A Beneficência
Portuguesa
de São Paulo

Programa *Team Up* da Oncologia BP



Parceria: AstraZeneca

Algoritmo de Estadiamento e Tratamento do Câncer de Pulmão Não Pequenas Células

Fabio José Haddad
Cirurgia Torácica e Broncoscopia

Carolina Kawamura Haddad
Oncologia Clínica

BP – A Beneficência Portuguesa de São Paulo

Declaração de Conflitos de Interesse

Fabio José Haddad:

De acordo com a Norma 1595/2000 do Conselho Federal de Medicina e com a RDC 96/2008 da ANVISA, declaro que:

- Apresentações - como palestrante convidada, participo dos eventos de:

  MSD, BMS, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim.

- Não possuo ações de quaisquer destas companhias farmacêuticas.
- Os meus pré-requisitos para participar destas atividades são a autonomia do pensamento científico, a independência de opiniões e a liberdade de expressão.

Objetivos

1. Visão geral sobre estadiamento do câncer de pulmão
2. Visão geral sobre algoritmo de tratamento do câncer de pulmão não pequenas células, de acordo com o estadiamento

Pauta

1. Estadiamento do Câncer de Pulmão
2. Algoritmo do Tratamento do Câncer de Pulmão Inicial (Estadios I, II e IIIA)
3. Algoritmo do Tratamento Adjuvante do Câncer de Pulmão
4. Algoritmo do Tratamento do Câncer de Pulmão Localmente Avançado
5. Algoritmo do Tratamento do Câncer de Pulmão Metastático

Pauta

1. Estadiamento do Câncer de Pulmão
2. Algoritmo do Tratamento do Câncer de Pulmão Inicial (Estadios I, II e IIIA)
3. Algoritmo do Tratamento Adjuvante do Câncer de Pulmão
4. Algoritmo do Tratamento do Câncer de Pulmão Localmente Avançado
5. Algoritmo do Tratamento do Câncer de Pulmão Metastático

Objetivos do Estadiamento

- ✓ Avaliar a Extensão da Doença

Localizada x Avançada

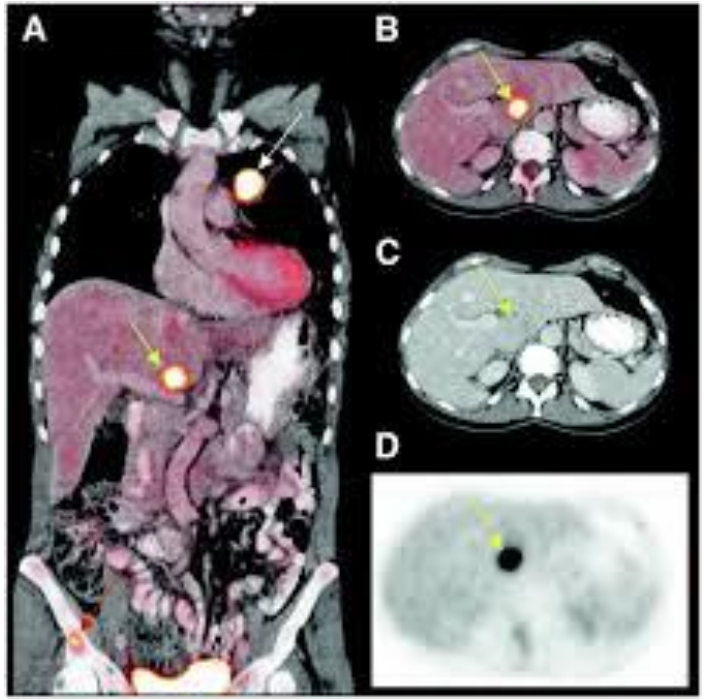
- ✓ Determinar a Ressecabilidade

O paciente é candidato a cirurgia?

Exames para Estadiamento

1. Exame Físico
2. TC de tórax e abdome **com** contraste EV
3. Broncoscopia
4. PET-CT: estadios I, II e III
5. RM de crânio: estadios II e III
6. Estadiamento invasivo:
   - Ultrassom Endoscópico (EUS, EBUS)
   - Mediastinoscopia
   - Toracoscopia

Mudança na Abordagem Baseada no Estadiamento



Estadios I-III



Estadios IB-IIIB

PET-CT: 5-22%

RM encéfalo: 4-8%

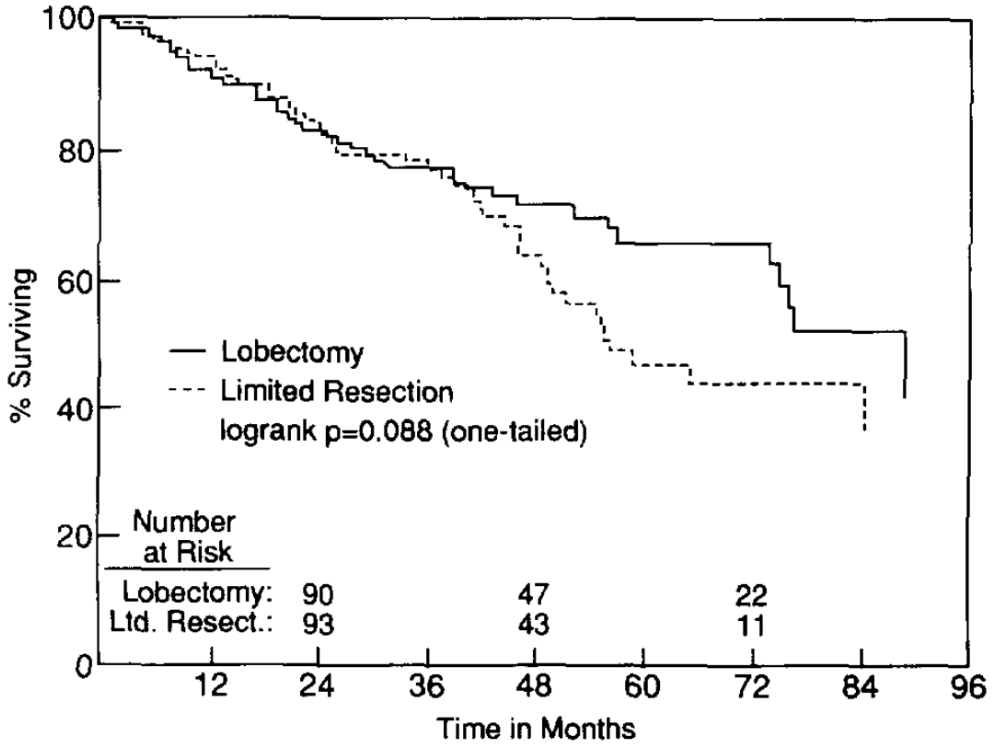
Silvestri GA, et al. Chest 2013; 143:e211S–e250S.

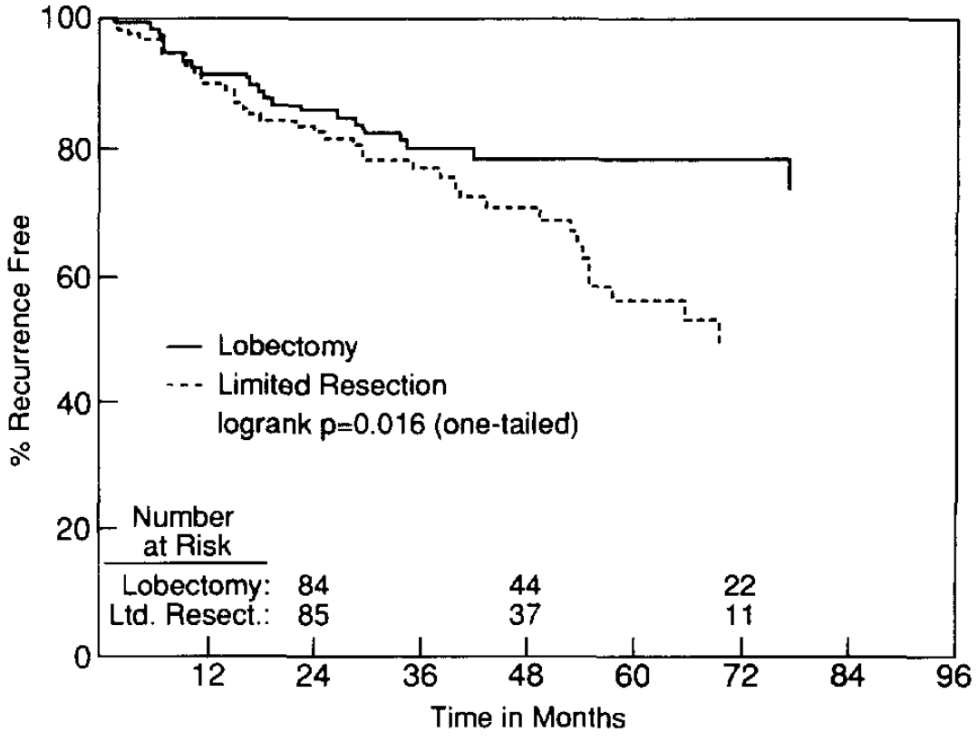
Pauta

1. Estadiamento do Câncer de Pulmão
2. Algoritmo do Tratamento do Câncer de Pulmão Inicial (Estadios I, II e IIIA)
3. Algoritmo do Tratamento Adjuvante do Câncer de Pulmão
4. Algoritmo do Tratamento do Câncer de Pulmão Localmente Avançado
5. Algoritmo do Tratamento do Câncer de Pulmão Metastático

Lobectomia é o padrão-ouro

Prospectivo, T1-T2 N0



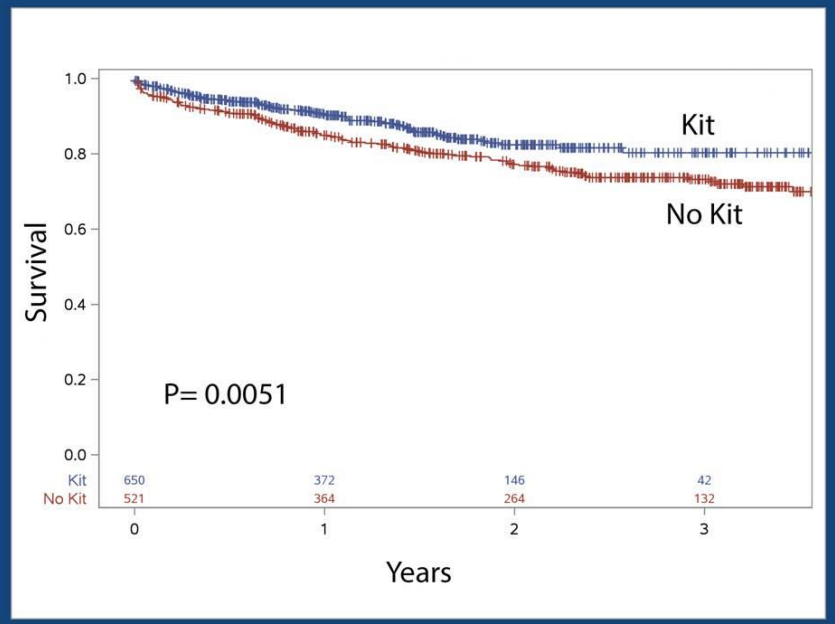


Grinsberg R, et al. Ann Thorac Surg 1995; 60:615.

Dissecção Linfonodal Sistematizada

- Estudo randomizado: uso de kit para coleta de LN → impacto na sobrevida

Survival: Kit v Non-Kit Resections



Proportional Hazards Models

Model	Hazard Ratio	P-Value
Crude	0.67 (0.50, 0.89)	.0054
Fully Adjusted* with Surgeon Clustering	0.57 (0.42, 0.77)	0.0003

Sensitivity Analyses

Model	Hazard Ratio	P-Value
Excluding Sub-lobar Resections*	0.61 (0.44, 0.85)	0.0030
Excluding Deaths within 60 days*	0.60 (0.40, 0.90)	0.0123
Only in Adopting Surgeons*	0.54 (0.38, 0.76)	0.0005
Crude- Only in Adopting Surgeons	0.58 (0.43, 0.79)	0.0005

* Fully Adjusted Models (for age, sex, histology, tumor grade, extent of resection, Pathologic t-stage, pathologic m-stage, number of comorbidities, and type of pathologic examination (a subgroup of patients in each group received a pathologic exam with a novel gross dissection method).

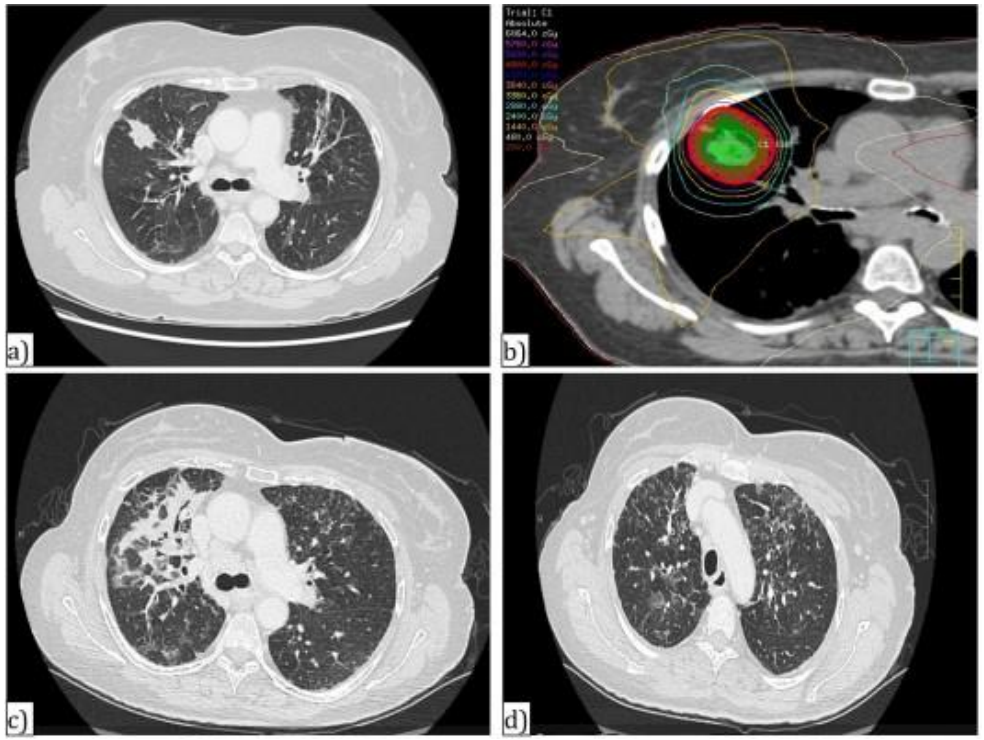
Osarogiagbon RU, et al. ASCO 2018. Ann Thorac Oncol 2018; 106:228-234.

Sublobar?

Os tempos mudaram…



SBRT: *Stereotactic Body Radiation Therapy*



1. Radioterapia estereotática
2. Alta dose (cuidado com lesão central)
3. 3 a 5 frações / Campos convergentes
4. Lesões até 5 cm (melhor se <3,0 cm)
5. Controle local em 3 anos: 85% a 98%
6. Diretrizes ASTRO: pacientes inoperáveis / recusa à cirurgia

Shinde A, et al; Semin Oncol 2018; 45:210-219.
Donovan EK, et al; Lung Cancer 2018; 9:13-23.

Câncer de Pulmão – Doença Localizada

- Tumores centrais = estadiamento invasivo do mediastino
- Tumores >3 cm = estadiamento invasivo do mediastino
- TC ou PET-CT com N+ = estadiamento invasivo do mediastino
- Lobectomia é o padrão-ouro
- Dissecção linfonodal é mandatória
  - Mínimo: 3 estações mediastinais, incluindo subcarinal (cadeia 7)

ESTS Guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. Lardinois D, et al. Eur J Cardiothorac Surg 2006;30:787-92.
Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. De Leyn P, et al. Eur J Cardiothorac Surg 2014; 45:787-98.

Cortesia: AstraZeneca

Pauta

1. Estadiamento do Câncer de Pulmão
2. Algoritmo do Tratamento do Câncer de Pulmão Inicial (Estadios I, II e IIIA)
3. Algoritmo do Tratamento Adjuvante do Câncer de Pulmão
4. Algoritmo do Tratamento do Câncer de Pulmão Localmente Avançado
5. Algoritmo do Tratamento do Câncer de Pulmão Metastático

Declaração de Conflitos de Interesse

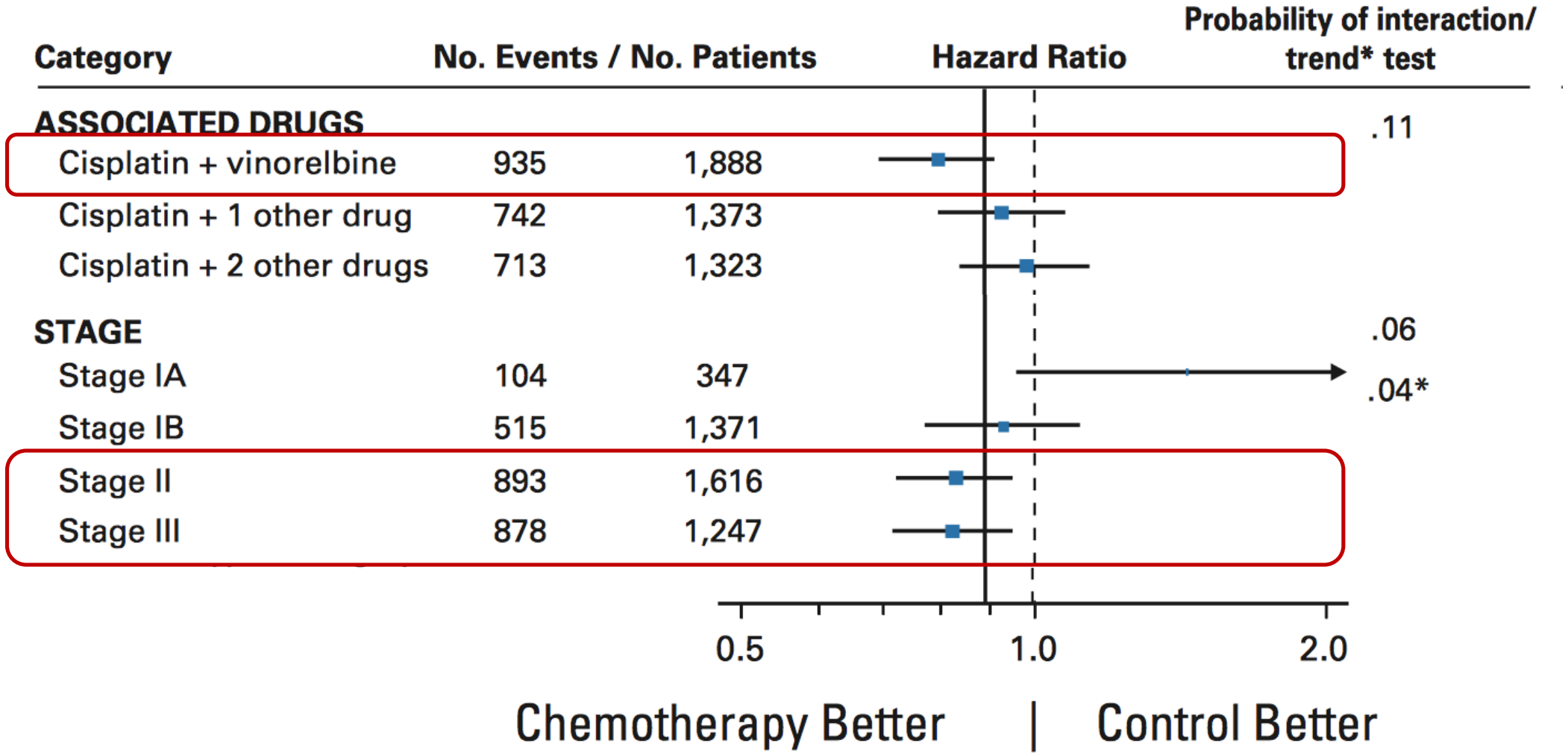
Carolina Kawamura Haddad:

De acordo com a Norma 1595/2000 do Conselho Federal de Medicina e com a RDC 96/2008 da ANVISA, declaro que:

- Pesquisa Clínica - como médica investigadora, participo de estudos patrocinados por:
  BMS, MSD, Roche, Pfizer, AstraZeneca, Novartis, Boehringer-Ingelheim
- Apresentações - como palestrante convidada, participo dos eventos de:
  Roche, Foundation Medicine, Pfizer, MSD, BMS, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Sanofi, Bayer, Ethicon/Johnson & Johnson.
- Consultoria - como membro de *advisory boards*, participo de reuniões com:
  BMS, MSD, Roche, Foundation Medicine, AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim.
- Não possuo ações de quaisquer destas companhias farmacêuticas.
- Os meus pré-requisitos para participar destas atividades são a autonomia do pensamento científico, a independência de opiniões e a liberdade de expressão.

