema de tratamento recomendado em RT externa é 30-45 Gy com fracionamento de 2,5-3 Gy/dia(II,A).
- RRR. Na presença de quadro hemorrágico, quando a terapêutica médica não é eficaz, a RT externa ou BT HDR (em lesões endobrônquicas), podem ser utilizadas, associadas ou não a outras técnicas, na tentativa de obter um quadro de hemóstase (IIb,A). O esquema de tratamento recomendado em RT externa:-30-45 Gy (2,5-3 Gy/dia)(IIb,A)

FUNDAMENTAÇÃO

INCIDENCIA

- A. O Cancro do Pulmão é a primeira causa de morte por doença oncológica nos países ocidentais. Para 2013, estima-se uma incidência de 37,18 por 100.000 habitantes no homem e de 13,94 por 100.000 habitantes na mulher. Em Portugal, em 2010, a incidência foi de 34,15 no homem e de 9,87 na mulher. Entre nós, ocupa o 4º lugar, atrás do cancro da mama, próstata e cólon. Em cada ano estima-se que a incidência de cancro do pulmão aumente 0,5%.
- B. Embora a idade mediana de diagnóstico de cancro do pulmão se cifre nos 69 anos, cerca de 1/3 ocorre antes dos 65 anos, contribuindo para uma significativa diminuição da esperança de vida global e dos anos de vida saudável.
- C. Cerca de 80% a 85% dos cancros do pulmão são não pequenas células (CPNPC) enquanto 12% a 15% são pequenas células (CPPC). Nos últimos anos assistimos a uma progressiva diminuição da incidência dos CPPC e um progressivo aumento dos CPNPC em especial do tipo adenocarcinoma.

FATORES DE RISCO

- D. O tabagismo é o principal fator de risco para cancro do pulmão. O risco de cancro do pulmão em fumadores é 15 vezes superior ao dos não fumadores. A probabilidade de desenvolver carcinoma pulmonar aumenta com o número de cigarros fumados e com a duração do hábito, sendo tanto mais elevado quanto mais precoce a idade de início.
- E. Nos que deixam de fumar, o risco de cancro começa a diminuir imediatamente, mas só após 20 anos de abstinência tabágica se aproxima dos não fumadores. O tabagismo passivo é um fator de risco com importância crescente.
- F. Estima-se que, depois do fumo do tabaco, a exposição a cancerígenos ocupacionais seja o maior responsável pelo cancro do pulmão. Fatores conhecidos implicados incluem o arsénio, asbestos, crómio, níquel, radão e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos.
- G. Algumas doenças respiratórias parecem predispor ao cancro do pulmão, como a doença pulmonar obstrutiva, a tuberculose e todas as patologias que cursam com fibrose pulmonar. A infeção por alguns vírus (papiloma vírus, Epstein-Barr) pode estar envolvida na carcinogénese, possivelmente por transmissão de oncogenes víricos para as células hospedeiras.

DIAGNÓSTICO DO TUMOR PRIMÁRIO

- H. Existem três situações diagnósticas fundamentais, que condicionam manobras de instrumentação diferentes para uma adequada colheita de tecido: tumores da via aérea central, tumores adjacentes à via aérea central, e tumores pulmonares periféricos.
 - i. Tumores da Via Aérea Central
 - i) Em termos broncoscópicos uma lesão é central, se for observável direta ou indiretamente, até brônquios segmentares ou subsegmentares, ou seja de 4ª ou 5ª ordem. Estas lesões podem revestir três morfologias básicas que determinam os procedimentos e o instrumental de colheita de tecido durante o exame: massa tumoral endoluminal, infiltração da mucosa e da submucosa, e a compressão extrínseca.

- ii) Citologia da expectoração
Tem baixa sensibilidade diagnóstica e deverá ser reservado apenas para casos de doentes que recusem outras manobras diagnósticas ou cujas condições físicas ou riscos clínicos importantes, impeçam a realização de procedimentos mais invasivos.
- iii) Broncoscopia flexível
A sensibilidade global da broncoscopia flexível aumenta utilizando todos os procedimentos acessórios disponíveis que incluem a biópsia brônquica por pinça ou por agulha de punção, a colheita de lavado brônquico o escovado brônquico e a punção aspirativa.
- iv) A lesão deve ser adequadamente biopsada, sendo recomendada a obtenção de, pelo menos, três fragmentos de biópsia de áreas representativas da lesão, evitando sempre que possível zonas de necrose.
- v) Em lesões infiltrativas submucosas ou em lesões que produzam compressão extrínseca, a punção aspirativa transbrônquica ou da submucosa, aumentam a rentabilidade do exame. O lavado brônquico e o escovado brônquico têm sensibilidades globais menores, contudo, a realização de cell-block do lavado brônquico, aumenta a rentabilidade global.
- ii. Tumor Adjacente à Via Aérea Central
 - i) O carcinoma do pulmão pode apresentar-se como uma massa pulmonar em grande proximidade com a via aérea central, ou apresentar-se com um carácter infiltrativo hilar ou peri-hilar, envolvendo estruturas mediastínicas, sem adenopatias associadas, ou fundindo-se com o processo adenopático.
 - ii) A broncoscopia convencional permite a realização de punções aspirativas e biópsias aspirativas transbrônquicas cegas. Quando a broncoscopia convencional não fornece material suficiente para o diagnóstico a eco-broncoscopia (EBUS) é uma alternativa possível.
 - iii) Quando não é possível a obtenção de um diagnóstico pelas vias acima descritas a mediastinoscopia ou mediastinotomia pode constituir uma alternativa dependendo da localização do tumor. Anexo II
- iii. Tumores Periféricos
 - iv) São lesões situadas entre brônquicos de quinta ordem e o parênquima pulmonar.
 - v) A Broncoscopia com recurso a uma série de procedimentos complementares (biópsia distal transbrônquica, escovado selectivo, lavado brônquico/ broncoalveolar, punção aspirativa transbrônquica) mostrou boa sensibilidade global, variável com as dimensões da lesão.
 - vi) A Ecobroncoscopia Radial é uma técnica complementar da broncoscopia que, quando disponível, pode ser utilizada para diagnóstico de lesões periféricas.
 - vii) A Navegação Electromagnética utiliza por via broncoscópica, sondas direccionáveis, que podem ser conduzidas, com precisão, até alvos pré-determinados. Utilizando a informação adicional da PET-TC sobre as características do tumor periférico, bem como, a presença de citopatologista na sala, que obvia a colheita de amostras inadequadas, permite aumentar significativamente a rentabilidade diagnóstica destas técnicas.

- viii) **Biopsia/Punção Aspirativa Transtorácica.** Preferencialmente utilizadas nas lesões pulmonares periféricas em maior proximidade com a parede torácica. A abordagem directa com agulhas de citopunção ou de punção biópsia carece de apoio imagiológico, o qual pode ser fluoroscópico ou por tomografia.

DIAGNÓSTICO DE METÁSTASES

I. Metastatização Pleural

- i. **Toracentese:** Técnica rápida, pouco invasiva e com muito baixo risco de complicações. O exame citológico do líquido pleural, tem uma sensibilidade superior à da biópsia pleural cega na identificação da malignidade do derrame. Segunda colheita aumenta a rentabilidade diagnóstica.
- ii. **Biópsia pleural:** cega ou guiada por imagem de ecografia/TAC ou biópsia pleural por toracosopia médica ou por cirurgia torácica vídeo assistida (videotoracosopia). Sempre que existir derrame pleural, em especial, se único local de metastatização.
- iii. Na presença de um espessamento pleural, quer difuso quer nodular mais ou menos extenso, a punção biópsia Tru-Cut, dirigida por TAC, mostrou ser uma excelente opção técnica.

J. Metastatização Ganglionar Mediastínica

- i. Avaliada com recurso a técnicas como a biopsia aspirativa transbronquica, a biopsia guiada por EBUS ou EUS, a mediastinoscopia ou a cirurgia videoassistida. Estes procedimentos deverão ser usados de forma complementar ou alternativa, devendo a seleção basear-se na disponibilidade e experiência institucionais, simplicidade de execução, padrão imagiológico mediastínico, sensibilidade da técnica, taxa de complicações. Atenção obrigatória ao estado geral do doente e co-morbilidades existentes.

K. Metastatização à Distância

- i. Em doentes com um presumível tumor primitivo do pulmão, suscetível de eventual terapêutica curativa, com uma imagem metastática única à distância, é necessária a confirmação histopatológica da referida lesão antes do estabelecimento de um plano terapêutico inicial.
- ii. Perante uma suspeita de neoplasia do pulmão suscetível de uma terapêutica curativa e for identificada uma lesão única do sistema nervoso central ou suprarrenal, com ou sem clínica correspondente, está indicada, a sua exérese, permitindo a classificação histopatológica do tumor bem como a definição da estratégia terapêutica subsequente.

ESTADIAMENTO

- L. Os anexos III (diagnóstico e estadiamento mediastínico), IV (estadiamento anatómico), e V (estadiamento TMN), resumem e completam este capítulo.

