

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

Nathalia Neuber Haidar

**O USO DE INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE NO TRATAMENTO DE
PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS COM
MUTAÇÃO ALK**

São Paulo

2019

Nathalia Neuber Haidar

**O USO DE INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE NO TRATAMENTO DE
PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS COM
MUTAÇÃO ALK**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de Biomedicina do
Centro Universitário São Camilo, orientado
pela Profa. Dra. Danila Torres Leite, como
requisito parcial para obtenção do título de
Biomédica.

São Paulo

2019

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani

Haidar, Nathalia Neuber

O uso de inibidores de tirosina quinase no tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células com mutação ALK / Nathalia Neuber Haidar. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2019.

64 p.

Orientação de Danila Torres Leite.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2019.

1. Adenocarcinoma 2. Crizotinibe 3. Neoplasias pulmonares 4. Quinase do linfoma anaplásico 5. Sistemas de saúde I. Leite, Danila Torres II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.994

Nathalia Neuber Haidar

**O USO DE INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE NO TRATAMENTO DE
PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS COM
MUTAÇÃO ALK**

São Paulo, 18 de novembro de 2019

Professor Orientador – Prof^a Dr^a Danila Torres Leite

Professor Examinador – Prof. Me Ronaldo Luis da Silva

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, por me proporcionar a oportunidade de em frente as dificuldades conseguir iniciar e finalizar a graduação, ter forças para superar as “pedras no caminho” e chegar até aqui.

Aos meus pais, minha irmã e familiares, por me ensinarem desde pequena a lutar pelos meus sonhos e nunca aceitar que algo é impossível, apenas que algumas coisas levam mais tempo e exigem maiores esforços do que outras.

A minha tia Angela, que esteve comigo desde a minha inscrição na faculdade até hoje, me apoiando e tornando este sonho realidade.

Aos meus amigos, Marina, Bruna, Rodrigo, Nicole e Kathelin que sempre me colocaram para cima e me ajudaram a visualizar que as dificuldades sempre poderiam ser superadas, em especial a minha amiga Marina que me mostrou o incrível mundo da biomedicina e me apoiou em todas as etapas.

Aos meus gestores e colegas de trabalho e de estágio, que me incentivaram e entenderam os momentos desta graduação, que não foi fácil. Em especial a minha gestora Ilana que me inspirou na escolha do tema e fez com que este último ano de dupla jornada fosse possível.

A minha orientadora, Danila, por todo apoio no trabalho de conclusão de curso e em outros trabalhos durante a faculdade.

A todos os professores e contribuidores do Curso de Biomedicina e da Faculdade São Camilo que participaram da minha formação.

E, a todos que direta ou indiretamente contribuíram para que fosse possível a realização do presente trabalho.

Deixo aqui a minha gratidão e orgulho em finalizar mais esta etapa em minha vida.

“Devemos gerar coragem igual ao tamanho das dificuldades que enfrentamos”

(Dalai Lama)

Haidar, Nathalia. **O USO DE INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS COM MUTAÇÃO ALK.** 2019. 65f. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Biomedicina) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2019.

RESUMO

O câncer de pulmão é um dos mais frequentes no Brasil e no mundo, possui grande impacto na saúde pública no âmbito mundial e nacional, sendo a principal causa de morte relacionada ao câncer. Com o surgimento de novas drogas direcionadas para alterações moleculares específicas, como para o rearranjo do gene ALK (Quinase do Linfoma Anaplásico), drogas essas que são pequenas moléculas que inibem a atividade tirosina quinase da proteína de fusão EML4-ALK, tem-se conseguido um significativo ganho no tempo sobrevida livre de progressão da doença e importante impacto na qualidade de vida dos pacientes portadores de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) que contenham tal alteração. O objetivo deste trabalho é abordar os tipos de câncer de pulmão mais prevalentes, focar no uso de inibidores de tirosina quinase, aprovados no Brasil, para o subtipo específico CPNPC com translocação do ALK, apresentar os dados clínicos, o histórico e perspectivas futuras do tratamento de pacientes portadores desta doença com uso desta classe terapêutica. Para isso foi realizada uma revisão bibliográfica em artigos científicos e livros de diversas bases de dados. Após o levantamento dos dados observou-se que o primeiro inibidor de tirosina quinase ALK desenvolvido e aprovado no Brasil denominado de primeira geração, crizotinibe, proporcionou maior sobrevida livre de progressão (SLP) em comparação ao tratamento com quimioterapia (QT) padrão, possuindo mediana de 10,9 meses *versus* 7,0 meses SLP da QT no Estudo 1014 que avaliou o tratamento em primeira linha e mediana de 7,7 meses *versus* 3,0 meses da QT no Estudo 1007 de segunda linha de tratamento, além de proporcionar melhor qualidade de vida, relacionada a diminuição dos eventos adversos. Porém, apesar deste ganho considerável, os pacientes em tratamento com crizotinibe tendem a apresentar resistência ao tratamento e progressão da doença, com oligoprogressão, após 8-12 meses. Com isso, outros inibidores de tirosina quinase ALK foram desenvolvidos, como é o caso do alectinibe, considerado de segunda geração por ser uma molécula que inibe um espectro mais amplo de mutações relacionadas ao ALK e ter ação no Sistema Nervoso Central (SNC), apresentando 34,8 meses de mediana de SLP *versus* 10,9 meses de crizotinibe no estudo ALEX, e relatar possuir menor incidência cumulativa da progressão da doença no SNC em 12 meses de estudo em comparação com o inibidor de primeira geração. Porém, o desenvolvimento dessas tecnologias para o tratamento destes pacientes persiste e novos inibidores de segunda e posteriores gerações estão em desenvolvimento, sendo que alguns já possuem aprovação no FDA e no EMA com dados significativos. Contudo, apesar do benefício notável e resultados antes inesperados do início de um novo paradigma para o tratamento de CPNPC ALK positivo, em perspectivas futuras de que se torne uma doença crônica, estudos de análise do sistema de saúde brasileiro mostram que o acesso à estas drogas é limitado e nem todos os pacientes podem se beneficiar, e