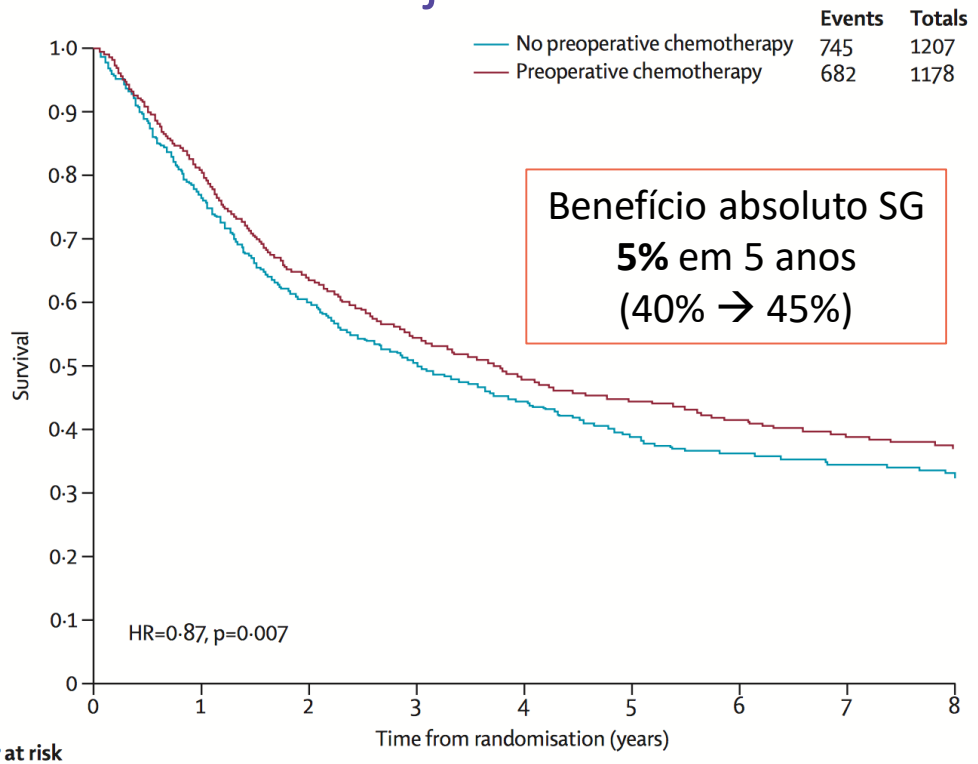
LACE – Metanálise

5 estudos randomizados, n=4584



Metanálises: Neoadjuvância vs Adjuvância

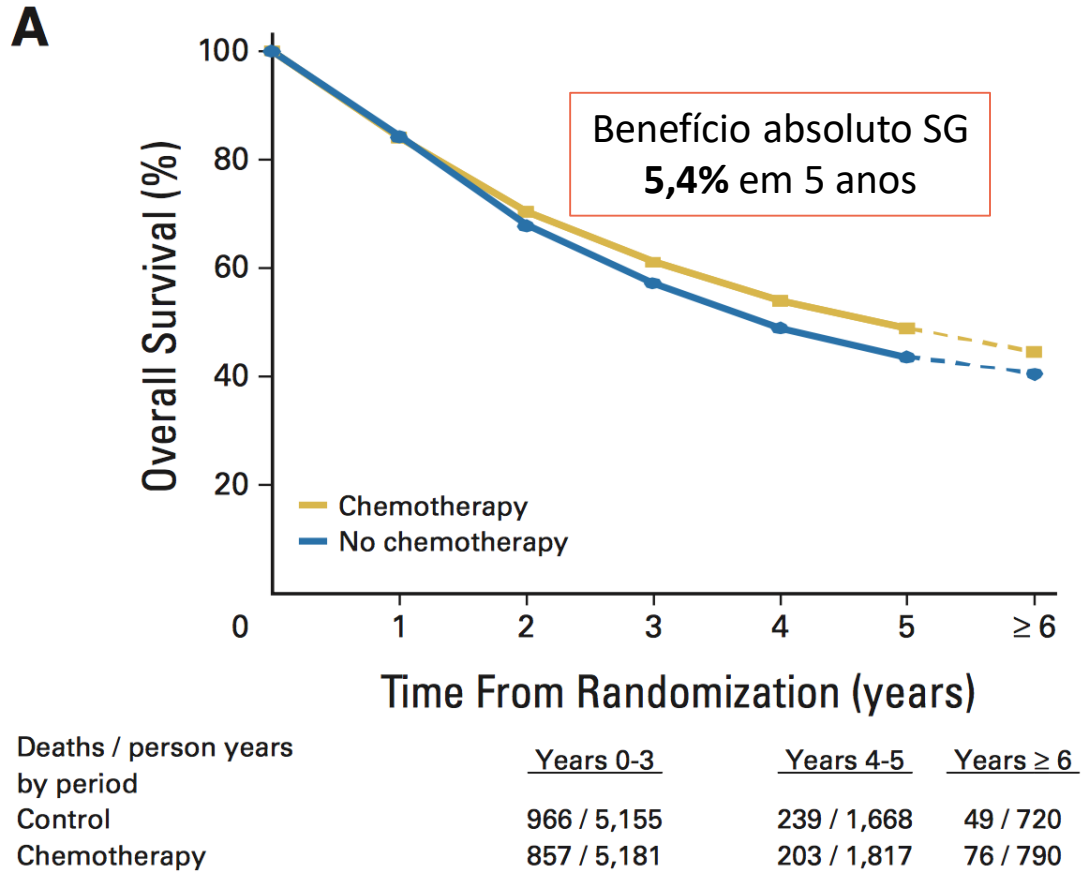
Neoadjuvância



Benefício absoluto SG
5% em 5 anos
(40% → 45%)

15 estudos randomizados, 2385 pacientes, estadios I-III

Adjuvância



Benefício absoluto SG
5,4% em 5 anos

Deaths / person years by period	Years 0-3	Years 4-5	Years ≥ 6
Control	966 / 5,155	239 / 1,668	49 / 720
Chemotherapy	857 / 5,181	203 / 1,817	76 / 790

5 estudos randomizados, 4584 pacientes, estadios I-III

NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Lancet 2014;383:1561.
LACE Colaborative Group. J Clin Oncol 2008; 26:3552-9.

Estudos em Andamento

NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

Find Studies | About Studies | Submit Studies | Resources | About Site

Home > Search Results > Study Record Detail

Save this study

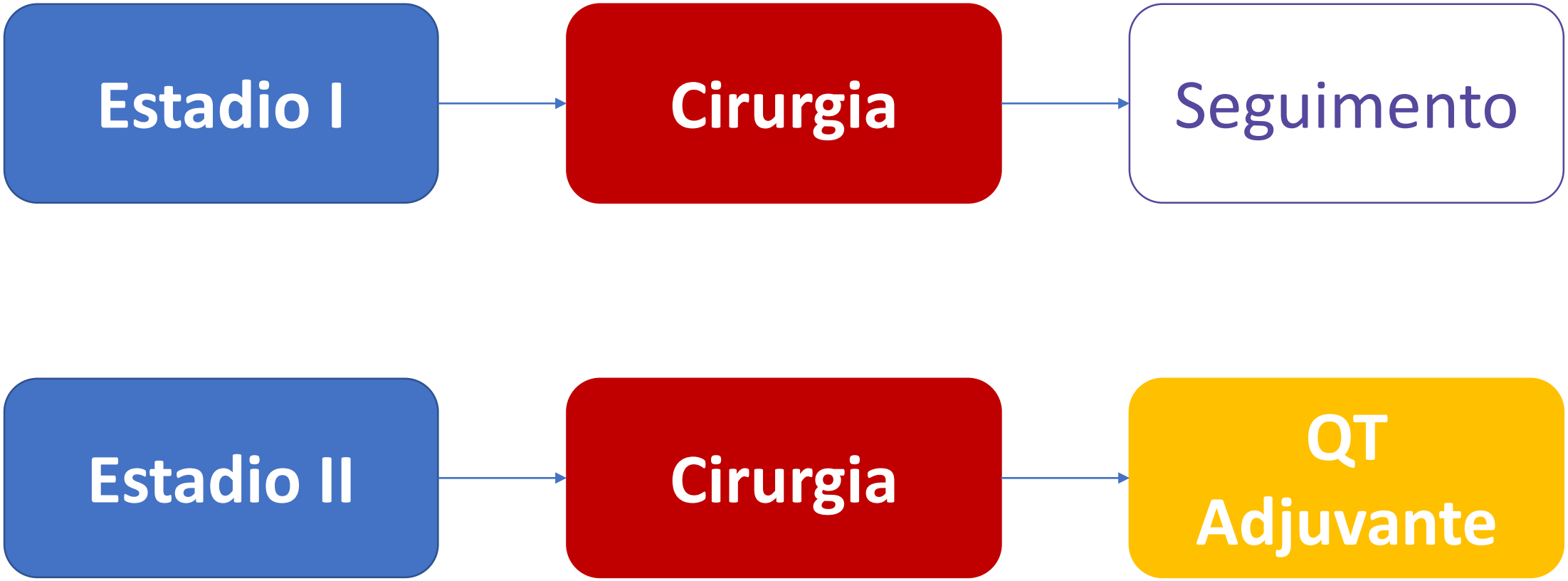
Erlotinib Hydrochloride in Treating Patients With Stage IB-IIIA Non-small Cell Lung Cancer That Has Been Completely Removed by Surgery (An ALCHEMIST Treatment Trial)

Crizotinib in Treating Patients With Stage IB-IIIA Non-small Cell Lung Cancer That Has Been Removed by Surgery and ALK Fusion Mutations (An ALCHEMIST Treatment Trial)

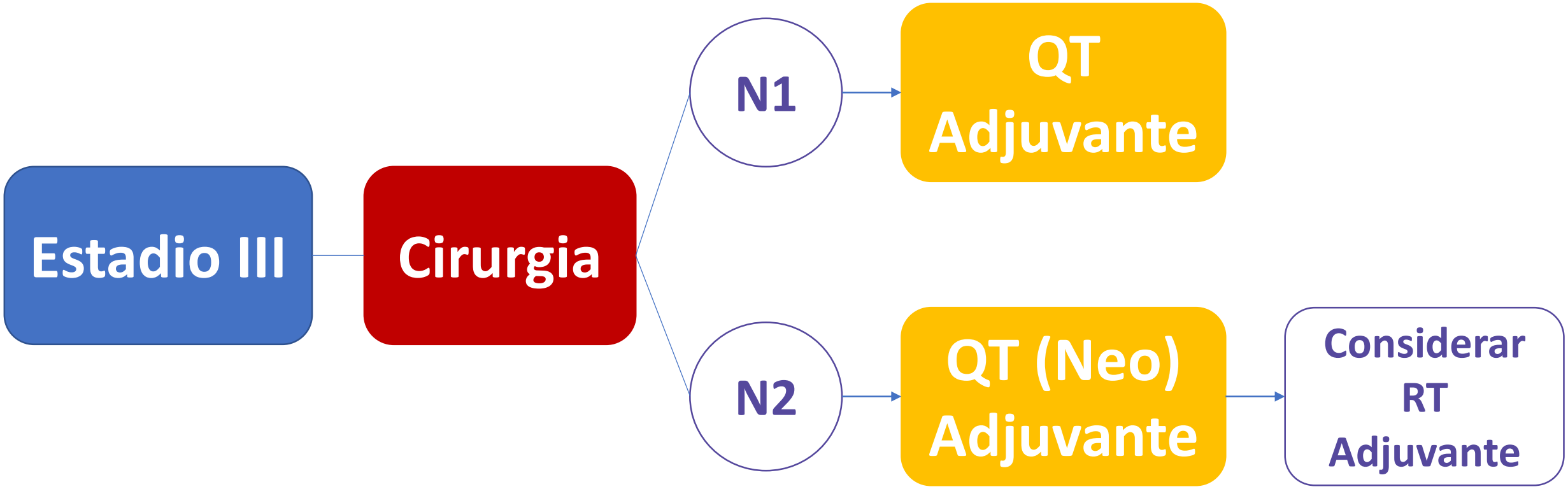
Nivolumab After Surgery and Chemotherapy in Treating Patients With Stage IB-IIIA Non-small Cell Lung Cancer (An ALCHEMIST Treatment Trial) (ANVIL)

AZD9291 Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIA Non-small Cell Lung Carcinoma, Following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy. (ADAURA)

Algoritmo 2019



Algoritmo 2019



Pauta

1. Estadiamento do Câncer de Pulmão
2. Algoritmo do Tratamento do Câncer de Pulmão Inicial (Estadios I, II e IIIA)
3. Algoritmo do Tratamento Adjuvante do Câncer de Pulmão
4. Algoritmo do Tratamento do Câncer de Pulmão Localmente Avançado
5. Algoritmo do Tratamento do Câncer de Pulmão Metastático

Estadio III (8ª Edição)

	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T3	T4
N0							IIIA
N1						IIIA	IIIA
N2	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
N3	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC

Goldstraw P, et al. J Thorac Oncol 11:39, 2016.

N3 não deve ser tratado com cirurgia

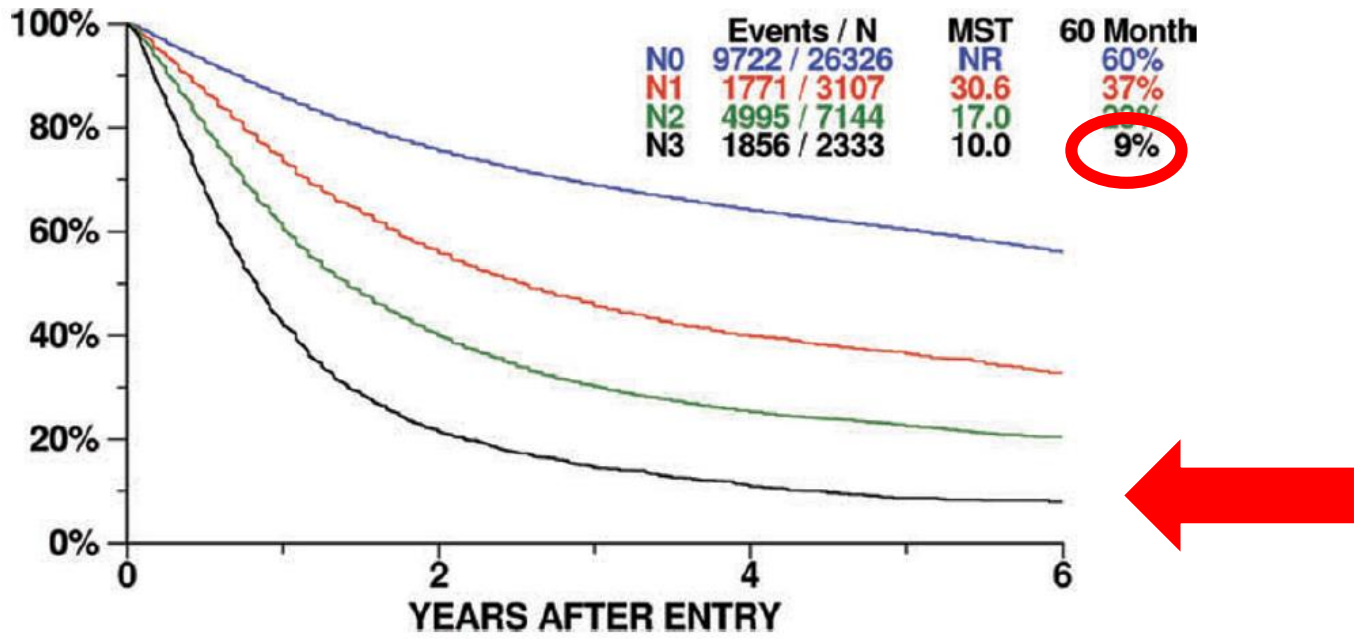


FIGURE 1. Survival curves for cN0, cN1, cN2, and cN3, T-any M0 tumors. The differences of survival between neighboring categories are all statistically significant (*p* values: between cN0 and cN1, $p < 0.0001$; between cN1 and cN2, $p < 0.0001$; between cN2 and cN3, $p < 0.0001$).

Cirurgia isolada raramente cura N2

NSCLC (n=250)

2005 a 2011

T1-3 N2 (Ressecção Completa)

Recorrência 173/250

(69,2%)

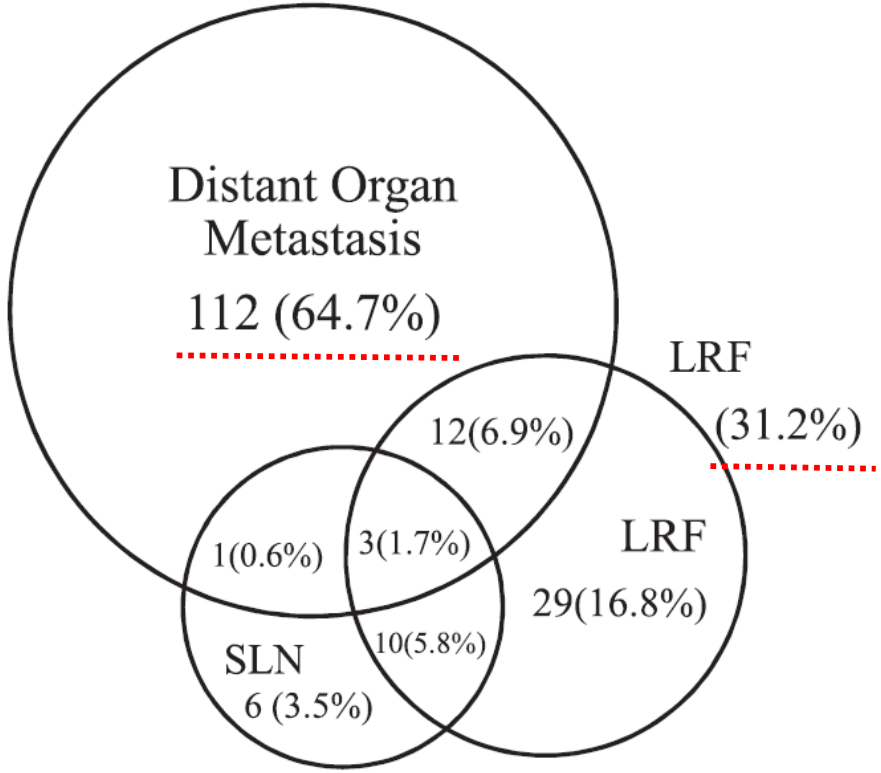
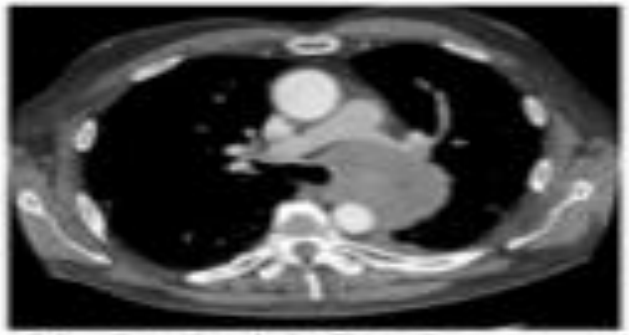
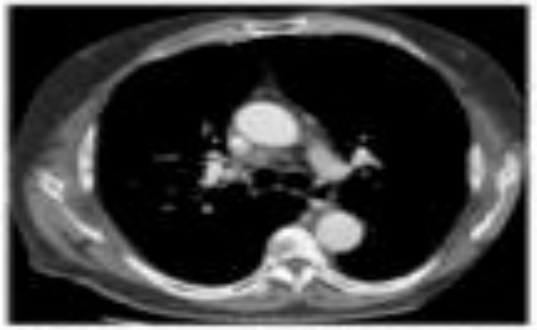


Fig. 1. Patterns of first treatment failures are shown in 173 patients. LRF = local-regional failure; SLN = supraclavicular lymph node.