TRATAMENTO

M. ESTADIO I & II

- i. **CIRURGIA**

- i) Doentes com CPNPC (estádio I e II), a cirurgia com intenção curativa é a terapêutica de eleição.
 - ii) Estão recomendadas as ressecções anatómicas, sendo a lobectomia preferível à pneumectomia (menor morbidade e mortalidade).
 - iii) A linfadenectomia mediastínica completa é obrigatória.
 - iv) Recomenda-se que sejam feitas linfadenectomias N1 e N2 com a ressecção de um mínimo de 3 estações ganglionares mediastínicas homolaterais (6 ou mais gânglios), as quais deverão ser devidamente identificadas. Nos tumores do lobo superior direito e lobo médio deverão ser sempre, no mínimo, ressecados gânglios das estações 2R, 4R e 7; nos do lobo inferior direito, gânglios das estações 4R, 7, 8 e 9; nos tumores do lobo superior esquerdo, gânglios das estações 5, 6 e 7; nos do lobo inferior esquerdo, gânglios das estações 7, 8 e 9.
 - v) Em centros com grande volume de cirurgias e experiência significativa em VATS (cirurgia torácica vídeo assistida), é permitido, em casos selecionados, efetuar o tratamento cirúrgico por esta técnica. Esta opção não deve comprometer os princípios gerais da linfadenectomia. Casos em que a pneumectomia pode ser evitada efetuando uma lobectomia com ressecção brônquica em «sleeve», esta técnica é preferível desde que asseguradas margens cirúrgicas negativas.
- ii. **RADIOTERAPIA**
- i) Os doentes portadores de tumores T1-T2a ($\leq 5\text{cm}$) N0 M0 devem ser submetidos a Radioterapia Estereotáxica Corporal (SBRT/SABR) quando não apresentam condições clínicas para cirurgia ou recusam este tratamento.
 - ii) As opções de tratamento nos doentes portadores de cancro do pulmão no estadio IIB (T3N0M0) são decididas de acordo com a localização do tumor primitivo (sulco superior, parede torácica, via aérea ou mediastino), devendo ser efetuada uma determinação prévia das condições de ressecabilidade cirúrgica.
 - iii) Os doentes cuja peça operatória apresenta margens cirúrgicas negativas e sem envolvimento ganglionar deverão ficar em vigilância clínica.
 - iv) Nos doentes em que a peça operatória apresenta margens positivas pode ser equacionada nova ressecção cirúrgica. Se esta estratégia terapêutica não for exequível deverão ser tratados com Radioterapia pós-operatória (PORT).
 - v) Os tumores classificados como T2a,bN0M0 com margens positivas devem ser submetidos a radioterapia eventualmente associada à quimioterapia.
 - vi) Nos doentes T1-T2N1M0 com margens cirúrgicas positivas deverão ser submetidos a esquemas de tratamento com quimioterapia e radioterapia concomitante.
 - vii) Em doentes com estadiamento clínico I-II, re-estadiados cirurgicamente em N2, com bom estado geral, quimioterapia seguido de radioterapia deverá ser administrada de forma segura. Também esta dupla terapêutica é recomendada em situações com margens de ressecção positivas R1 ou R2.
- iii. **QUIMIOTERAPIA (Anexo VII)**

i) Adjuvante:

Não está recomendada para doentes operados e com estágio patológico IA Estádio patológico IB e II (sem envolvimento ganglionar). Após ponderar *performance status*, co-morbilidades e relação risco-benefício considerar quimioterapia adjuvante em doentes de alto risco: tumores de diâmetro superior a 4 cm; tumores pouco diferenciados, com invasão vascular; tumores ressecados mas com margens curtas; tumores com envolvimento da pleura visceral e tumores ressecados com esvaziamento ganglionar ausente ou com concomitante esvaziamento ganglionar incompleto.

Deve ser administrada uma combinação de duas drogas com cisplatina.

ii) Neoadjuvante

Pode ser considerada esta abordagem para citorredução pré-operatória (*downstaging* em 40-60% e resposta patológica entre 5 a 10%) e controlo precoce da micrometastatização.

Melhor tolerada que a quimioterapia adjuvante: mais de 90% dos doentes conseguem completar os 3 ciclos com quimioterapia neoadjuvante versus 45 a 60% com quimioterapia adjuvante.

A combinação terapêutica recomendada será um duplete sempre com um platino.

N. ESTADIO IIIA/B

- i. O grupo de doentes com CPNPC estágio IIIA forma provavelmente o mais heterogéneo e controverso subgrupo de doentes com cancro do pulmão (CP). As opções terapêuticas, habitualmente multimodais, podem ser conjugadas de modo variado de acordo com as características do tumor ou do doente.
- ii. A quimioterapia (QT) deve fazer parte integral do tratamento de qualquer doente com CPNPC com doença localmente avançada e bom estado geral, uma vez que aumenta a sobrevida em todos os sub-grupos de doentes, quer sejam tratados concomitantemente com cirurgia, radioterapia (RT) ou ambas. A QT deve incluir um duplete de platino.
- iii. Nos doentes com CPNPC estágio IIIA potencialmente ressecável e bom estado geral (avaliação de ressecabilidade obrigatoriamente tomada em reunião multidisciplinar e em centros especializados com larga experiência), a decisão terapêutica pode passar por terapêutica de indução com quimioterapia seguida de cirurgia (esta opção cirúrgica após tratamento neoadjuvante, pode ser equacionada nos casos em que apenas uma estação ganglionar N2 está invadida e em que se prevê uma ressecção total por lobectomia). RT pós operatória pode ser equacionado em doentes com N2 e deve ser efetuada preferencialmente após o doente ter completado a QT adjuvante.
- iv. Nos doentes com CPNPC estágio IIIA irressecável e bom estado geral a melhor opção terapêutica é a QT e RT concomitante (QT/RT). Recomenda-se que sejam efetuados 4 ciclos de QT com duplete de platino. A QT de indução seguida de QT/RT concomitante poderá ser equacionada em situações de tumores de grandes dimensões. Nos doentes cujo estado geral/morbilidades não permitem realizar QT/RT concomitantes, deverá ser utilizada QT e RT de forma sequencial.

-
- v. Nos doentes em estágio IIIA por invasão da parede torácica devem ser submetidos, sempre que possível, a cirurgia. Recomenda-se a ressecção completa dessa área, por lobectomia, incluindo uma costela acima e abaixo da margem macroscópica do tumor, com dissecação dos gânglios linfáticos do mediastino. QT e/ou RT devem complementar individualmente a cirurgia.
 - vi. Na situação do doente com tumor de Pancoast ressecável e bom estado geral, está recomendada a realização de QT/RT concomitante prévia à ressecção cirúrgica completa. Na situação do doente com tumor de Pancoast irressecável e bom estado geral, está recomendada a realização de QT/RT concomitante definitiva.
 - vii. Na situação de haver um segundo nódulo tumoral no mesmo lobo T3 N0/1/M0, deve ser feita lobectomia, seguida de QT adjuvante. Nos doentes com um segundo nódulo tumoral num lobo ipsilateral diferente do tumor primário T4 N0/1M0, deve ser efetuada exérese de ambas as lesões, desde que o doente tenha boa reserva funcional pulmonar complementado por QT adjuvante.
 - viii. Os doentes portadores de cancro do pulmão no estadio IIIB (T1-T3 N3 M0 e T4 N2-N3 M0) reúnem critérios de doença irressecável. O tratamento standard para o estágio IIIB deve ser QT e RT concomitante.
- o. ESTADIO IV
- i. A estratégia de tratamento deste grupo de doentes deve ter em linha de conta a histologia, o estudo molecular, a idade, o PS, as co-morbilidades e as preferências do doente.
 - ii. O tratamento sistémico, sempre deliberado em consulta multidisciplinar, deve ser oferecido a todos os doentes com estágio IV e um PS entre 0-2, e doentes selecionados com PS 3.



Primeira linha

As combinações baseados em platino, prolongam a sobrevivência melhorando a qualidade de vida e controlando sintomas em doentes com PS entre 0-1. Existem diversos esquemas terapêuticos com eficácia comparável. O perfil de toxicidade esperado, deve contribuir para a seleção do melhor esquema terapêutico. Diversas meta-análises mostraram que a cisplatina tem uma Sobrevivência Global (SG) superior ao carboplatino quando associada a agentes de 3ª geração como a gemcitabina ou os taxanos. O pemetrexedo é superior a gemcitabina em tumores não escamosos em termos de SG, com menor toxicidade, e com melhoria da qualidade de vida dos doentes. O seu uso deve ser restringido a histologia não escamosa em qualquer das linhas terapêuticas. As combinações de quimioterapia com agentes de 3ª geração, não baseadas em platino devem ser reservadas quando existe contra-indicação ao seu uso.

O tratamento deve ser iniciado quando o doente apresenta um bom PS e deve ser mantido por 4-6 ciclos. O tratamento de manutenção de continuação com pemetrexedo deve ser ponderado face a controlo de doença pós indução enquanto o tratamento de mudança com erlotinib, poderá ser equacionada em situações de doença estável.

Nos doentes com PS ≥ 2 a quimioterapia prolonga a sobrevivência e melhora a qualidade de vida dos doentes quando comparada com melhor terapêutica de suporte. As monoterapias com gemcitabina, vinorelbina e taxanos, são opções equivalentes. Combinações de carboplatino e taxano ou pemetrexedo foram também estudadas neste grupo de doentes com bons resultados, sendo uma opção a considerar individualmente

Nos doentes idosos, com mais de 75 anos e sem significativas co-morbilidades, são de considerar a monoterapia, bem como em casos selecionados terapêutica combinada.