outros autores indicam ainda a necessidade do consenso para segmentação do aplicação dessas drogas na prática clínica para este grupo seletivo de pacientes.

Palavras chave: Neoplasias Pulmonares, Quinase do Linfoma Anaplásico, Adenocarcinoma. Crizotinibe. Sistemas de Saúde.

Haidar, Nathalia. **THE USE OF TYROSINE KINASE INHIBITORS IN THE TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WITH ALK MUTATION**. 2019. 65f. Final paper (University graduate in Biomedicine) - São Camilo University Center, São Paulo, 2019.

ABSTRACT

Lung cancer is one of the most common in Brazil and worldwide, has a great impact on public health worldwide and nationally, being the leading cause of cancer-related death. With the emergence of new drugs targeting specific molecular changes, such as the rearrangement of the ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) gene, which are small molecules that inhibit the tyrosine kinase activity of the EML4-ALK fusion protein a significant gain in disease progression-free survival time and significant impact on the quality of life of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) containing such change. The aim of this paper is to address the most prevalent lung cancer types, to focus on the use of Brazilian approved tyrosine kinase inhibitors for the specific subtype CPNPC with ALK translocation, to present clinical data, history and future treatment perspectives. of patients with this disease using this therapeutic class. For this, a bibliographic review was performed in scientific articles and books from various databases. After data collection, it was observed that the first-generation ALK tyrosine kinase inhibitor developed and approved in Brazil, crizotinib, provided longer progression-free survival (PFS) compared to standard chemotherapy treatment, with a median 10.9 months versus 7.0 months chemotherapy PFS in Study 1014 which evaluated median first-line treatment of 7.7 months versus 3.0 months chemotherapy in second-line study 1007, and better quality of life, related to the reduction of adverse events. However, despite this considerable gain, patients on crizotinib treatment tend to have treatment resistance and disease progression with oligoprogression after 8-12 months. Thus, other ALK tyrosine kinase inhibitors were developed, such as alectinib, considered second generation because it is a molecule that inhibits a broader spectrum of ALK-related mutations and has action in the Central Nervous System (CNS). 34.8 months of median PFS versus 10.9 months of crizotinib in the ALEX study, and report a lower cumulative incidence of CNS disease progression at 12 months compared with the first-generation inhibitor. However, the development of these technologies for the treatment of these patients persists and new second and later generation inhibitors are under development, some of which already have FDA and EMA approval with significant data. However, despite the remarkable benefit and previously unexpected results from the start of a new paradigm for the treatment of positive ALK NSCLC in future prospects of becoming a chronic disease, studies analyzing the Brazilian health system show that access to these drugs is limited and not all patients can benefit, and other authors also indicate the need for consensus to segment the use of these drugs in clinical practice for this select group of patients.

Keywords: Lung Neoplasms, Anaplastic Lymphoma Kinase, Adenocarcinoma. Crizotinib. Health Systems.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma.....	15
Figura 2: Carcinoma de Pequenas Células.....	17
Figura 3: Classificação histológica do câncer de pulmão.....	18
Figura 4: Aspectos morfológicos do CPNPC dos tipos carcinoma de células escamosas, carcinoma de células grandes e adenocarcinoma.....	19
Figura 5: Gene e proteína ALK.....	27
Figura 6: Formação da proteína de fusão EML4-ALK.....	28
Figura 7: Representação do receptor de tirosina quinase ALK sem rearranjo (A) e com rearranjo (B).....	29
Figura 8: Métodos diagnósticos para detecção de rearranjo do gene ALK em adenocarcinomas de pulmão.....	33
Figura 9: Estrutura molecular: Crizotinibe e Alectinibe.....	34
Figura 10: Crizotinibe na bolsa de ligação ATP do linfoma anaplásico quinase (ALK).....	35
Figura 11: Mecanismo de ação do crizotinibe.....	35
Figura 12: Localização das mutações resistentes ao crizotinibe.....	39
Figura 13: Mecanismo de ação e aquisição de resistência de crizotinibe.....	40
Figura 14: Visão geral da população de estudo ALEX.....	43
Figura 15: Estrutura química dos antagonistas ALK: Brigatinibe, Ceritinibe, Lorlatinibe e Entrectinibe.....	47