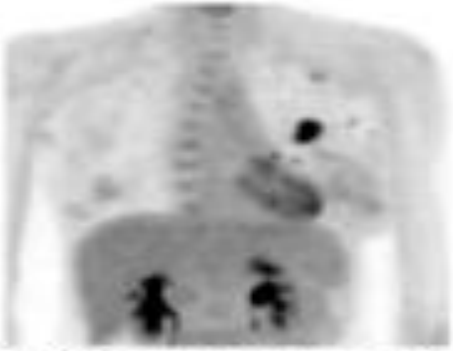
N2 ≠ N2



Mediastinal Infiltration

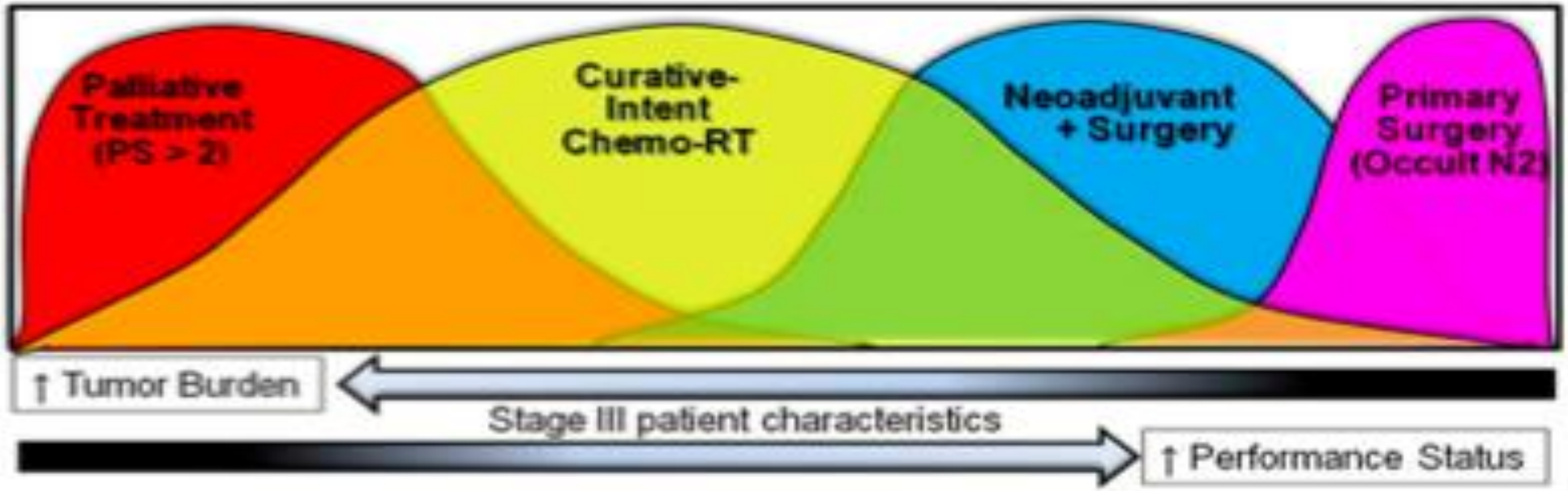


Discrete node enlargement



Clinically occult N2

Schematic of types of patients included in studies using different treatment approaches



Ramnath et al. CHEST 143(5)(Suppl):e314S–e340S, 2013.

Essencial

Seleção de paciente

Estadiamento

Acesso

***Expertise* do grupo**

DISCUSSÃO MULTIDISCIPLINAR

***desde o início do diagnóstico**

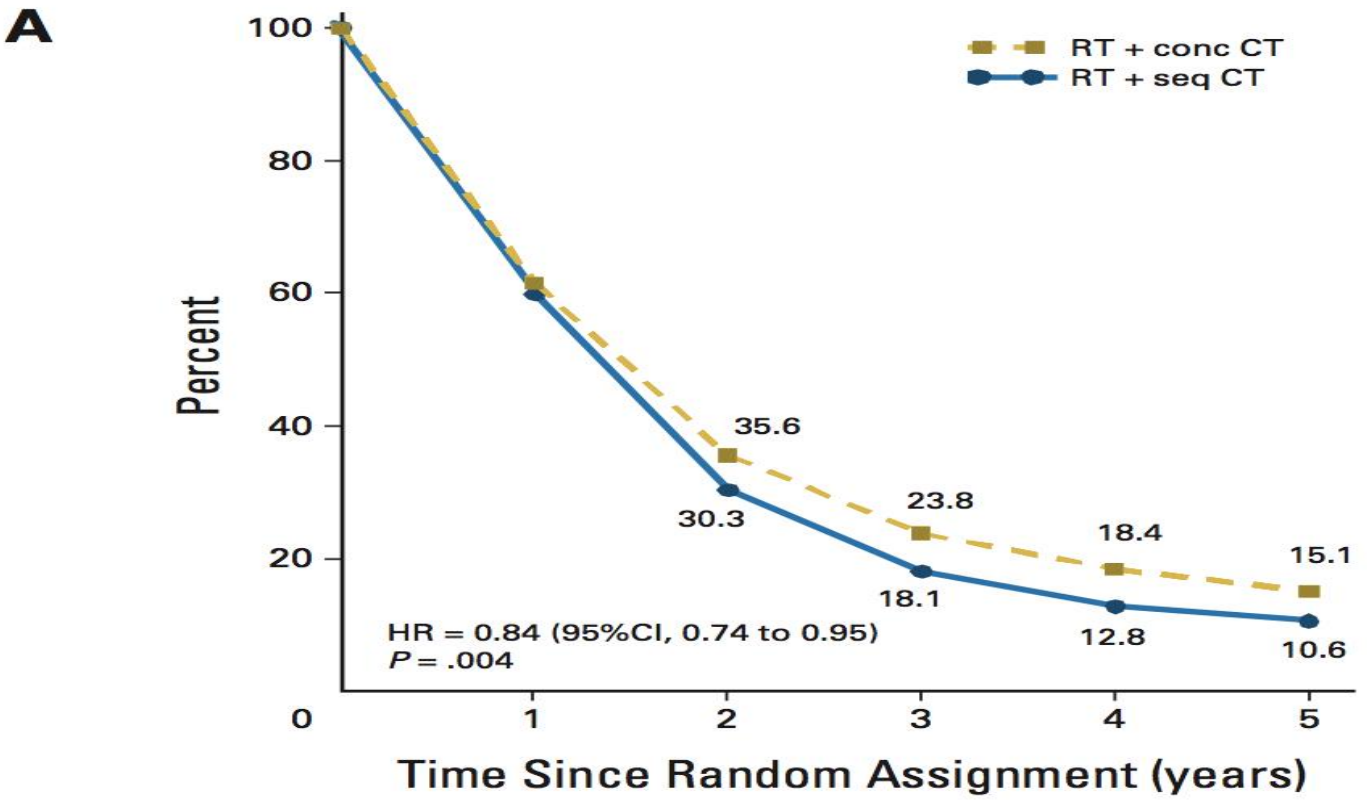
Oncologia Clínica
Cirurgia Torácica
Radioterapia
Radiologia/Medicina Nuclear
Broncoscopia/Intervenção
Patologia
Pneumologia

Critérios de Irressecabilidade

- ✓ N3
- ✓ Envolvimento de múltiplas cadeias linfonodais
- ✓ Envolvimento linfonodal *bulky* (>3 cm)
- ✓ Reserva pulmonar do paciente que não permite eventual cirurgia
- ✓ Indisponibilidade de avaliação cirúrgica com estadiamento invasivo

Quimiorradioterapia concomitante, definitiva

Metanálise: QT-RT concomitante é o padrão-ouro

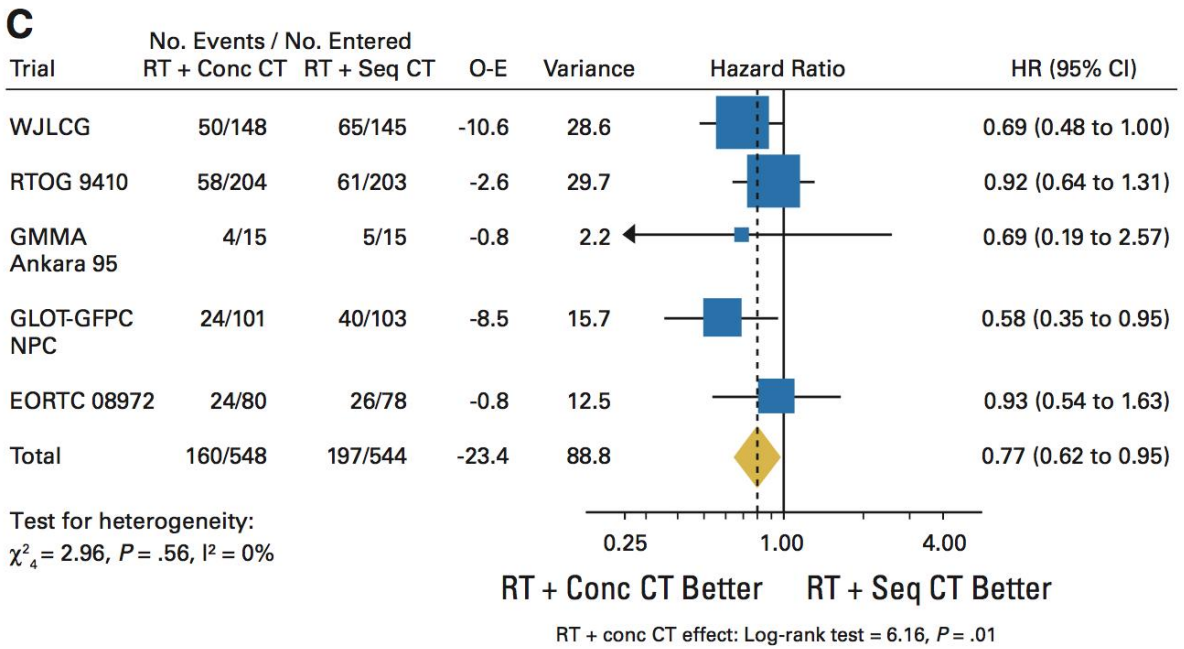


	Deaths/Person-Years by Period				
	0y–1y	1y–2y	2y–3y	3y–4y	> 4y
RT+ conc CT (n = 603)	240/498	147/276	67/171	30/116	37/186
RT+ seq CT (n = 602)	253/491	171/242	70/129	30/ 83	23/126

Benefício absoluto em 5 anos: 4,5%

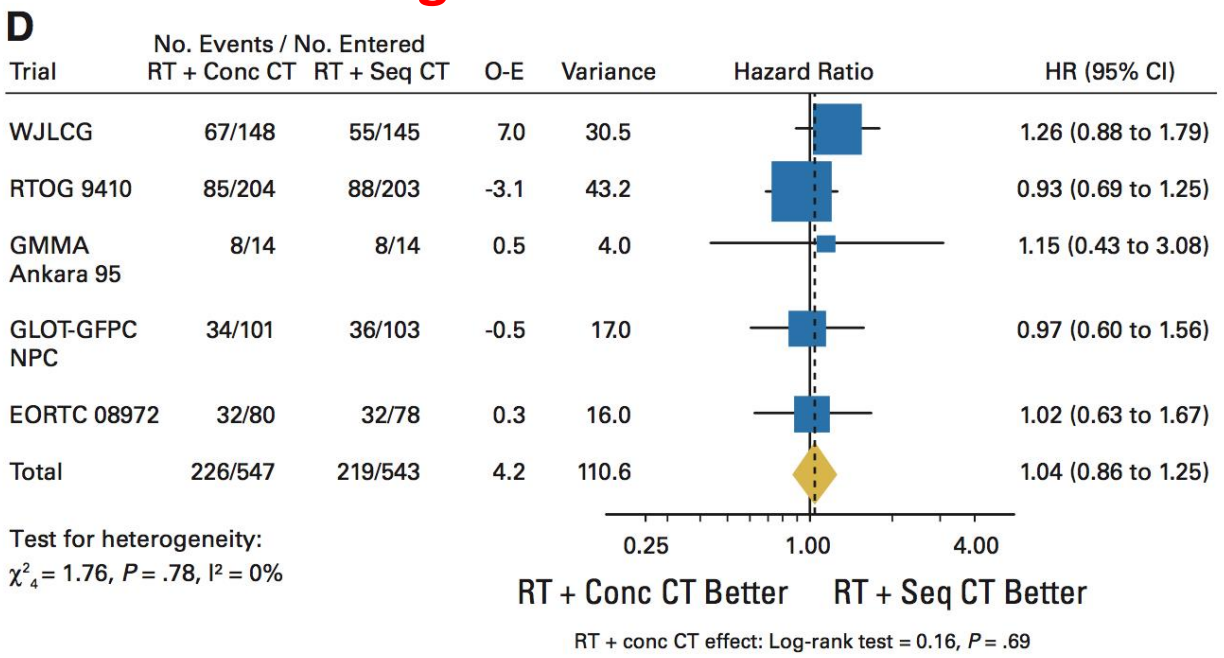
Aupérin A, et al. J Clin Oncol 28:2181, 2010.

Progressão Local



HR 0.77 (95% CI 0.62-0.95)

Progressão à Distância



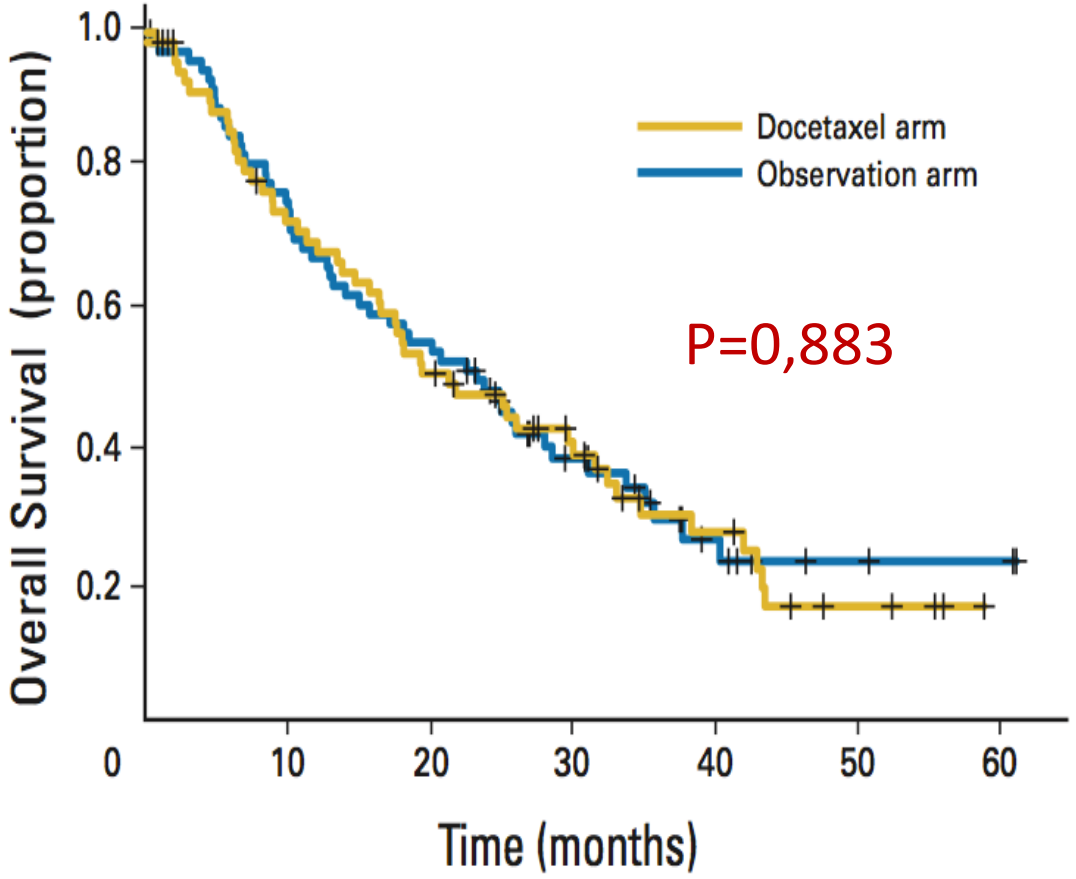
HR 1.04 (95% CI 0.86-1.25)

QT-RT concomitante é SUPERIOR à seqüencial devido ao melhor controle LOCORREGIONAL

Aupérin A, et al. J Clin Oncol 28:2181, 2010.

Consolidação com QT não funciona...

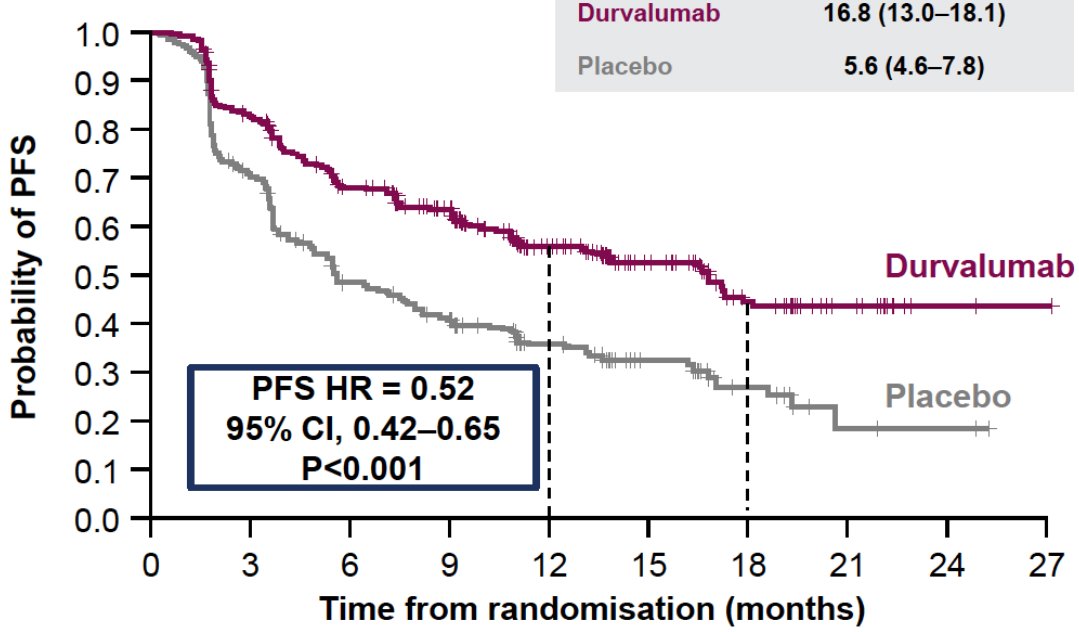
- Docetaxel x 3 vs Observação
- Fase III
- Estadio III irressecável
- EP 50/50 + RT 59,4 Gy



Consolidação com imunoterapia muda a história natural da doença!!!

PFS (BICR)[1]

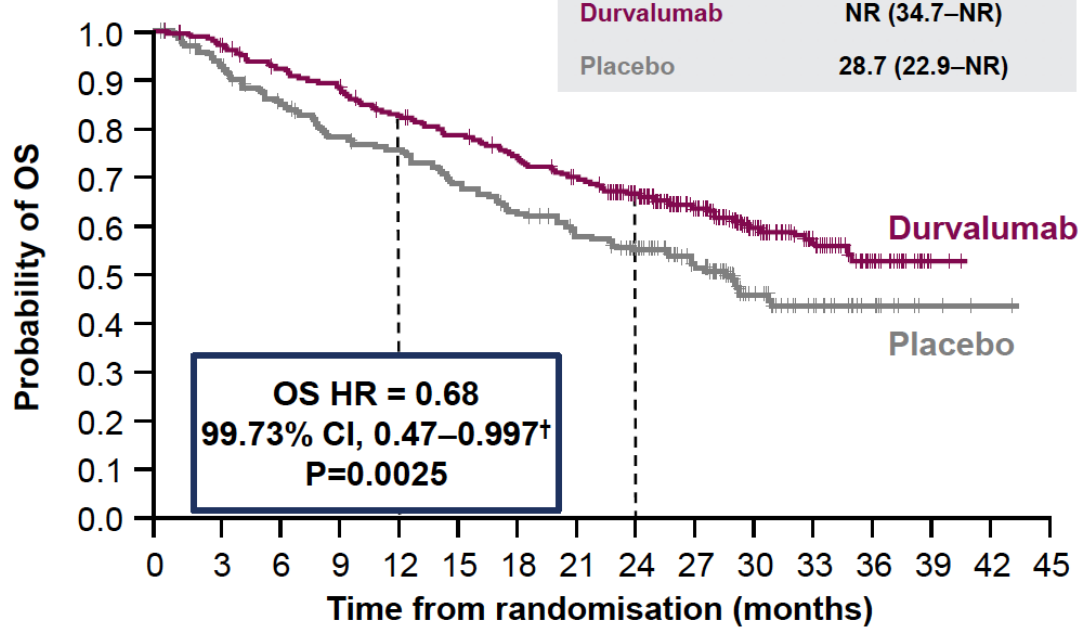
	Median PFS (95% CI) months
Durvalumab	16.8 (13.0–18.1)
Placebo	5.6 (4.6–7.8)



No. at risk										
Durvalumab	476	377	301	264	159	86	44	21	4	1
Placebo	237	163	106	87	52	28	15	4	3	0

OS[2,*]

	Median OS (95% CI) months
Durvalumab	NR (34.7–NR)
Placebo	28.7 (22.9–NR)



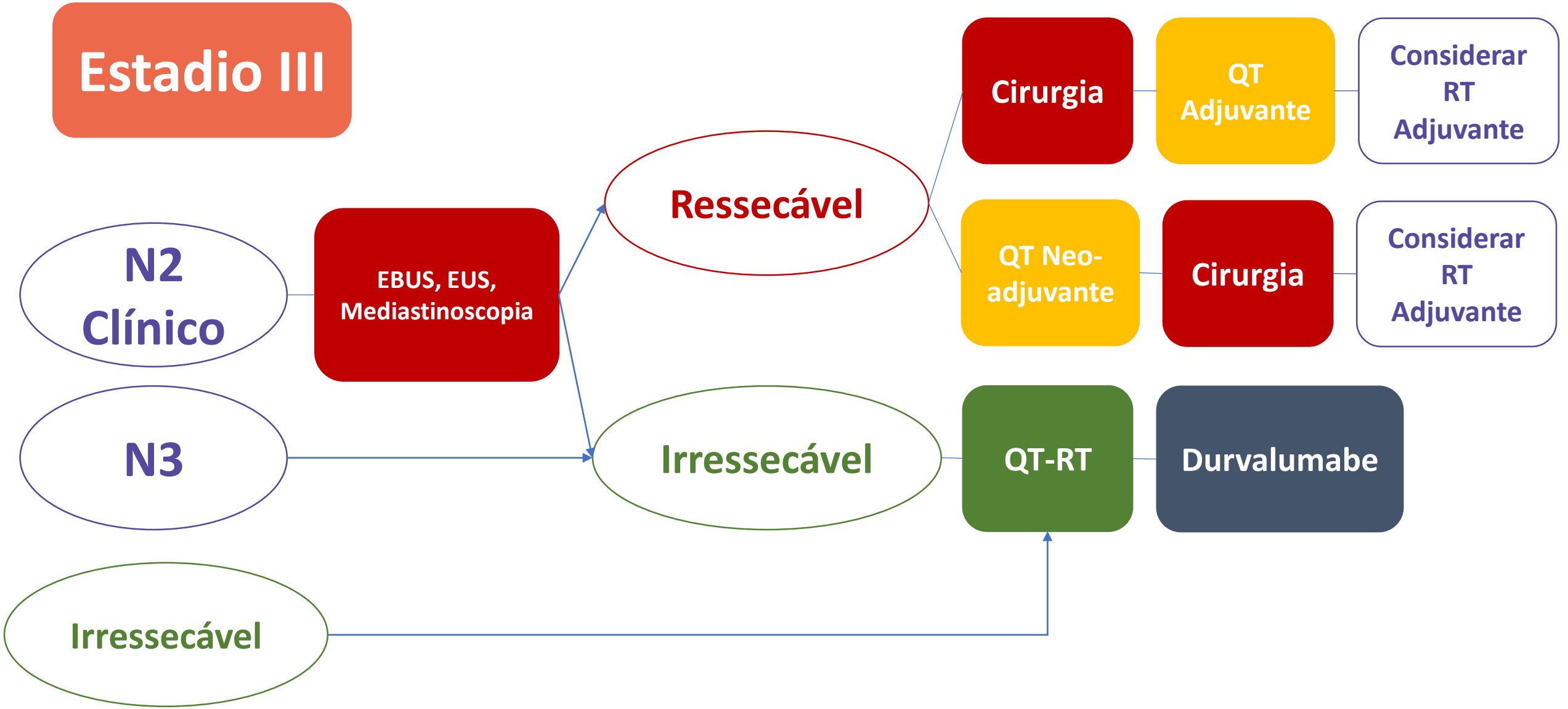
No. at risk																	
Durvalumab	476	464	431	415	385	364	343	319	274	210	115	57	23	2	0	0
Placebo	237	220	198	178	170	155	141	130	117	78	42	21	9	3	1	0

*Median duration of follow-up was 25.2 months (range 0.2–43.1); †adjusted for interim analysis

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ITT, intention-to-treat; NR, not reached

Antonia SJ, et al. N Engl J Med 377:1919-1929, 2017.
Antonia SJ, et al. N Engl J Med 379:2342-2350, 2018.