O uso de inibidores da tirosinacínase em terapêutica de 1ª linha, deve ser usado em doentes com mutações sensíveis do EGFR, dado que estes agentes aumentam significativamente a taxa de respostas, a sobrevivência livre de progressão e a qualidade de vida dos doentes quando comparados com a quimioterapia de 1ª linha.

Segunda Linha

Indicada para doentes com *performance status* de 0-2, que progrediram após primeira linha de quimioterapia paliativa ou quimio/radioterapia (não se considera 1ª linha, quimioterapia adjuvante nem quimio/radioterapia executada há mais de 6 meses).

Estão aprovados nesta indicação 3 agentes: docetaxel, pemetrexedo e erlotinib em monoterapia. No entanto poder-se-á usar, se o doente mantiver um estado geral adequado e se tiver decorrido um espaço de tempo relativamente longo após a primeira linha, um protocolo de quimioterapia de combinação de duas drogas. Doentes com *performance status* 0- 3, com translocação ALK positiva poderá ser utilizado crizotinib.

Terceira Linha

Indicada para doentes com *performance status* 0-1, que progrediram após segunda linha - Erlotinib com indicação preferencial, independente da histologia. Se previamente utilizado, ponderar monoterapia com um agente citostático não previamente utilizado e de acordo com a histologia.

iii. Radioterapia (Anexo VIII)

A Radioterapia (RT) neste estadio é utilizada com intuito paliativo tendo como principais objectivos o controlo sintomático e melhoria da qualidade de vida do doente. A dose e fraccionamento a utilizar deverá ter em conta o prognóstico da doença, a idade e *Performance Status* (PS) do doente. O curso de tratamento deve sempre ser adaptado ao prognóstico do doente e objectivo pretendido. O tratamento deverá ser sempre elaborado tendo por princípio um planeamento 3D.

P. SITUAÇÕES ESPECIAIS

- i. Os derrames pleurais recidivantes podem ser tratados com drenagem e pleurodese. Podem ser usados agentes como o talco, bleomicina ou tetraciclina na pleurodese.
- ii. Nos doentes sem expansão pulmonar com sobrevivência > 6 semanas a colocação de um dreno torácico implantado pode ser uma alternativa às drenagens torácicas
- iii. Os derrames pericárdicos que condicionam sintomas devem ser drenados.
- iv. A ascite sintomática deve ser drenada.

Q. SEGUIMENTO

- i. Doentes submetidos a tratamento radical com intuito curativo deverão ser seguidos cada 3-6 meses, durante 2-3 anos, e depois anualmente, com(I,B):
 - i) Avaliação clínica
 - ii) Laboratório
 - iii) TC TX
- ii. Em doentes submetidos a tratamento por doença avançada a periodicidade das avaliações deverá ser cada 2 meses.
 - i) Avaliação clínica
 - ii) Laboratório
 - iii) TC TX
- iii. Deve-se reforçar a necessidade de cessação tabágica(I,A)

AVALIAÇÃO

- A. A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- B. A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e das direções dos hospitais.
- C. A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados de saúde primários e nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade dos conselhos clínicos dos agrupamentos de centros de saúde e das direções clínicas dos hospitais.
- D. A Direção-Geral da Saúde, através do Departamento da Qualidade na Saúde, elabora e divulga relatórios de progresso de monitorização.
- E. A implementação da presente Norma é monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores:

- a. Percentagem de doentes com diagnóstico de carcinoma de não pequenas células do pulmão que iniciaram tratamento até 15 dias após decisão terapêutica.
 - i. Numerador: número de doentes com diagnóstico de carcinoma de não pequenas células do pulmão que iniciaram o primeiro tratamento até 15 dias após decisão terapêutica, no período em análise (ano).
 - ii. Denominador: número total de doentes com diagnóstico de carcinoma de não pequenas células do pulmão, no período em análise.
- b. Percentagem de doentes que tiveram reunião multidisciplinar de decisão terapêutica após conhecimento do diagnóstico histológico no prazo de 8 dias.
 - i. Numerador: número de doentes que tiveram reunião multidisciplinar de decisão terapêutica até 8 dias após conhecimento do diagnóstico histológico.
 - ii. Denominador: número total de doentes com diagnóstico de carcinoma de não pequenas células do pulmão no período em análise.

APOIO CIENTÍFICO

- A. A elaboração da proposta da presente Norma teve o apoio científico da Marta Soares, Ricardo da Luz, Fernando Barata, Paulo Costa, Adriana Magalhães, Ana Barroso, Ana Cleto, Duro da Costa, Fernando Martelo, Henrique Queiroga, José Carlos Machado, Lucília Salgado, Margarida Reis Lima Marques, Melo Gouveia, Nuno Bonito, Paula Campos, Sânciã Ramos e Teresa Almodôvar..
- B. Foram subscritas declarações de interesse de todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma.
- C. Após a discussão pública e a análise dos contributos recebidos, a presente Norma será submetida à avaliação científica do Departamento da Qualidade na Saúde e à validação científica final da Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas, criada por Despacho n.º 12422/2011, do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 8 de setembro, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 181, de 20 de setembro de 2011 e alterada pelo Despacho n.º 7584/2012, do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 23 de maio, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 107, de 1 de junho de 2012.
- D. A avaliação científica feita pelo Departamento da Qualidade na Saúde tem o apoio científico do Professor Doutor Henrique Luz Rodrigues, responsável pela supervisão e revisão científica das Normas Clínicas.

APOIO EXECUTIVO

Na elaboração da presente Norma o apoio executivo foi assegurado pelo Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde.

SIGLAS/ACRÓNIMOS

Sigla/Acrónimo	Designação
CNPCP	carcinoma de não pequenas células do pulmão
DLCO	capacidade de difusão do monóxido de carbono
EBUS	puncção aspirativa transbrônquica guiada por ecoendoscopia brônquica
FEV1	volume expiratório máximo ao 1º segundo
Gy	<i>Grayunit</i>
IASLC	<i>International Association for the study of lung cancer</i>
MTS	melhor terapêutica de suporte
PET	tomografia por emissão de positrões
PET-TC	tomografia por emissão de positrões, associada a tomografia axial computadorizada
PORT	<i>Proton ocular radiotherapy</i>
PPO	previsto no pós-operatório
PS	<i>performance status</i>
QT	quimioterapia
RMN CE	ressonância magnética nuclear crâneoencefálica
RT	radioterapia
SNC	sistema nervoso central
SRS	<i>stereotactic radiosurgery</i>
SVCS	Síndrome da veia cava superior
TAC	tomografia axial computadorizada
TC TX	tomografia axial computadorizada de tórax
VO ² max	consumo máximo de oxigénio
WBRT	<i>whole-brain radiation therapy</i>

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

William D. Travis, Elizabeth Brambilla, H. Konrad Muller- Hermelink, Curtis C. Harris. Pathology and Genetics – Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. OMS 2004

Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, Beer DG, Powell CA, Riely GJ, Van Schil PE, Garg K, Austin JH, Asamura H, Rusch VW, Hirsch FR, Scagliotti G, Mitsudomi T, Huber RM, Ishikawa Y, Jett J, Sanchez-Cespedes M, Sculier JP, Takahashi T, Tsuboi M, Vansteenkiste J, Wistuba I, Yang PC, Aberle D, Brambilla C, Flieder D, Franklin W, Gazdar A, Gould M, Hasleton P, Henderson D, Johnson B, Johnson D, Kerr K, Kuriyama K, Lee JS, Miller VA, Petersen I, Roggli V, Rosell R, Saijo N, Thunnissen E, Tsao M, Yankelwitz D. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. Journal of Thoracic Oncology, Volume 6, Number 244-285, February 2011

Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, Jenkins RB, Kwiatkowski DJ, Saldivar JS, Squire J, Thunnissen E, Ladanyi M. Molecular Testing Guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors. Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. Journal of Thoracic Oncology, 2013 Jul;8(7):823-59

Risse EK, van't Hof MA, Vooijs GP Relationship between patient characteristics and the sputum cytologic diagnosis of lung cancer. Acta Cytol. 1987; 31 (2): 159 – 165

Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, Harris LJ, Detterbeck FC 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):e 211S-e 250S

Coghlin CL, Smith LJ, Bakar S, Stewart KN, Devereux GS, Nicolson MC, Kerr KM. Quantitative analysis of tumor in bronchial biopsy specimens. *Journal of Thoracic Oncology* April 2010 - Volume 5 - Issue 4 - pp 448-452

Lim EH, Zhang SL, Yu K, Nga ME, Ahmed DA, Agasthian T, Wong PS, Chua GC, Wong D, Tan L, Seto KY, Yap WS, Low SP, Khoo KL, Chang A, Ng A, Tan P. An alternative approach to determining therapeutic choices in advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC): maximizing the diagnostic procedure and the use of low-volume lung biopsies. *J Thorac Oncol.* 2007;2: 387-396

Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, El-Ebiary M, Carrillo A, Ruiz J, Nuñez ML, Niederman M. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Dis Crit. Care Med.* 1998; 157: A703

Shure D, Fedullo PF. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of submucosal and peribronchial bronchogenic carcinoma. *Chest*, 1985; 88(1): 49-51

Gomez M, Silvestri GA. Endobronchial ultrasound for the diagnosis and staging of lung cancer. - *Proc. Am. Thorac. Soc.* 6(2), 180-186 (2009).