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Classificação do TNM no estadiamento do CPNPC.....	21
Quadro 2: Seleção do tratamento de CPNPC de acordo com o estágio da doença .	31
Quadro 3: Análise da sensibilidade dos mutantes de ALK para os inibidores de tirosina quinase de primeira e segunda geração	41
Quadro 4: Análise da sensibilidade dos mutantes de ALK para os inibidores de tirosina quinase.....	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Porcentagem de fumantes com 18 anos de idade ou mais no Brasil..... 16

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Classificação genômica do CPNPC adenocarcinoma e incidência das mutações drivers	24
Gráfico 2: Evolução do tratamento do paciente com câncer de pulmão	31
Gráfico 3: Sobrevida livre de progressão Crizotinibe vs Quimioterapia – Estudo 1014	37
Gráfico 4: Sobrevida livre de progressão Crizotinibe vs Quimioterapia – Estudo 1007	38
Gráfico 5: Sobrevida livre de progressão avaliados no estudo ALEX, de acordo com o status metastático do SNC no início e no histórico da radioterapia.....	44
Gráfico 6: Incidência cumulativa da progressão da doença no SNC em 12 meses ..	45

LISTA DE SIGLAS

Akt	Oncogene Viral Homologo ao Timona do murinho v-AK
ALK	Quinase do Linfoma Anaplásico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATP	Adenosina Trifosfato
BCRP	<i>Breast Cancer Resistent Protein</i> (Proteína de Resistência ao Câncer de Mama)
c-MET	Proteína-Tirosina Quinase do Receptor de Fator de Crescimento de Hepatócitos
CPNPC	Câncer de Pulmão Não Pequenas Células
CPPC	Carcinoma de Pulmão de Pequenas Células
EGFR	Expressão do Receptor do Fator de Crescimento Epitelial
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Agência Europeia de Medicamentos)
EML4	Equinoderma Associado a Proteína 4 do Microtúbulo
ERK1	<i>Extracellular Signal Regulated Kinase</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Administradora de medicamentos e alimentos)
FISH	<i>Fluorescence in Situ Hybridization</i> (Hibridização in Situ por Fluorescência)
gp-P	Glicoproteína P
HE	Hematoxilina-Eosina
IHQ	Imunohistoquímica
ITT	Intenção de Tratar
JAK3	<i>Janus Kinase 3</i>
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MAM	<i>Meprin</i>
MEK	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MO	Microscopia ótica
mTOR	<i>Mechanistic Target of Rapamycin</i>
NGS	<i>Next-Generation Sequencing</i>

OS	<i>Overall Survival</i> (Sobrevida Global)
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> (Reação em Cadeia da Polimerase)
PFS / SLP	Progression Free Survival (Sobrevivência Livre de Progressão)
PI3K	<i>Phosphoinositide 3-Kinase</i>
PLC- γ	Phospholipase C
PTN	Ligante de ALK
QT	Quimioterapia
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Kinase
RAS	Rat Sarcoma Kinase
RET	<i>Rearranged During Transfection</i> (Reorganizado durante a transfecção)
RNA _m	Ácido ribonucleico mensageiro
ROS1	<i>V-Ros Avian UR2 Sarcoma Virus Oncogene Homolog</i>
RRI	Revisão Radiológica Independente
RT	Radioterapia
RTK	Receptor de Tirosina Quinase
RT-PCR	Reação da Transcriptase Reversa seguida da Reação em Cadeia da Polimerase
SNC	Sistema Nervoso Central
STAT	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
TAPE	Domínio de Hélice Atípica em Tandem
TD	Domínio de Trimerização
TK	Tirosina quinase
TKI	<i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i> (Inibidor de Tirosina Quinase)
TRO	Taxa De Resposta Objetiva
vs	<i>Versus</i>
WBRT	Whole Brain Radiotherapy (Radioterapia de Cérebro Inteiro)
X	Vezes



SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1. Classificação histológica	17
1.2. Estadiamento	20
1.3. Diagnóstico.....	22
2 OBJETIVOS	25
3 METODOLOGIA.....	26
4 DESENVOLVIMENTO	27
4.1 A via ALK.....	27
4.2 Tratamento do CPNPC ALK positivo.....	30
4.2.1 Histórico	30
4.2.2. Drogas Alvo para CPNPC ALK +: Crizotinibe e Alectinibe	34
4.3 Perspectivas Futuras.....	46
4.4 Acesso aos medicamentos no Brasil e pesquisa clínica como uma oportunidade	49
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
REFERÊNCIAS	53
ANEXOS	53

1 INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é a neoplasia mais incidente no mundo, correspondendo a 13,5% de todos os tipos de cânceres, segundo Younes (2018). De acordo com INCA (2018) estima-se que para cada ano do biênio 2018-2019 haja 31.270 novos casos diagnosticados no Brasil, sendo 18.740 em homens e 12.530 em mulheres. Considerando estes valores, estima-se que o risco de novos casos de câncer de pulmão é 18,16 e 18,81 para cada 100 mil homens e 100 mil mulheres respectivamente, sendo assim, sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de pulmão é o segundo tipo de câncer mais incidente em homens e o quarto mais incidente em mulheres (figura 1) (BRASIL, 2018), e segundo Araujo *et al.* (2018) o este câncer possui incidência crescente, principalmente nas mulheres e está entre os 10 cânceres mais prevalentes.