Algoritmo 2019



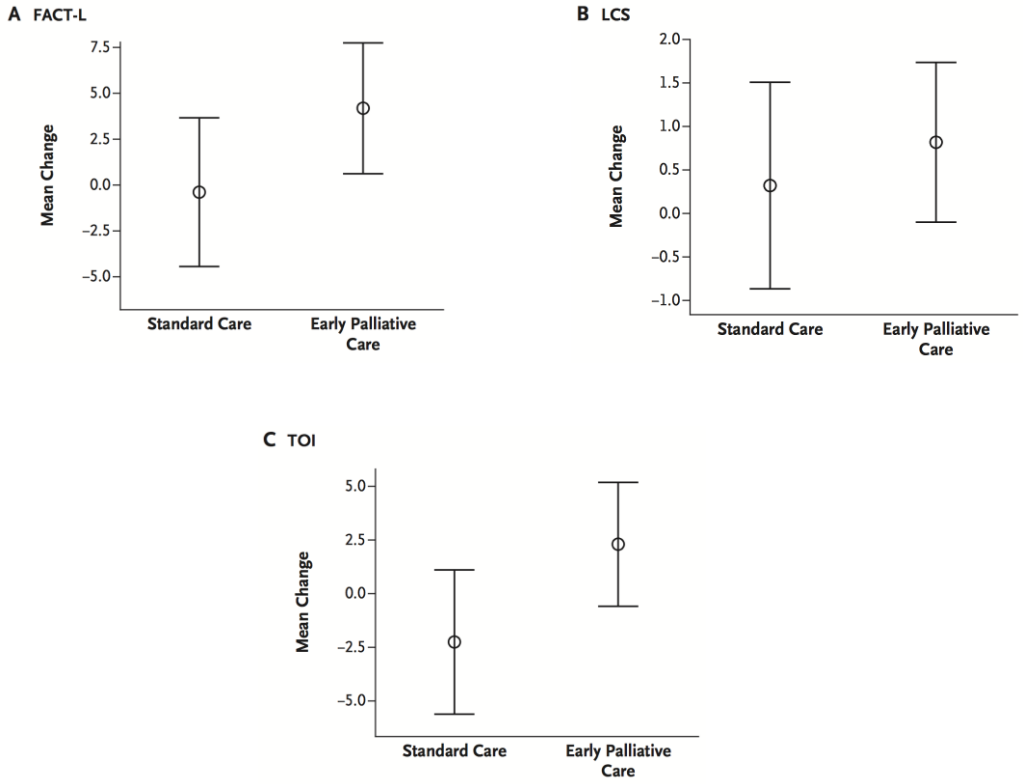
Pauta

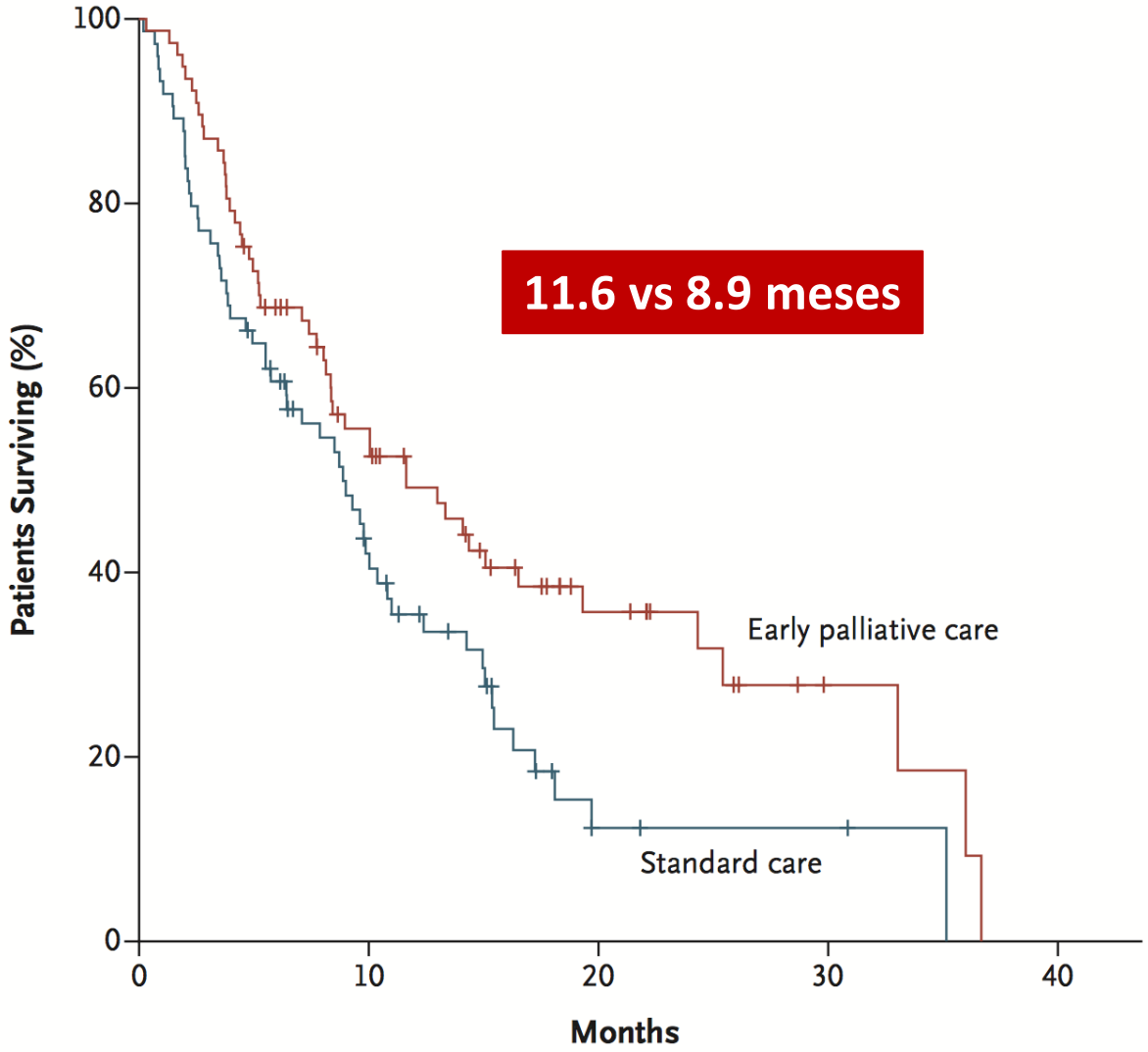
1. Estadiamento do Câncer de Pulmão
2. Algoritmo do Tratamento do Câncer de Pulmão Inicial (Estadios I, II e IIIA)
3. Algoritmo do Tratamento Adjuvante do Câncer de Pulmão
4. Algoritmo do Tratamento do Câncer de Pulmão Localmente Avançado
5. Algoritmo do Tratamento do Câncer de Pulmão Metastático

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer



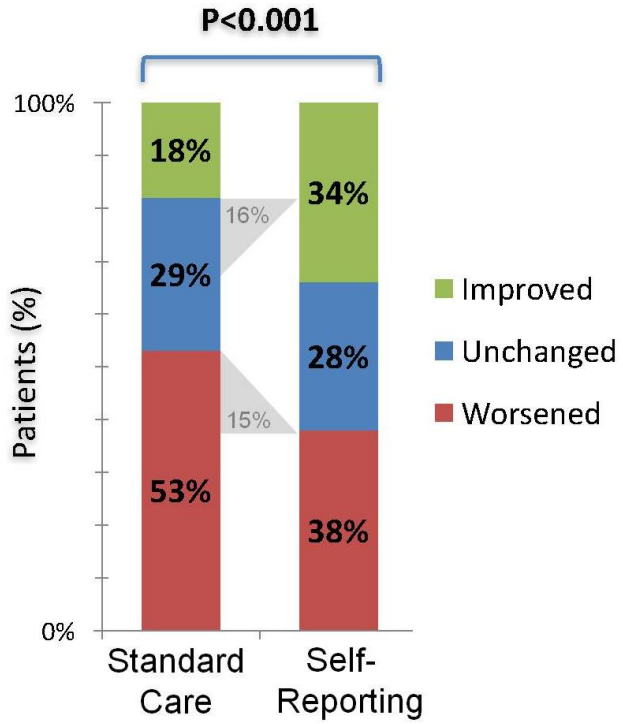


11.6 vs 8.9 meses

HR 1.70; 95% CI, 1.14-2.54; p = 0.01

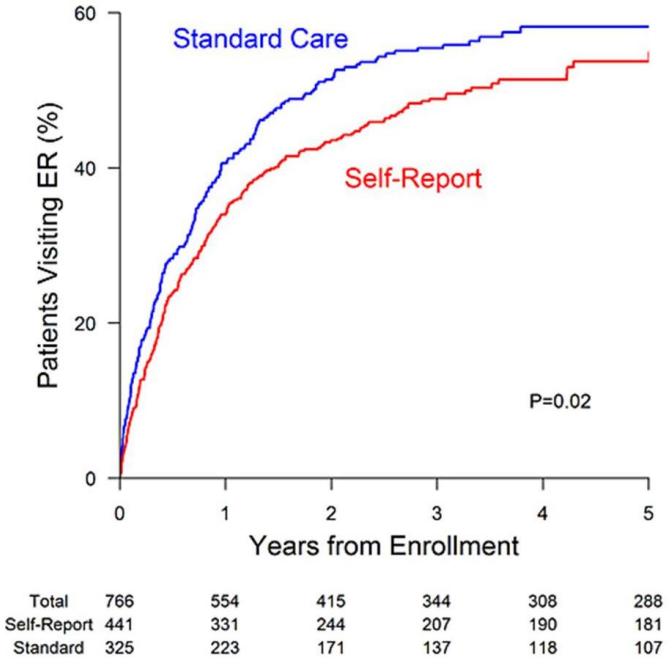
Importância do Monitoramento Pró-Ativo de Sintomas

Qualidade de Vida



31% a mais no grupo intervenção apresentaram benefício de Qualidade de vida (p<0.001)

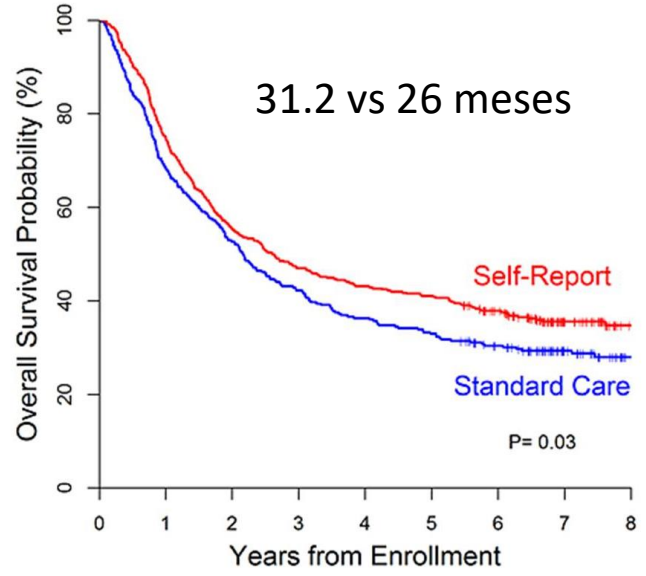
Atendimento de Emergência



Total	766	554	415	344	308	288
Self-Report	441	331	244	207	190	181
Standard	325	223	171	137	118	107

7% a menos no grupo intervenção precisaram atendimento de emergência.

Sobrevida Global



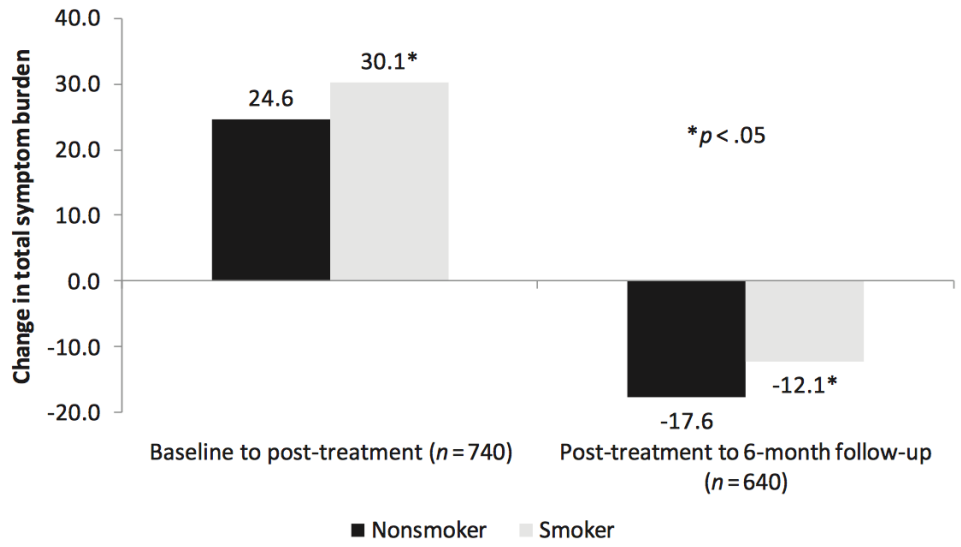
Total	766	554	415	344	308	288	237	115	60
Self-Report	441	331	244	207	190	181	148	65	33
Standard	325	223	171	137	118	107	89	50	27

HR=0.832, 95% CI, 0.696-0.995)

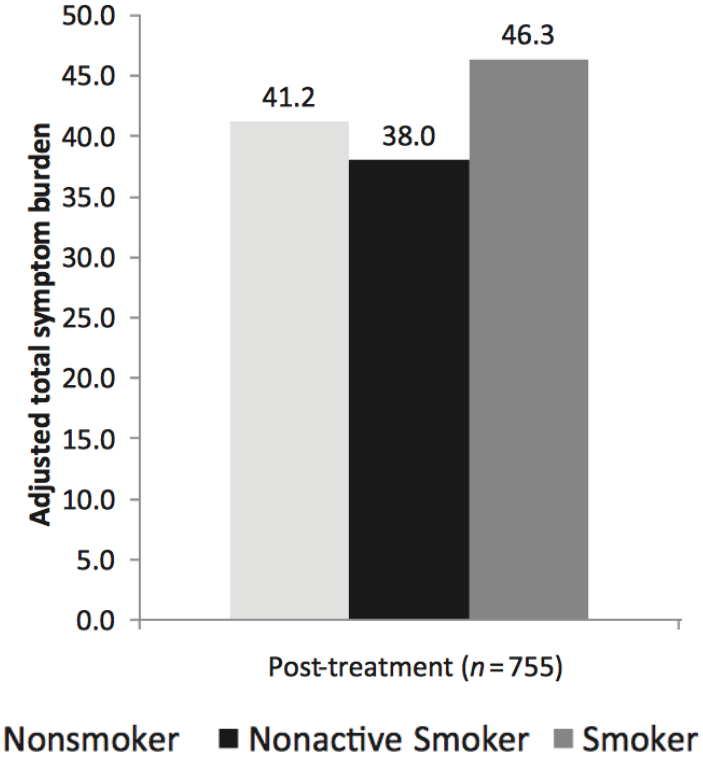
Basch E, et al. ASCO 2017.