Tolosa EM, Harpole L, Detterbeck F, McCrory DC. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest.* 2003 Jan; 123 (1 Suppl):157S-166S.

Steinfort DP, Khor YH, Manser RL, Irving LB. Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2011 ; 37 (4): 902 – 910

Gildea TR, Mazzone PJ, Karnak D, Meziane M, Mehta AC. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174(9): 982 - 989 .

Makris D, Scherpereel A, Leroy S, Bouchindhomme B, Faivre JB, Remy J, Ramon P, Marquette CH. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy for small peripheral lung lesions. *Eur Respir J.* 2007 ; 29 (6): 1187 - 1192 .

Calverley PM, Sanchez-Toril F, McIvor A, Teichmann P, Bredenbroeker D, Fabbri LM. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 ; 176 (1): 36 - 41

Lamprecht B, Porsch P, Pirich C, Studnicka M. Electromagnetic navigation bronchoscopy in combination with PET-CT and rapid on-site cytopathologic examination for diagnosis of peripheral lung lesions. *Lung.* 2009 ; 187 (1): 55 - 59 .

Mahajan AK, Patel S, Hogarth DK, Wightman R. Electromagnetic navigational bronchoscopy: an effective and safe approach to diagnose peripheral lung lesions unreachable by conventional bronchoscopy in high-risk patients. *J Bronchol Intervent Pulmonol.* 2011;18(2): 133-137.

Collins GR, Thomas J, Joshi N, Zhang S. The diagnostic value of cell block as an adjunct to liquid-based cytology of bronchial washing specimens in the diagnosis and subclassification of pulmonary neoplasms. *Cancer Cytopathol* 2012;120:134-41.

Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest.* 2003 ; 123 (suppl 1): 115S - 128S

Klein JS, Salomon G, Stewart EA. Transthoracic needle biopsy with a coaxially placed 20-gauge automated cutting needle: results in 122 patients. *Radiology.* 1996 ; 198 (3): 715 – 720

Böcking A, Klose KC, Kyll HJ, Hauptmann S. Cytologic versus histologic evaluation of needle biopsy of the lung, hilum and mediastinum. Sensitivity, specificity and typing accuracy. *Acta Cytol.* 1995 ; 39 (3): 463 - 471 .

Zarbo RJ, Fenoglio-Preiser CM. Inter institutional data base for comparison of performance in lung fine-needle aspiration cytology. A College of American Pathologists Q-Probe Study of 5264 cases with histologic correlation. *Arch Pathol Lab Med.* 1992 ; 116 (5): 463 - 470 .

Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. Population-based risk for complications after transthoracic needle lung biopsy of a pulmonary nodule: an analysis of discharge records. *Ann Intern Med.* 2011 ; 155 (3): 137 - 144 .

Solomon SB, Zakowski MF, Pao W, Thornton RH, Ladanyi M, Kris MG, Rusch VW, Rizvi NA. Core needle lung biopsy specimens: adequacy for EGFR and KRAS mutational analysis. *Am J Roentgenol.* 2010 Jan;194(1):266-9.

Hooper C, Lee YC, Maskell N; BTS Pleural Guideline Group. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* .2010 ; 65 (suppl 2): ii4 - 17 .

Qureshi NR, Rahman NM, Gleeson FV. Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion. *Thorax* .2009 ; 64 (2): 139 - 143) .

Mungall IP, Cowen PN, Cooke NT, Roach TC, Cooke NJ. Multiple pleural biopsy with the Abramsneedle. *Thorax* 1980;35:600-2.

Ferrer J, Roldán J, Teixidor J, Pallisa E, Gich I, Morell F. Predictors of pleural malignancy in patients with pleural effusion undergoing thoracoscopy. *Chest* . 2005; 127(3): 1017- 1022.

Benamore RE, Scott K, Richards CJ, Entwisle JJ. Image-guided pleural biopsy: diagnostic yield and complications. *ClinRadiol* .2006 ; 61 (8): 700 - 705 .

Adams RF, Gleeson FV. Percutaneous image-guided cutting-needle biopsy of the pleura in the presence of a suspected malignant effusion. *Radiology* .2001 ; 219 (2): 510 - 514 .

Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. *Lancet* .2003 ; 361 (9366): 1326 - 1330 .

Mohan A, Chandra S, Agarwal D, Naik S, Munavvar M. Utility of semirigidthoracoscopy in the diagnosis of pleural effusions: a systematic review. *J BroncholInterventPulmonol* .2010 ; 17 (3): 195 - 201 .

Metintas M, Ak G, Dundar E, Yildirim H, Ozkan R, Kurt E, Erginel S, Alatas F, Metintas S. Medical thoracoscopy CT scan-guided Abrams pleural needle biopsy for diagnosis of patients with pleural effusions: a randomized, controlled trial. *Chest* 2010 ; 137 (6): 1362 - 1368 .

Boutin C, Viallat JR, Cargnino P, Farisse P. Thoracoscopy in malignant pleural effusions. *Am Rev Respir Dis* .1981 ;124 (5): 588 - 592 .

Rusch VW, Mountain C. Thoracoscopy under regional anesthesia for the diagnosis and management of pleural disease. *Am J Surg* .1987 ; 154 (3): 274 - 278 .

Menzies R, Charbonneau M. Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease. *Ann Intern Med* .1991 ; 114 (4): 271 - 276 .

Page RD, Jeffrey RR, Donnelly RJ. Thoracoscopy: a review of 121 consecutive surgical procedures. *Ann ThoracSurg* .1989 ; 48 (1): 66 - 68

Harris RJ, Kavuru MS, Mehta AC, Medendorp SV, Wiedemann HP, Kirby TJ, Rice TW. The impact of thoracoscopy on the management of pleural disease. *Chest* .1995 ; 107 (3): 845 - 852

Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Larsen S, Loft A, Bertelsen A, Ravn J, Clementsen P, Høgholm A, Larsen K, Rasmussen T, Keiding S, Dirksen A, Gerke O, Skov B, Steffensen I, Hansen H, Vilmann P, Jacobsen G, Backer V, Maltbaek N, Pedersen J, Madsen H, Nielsen H, Højgaard L. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N. Engl. J. Med.* 361(1), 32-39 (2009)

Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, Detterbeck F; American College of Chest Physicians. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). - *Chest* 132 (3Suppl.), S178-S201 (2007)

Diacon AH, Schuurmans MM, Theron J, Brundyn K, Louw M, Wright CA, Bolliger CT. Transbronchial needle aspirates: how many passes per target site?. *Eur. Respir. J.* 29(1), 112-116 (2007)

Lee HS, Lee GK, Lee HS, Kim MS, Lee JM, Kim HY, Nam BH, Zo JI, Hwangbo B. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal staging of non-small cell lung cancer: how many aspirations per target lymph node station?. *Chest* 134(2), 368-374 (2008)

Block MI. Endobronchial ultrasound for lung cancer staging: how many stations should be sampled?. - *Ann. Thorac. Surg.* 89(5), 1582-1587 (2010)

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: e211S-50S.

Lung cancer: The diagnosis and treatment of lung cancer. April 2011 NICE clinical guideline 121

Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003;348:2500-2507.

MSCT multi-criteria: a novel approach in assessment of mediastinal lymph node metastases in non-small cell lung cancer. *Eur J Radiol* 2011;79:459-66.

ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J CardiothoracSurg* (2007) 32 (1): 1-8.

A Radiologic Review of the New TNM Classification for Lung Cancer. *American Journal Radiology* March 2010, Volume 194, Number 3

Detection of extrapulmonary lesions with integrated PET/CT in the staging of lung cancer. *EurRespir J* 2007;29:995-1002.

Non-small cell lung cancer staging: efficacy comparison of integrated PET/CT versus 3.0-T whole-body MR imaging. *Radiology* 2008;248:632-42.

Bolliger CT, Guckel C, Engel H, et al. Prediction of functional reserves after lung resection: comparison between quantitative computed tomography, scintigraphy, and anatomy. *Respiration* 2002; 69: 482-489.

Wu MT, Pan HB, Chiang AA, et al. Prediction of postoperative lung function in patients with lung cancer: comparison of quantitative CT with perfusion scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178: 667-672.

Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, Licker M, Ferguson MK, Faivre-Finn C, Huber RM, Clini EM, Win T, De Ruyscher D, Goldman L; European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons joint task force on fitness for radical therapy. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur J CardiothoracSurg*(2009) 36 (1):181-184

Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ. 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(5)(suppl):e3145-e3405.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Practice Guidelines for Non-Small Cell Lung Cancer. Jenkintown, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2013.

Detterbeck FC, Postmus PE, Tanoue LT. The stage classification of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143(5) (suppl):e 191S-e210S.

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(5) (suppl): e 211S-e250S.

Crinó L, Weder W, van Meerbeeck J, Felip E. Early stage and locally advanced (non metastatic) non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21 (Supplement5): v103-v115.