Figura 1: Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto tumores de pele não melanoma

Localização primária	Casos	%	
Próstata	68.220	31,7%	Homens 
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	8,7%	
Cólon e Reto	17.380	8,1%	
Estômago	13.540	6,3%	
Cavidade Oral	11.200	5,2%	
Esôfago	8.240	3,8%	
Bexiga	6.690	3,1%	
Laringe	6.390	3,0%	
Leucemias	5.940	2,8%	
Sistema Nervoso Central	5.810	2,7%	
	Localização primária	Casos	%
Mulheres 	Mama Feminina	59.700	29,5%
	Cólon e Reto	18.980	9,4%
	Colo do Útero	16.370	8,1%
	Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.530	6,2%
	Glândula Tireoide	8.040	4,0%
	Estômago	7.750	3,8%
	Corpo do Útero	6.600	3,3%
	Ovário	6.150	3,0%
	Sistema Nervoso Central	5.510	2,7%
	Leucemias	4.860	2,4%

Fonte: Adaptado de INCA, 2018

Este tumor possui, no Brasil e na maioria dos países, alta letalidade sendo considerado a principal causa de morte ao se relacionar aos demais tipos de câncer, estima-se que 1,7 – 1,8 milhões de mortes no Brasil estejam relacionadas a essa malignidade (ARAUJO *et al.*, 2018).

Segundo Araujo *et al.* (2018) a mortalidade por câncer de pulmão no Brasil reflete o modelo epidemiológico da mortalidade relacionada com o tabaco, sendo que o consumo do tabaco teve significativa redução após fortes políticas de saúde pública e com isso as mortes por câncer de pulmão diminuíram aproximadamente 50% (tabela 1).

Tabela 1 - Porcentagem de fumantes com 18 anos de idade ou mais no Brasil

Década	Homens	Mulheres
1989	43,30%	27,00%
2016	12,70%	8,00%

Fonte: Adaptado de Araujo *et al.*, 2018

Estima-se que o tabaco seja responsável por pelo menos 80 a 90% de todas as mortes por câncer de pulmão devido aos mais de quarenta agentes carcinogênicos presentes na fumaça do cigarro (YOUNES, 2018). Além disso, os indivíduos que convivem com fumantes, os considerados fumantes passivos, possuem também alto risco de desenvolvimento do câncer de pulmão por conta da maior presença de agentes carcinogênicos na fumaça secundária, que é gerada pela queima dos produtos do tabaco (ZAMBORINI, 2002).

Apesar de o tabaco ter esta grande representatividade dentre os fatores de risco, nem todos os indivíduos com câncer de pulmão estão relacionados a este agente. A exposição ao gás inerte radônio, por exemplo, aumenta a incidência desta neoplasia em 1,3 a 1,8%. A exposição ocupacional ao asbesto, arsênico, berílio, cádmio, clorometila-éter, hidrocarbrometos, gás mostarda e níquel também aumentam a probabilidade (UEHARA; JAMNIK; SANTORO, 1998).

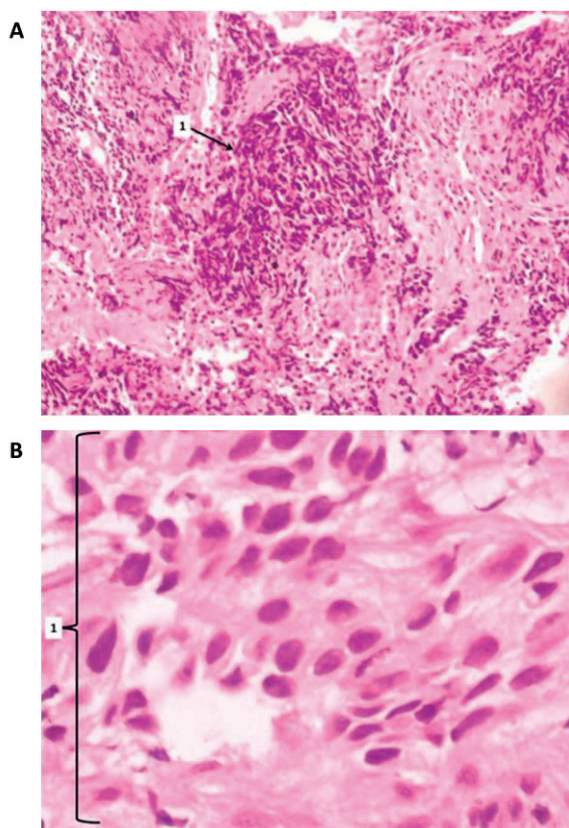
Além dos agentes externos, citados anteriormente, a predisposição genética é um fator de risco importante para câncer de pulmão, sendo que a probabilidade do desenvolvimento desta doença aumenta mais que cinco vezes se pelo menos um dos

pais do indivíduo morreu por este tumor (UEHARA; JAMNIK; SANTORO, 1998). Tal susceptibilidade pode ser dependente da interação gene-enzima competitiva que afeta a ativação de pró-oncogenes, diversos polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) e da transcriptase reversa de telomerase humana (TERT) (YOUNES, 2018).