Durante o tratamento de câncer avançado, o **tabagista ativo** tem pior qualidade de vida

Alteração na Carga de Sintomas Antes e Depois do Tratamento



Carga de Sintomas: Cessar Tabagismo = Não Tabagista

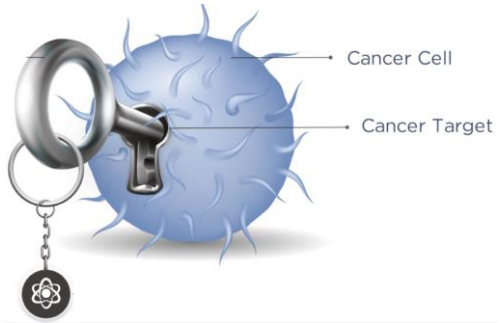


Câncer de Pulmão Metastático

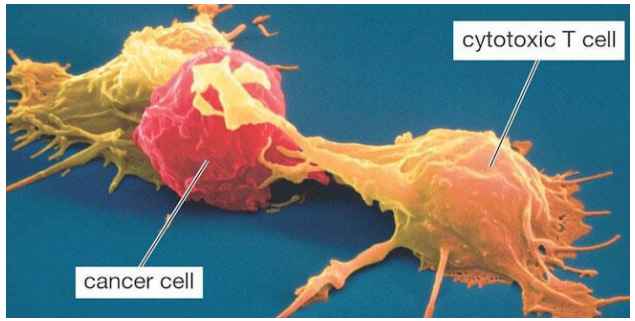
Tipos de tratamento sistêmico:



Quimioterapia citotóxica



Terapia Alvo



Imunoterapia

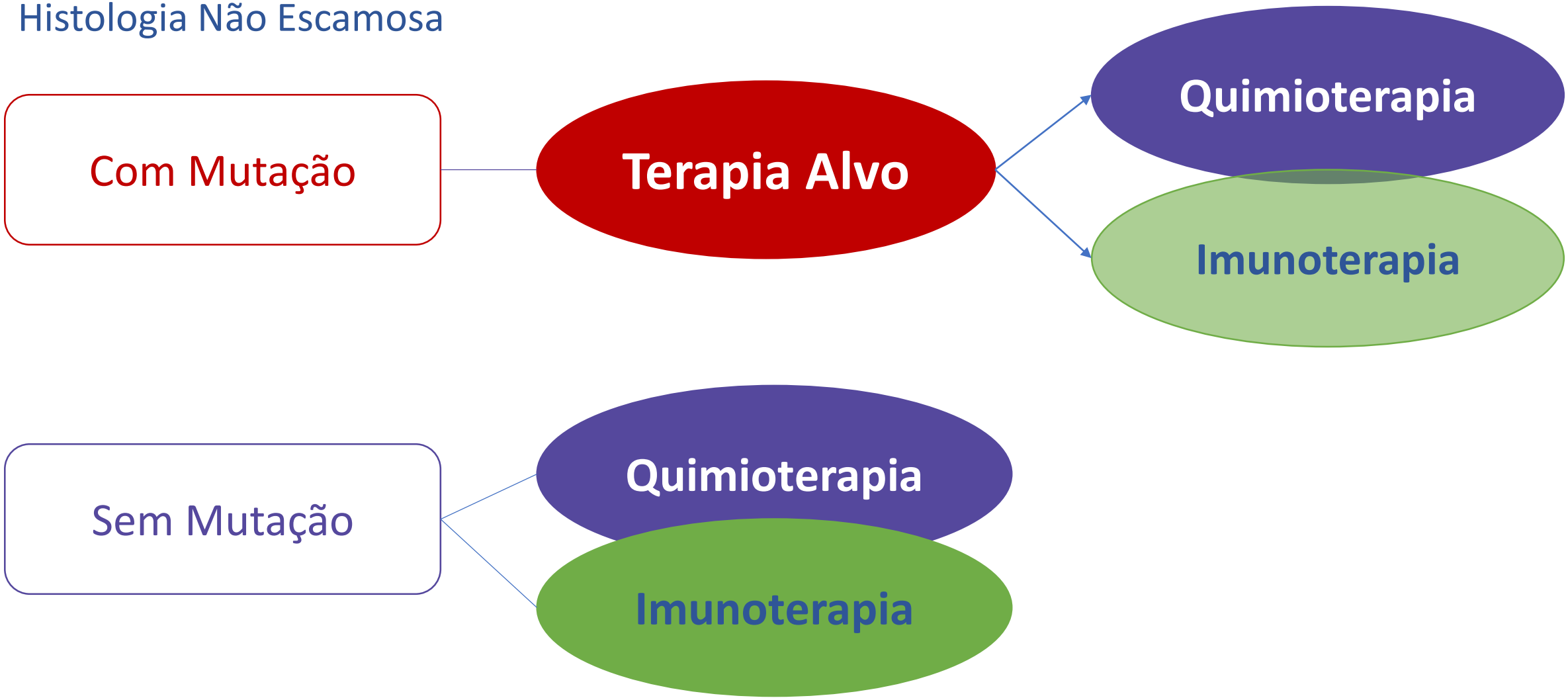
Câncer de Pulmão Avançado

É mandatório avaliar:

1. Perfil Molecular: EGFR, ALK, ROS1, BRAF
2. PDL-1

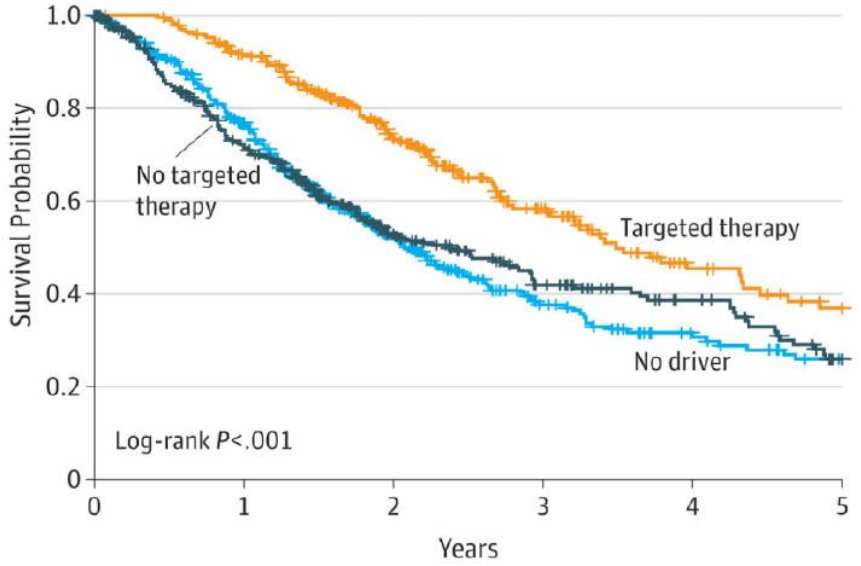
Algoritmo 2019

CPCNP Avançado
Histologia Não Escamosa



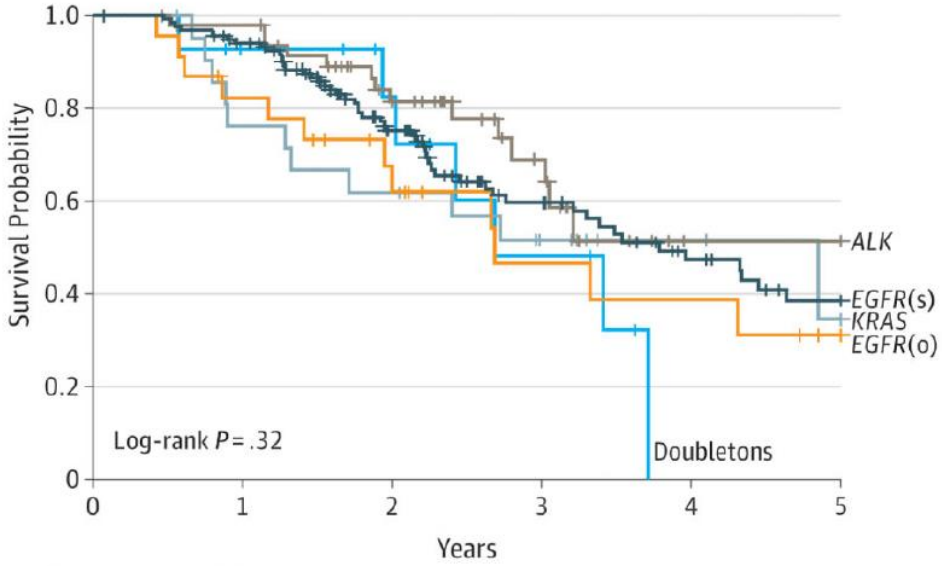
Terapia Alvo Muda a História Natural da Doença

A Patients with an oncogenic driver mutation who did and did not receive targeted therapy, and patients without an ocogenic driver



No. at risk						
Patients with oncogenic driver						
No targeted therapy	318	205	110	64	43	20
Targeted therapy	260	225	143	72	36	23
Patients with no driver	360	250	122	59	36	23

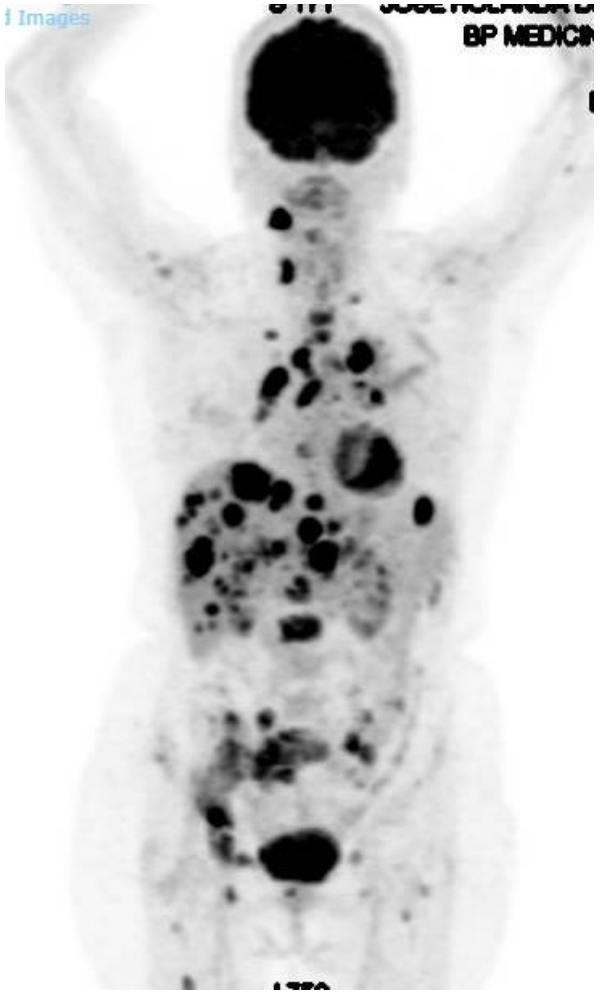
B Patients with the 5 most frequent oncogenic driver mutations who received targeted therapy



No. at risk by oncogenic driver						
EGFR(s)	136	122	72	38	24	16
EGFR(o)	23	18	12	6	5	2
ALK	49	46	31	14	2	2
KRAS	22	16	13	8	4	2
Doubletons	14	11	8	4		

Kris M, et al. JAMA 2014; 311:1998.

Terapia Alvo: Exemplo Clínico



Osimertinibe

X 25 dias



18+ meses

Arquivo pessoal.

Algoritmo 2019

EGFRm+

- Osimertinibe*
- Afatinibe
- Erlotinibe ± Bevacizumabe
- Gefitinibe ± Carbo/Pemetrexede

ALK+

- Alectinibe*
- Brigatinibe*
- Ceritinibe
- Crizotinibe

ROS1+

- Crizotinibe
- Ceritinibe

BRAF V600E

- Pembrolizumabe ± Platina/Pemetrexede
- Carbo/Paclitaxel/Beva ± Atezo
- Platin/Pemetrexede ± Beva

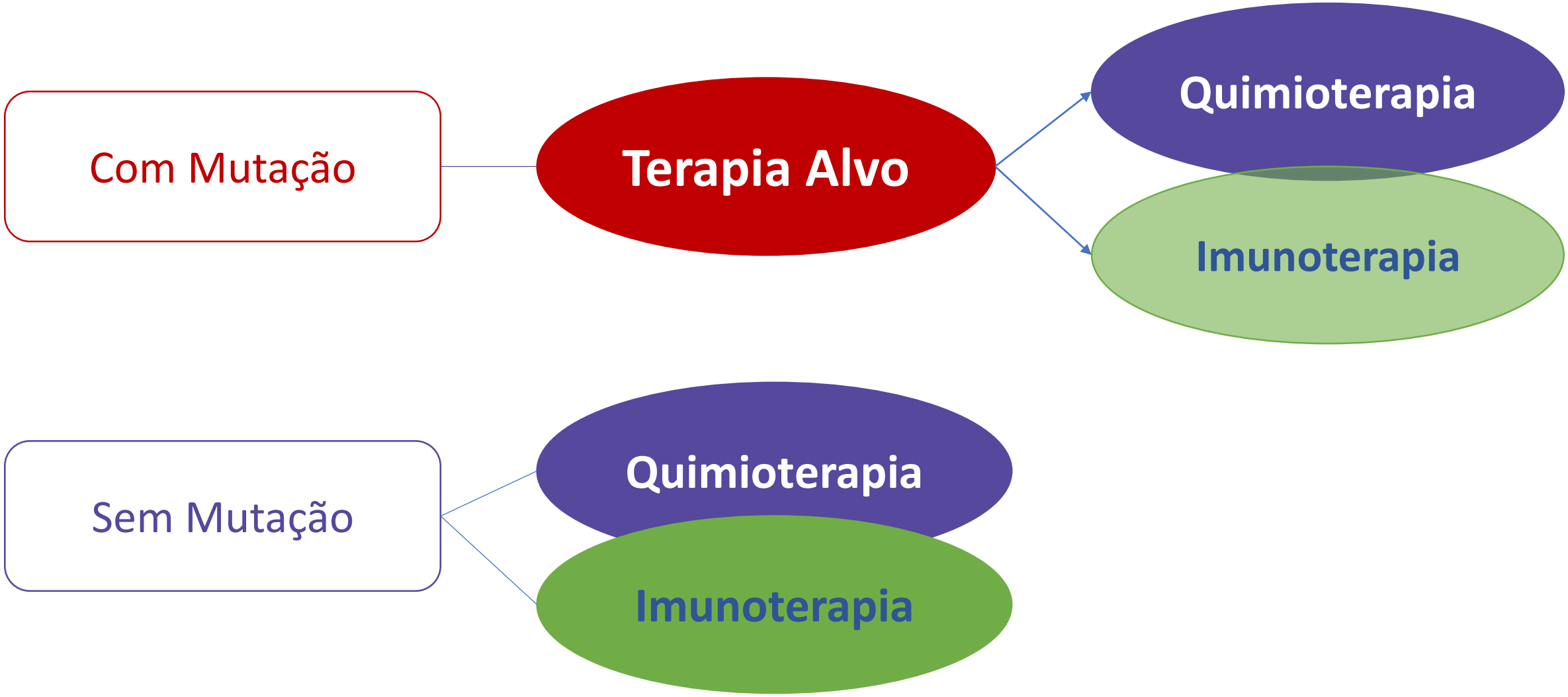
- Dabrafenibe + Trametinibe*
- Dabrafenibe
- Vemurafenibe

- Platina/Pemetrexede ± Beva
- Carbo/Paclitaxel/Beva ± Atezo

***preferencial**

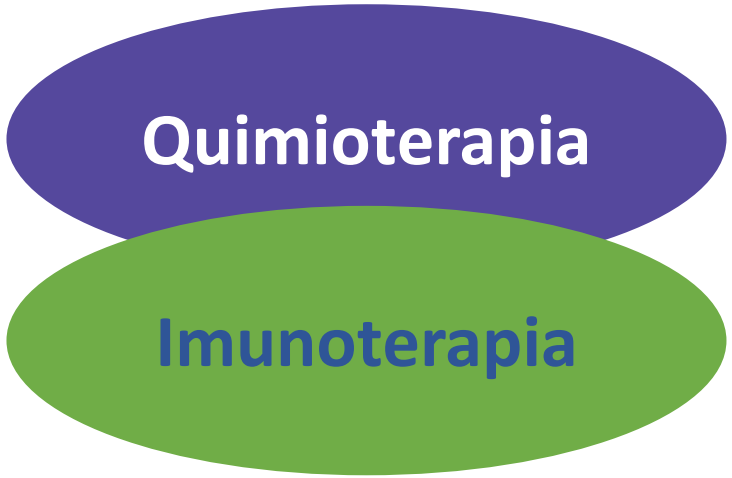
Algoritmo 2019

CPCNP Avançado, Histologia Não Escamosa

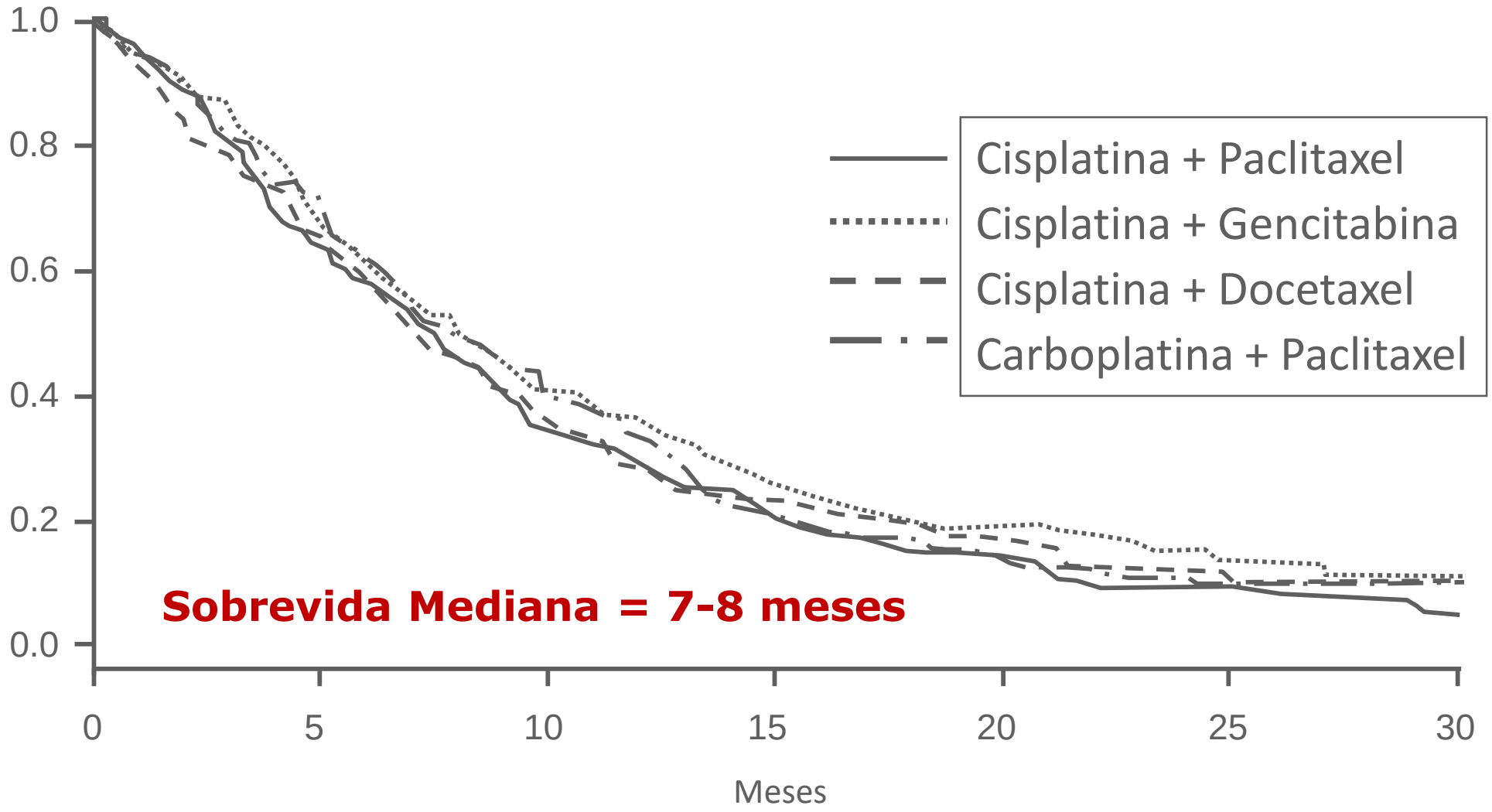


Algoritmo 2019

CPCNP Avançado, Histologia Escamosa

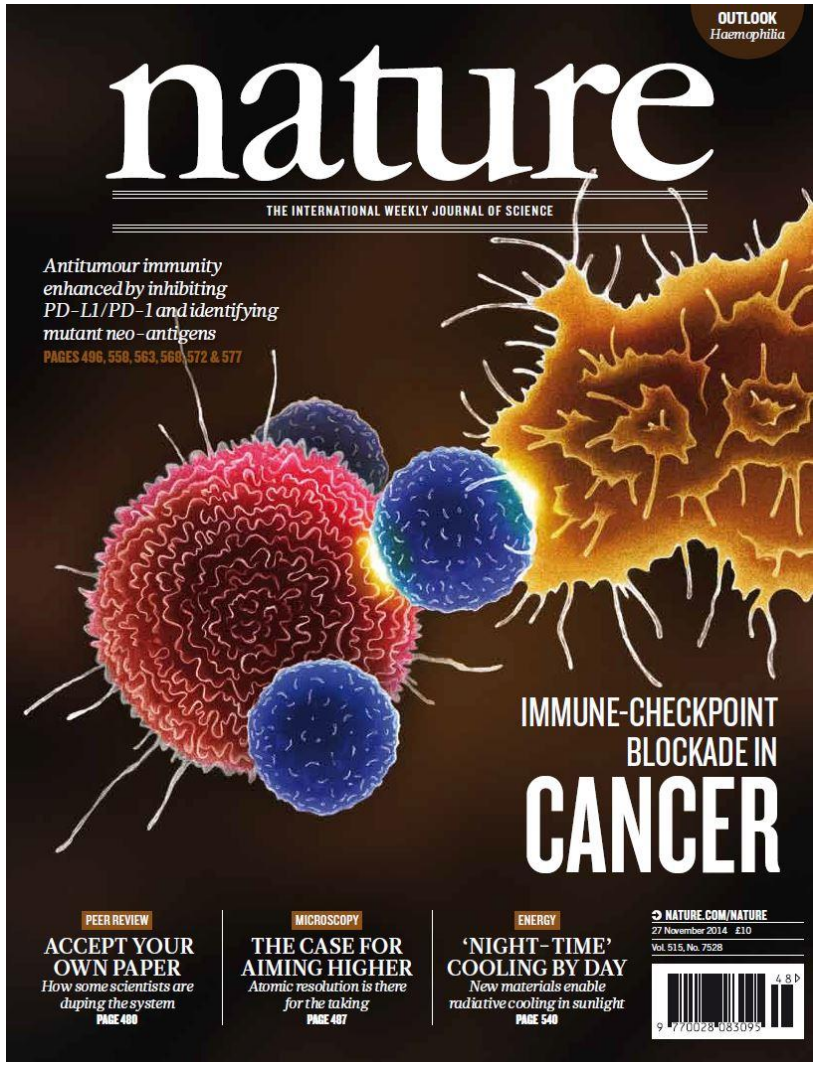


2000': CA Pulmão = Dupla Platina



Schiller JH, et al. N Engl J Med 2002; 346:92.