De Marinis F, Rossi A, Di Maio M, Ricciardi S, Gridelli C. Treatment of advanced non-small cell lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines. *Lung Cancer* 2011; 73:1-10

Arriagada R, Auperin A, Burdett S et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet* 2010; 375: 1267-1277.

Pignon JP, Stewart LA. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Cancer* 1996; 77: 2413-2414.

Vansteenkiste J, Van Damme V, Doooms C. Generalized or personalized treatment for stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer? *Expert OpinPharmacother* 2010; 11: 1605-1609.

Albain KS, Swann RS, Rusch VW et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 379-386.

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.

Auperin A, Le Péchoux C, Rolland E et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *J ClinOncol* 2010; 28: 2181-2190.

Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *EurRespir J* 2009; 34: 17-41.

Mauguen A, Le Péchoux C, Saunders MI et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J ClinOncol* 2012; 30: 2788-2797.

PORT meta-analysis trialists group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. Cochrane Data base Syst Rev 2005; CD002142.

De Ruyscher D, Fivre-Finn C, Nestle U et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer recommendations for planning and delivery of high-dose, high-precision radiotherapy for lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5301-5310.

Detterbeck FC, Socinski MA. Induction therapy and surgery for I-IIIa, B non-small cell lung cancer. In: Detterbeck FD, Rivera MP, Socinski MA, et al. *Diagnosis and treatment of lung cancer, an evidence-based for the practice clinician*. Saunders, 2001. 276-282.

Burdett S, Stewart A, Rydzewska L. A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2006, 1(7): 611-621.

Auperin A, Le Pechoux C, Pignon JP, et al. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol*. 2006;17(3):473-483.

O'Rourke N, Roqué I Figuls M, Farré Bernadó N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(6):CD002140.

Vokes EE, Herndon JE II, Kelley MJ, et al; Cancer and Leukemia Group B. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small- cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*. 2007;25(13):1698-1704.

Burdett SS, Stewart LA, Rydzewska L. Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD006157.

Vokes EE, Senan S, Treat JA, Iscoe NA, Clinical Lung Cancer. PROCLAIM: A Phase III Study of Pemetrexed, Cisplatin, and Radiation Therapy Followed by Consolidation Pemetrexed Versus Etoposide, Cisplatin, and Radiation Therapy Followed by Consolidation Cytotoxic Chemotherapy of Choice in Locally Advanced Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer of Other than Predominantly Squamous Cell Histology. Vol. 10, No. 3, 193-198, 2009.

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 (pN20 non-small cell lung cancer: outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309) [Abstract]. *J Clin Oncol*. 2005;23(suppl):7014.

Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ*. 1995;311(7010):899-909.

Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al; LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3552-3559.

Kal HB, El Sharouni SY, Struikmans H. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *Lancet*. 1998;352(9137): 1385-1386.

Okawara G, Ung YC, Markman BR, Mackay JA, Evans WK; Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. Postoperative radiotherapy in stage II or IIIa completely resected non-small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *Lung Cancer*. 2004;44(1):1-11.

Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, Haffty BG, Detterbeck FC, Wilson LD. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):2998-3006.

PORT Meta-Analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Data base Syst Rev*. 2003; (1):CD002142.

Ramnath N; Dilling TJ; Harris L; Kim AW, FCCP; Michaud GC; Balekian AA; Diekemper R; Detterbeck FC; Arenberg DA. Diagnosis and management of lung cancer, 3RD ED: ACCP guidelines. *Treatment of Stage III Non-small Cell Lung Cancer*, CHEST 2013; 143(5)(Suppl):e314S-e340S.

Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WEE, Lim, Senan S, Felip E, Peters. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 00: 1-10, 2013.

Shah AA, Berry M, Tzao C et al. Induction Chemoradiotherapy is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIa lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 1807-1812.

Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, Movsas B, Wasserman T, Rosenthal SA, Gore E, Machtay M, Sause W, Cox JD. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Oct 5;103(19):1452-60. doi: 10.1093/jnci/djr325. Epub 2011 Sep 8.

Belani CP, Choy H, Bonomi P, Scott C, Travis P, Haluschak J, Curran WJ Jr 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. Epub 2005 Aug 8.

Gandara DR, Chansky K, Albain KS, Gaspar LE, Lara PN Jr, Kelly K, Crowley J, Livingston R. Long-term survival with concurrent chemoradiation therapy followed by consolidation docetaxel in stage IIIB non-small-cell lung cancer: a phase II Southwest Oncology Group Study (S9504). *Clin Lung Cancer.* 2006 Sep;8(2):116-21.

Rolland E, Le Chevalier T, Auperin A. Sequential radio-chemotherapy (RT-CT) versus radiotherapy alone (RT) and concomitant RT-CT versus RT alone in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Two meta-analyses using individual patient data (IPD) from randomised clinical trials (RCTs). *J Thorac Oncol* 2007; 2: S309-S310.

Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, Katagami N, Ariyoshi Y. 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 Sep;17(9):2692-9.

Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-98.

Ardizzone A, Boni L, Tiseo M et al. Cisplatin-versus carboplatin-based chemo in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 847-857.

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.

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.

Scagliotti G, Hanna N, Fossella F et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist* 2009; 14: 253-263.

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45:228-247.

Gridelli C, Ardizzone A, Le Chevalier T et al. Treatment of advanced non-small cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. *Ann Oncol* 2004; 15: 419-426.

Quoix E, Zalzman G, Oster JP et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1079-1088.

Lilenbaum R, Mauro M, Pereira JR et al. A randomized phase III trial of single agent pemetrexed (P) versus carboplatin and pemetrexed (CP) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and performance status (PS) of 2. *J Clin Oncol* 30 2012; 30

Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTAC): a multicentre, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 239-246.

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.

Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589-1597.

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.

Peters S, Adjei A, Gridelli C, Reck M, Kerr K, Felip E :Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012; 23 (Supplement 7): 56-64

NSCLC NCCN Practice Guidelines in Oncology- V 2.2013

Loblaw A, Mitera G, Ford M, Laperriere N : A 2011 Updated Systematic Review and Clinical practice Guideline for the Management of Malignant Extradural Spinal Cord Compression. Int J Radiation Oncol Biol Phys 2012; 84 n°2:312-317

Tsao M, Rades D, Wirth A, Lo S, Danielson B, Gaspar L, Sperduto P, Vogelbaum M, Radawski J, Wang J, Gillin M, Mohideen N, Hahn C, Chang E: Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis (es): A American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. Practical Radiation Oncology 2012; special article

Rodrigues G, Videtic G, Sur R, Bezjak A, Bradley J, Hahn C, Langer C, Miller K, Moeller B, Rosenzweig K, Movsas B: Palliative thoracic radiotherapy in lung cancer: An American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. Practical Radiation Oncology 2011; 1: 60-71

Guinot J, Lantós E, Muñoz V, Polo A, Ramos A: Guia de Braquiterapia SEOR 2008: 433-453

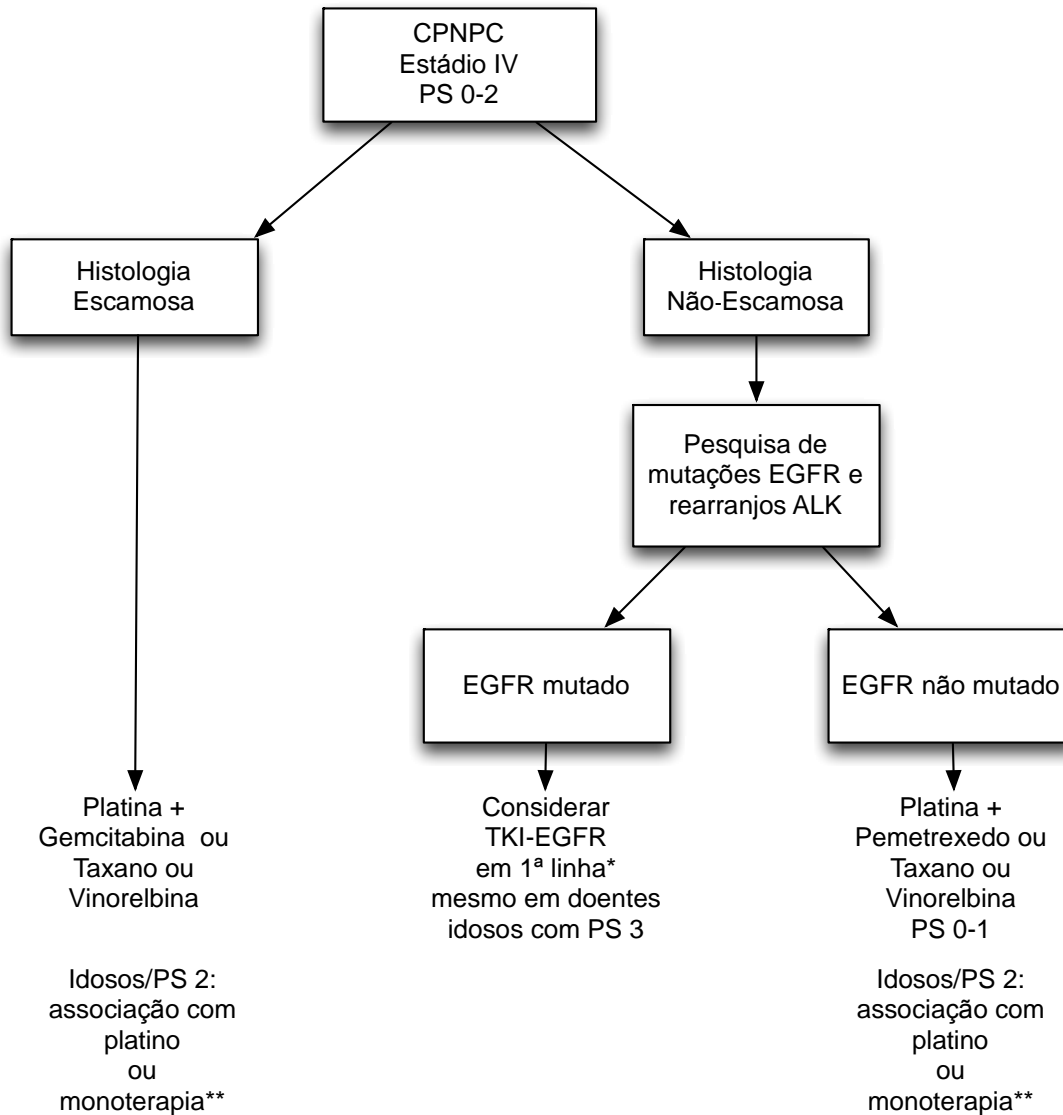
Central Nervous System Cancers NCCN Practice Guidelines in Oncology- V 2.2013



Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

Anexo I-Árvore de Decisão

Terapêutica de Primeira Linha do CPNPC estágio IV



Anexo II

A. DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO e MOLECULAR

Realizado de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde. A classificação da *International Association for the Study of Lung Cancer* adiciona novas recomendações em especial no adenocarcinoma e classificação de pequenas biópsias e citologia.

1. **Histologia e Citologia**

- O diagnóstico histológico definitivo deve ser obtido em 3 dias úteis.
- Biópsias: lâminas coradas com Hematoxilina-Eosina (HE) com 3 cortes de 3 micra permitem o diagnóstico de adenocarcinoma (muco e/ou formação de estruturas glandulares) e carcinoma escamoso (pontes intercelulares e/ou queratina).
- Citologia: lâminas coradas com Giemsa e Papanicolau.
- Todas as citologias diagnósticas de carcinoma, em líquidos de derrame, deverão passar a citobloco.
- Nas citologias aspirativas por agulha fina deverá ser colhido material para citobloco.
- Só deve ser feita IHQ nos casos em que não é possível definir o tipo histológico em HE e utilizando um painel com dois anticorpos: TTF1 e p63.
- Caso estes dois anticorpos não sejam diagnósticos deveremos associar outros anticorpos, preferencialmente a Napsina A, p40 e/ou CK5/CK6. Painéis de IHQ reduzidos permitem preservar material biológico para os estudos de biologia molecular.
- O diagnóstico de carcinoma do pulmão não pequena célula (CPNPC) deverá ser reservado apenas aos casos em que mesmo com o recurso a estes anticorpos não foi possível um diagnóstico histológico definitivo. Não deverá ser superior a 10% dos casos diagnosticados.

2. **Biologia Molecular**

Os testes de Biologia Molecular deverão estar disponíveis em 10 dias úteis e deverão ser realizados em Laboratórios de Referência a nível nacional e que façam prova de participação com sucesso em atividades de controlo de qualidade externo.

- Todos os Adenocarcinomas diagnosticados deverão ser testados para EGFR e ALK e não deverá ser feita exclusão de casos baseada em critérios clínicos.
- O laboratório deverá definir, através de validação do método, a proporção mínima de células tumorais para detecção de mutações EGFR. É recomendado que seja utilizado um método com sensibilidade suficiente para detectar mutações em amostras com apenas 20% de células tumorais.
- Dado o grande número de mutações distintas do gene EGFR, o método de detecção deverá ser capaz de detetar qualquer mutação reportada na literatura com uma frequência mínima de 1% em adenocarcinomas do pulmão. Isto inclui obrigatoriamente o estudo dos exões 18, 19, 20 e 21 do gene EGFR.
- A IHQ para o estudo da mutação do EGFR, assim como a detecção de amplificação do gene EGFR por FISH ou CISH, não são recomendadas para a selecção dos doentes para terapêutica com inibidores EGFR.
- O estudo do rearranjo do ALK deverá ser feito por FISH. A detecção por IHQ terá que ser cuidadosamente validada localmente e poderá ser utilizada como método de *screening* na selecção dos casos a serem enviados para estudo por FISH.

B. PROCEDIMENTOS DE DIAGNOSTICO E ESTADIAMENTO MEDIASTINICO

PROCEDIMENTO	Vantagens	Limitações
Punção Aspirativa Transbrônquica Cega	<ul style="list-style-type: none"> Facilidade de realização durante a BF diagnóstica Boa relação custo-eficiência Acesso fácil a grupos 4D, 4R e 7 	<ul style="list-style-type: none"> Instrumental limitante Rentabilidade baixa Dependente da prevalência Acesso limitado aos grupos 2, 3, 10 e 11 Inacessibilidade a grupos 5, 6, 8 e 9
Ecobroncoscopia- EBUS	<ul style="list-style-type: none"> Punção em tempo real Instrumentação mais adequada Acesso fácil a grupos 2, 4, 7, 10 e 11 Visualização da via aérea com biópsia brônquica Permite Doppler vascular 	<ul style="list-style-type: none"> Acessibilidade a equipamento Experiência institucional Inacessibilidade a grupos 5, 6, 8 e 9
Ecoendoscopia- EUS	<ul style="list-style-type: none"> Punção em tempo real Instrumentação mais adequada Acesso fácil a grupos 8, 9, por vezes 5 e 6 Acesso a gânglios celíacos, suprarrenal esquerda e lobo esquerdo do fígado Permite Doppler vascular 	<ul style="list-style-type: none"> Acessibilidade a equipamento Experiência institucional Inacessibilidade aos grupos 2D e 4D, 10 e 11 Impossibilidade de inspeção da via aérea Falsos positivos ocasionais
Biópsia Mediastínica Transtorácica	<ul style="list-style-type: none"> Todos os grupos ganglionares são acessíveis Amplamente disponível 	<ul style="list-style-type: none"> Dificuldade técnica com gânglios pequenos Risco elevado de pneumotórax Limitações na abordagem simultânea de vários grupos ganglionares Práticas institucionais muito variadas
Mediastinoscopia Cervical Clássica	<ul style="list-style-type: none"> Gold standard clássico Acesso fácil a grupos ganglionares 2 e 4 e 7 anterior Identificação de micrometástases e invasão capsular 	<ul style="list-style-type: none"> Acesso difícil a outros grupos Prática pouco estandardizada Falsos negativos ≈ 10%
MediastinotomiaParaesternal Anterior	<ul style="list-style-type: none"> Acesso fácil aos grupos 5 e 6 	<ul style="list-style-type: none"> Mais invasivo Preparação cirúrgica
Linfadenectomia Mediastínica Transcervical Alargada	<ul style="list-style-type: none"> Acessibilidade a quase todos os grupos ganglionares Identificação de micrometástases e invasão capsular Permite a linfadenectomia completa 	<ul style="list-style-type: none"> Mais invasivo Pós operatório
Cirurgia Videotoracoscópica	<ul style="list-style-type: none"> Permite ressecção simultânea de tumor periférico Acesso fácil aos grupos 5, 6, 8 e 9 	<ul style="list-style-type: none"> Relativamente mais invasivo Pouca acessibilidade ao mediastino anterior e superior

Em tumores do pulmão sem evidência clínica ou imagiológica de metastização sistémica, existem quatro padrões de apresentação que implicam avaliação invasiva:

- Tumor sem metastização a distância e com gânglios mediastínicos N2 ou N3 patológicos em TAC (menor diâmetro em corte horizontal >10 milímetros), com ou sem marcação em PET.
- Tumor sem metastização a distância, sem adenopatias mediastínicas em TAC mas com marcação mediastínica PET
- Tumor sem metastização a distância, sem adenopatias mediastínicas em TAC e em PET, mas com localização radiológica central T1 (localizado no 1/3 interno do campo pulmonar respetivo) ou com adenopatia hilar homolateral dada a probabilidade de metastização mediastínica N2 ou N3 variar entre os 20% e os 25%.
- Tumor do lobo superior esquerdo com suspeita de metastização isolada nos grupos ganglionares 5 e/ou 6.

Deverão ser realizadas inicialmente técnicas broncoscópicas e endoscópicas, bem como a abordagem transtorácica:

1. TBNA efetuado durante a broncoscopia quando existirem grupos ganglionares suspeitos susceptíveis de permitir um estadiamento simultâneo. Deverão ser efectuadas pelo menos 5 punções por cada grupo ganglionar.
2. EBUS e/ou EUS quando a TBNA não fornecer informação suficiente. Deverá ser recolhido material significativo de cada um dos grupos ganglionares mediastínicos devendo ser efectuadas pelo menos 3 punções por cada grupo ganglionar.

Quando exista envolvimento dos grupos 5 e 6 poderá ser efetuada punção transtorácica guiada por TAC, mediastinotomia anterior esquerda, mediastinoscopia cervical alargada ou cirurgia videotoracoscópica.