1.1. Classificação histológica

De acordo com a classificação histológica, o câncer de pulmão é dividido em dois grupos: Câncer de Pulmão de Pequenas Células (CPPC) (figura 2 A e B) que é composto por células tumorais densas, com citoplasma escasso e Câncer de Pulmão Não Pequenas Células (CPNPC) que se origina das células epiteliais pulmonares dos brônquios centrais aos alvéolos terminais e é subdividido em grupos. Entre os casos de casos de câncer de pulmão os subtipos pequenas células e não pequenas células correspondem a aproximadamente 10-15% e 80-85%, respectivamente (figura 3) (RODRIGUES, 2016; INCA, 2019).

Figura 2: Carcinoma de Pequenas Células

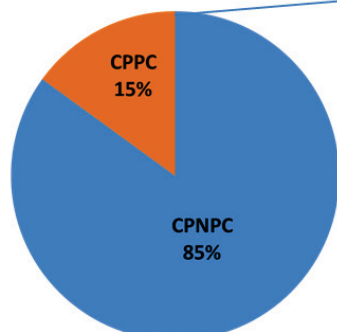


Fonte: Rodriguez *et al.* 2016

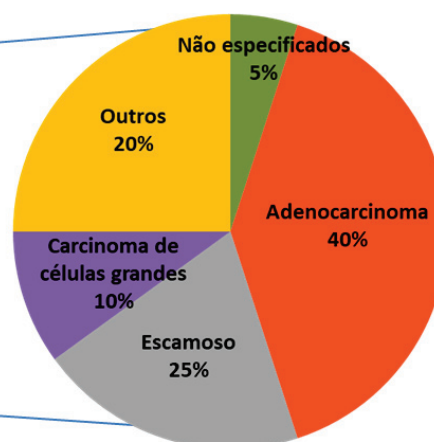
(A) MO, HE, aumento de 100x; (B) MO, HE, aumento de 400x; (1) Ninhos de células tumorais pequenas, de citoplasma escasso e núcleos hipercromáticos e atípicos

Figura 3: Classificação histológica do câncer de pulmão

Tipos de câncer de pulmão



Subtipos de CPNPC



Tipos de câncer de pulmão

Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC)	85%
Câncer de pulmão pequenas células (CPPC)	15%