2012: Imunoterapia – Uma Nova Era

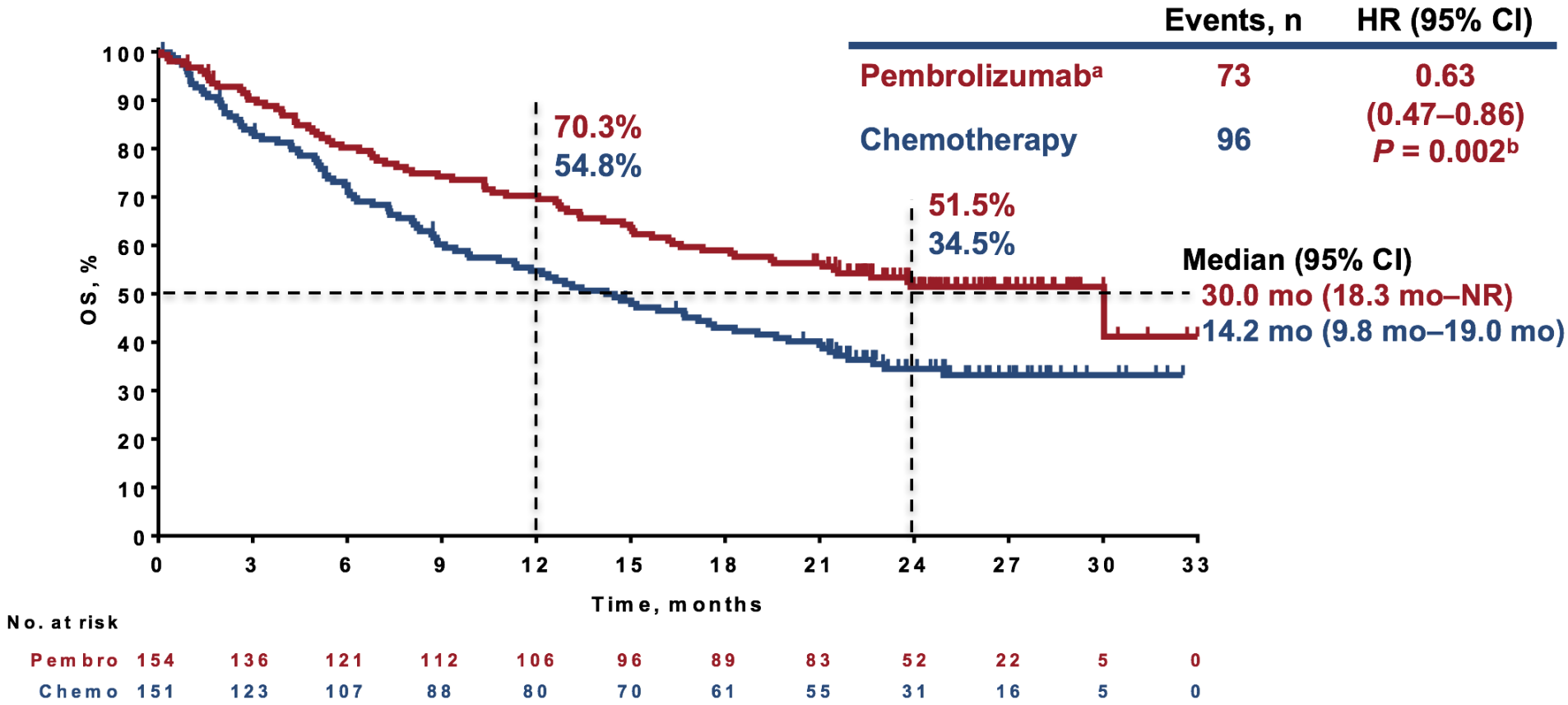




2016: Imunoterapia é o novo padrão 1L

Escamoso e Não Escamoso, EGFR/ALK negativos, PDL-1 ≥50%

KEYNOTE-024



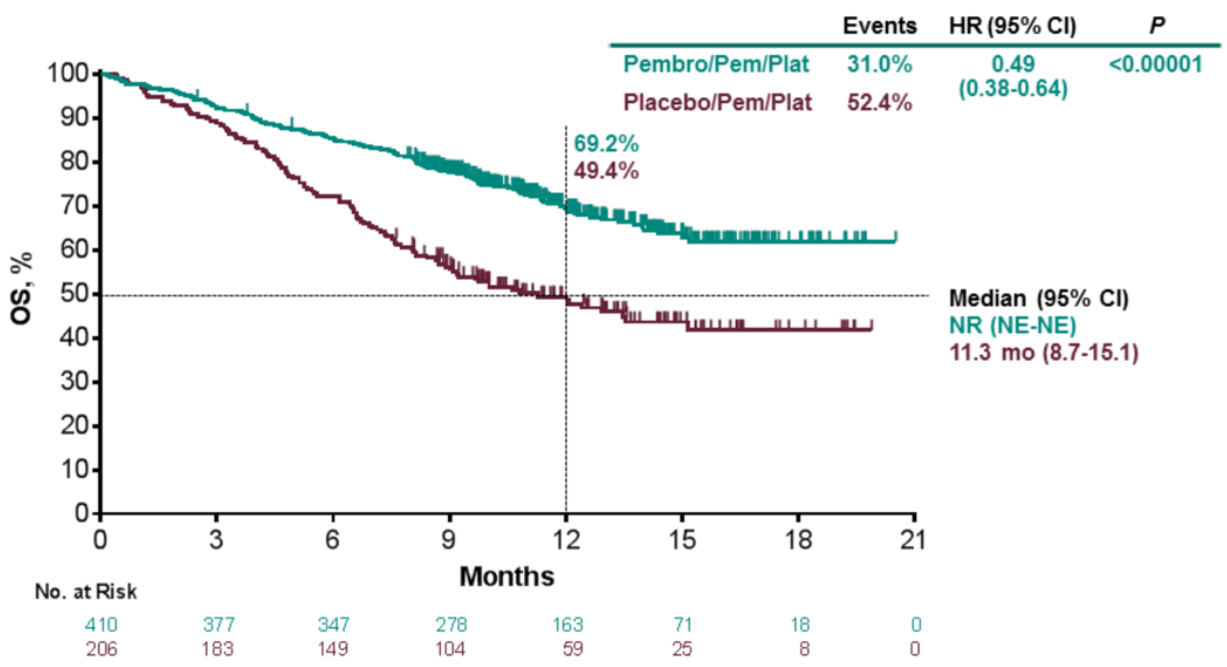
Reck M, et al. N Engl J Med 2016; 375:1823-1833.
Reck M, et al. J Clin Oncol 2019; 37:537-546.

2018: Quimio-Imunoterapia é o novo padrão 1L

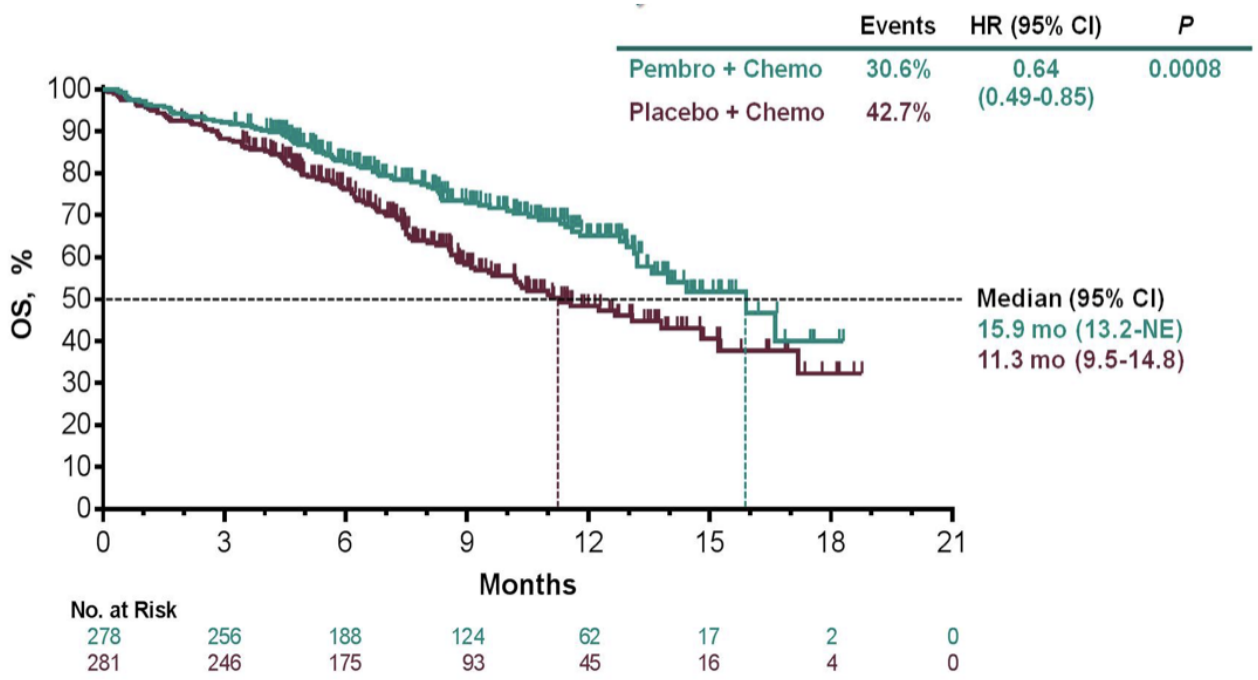
A Beneficência Portuguesa de São Paulo

Qualquer PDL-1

Adenocarcinoma EGFR/ALK negativos

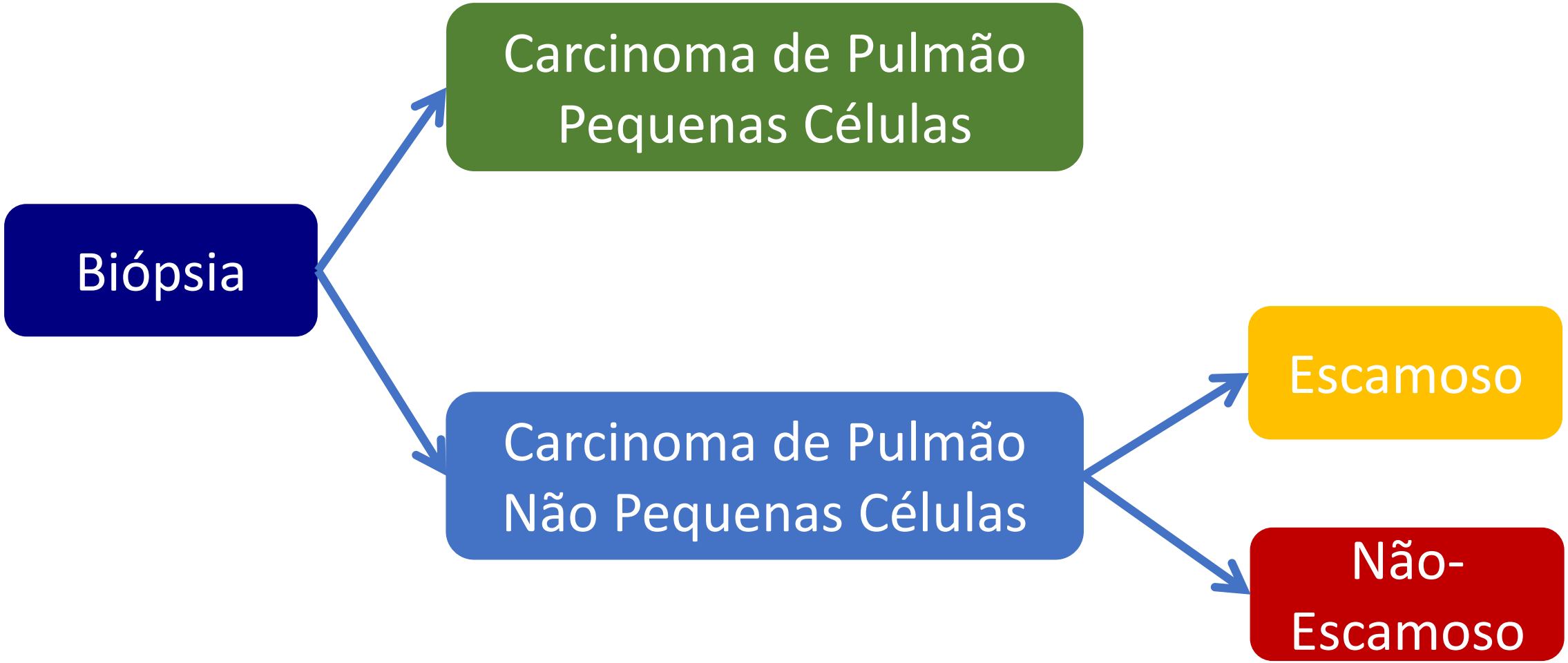


Escamoso

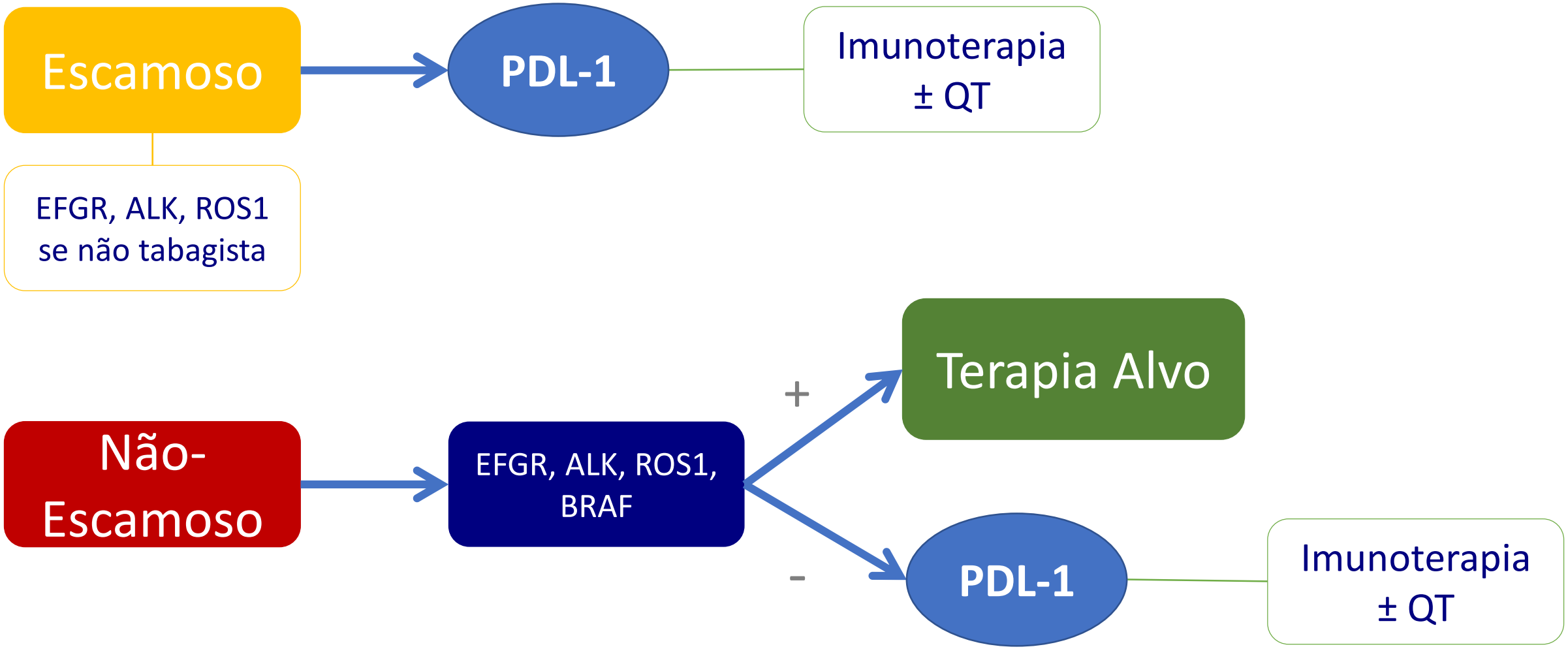


Gandhi L, et al. N Engl J Med 2018; 378:2078-92.
Paz-Ares L, et al. N Engl J Med 2018; 379:2040-51.

Algoritmo 2019



Algoritmo 2019



2L/3L: Quimioterapia Após Platina

Estudo	n	Braços	Tx Resposta	SLP mediana	SG mediana
TAX 317	204	Docetaxel/Suporte Clínico	5,8%/ 0%	10,6/6,7 sem (p=0,001)	7,0/4,6 meses (p=0,003)
JMEI	571	Pemetrexede/Docetaxel	9,1%/8,8%	2,9/2,9 meses (NS)	8,3/7,9 meses (NS)
BR.21	731	Erlotinibe/Placebo	8,9%/<1%	2,2/1,8 meses (p<0,001)	6,7/4,7 meses (p<0,001)

J Clin Oncol 18:2095, 2000; J Clin Oncol 22:1589, 2004; N Engl J Med 353:123, 2005; Reck M, et al. Lancet Oncol 2014; 15:143; Garon E, et al. Lancet Oncol 2014; 384:665; N Engl J Med 373:123, 2015; N Engl J Med 373:1627, 2015; Lancet Oncol 387:1540, 2016; Lancet Oncol 389:255, 2017.

2L/3L: Quimioterapia Após Platina

Estudo	n	Braços	Tx Resposta	SLP mediana	SG mediana
TAX 317	204	Docetaxel/Suporte Clínico	5,8%/ 0%	10,6/6,7 sem (p=0,001)	7,0/4,6 meses (p=0,003)
JMEI	571	Pemetrexede/Docetaxel	9,1%/8,8%	2,9/2,9 meses (NS)	8,3/7,9 meses (NS)
BR.21	731	Erlotinibe/Placebo	8,9%/<1%	2,2/1,8 meses (p<0,001)	6,7/4,7 meses (p<0,001)
LUME-Lung 1	658	Docetaxel ± Nintendanibe	4,7%/3,6%	4,2/2,8 meses (p=0,0485)	12,6/10,3 meses (p=0,0359)
REVEL	1253	Docetaxel ± Ramucirumabe	22,9%/13,6%	4,5/3,0 meses (p<0,0001)	10,5/9,1 meses (p=0,0023)

J Clin Oncol 18:2095, 2000; J Clin Oncol 22:1589, 2004; N Engl J Med 353:123, 2005; Reck M, et al. Lancet Oncol 2014; 15:143; Garon E, et al. Lancet Oncol 2014; 384:665; N Engl J Med 373:123, 2015; N Engl J Med 373:1627, 2015; Lancet Oncol 387:1540, 2016; Lancet Oncol 389:255, 2017.

2L/3L: Quimioterapia Após Platina

Estudo	n	Braços	Tx Resposta	SLP mediana	SG mediana
TAX 317	204	Docetaxel/Suporte Clínico	5,8%/ 0%	10,6/6,7 sem (p=0,001)	7,0/4,6 meses (p=0,003)
JMEI	571	Pemetrexede/Docetaxel	9,1%/8,8%	2,9/2,9 meses (NS)	8,3/7,9 meses (NS)
BR.21	731	Erlotinibe/Placebo	8,9%/<1%	2,2/1,8 meses (p<0,001)	6,7/4,7 meses (p<0,001)
LUME-Lung 1	658	Docetaxel ± Nintendanibe	4,7%/3,6%	4,2/2,8 meses (p=0,0485)	12,6/10,3 meses (p=0,0359)
REVEL	1253	Docetaxel ± Ramucirumabe	22,9%/13,6%	4,5/3,0 meses (p<0,0001)	10,5/9,1 meses (p=0,0023)
CM-017	272	Nivolumabe/Docetaxel	20%/9%	3,5/2,8 meses (p<0,001)	9,2/6,0 meses (p<0,001)
CM-057	582	Nivolumabe/Docetaxel	19%/12%	2,3/4,2 meses	12,2/9,4 meses (p=0,002)
KN-010	1034	Pembrolizumabe/Docetaxel	18%/9%	3,9-4,0/4,0 meses	10,4-12,7/8,5 meses
OAK	1225	Atezolizumabe/Docetaxel	14%/13%	2,8/4,1 meses	13,8/9,6 meses (p=0,0003)

J Clin Oncol 18:2095, 2000; J Clin Oncol 22:1589, 2004; N Engl J Med 353:123, 2005; Reck M, et al. Lancet Oncol 2014; 15:143; Garon E, et al. Lancet Oncol 2014; 384:665; N Engl J Med 373:123, 2015; N Engl J Med 373:1627, 2015; Lancet Oncol 387:1540, 2016; Lancet Oncol 389:255, 2017.

Mensagens Finais

- ✓ Apesar do diagnóstico tardio, da alta incidência, alta mortalidade e alta letalidade, as novas tecnologias e novas drogas, nos últimos anos, têm mudado a história natural do câncer de pulmão;
- ✓ É fundamental o diagnóstico adequado e estadiamento preciso;
- ✓ Cessação do tabagismo é essencial em qualquer fase da doença;
- ✓ Integração precoce de cuidados paliativos muda a história natural da doença avançada;
- ✓ Integração multidisciplinar é mandatória para a escolha do melhor tratamento para o paciente.