C. ESTADIAMENTO

O estadiamento anatómico do Cancro do Pulmão é feito segundo a classificação TNM do Sistema Internacional de Estadiamento do Cancro do Pulmão (7ª edição) adoptado pelo *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* e pela *Union Internationale Contre le Cancer (UICC)*.

Tabela 1 Definições TNM

Tumor primário (T)	
Tx	O tumor primário não pode ser localizado, ou o tumor é comprovado pela presença de células neoplásicas na expectoração ou em lavados brônquicos, porém não é visualizado por imagiologia ou broncoscopia, ou qualquer outro método.
T0	Nenhuma evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
T1	Tumor com menos de 3cm no seu maior diâmetro, circundado por pleura ou tecido pulmonar em toda a sua extensão e sem evidência de invasão mais proximal do que a um brânquio lobar (ou seja, não o brânquio principal) na broncoscopia. (Nota: O tumor superficial, independentemente da sua dimensão, com a sua componente invasiva limitada à parede brônquica e com possível invasão proximal do brânquio principal, também é caracterizado T1)
T1a	Tumor com maior diâmetro ≤ 2 cm
T1b	Tumor com > 2 cm e ≤ 3 cm no seu diâmetro maior
T2	Tumor com diâmetro maior > 3 cm, mas \leq que 7 cm ou envolvendo brânquio principal mas está, pelo menos, 2cm distal em relação à carina ou invade a pleura visceral ou provoca atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende à região hilar, mas não envolve todo o pulmão.
T2a	Tumor com maior diâmetro > 3 cm mas ≤ 5 cm
T2b	Tumor com maior diâmetro > 5 cm mas ≤ 7 cm
T3	Tumor com mais de 7 cm ou com invasão directa da parede torácica (incluindo tumores do sulco superior), o diafragma, pleura mediastínica ou pericárdio parietal ou tumor no brânquio principal distantes < 2 cm da carina, mas sem envolvimento da carina ou tumor com atelectasia ou pneumonite obstrutiva de todo o pulmão ou tumor associado a nódulo pulmonar independente no mesmo lobo.
T4	Tumor de qualquer dimensão, com invasão do mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, esófago, corpo vertebral ou carina ou tumor cursando com nódulos tumorais separados no mesmo pulmão.
Nódulos linfáticos regionais (N)	
NX	Metástases em nódulos linfáticos não demonstráveis
N0	Ausência de metástases em nódulos linfáticos
N1	Metástases em nódulos linfáticos da região peribrônquica e/ou nódulos linfáticos ipsilaterais e intrapulmonares, incluindo envolvimento por extensão directa do tumor primário
N2	Metástases em nódulo(s) linfático(s) mediastínicos homolaterais e/ou subcarinal
N3	Metástases em nódulos linfáticos mediastínicos contralaterais, hilares contralaterais, no escaleno e supraclaviculares ipsi ou contralaterais.
Metástases à distância (M)	
MX	Metástases à distância não demonstráveis
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância
M1a	Nódulos tumorais separados no pulmão contralateral ou derrame pleural (ou pericárdico) cito ou histologicamente provado
M1b	Metástases à distância extra torácica.

Tabela 2 Estadiamento

Estadiamento anatómico	
Carcinoma oculto	TX, N0, M0
Estádio 0	Tis, N0, M0
Estádio IA	T1a/b, N0, M0
Estádio IB	T2a, N0, M0
Estádio IIA	T2b, N0, M0
Estádio IIB	T1a/b, N1, M0
	T2a, N1, M0
	T2b, N1, M0
Estádio IIIA	T3, N0, M0
	T1a/b, N2 M0
	T2a/b, N2, M0
	T3, N1/2, M0
Estádio IIIB	T4, N0/1, M0
	T4, N2, M0
Estádio IV	Qualquer T, N3, M0
	Qualquer T, qualquer N, M1a/b

Tabela 3. ECOG PERFORMANCE STATUS

Grau	ECOG
0	Activo, autónomo nas actividades de vida diária, conforme estado pré-doença
1	Ambulatório e capaz de executar trabalho ligeiro ou sedentário, limitado nas actividades que obriguem a esforço
2	Ambulatório e capaz de todos os auto-cuidados mas incapaz de executar trabalho. Ambulatório mais de 50% do tempo
3	Capaz de auto-cuidados limitados, acamado ou sentado mais de 50% do tempo de vigília
4	Completamente incapacitado. Incapaz para se auto-cuidar. Acamado
5	Morte

Adaptado de Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982.

D. Exames de Estadiamento Recomendados

Estádio suspeito	Recomendação
Estádio I (periférico, T1, N0) TC do mediastino negativa (gg<10mm)	Broncofibroscopia PET-TC RNM craniana
Estádios I (periférico, T2, N0) ou (central T1-T2, N0) TC do mediastino negativa (gg<10mm)	Broncofibroscopia PET-TC e BATT/EBUS RNM craniana
Estádios II (T1-T2, N1) TC do mediastino negativa (gg<10mm)	Broncofibroscopia PET-TC e BATT/EBUS RNM craniana
Estádio IIB (T3, N0) TC do mediastino negativa (gg<10mm)	Broncofibroscopia PET-TC e PATT/EBUS RNM craniana
Estádio IIIA (T3, N1) TC do mediastino negativa (gg<10mm)	PET-TC RNM craniana RM da coluna e transição cervico-torácica nos tumores do sulco superior
Estádio IIIA (T1-T2-T3, N2) TC do mediastino positiva (gg homolaterais ≥ 10 mm)	Broncofibroscopia BATT /EBUS PET-TC RNM craniana
Estádio IIIB (T4, N0-N1) TC do mediastino negativa (gg<10mm)	Broncofibroscopia PATT /EBUS PET-TC RNM craniana RM da coluna se clinicamente indicado
Estádios IIIB (T1-T2-T3, N3) TC do mediastino positiva (gg contralaterais ≥ 10 mm) ou gg supraclaviculares palpáveis	PET-TC RNM craniana Confirmação de N3 p/punção biopsia da adenopatia mais distante
Estádio IIIB (T4, N2-N3) TC do mediastino positiva (gg mediastínicos ≥ 10 mm)	RNM craniana PET-TC
Estádio IV (M1a) (derrame pleural ou pericárdico)	Toracocentese ou Pericardiocentese Toracoscopia se toracocentese e biopsia pleural não diagnóstica
Estádio IV (M1b) (metástase solitária e lesão pulmonar ressecável)	PET-TC TC/RM craniana Broncofibroscopia Biopsia ou ressecção da lesão suspeita
Estádio IV (M1b) (metástases disseminadas)	Avaliação de acordo com a clínica

Anexo III-ESQUEMAS TERAPÊUTICOS

ESTADIOS PRECOCE

Quimioterapia Adjuvante

Deve ser administrada uma combinação de duas drogas com cisplatina numa dose cumulativa de pelo menos 300 mg/m², administrada em 3-4 ciclos. A combinação mais estudada foi a cisplatina + vinorelbina. Cisplatina 75-80 mg/m²ev, d1, e Vinorelbina 25 mg/m²ev, d1 e d8, cada 3 semanas – 4 ciclos
Cisplatina 75-80 mg/m² ev, d1 e Vinorelbina oral 60 mg/m² d1&d8, cada 3 semanas – 4 ciclos
Carboplatina pode ser alternativa em doentes sem indicação para cisplatina.

Quimioterapia Neo-adjuvante

A associação terapêutica recomendada será um duplete com um platínio + um fármaco de 3ª geração (Carboplatino + paclitaxel; Cisplatino + vinorelbina). Sugestão de dois ciclos seguidos de reavaliação. Decisão posterior multidisciplinar.

ESTADIOS LOCALMENTE AVANÇADO

Podem ser usadas associações de cisplatina e etoposido ou vinorelbina, administradas concomitantemente com a radioterapia. As combinações de carboplatina e paclitaxel ou outras drogas, podem também ser usadas em doentes com co-morbilidades que contra-indiquem os esquemas com cisplatino. O número de ciclos pode variar entre 2 a 4 ciclos, e a dose de cisplatina por ciclo deve ser de 80 mg/m².
A dose de radioterapia no tratamento radical não deve ser inferior a uma dose biologicamente equivalente a 60Gy num fraccionamento de 2.0Gy.

ESTADIO AVANÇADO

PRIMEIRA LINHA

A. PERFORMANCE STATUS 0 -1

a. HISTOLOGIA EPIDERMÓIDE OU ESCAMOSA

i. (boa função renal e cardíaca)

B. Cisplatino + Gemcitabina

C. Cisplatino + Vinorelbina

D. Carboplatino + Paclitaxel

ii. (deficiente função renal e cardíaca)

Carboplatino + Gemcitabina

Carboplatino + Vinorelbina

iii. (idade > 75 anos, sem co-morbilidades)

Carboplatino + Gemcitabina ou Vinorelbina

Carboplatino + Paclitaxel semanal

iv. (idade > 75 anos, com co-morbilidades)

Vinorelbina em monoterapia

b. HISTOLOGIA NÃO-ESCAMOSA (ADENOCARCINOMA OU GRANDES CELULAS)

i. (boa função renal e cardíaca)

- Cisplatino + Pemetrexedo/gemcitabina, paclitaxel, vinorelbina
- ii. (deficiente função renal e cardíaca)
Carboplatino + Pemetrexedo
 - iii. (idade > 75 anos sem co-morbilidades)
Carboplatino + Pemetrexedo
 - iv. (idade > 75 anos com co-morbilidades)
Vinorelbina ou pemetrexedo em monoterapia

Na histologia não escamosa, a manutenção com pemetrexedo deve ser ponderada individualmente, face ao controle da doença (resposta parcial ou estabilidade) após quatro ciclos de indução com duplete de platino e pemetrexedo. Independente da histologia também uma manutenção com erlotinib pode ser ponderada, se estabilidade pós quatro ciclos de indução.