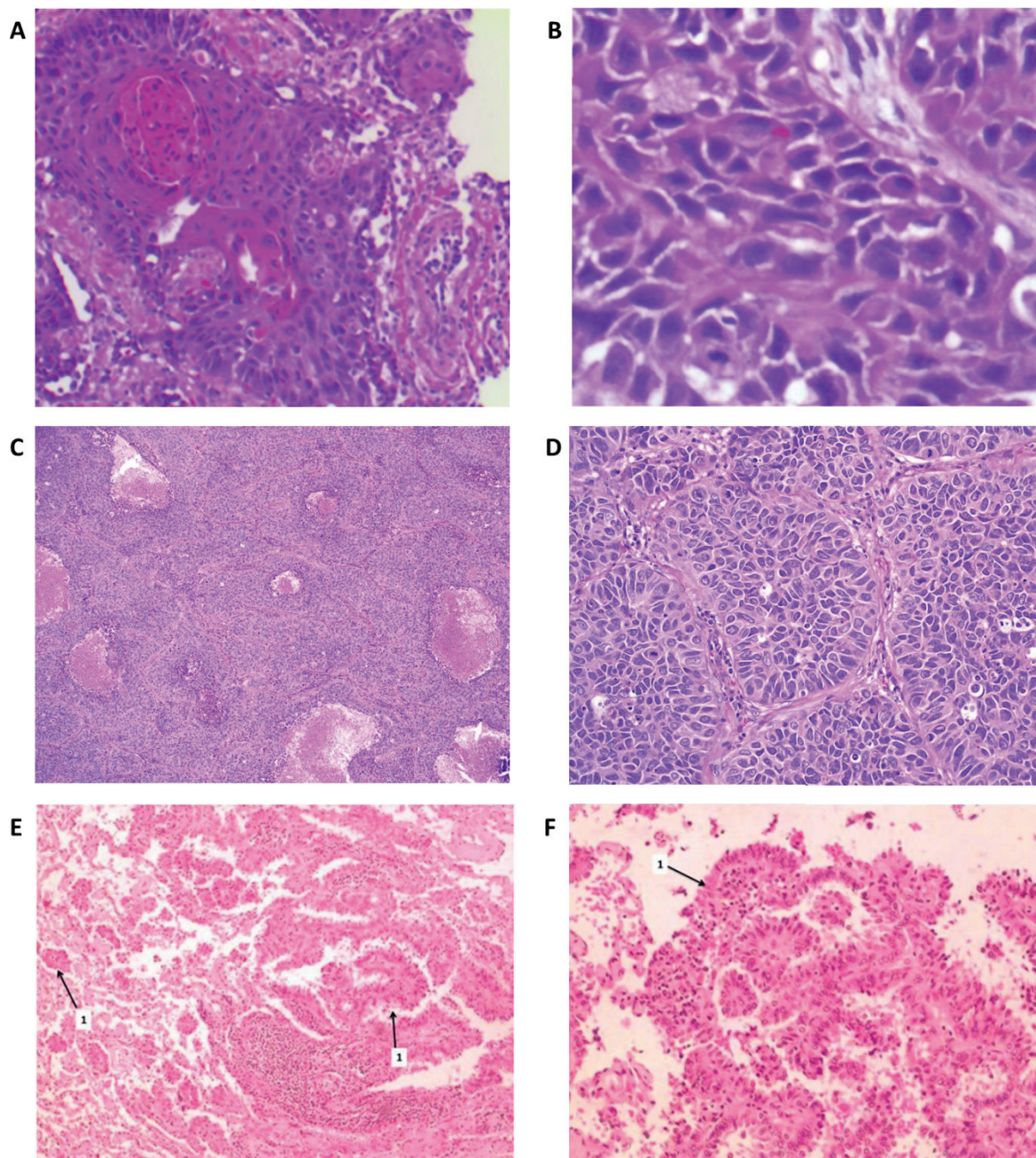
Subtipos de CPNPC

Adenocarcinoma	40%
Carcinoma de célula escamosa	25%
Carcinoma de células grandes	10%
Outros	20%
Não especificado	5%

Fonte: Traduzido e adaptado de Targeted Oncology, 2019

Entre os subtipos histológicos de CPNPC existem três que são os de maior frequência: carcinoma de células escamosas (figura 4 A e B), que representa 25% dos CPNPC e origina-se principalmente perto de um brônquio central e das células escamosas, que são finas e se parecem com escamas de peixe sob um microscópio, carcinoma de células grandes (figura 4 C e D) que é do tipo não escamoso e geralmente se originam em tecido pulmonar periférico, representa 10% dos CPNPC e pode se originar de vários tipos de células que parecem grandes e anormais sob um microscópio e adenocarcinoma (figura 4 E e F) que também é do tipo não escamoso e geralmente tem origem em tecido pulmonar periférico em um tipo celular mais específico, as células glandulares ou secretoras que revestem os alvéolos e produzem muco e outras substâncias, esta subclassificação possui maior representatividade dos casos, correspondendo a 40% dos CPNPC e será o foco do presente trabalho (INCA, 2018; TARGETED ONCOLOGY, 2019).

Figura 4: Aspectos morfológicos do CPNPC dos tipos carcinoma de células escamosas, carcinoma de células grandes e adenocarcinoma



Fonte: Adaptado de Rodriguez *et al.*, 2016; Zheng, 2016; Wu, 2019

(A) Carcinoma de células escamosas – MO, HE, aumento de 200x; (B) Carcinoma de células escamosas – MO, HE, aumento de 400x; (C) Carcinoma de células grandes - MO, HE, aumento de 50x; (D) Carcinoma de células grandes - MO, HE, aumento de 200x; (E) Adenocarcinoma – MO, HE, aumento de 50x, (F) Adenocarcinoma – MO, HE, aumento de 100x | (1) Estruturas papilares do adenocarcinoma, revestidas por células cilíndricas atípicas.

A classificação histológica é importante, sobretudo em termos de prognóstico, padrões de resposta ao tratamento e singularidade nos perfis de morbidade (CORADAZZI *et al.*, 2010). Segundo Coradazzi *et al.* (2010) pacientes com CPPC

tendem a evoluir mais rapidamente em comparação com pacientes que possuem o tipo CPNPC, embora sua resposta ao tratamento quimioterápico seja mais expressiva. Além disso, podemos observar que atualmente para o CPNPC há um arsenal terapêutico mais vasto que oferece uma gama de alternativas de tratamento quando comparamos com as opções terapêuticas disponíveis para o CPPC (RODRIGUES, 2016).

1.2. Estadiamento

Além da determinação do tipo histológico de câncer, o estágio da doença também desempenha um papel crítico na seleção da terapia. Para a determinação do estadiamento podem ser utilizados os procedimentos de diagnósticos do câncer de pulmão, mencionados em seguida, somados com a tomografia por emissão de pósitrons com urodeoxiglicose (FDG PET) (TARGETED ONCOLOGY, 2019). Além da utilização destes parâmetros, segundo Fernandez, Jatene e Zamborini (2002) o estadiamento mais moderno envolve reuniões clínicas com equipes multidisciplinares que realizam avaliações complexas incluindo a participação de oncologistas clínicos, cirurgião, endoscopista, radiologista e patologista.

Para o CPNPC o sistema de estadiamento utilizado é o TNM da *American Joint Committee on Cancer* (quadro 1). O sistema TNM utiliza três critérios para avaliar o estágio do câncer: o tamanho e posição do tumor primário (representado pela letra “T”), a presença e localidade dos linfonodos comprometidos (representado pela letra “N”) e a presença de metástases à distância (representado pela letra “M”). Estes parâmetros possuem subscritos que permitem analisar a extensão anatômica da doença e assim associar estes dados ao tratamento mais indicado e à sobrevida do paciente (FERNANDEZ; JATENE; ZAMBORINI, 2002).