ÔNIBUS

Slides de Backup

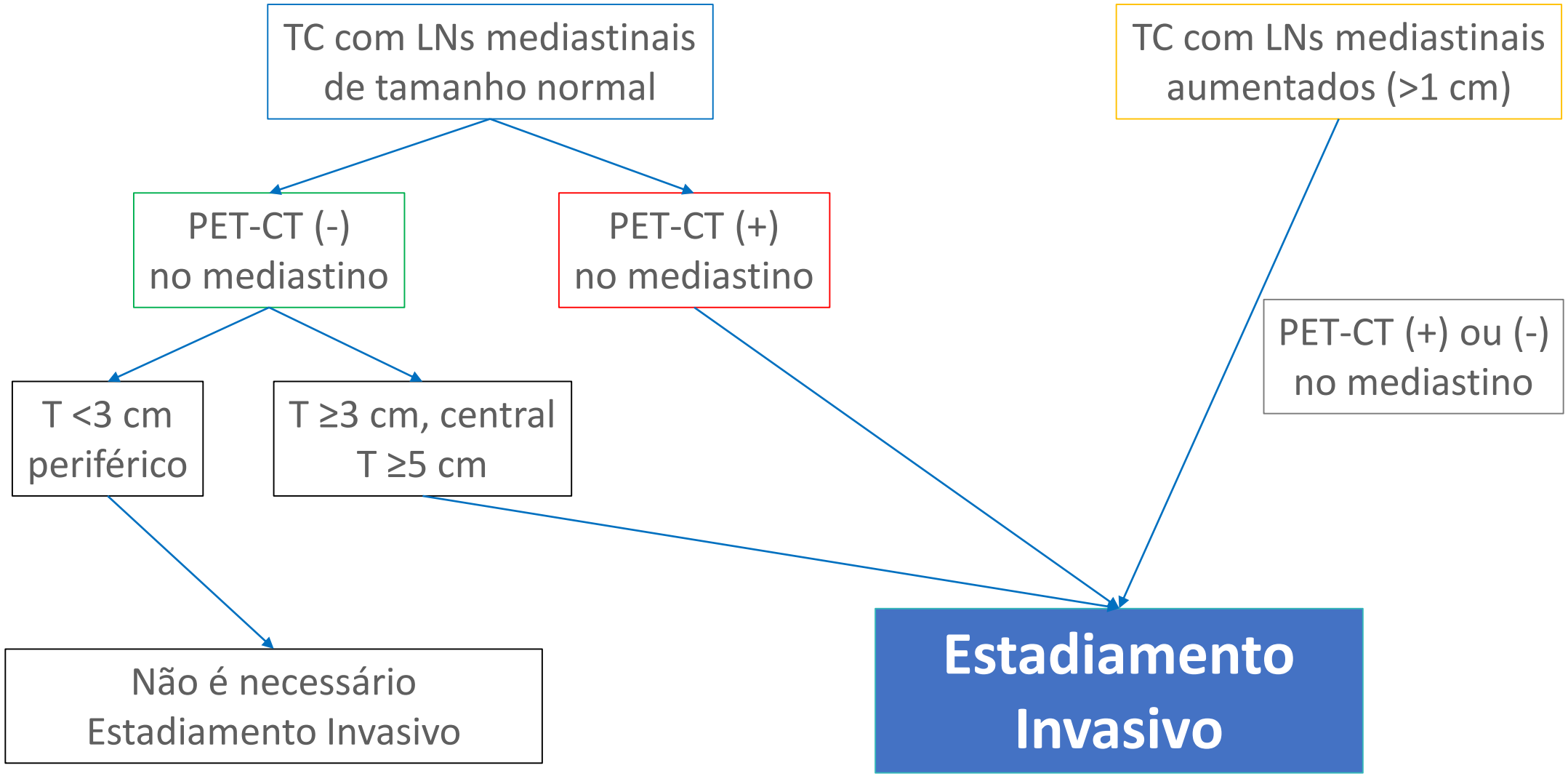
Limitações do PET-CT

Taxa de N2/N3 Oculto em cN0

	pN2	VPN (PET-CT)
T1N0 periférico	2,9%	95%
Tumor >3,0 cm	10,4 a 14,2%	85%
Tumor Central	21,6%	78%
cN1	24%	76%

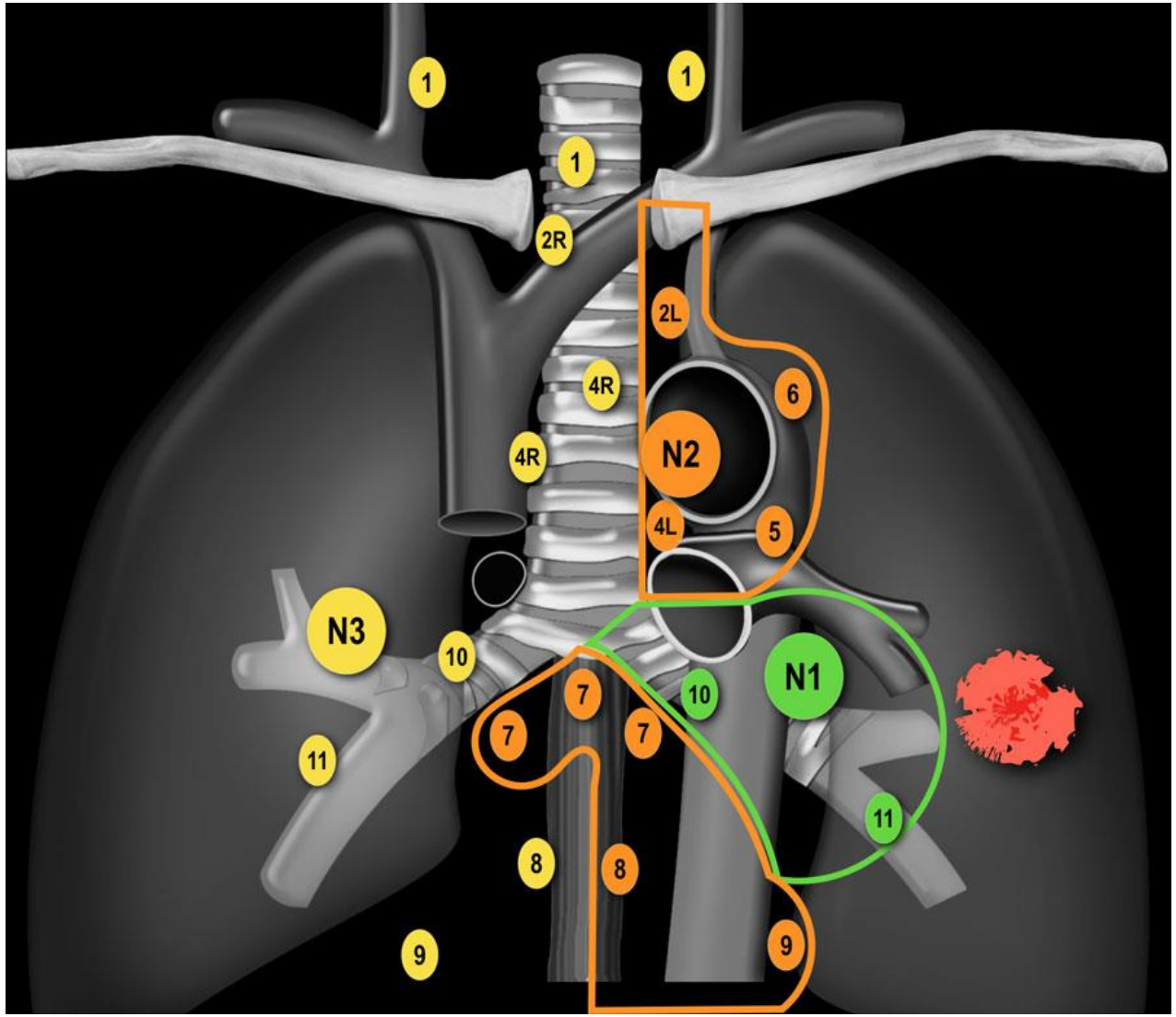
Lee PC, et al. Ann Thorac Surg 2007;84:177–81. Wang J, et al. Clin Lung Cancer 2012;13:81–9. Uy et al. Diff Decision in Lung Cancer, In Ferguson 2007.
Gomez-Caro A, et al. Eur J Cardiothorac Surg 2012;42:93–100. Dooms C, et al. Chest 2015;147:209-215.

Estadiamento Mediastinal



Adaptado de: Ramnath et al. CHEST 143(5)(Suppl):e314S–e340S, 2013.

Estadiamento Mediastinal



Estadiamento AJCC 8ª Edição

STAGE	T	N	M
Occult carcinoma	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T2a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0

Cirurgia
QT adjuvante
***Radioterapia**

STAGE	T	N	M
IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	Any T	Any N	M1a
			M1b
IVB	Any T	Any N	M1c

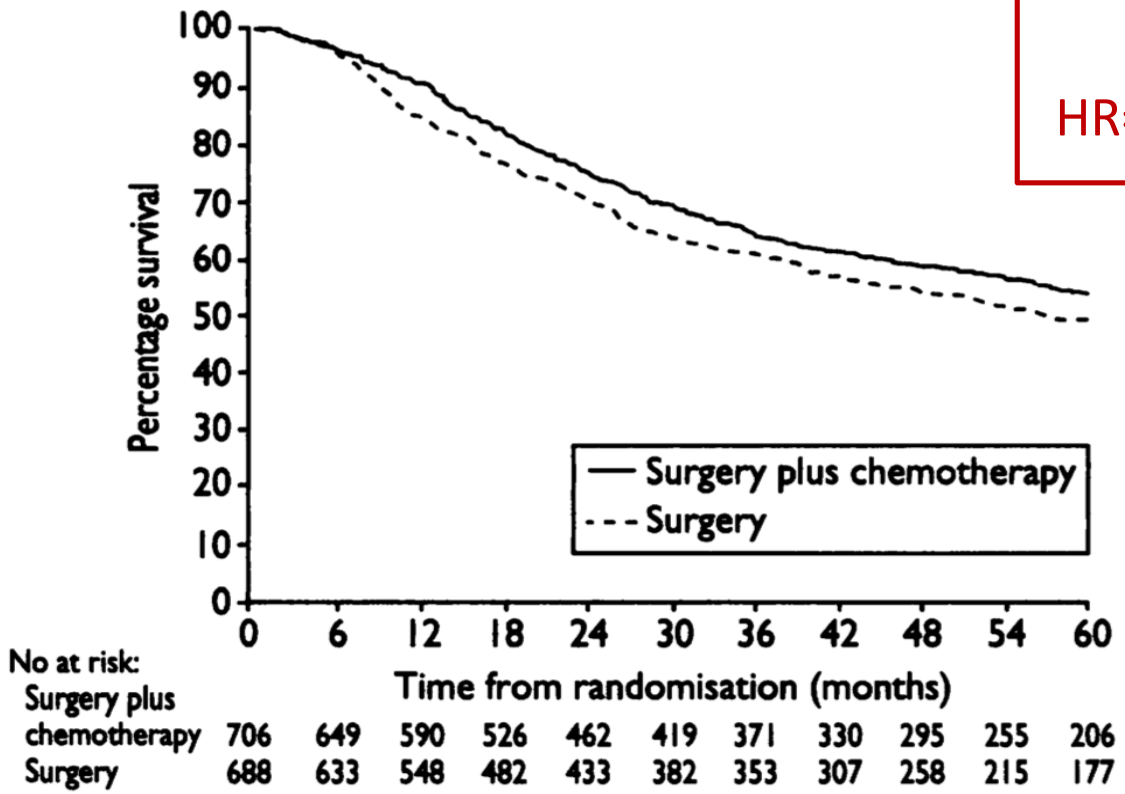
Cirurgia, QT e RT
Quimiorradioterapia
Tratamento Paliativo

Quimiorradioterapia
Tratamento Paliativo

Tratamento Paliativo

Adjuvância: QT à base de Cisplatina

1995: Metanálise



SG absoluto +5%
HR=0,87 (95% CI 0,74-1,02)

NSCLC Collaborative Group. BMJ 1995; 311:899-909.

Adjuvância: QT à base de Cisplatina

1995: Metanálise

Drogas	HR	p	SG em 5 anos
Alquilantes	1,15 (1,04-1,27)	0,005	- 5%
Outras Drogas	0,89 (0,72-1,11)	0,3	4%
Cisplatina	0,87 (0,74-1,02)	0,08	5%

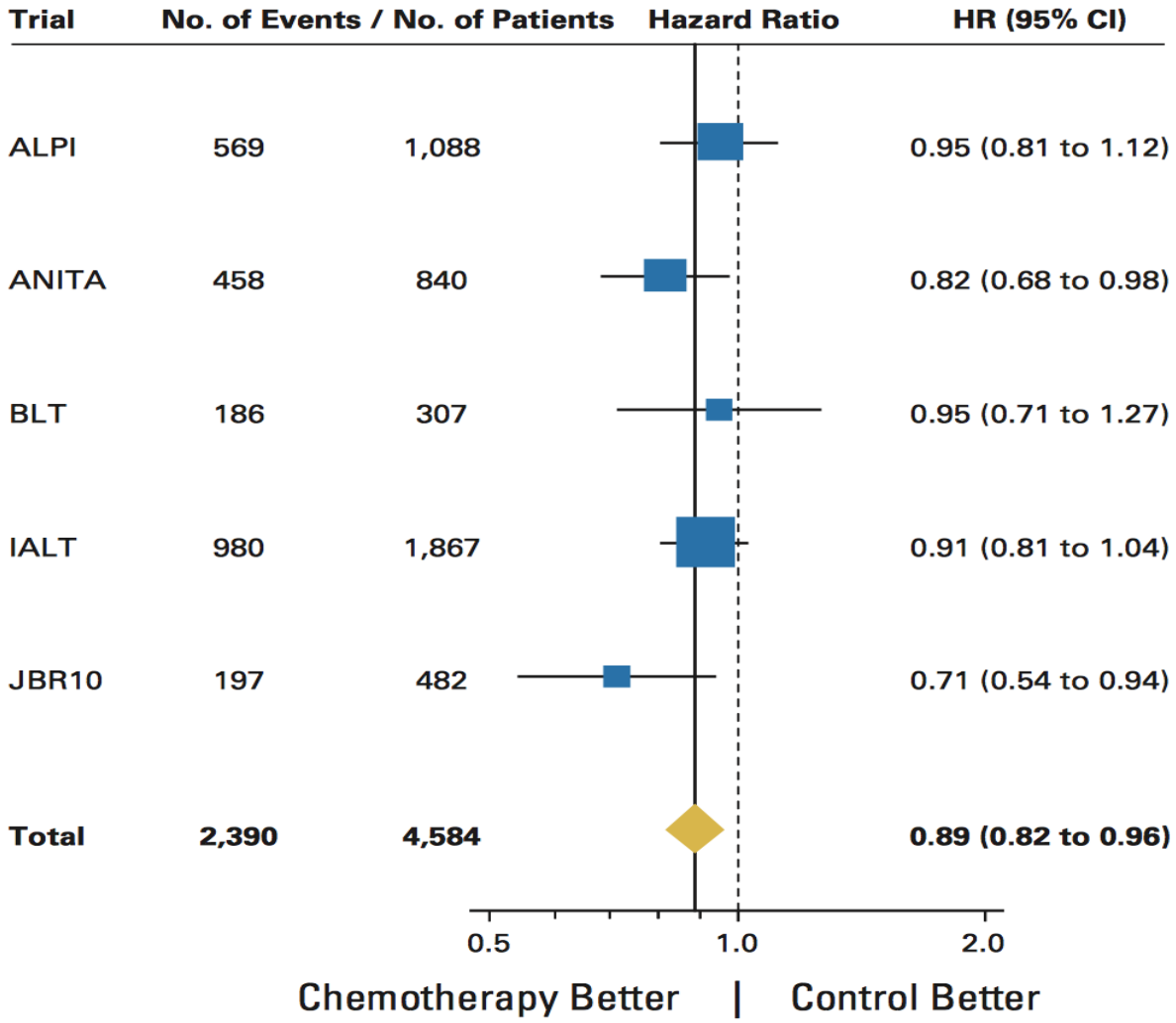
NSCLC Collaborative Group. BMJ 1995; 311:899-909.

LACE: Metanálise

5 estudos randomizados, n=4584

Benefício absoluto SG (5 anos): 5,3% ± 1,6%

Mortes relacionadas a toxicidade QT: 0,8 a 2%



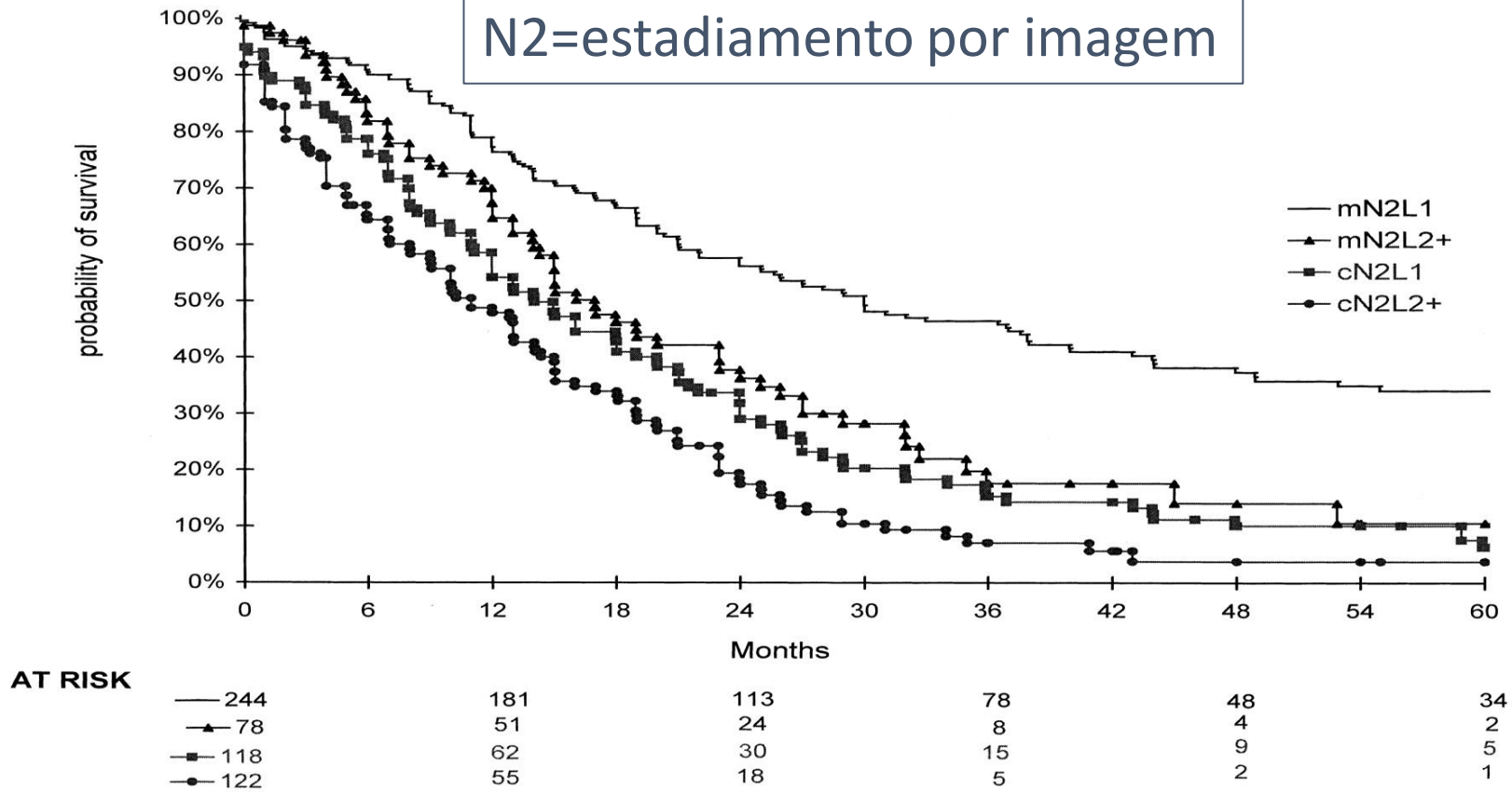
Quem precisa de RT pós-operatória (PORT)?

- Discussão multidisciplinar
- Pacientes com N2 ou margem positiva podem se beneficiar da RT adjuvante com potencial aumento da SG às custas de melhor controle local.
- Pacientes com N0 ou N1 não devem receber RT adjuvante → potencial efeito deletério.

PORT Meta-analysis Trialists Group. Cochrane Database Syst Rev 2005; 18:2.
Billet C, et al. Radioth Oncol 2014; 110:3. Shamp S, et al. ASCO 2018.