B. *PERFORMANCE STATUS 2*

- a. Decisão individual baseada na presença de co-morbilidades, perda de peso, idade e vontade do doente:
 - i. Sem co morbilidades, escassa perda de peso » duplete com Carboplatino + paclitaxel semanal ou Carboplatino + pemetrexedo.
 - ii. Com algumas co morbilidades e perda de peso > 5% ponderar monoterapia sem platino. Sugestão de vinorelbina, gemcitabina, pemetrexedo ou docetaxel semanal

C. *PERFORMANCE STATUS 0- 3 com MUTAÇÃO EGFR POSITIVA (exão 19 ou 21)*

Inibidor tirosina cínase (*gefitinib ou erlotinib*)

(Estes fármacos carecem de avaliação económica prévia quanto ao seu uso pelo SNS)

REAVALIAÇÃO: Avaliação segundo critérios RECIST. Avaliação recomendada ao 2º e 4º ciclo. Se progressão ou toxicidade inaceitável deverá suspender esquema terapêutico. Se controle da doença após 4 ciclos ponderar manutenção, duplete até seis ciclos ou interrupção de tratamento.

Terapêuticas com inibidores tirosina cínase (TKI), deverão ser submetidas ao mesmo esquema de avaliação, mas a terapêutica deverá ser mantida até progressão ou toxicidade inaceitável.

SEGUNDA LINHA

- a. Doentes com mutação EGFR positiva não previamente submetidos a inibidor tirosina cínase; doentes com significativa toxicidade durante a primeira linha (necessidade de redução de doses, adiamentos e factores de suporte hematológico repetido); doentes com carcinoma não escamoso previamente submetidos a duplete com pemetrexedo e *performance status* 0-2:
 - i. Recomendação de Erlotinib – deverá ser mantido até progressão ou toxicidade inaceitável.
- b. Doentes com *performance status* 0-1, qualquer histologia, sem toxicidade prévia hematológica ou não hematológica.

- i. Recomendação de Docetaxel. Reavaliação cada 2 ciclos para um máximo de 6.
- c. Doentes com *performance status* 0-1, histologia não escamosa, não submetidos em primeira linha a pemetrexedo:
 - i. Recomendação de Pemetrexedo. Reavaliação cada 2 ciclos para um máximo de 6.
- d. Doentes com *performance status* 0-1, previamente submetidos a inibidor tirosina cínase até progressão.
 - i. Recomendação de duplete com platino e outro fármaco de acordo com a histologia.
- e. Doentes com *performance status* 0- 3, com translocaçãoALK positiva (2ª linha), recomendação de Crizotinib. (Este fármaco carece de avaliação económica prévia quanto ao seu uso pelo SNS)

TERCEIRA LINHA

Erlotinib com indicação preferencial, independente da histologia. Se previamente utilizado, ponderar monoterapia com um agente citostático não previamente utilizado e de acordo com a histologia. Reavaliação cada 2 ciclos. Suspender se progressão ou toxicidade inaceitável.

DOSES RECOMENDADAS: Cisplatino (75-80 mg/m², dia1, cada 21d); Carboplatino (AUC 5/6 dia 1, cada 21d);Pemetrexedo (500mg/m², dia 1, cada 21d); Gemcitabina (1250 mg/m², dia 1 e 8, cada 21 d) ; Docetaxel (75 mg/m², dia 1, cada 21d); Vinorelbina (60-80 mg oral, dia 1 e 8, cada 21d); vinorelbina (25-30 mg EV, d1 ed8, cada 21d),Paclitaxel (175-200 mg/m², dia 1, cada 21d); Erlotinib (150 mg, oral, dia, contínuo); Gefitinib (250mg 2xdia, contínuo)

Anexo IV-RADIOTERAPIA PALIATIVA

A - Metástases cerebrais

A abordagem de tratamento desta entidade patológica passa pela individualização da proposta terapêutica em função dos factores de co-morbilidade associados ao doente e às características intrínsecas do número e localização das lesões a nível do SNC, bem como o seu enquadramento no contexto da evolução da doença extracraniana.

Constituem opções válidas de tratamento:

Cirurgia (CIR), Radiocirurgia(SRS) e Radioterapia holocraniana(WBRT) de acordo com os critérios mencionados:

Metástases única

- a) Doentes com PS1 e doença controlada, as opções de tratamento a considerar são:
 - CIR + WBRT / SRS
 - SRS)
 - SRS+WBRT
- b) Doentes com PS \geq 2 as opções a considerar são:
 - WBRT
 - Tratamento sintomático (corticoterapia)

Metastatização múltipla

- a) Doentes com PS1 a opção a considerar é: -WBRT
- b) Doentes com PS \geq 2 a opção a considerar é:
 - Tratamento sintomático (corticoterapia)

Radioterapia holocraniana (WBRT)

Esquemas de tratamento recomendados:-20-40 Gy em 5-20 fracções

Radiocirurgia(SRS)

Esquema de tratamento recomendado:-15-25 Gy de acordo com o volume tumoral, localização e solução tecnológica disponível para realização deste tipo de técnica

Recorrência ou progressão

As recomendações para tratamento com WBRT, SRC, CIR, ou terapêuticas combinadas, assim como o tratamento sintomático deverá ser individualizado e discutido em reunião multidisciplinar).

B - Metástases ósseas

A RT é utilizada no alívio algico, na prevenção ou no pós correção ortopédica de fratura e ainda para evitar quadros de compressão medular (antes da instalação da paraplegia).

A dose de tratamento vai depender do PS do doente, estabilidade da coluna ou da estrutura óssea envolvida, e no caso da coluna vertebral da localização da lesão e sua relação com a espinal medula.

Esquemas de tratamento de acordo com o contexto clínico, características específicas do doente e localização das lesões:

-8Gy numa fração; -20Gy em 5 frações; -30Gy em 10 frações

Metastatização óssea a nível da coluna vertebral Com compressão medular (emergência em RT)

Deverá ser sempre iniciada corticoterapia devendo a terapêutica dirigida começar o mais rapidamente possível.

A cirurgia descompressiva deve ser considerada em função do tempo de instalação do quadro clínico, topografia da lesão, e características específicas do doente.

Nos casos em que a abordagem cirúrgica foi a atitude terapêutica inicial o doente deverá realizar um curso de tratamento de RT com início 1-3 semanas após a cirurgia.

Sem compressão medular

Deverá ser sempre considerada a oportunidade de estabilização cirúrgica da lesão existente (fratura ou instabilidade).

Nos casos em que a abordagem cirúrgica foi a atitude terapêutica inicial o doente deverá realizar um curso de tratamento de RT com início ideal 1-3 semanas após a cirurgia.

Nos casos em que a lesão da coluna vertebral não apresenta fratura ou instabilidade são opções de tratamento: RT externa; a CIR e a SRS poderão constituir opção terapêutica válida em casos selecionados e avaliados em consulta de grupo multidisciplinar.

O acidozoledrónico diminui os eventos ósseos relacionados com a metastatização, tais como fracturas patológicas, cirurgias ao osso, necessidade de radioterapia óssea e síndrome de compressão medular (ponderar na doença óssea metastática).

C - Síndrome da veia cava superior (SCVS)

É considerado uma emergência em RT.

Sempre que possível o tratamento com RT deve ser associado à Quimioterapia (QT).

Quando a sintomatologia é exuberante pode ser utilizado um fracionamento inicial mais elevado inicialmente a alterar no decurso da sequência de tratamento de RT.

Esquema de tratamento recomendado: -30-45 Gy com fracionamento de 3 Gy/dia

O uso de stents vasculares pode ser útil na compressão da veia cava superior.

D - Doença obstrutiva das vias aéreas

A RT ou a Braquiterapia (BT) de alta taxa de dose (HDR), a última em lesões endobrônquicas, poderão ser utilizadas como terapêutica única ou em associação com outras técnicas de tratamento como a crioterapia e terapêutica laser na tentativa de desobstrução brônquica.

Esquema de tratamento recomendado em RT externa: -30-45 Gy (3 Gy/dia)

A obstrução das vias aéreas pelo tumor condiciona muitas vezes hemorragia e pneumonias pós-obstrutivas. A broncoscopia rígida tem um papel importante na desobstrução da via aérea, com o uso de laser, crioterapia e colocações de próteses endobrônquicas.

QUADRO HEMORRÁGICO - É considerado uma emergência em RT.

Quando a terapêutica médica não é eficaz, a RT ou BT HDR (em lesões endobrônquicas), poderão ser utilizadas associadas ou não a outras técnicas na tentativa de obter um quadro de hemóstase.

Esquema de tratamento recomendado em RT externa: -30-45 Gy (3 Gy/dia).