Os números ou letras que sucedem o T, N e M fornecem detalhes sobre o estadiamento. Os números mais altos significam que o câncer está mais avançado, e às vezes os estágios são subdivididos utilizando letras (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019).

Quadro 1: Classificação do TNM no estadiamento do CPNPC

Classificação do tumor primário (T) :	
T1a	≤ 2 cm de maior dimensão, circundados por pleura pulmonar ou visceral, sem evidência broncoscópica de invasão mais proximal do que o brônquio lobar (ou seja, não no brônquio principal)
T1b	> 2 cm e ≤ 3 cm em sua maior dimensão, circundados por pleura pulmonar ou visceral, sem evidência broncoscópica de invasão mais proximal que o brônquio lobar (ou seja, não no brônquio principal)
T2a	> 3 cm e ≤ 5 cm na maior dimensão ou tumor com qualquer das seguintes características: envolve brônquio principal, ≥ 2 cm distal à carina; invade a pleura visceral (PL1 ou PL2); ou está associada a atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende à região hilar, mas não envolve todo o pulmão
T2b	> 5cm e ≤ 7 cm em maior dimensão ou tumor com qualquer das seguintes características: envolve brônquio principal, ≥ 2 cm distal à carina, invade a pleura visceral (PL1 ou PL2); ou está associado a atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende à região hilar, mas não envolve todo o pulmão
T3	> 7 cm de tamanho ou um tumor que invadiu diretamente qualquer um dos seguintes: pleura parietal (PL3) parede torácica (incluindo tumores do sulco superior), diafragma, nervo frênico, pleura mediastinal ou pericárdio parietal ou tumor no brônquio principal (<2 cm distal à carina, mas sem envolvimento da carina) ou associada a atelectasia ou pneumonite obstrutiva de todo o pulmão ou nódulo (s) tumoral (is) separado (s) no mesmo lobo
T4	tumor de qualquer tamanho que invada qualquer um dos seguintes: mediastino, coração, grandes vasos, nervo laríngeo, traqueia, esôfago, carina, corpo vertebral ou nódulo (s) separado (s) no mesmo pulmão, mas um lobo diferente

Classificação dos linfonodos regionais (N) :	
N0	Nenhuma metástase nos linfonodos regionais
N1	Metástase em linfonodos hilares e intrapulmonares hilares ipsilaterais peribrônquicos e / ou ipsilaterais, incluindo envolvimento por extensão direta
N2	Metástase em linfonodo (s) mediastinal e / ou subcarinal ipsilateral
N3	Metástase no mediastino contralateral, hilar contralateral, escaleno ipsilateral ou contralateral ou linfonodo (s) supraclavicular

Classificação da metástase à distância (M) :	
M0	Nenhuma metástase à distância
M1a	Derrames pleurais e pericárdicos malignos; nódulos tumorais separados no pulmão contralateral
M1b	Metástase à distância (em órgãos extratorácicos)

Fonte: Traduzido de Targeted Oncology, 2019

Depois de a doença ser classificada em TNM as informações são combinadas em um processo chamado de agrupamento de estágios e atribuem um estágio geral (anexo A), onde por exemplo o estágio 0 é o carcinoma in situ para a maioria dos cânceres e o estágio IV é o mais alto e significa que o câncer está mais avançado que nos estágios inferiores (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019).

1.3. Diagnóstico

O diagnóstico precoce do câncer de pulmão é uma estratégia para encontrar o tumor em fase inicial, a fim de possibilitar aos pacientes maiores chances de tratamento (INCA, 2019), porém segundo Araujo *et al.* (2018), assim como nos países desenvolvidos, no Brasil o CPNPC é na maioria das vezes diagnosticado em estágios mais avançados, apresentando baixas taxas de sobrevivência, sendo que no geral, aproximadamente 70% dos pacientes com câncer de pulmão apresentam doença localmente avançada ou metastática, estágio III e IV, respectivamente, além disso, o mesmo autor relata que este atraso no diagnóstico pode ter relação ao acesso limitado aos procedimentos de diagnósticos invasivos e por imagem principalmente no sistema público de saúde.

O diagnóstico inicial do câncer de pulmão pode ser feito por meio da investigação com exames clínicos, laboratoriais ou radiológicos de pacientes que apresentem sinais e sintomas sugestivos da doença, sendo os mais comuns: tosse e rouquidão persistentes, sangramento pelas vias respiratórias, dor no peito, dificuldade para respirar, fraqueza e perda de peso sem causa aparente (INCA, 2019).

Após o diagnóstico inicial o paciente é submetido a vários outros procedimentos, que são necessários para determinação do tipo histológico e do estadiamento do paciente, são eles: citologia de escarro, na qual o muco expelido dos pulmões é examinado ao microscópio por um patologista com a finalidade de verificar se existem células cancerígenas; biópsia por aspiração com agulha fina que remove tecido ou fluido do pulmão, e posteriormente são examinados em microscópio; broncoscopia que tem o objetivo de examinar a traqueia e as grandes vias aéreas do pulmão buscando por anormalidades; toracoscopia feita a partir de uma incisão entre as costelas e posterior inserção de toracoscópio para examinar os órgãos também em busca de anormalidades; e/ou toracocentese na qual o fluido presente entre o revestimento do tórax e pulmão é coletado e examinado (TARGETED ONCOLOGY, 2019).