N2 – Doença Heterogênea

N2=achado pós-operatório
N2=achado intra-operatório
N2=estadiamento invasivo
N2=estadiamento por imagem



PORT é deletéria para N0-N1

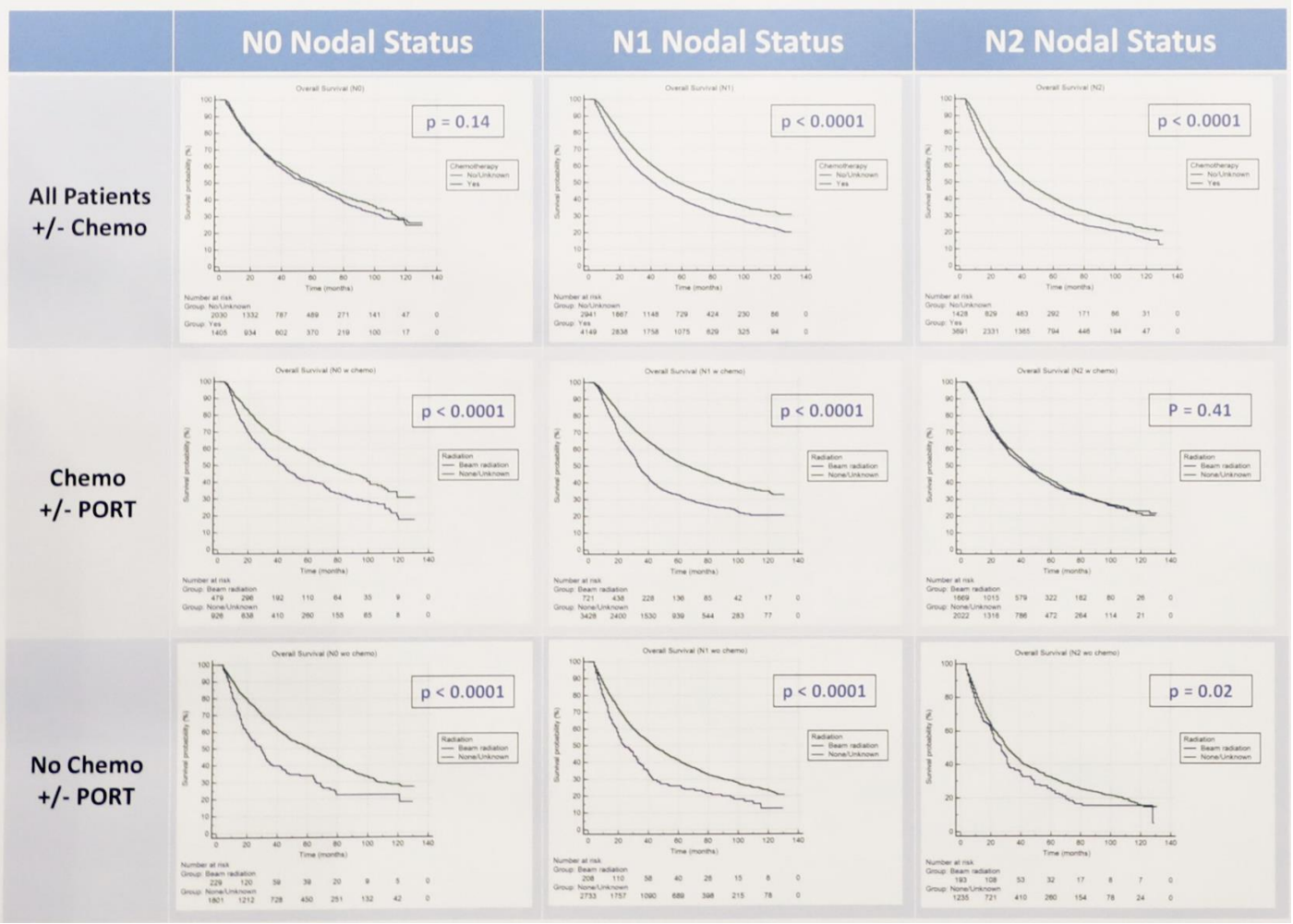
- Metanálise; n=2232 pacientes
- Efeito deletério com decréscimo de SG de 6% em 2 anos
- Análise de subgrupo:
  - N0 e N1: RT é detrimental
  - N2: sem evidência de efeito adverso.

PORT Meta-analysis Trialists Group. Cochrane Database Syst Rev 2005; 18:2.

N2 pode se beneficiar de PORT

- Metanálise; n=2387 pacientes
- Estadio IIIA operados
- RT ”moderna”
- Melhora de SG às custas de melhor controle local

N2 pode se beneficiar de PORT???



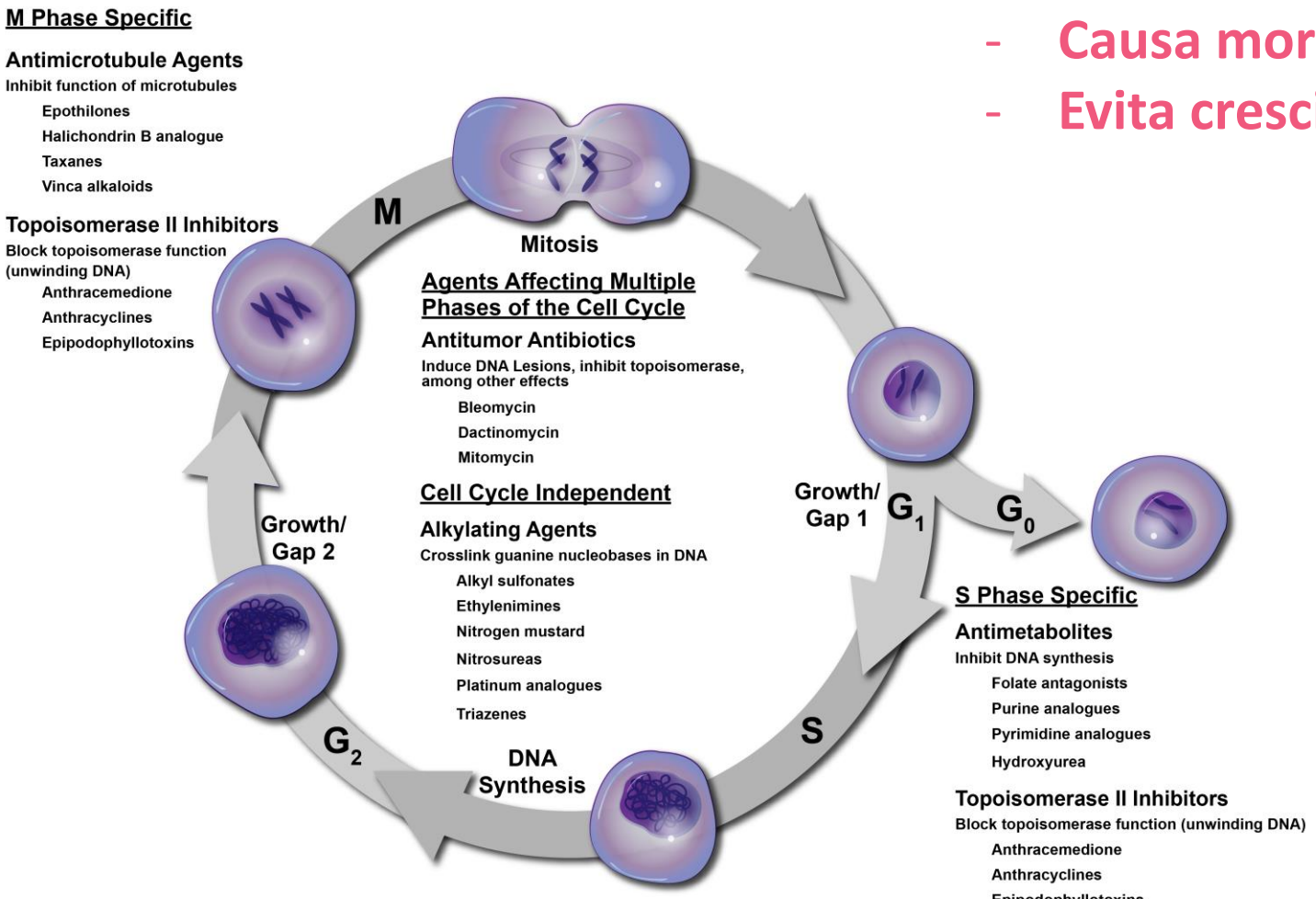
PORT:

- Worse OS for N0/N1 w or w/o chemo
- Worse OS for N2 w/o chemo
- No detriment in OS for N2 with chemo

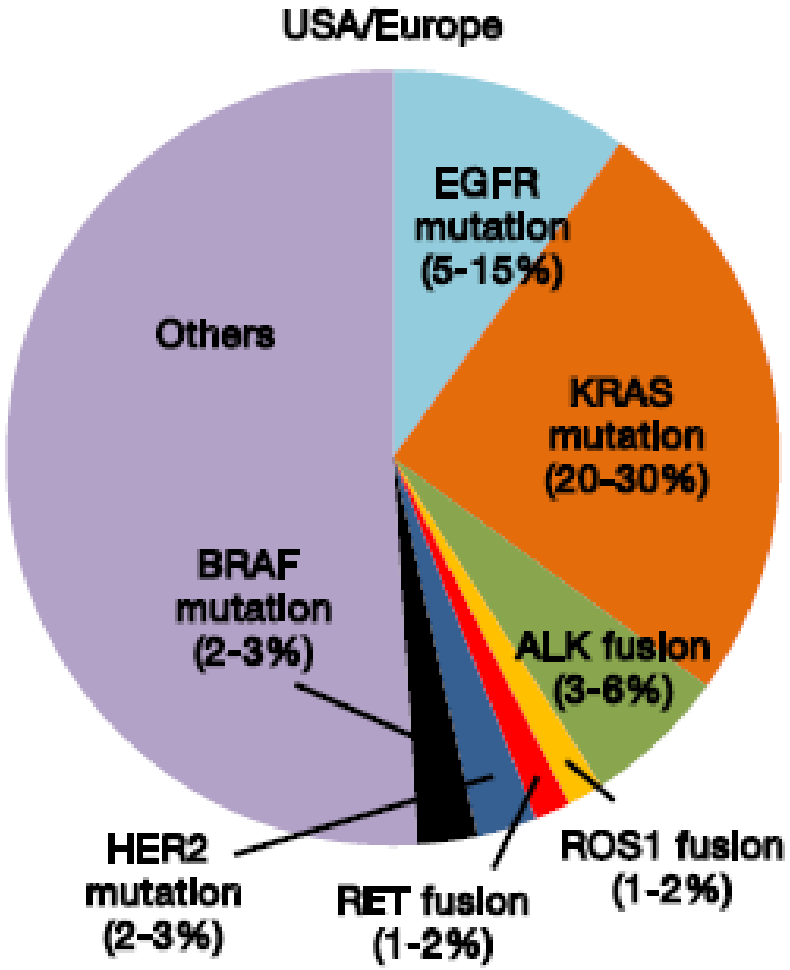
Shamp S, et al. ASCO 2018.

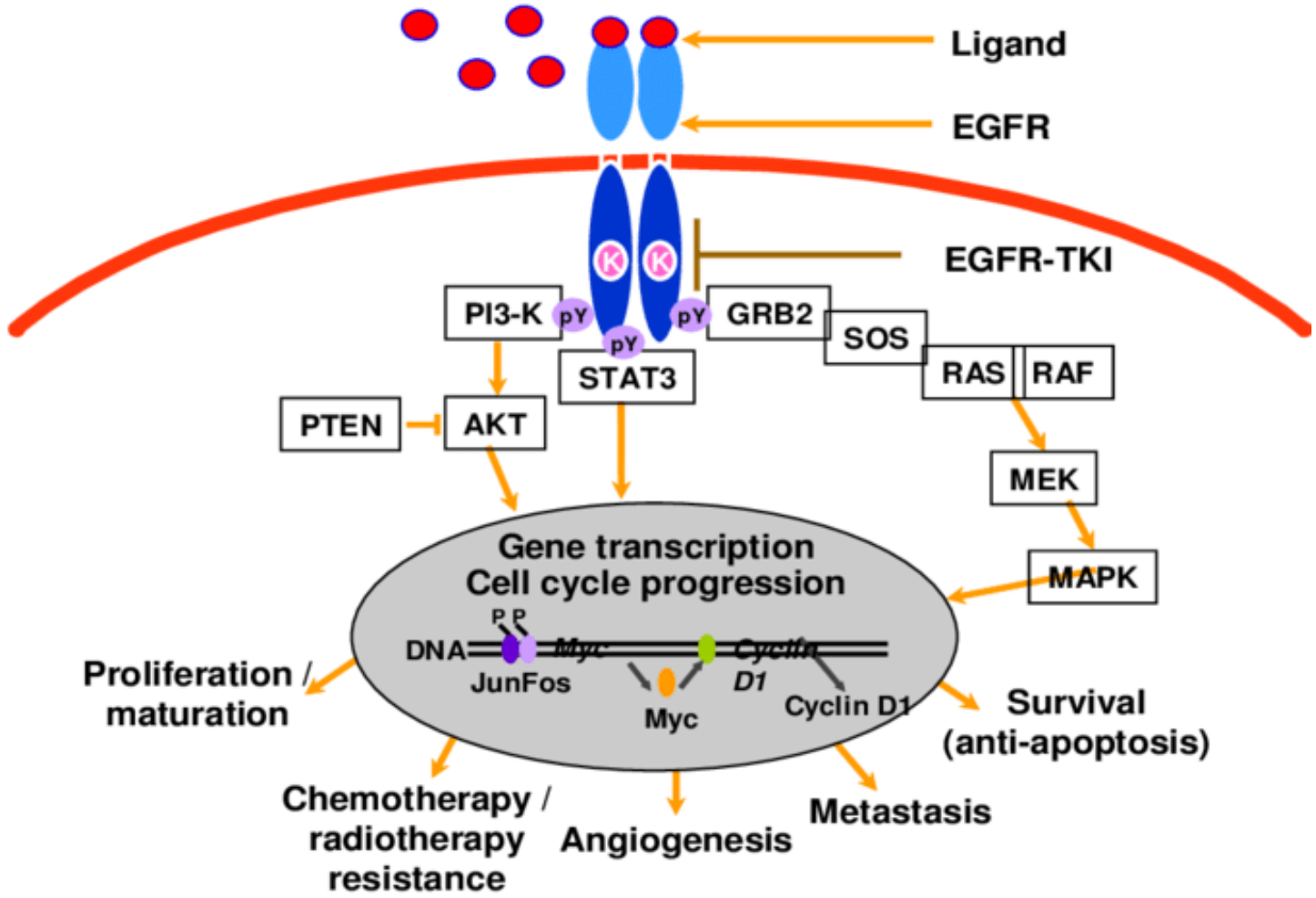
Quimioterapia Citotóxica

- Causa morte celular
- Evita crescimento/divisão celular



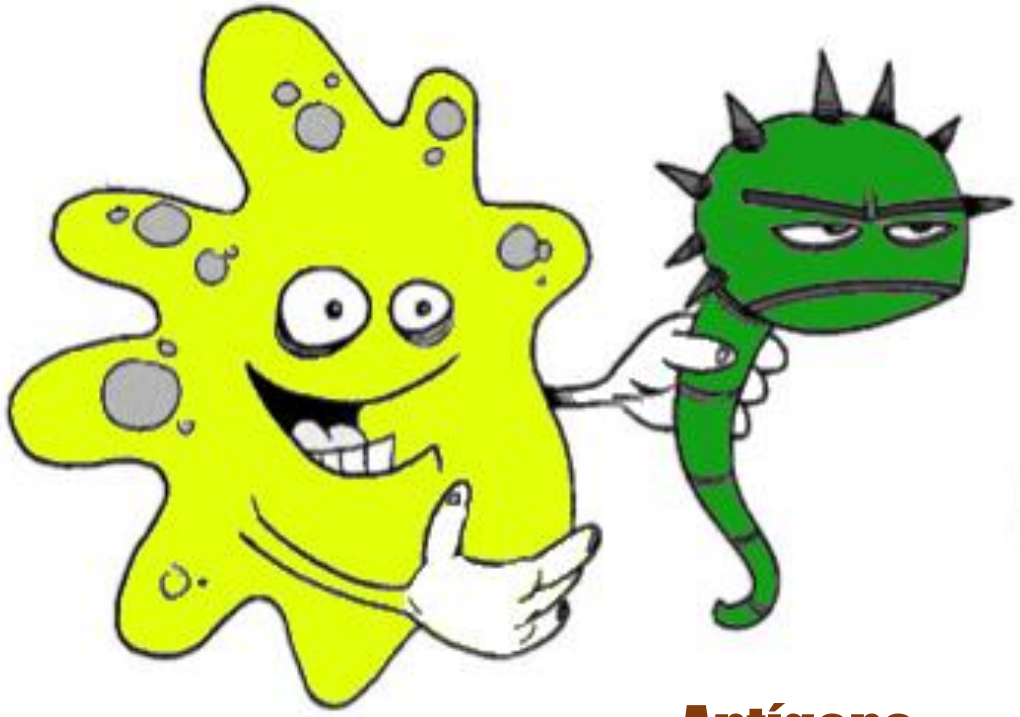
Terapia Alvo





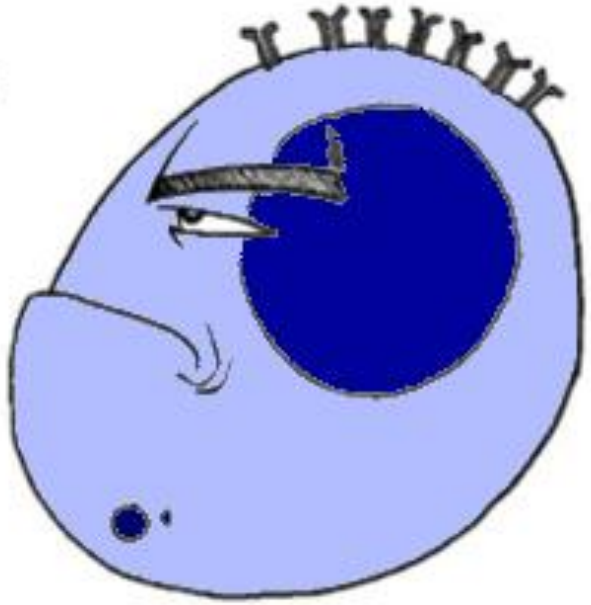
Kohno T, et al. Transl Lung Cancer Res 2015; 4:156-164.

Imunoterapia



Célula Apresentadora de Antígeno

Antígeno

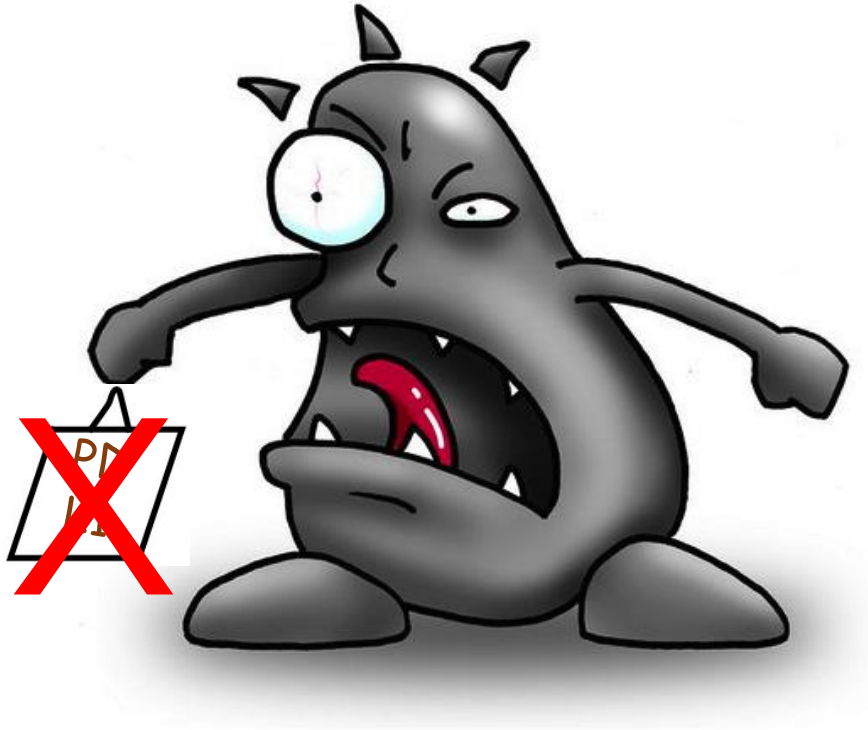


Linfócito T

Imunoterapia



Linfócito T



Tumor

Algoritmo 2019

Não Escamoso
Sem mutação "driver"

Platina + Pemetrexede + Pembrolizumabe

Docetaxel ± Nintedanibe ou ± Ramucirumabe

Pembrolizumabe

Platina + Pemetrexede Carbo/Paclitaxel/Beva

Docetaxel ± Nintedanibe ou ± Ramucirumabe

Platina + Pemetrexede Carbo/Paclitaxel/Beva

Pembrolizumabe* Nivolumabe Atezolizumabe

Docetaxel ± Nintedanibe ou ± Ramucirumabe

*PDL-1 ≥1%

Algoritmo 2019

Não Escamoso
COM mutação "driver"

Terapia Alvo

Platina + Pemetrexede
Carbo/Paclitaxel/Beva

Docetaxel
± Nintedanibe
ou ± Ramucirumabe

Pembrolizumabe*
Nivolumabe
Atezolizumabe

***PDL-1 ≥1%**

Algoritmo 2019

Histologia Escamosa

- Platina + Paclitaxel + Pembrolizumabe
- Docetaxel ± Ramucirumabe
- Afatinibe

*PDL-1 ≥1%

Pembrolizumabe

- Platina + Taxano
  Platina + Gencitabina
- Docetaxel ± Ramucirumabe
- Afatinibe

Platina + Taxano
Platina + Gencitabina

- Pembrolizumabe*
  Nivolumabe
  Atezolizumabe
- Docetaxel ± Ramucirumabe
- Afatinibe

A Beneficência
Portuguesa
de São Paulo

Parceria:

AstraZeneca