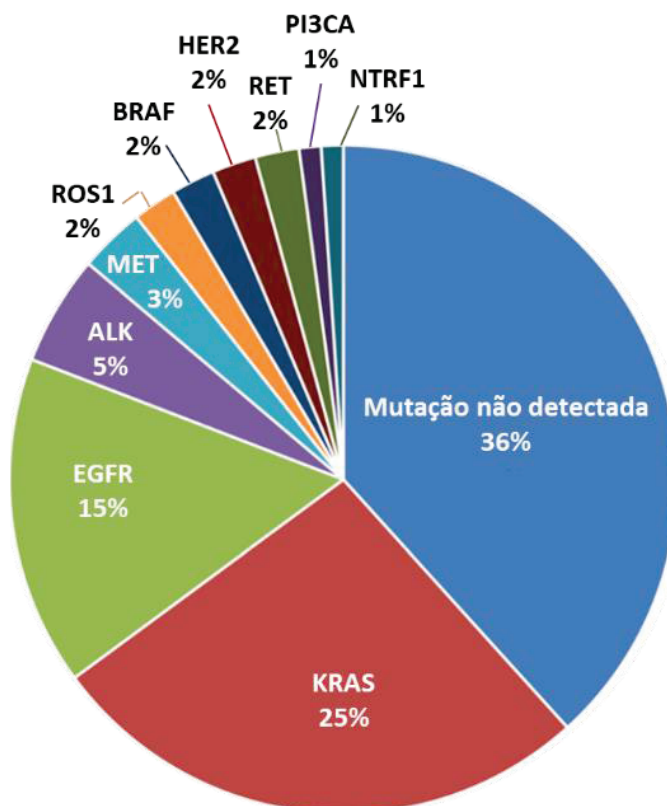
Dependendo do tipo histológico de câncer de pulmão diagnosticado, o paciente pode seguir para o tratamento ou para demais exames com a finalidade de identificar o tipo específico de tumor (PAKKALA; RAMALINGAM, 2018; TARGETED ONCOLOGY, 2019). A sequência no diagnóstico é importante uma vez que com o

desenvolvimento das técnicas de sequenciamento genômico e de métodos de avaliação de alterações moleculares como expressão, amplificação e fusão gênica é possível identificar os subgrupos específicos que levam a alterações moleculares responsáveis por determinados fenótipos tumorais que geram o comportamento clínico desses tumores, e permitem o tratamento personalizado com drogas específicas a estes pacientes (BALDOTTO *et al.*, 2016).

Para pacientes com CPNPC subtipo adenocarcinoma por exemplo o diagnóstico deve ter sequência com a imuno-histoquímica (IHQ), microscopia eletrônica ou demais testes moleculares, como NGS (*next-generation sequencing*) (TARGETED ONCOLOGY, 2019). Esses exames permitem a detecção de mutações condutoras, mais conhecidas como mutações *drivers* (gráfico 1). Essas mutações são alterações genéticas que, quando presentes são responsáveis pela ativação constitutiva de cascatas de sinalização intracelular, que induzem proliferação e invasão, ou seja, são mutações necessárias para o surgimento do fenótipo maligno do câncer. Além do mais, as mutações *drivers* conferem uma dependência biológica em que as proteínas mutantes geradas se tornam fundamentais para a manutenção da sobrevivência das células malignas tumorais. Outra característica relevante dessas alterações genéticas é o seu caráter exclusivo, ou seja, quando uma determinada mutação *driver* é detectada usualmente ela é única, o que as fazem bons biomarcadores para seleção de pacientes para terapia alvo (BALDOTTO *et al.*, 2016).

Segundo Pakkala e Ramalingam (2018) as mutações *drivers* com maior incidência são KRAS (25%), EGFR (15%) e ALK (5%) (gráfico 1), que possuem maior prevalência em perfis de pacientes distintos e geram características clínicas variáveis relacionadas à mutação. A fusão do gene ALK (*anaplastic lymphoma kinase* ou quinase do linfoma anaplásico) por exemplo é mais comumente observada em pacientes mais jovens, não fumantes ou fumantes *light* e com CPNPC adenocarcinoma, e o fenótipo deste tipo específico de tumor (CPNPC adenocarcinoma com mutação ALK) é caracterizado por maior predileção por metástases pleurais, pericárdicas e cerebrais.

Gráfico 1: Classificação genômica do CPNPC adenocarcinoma e incidência das mutações drivers



Fonte: Traduzido de Pakkala; Ramalingam, 2018

2 OBJETIVOS

Apresentar os tipos de câncer de pulmão mais prevalentes, descrever o câncer de pulmão não pequenas células com mutação ALK, compreender a classe de inibidores de tirosina quinase ALK disponíveis no Brasil para o tratamento deste subtipo específico, relatar os dados clínicos, o histórico e perspectivas futuras do tratamento de pacientes portadores desta doença com uso desta classe terapêutica.

3 METODOLOGIA

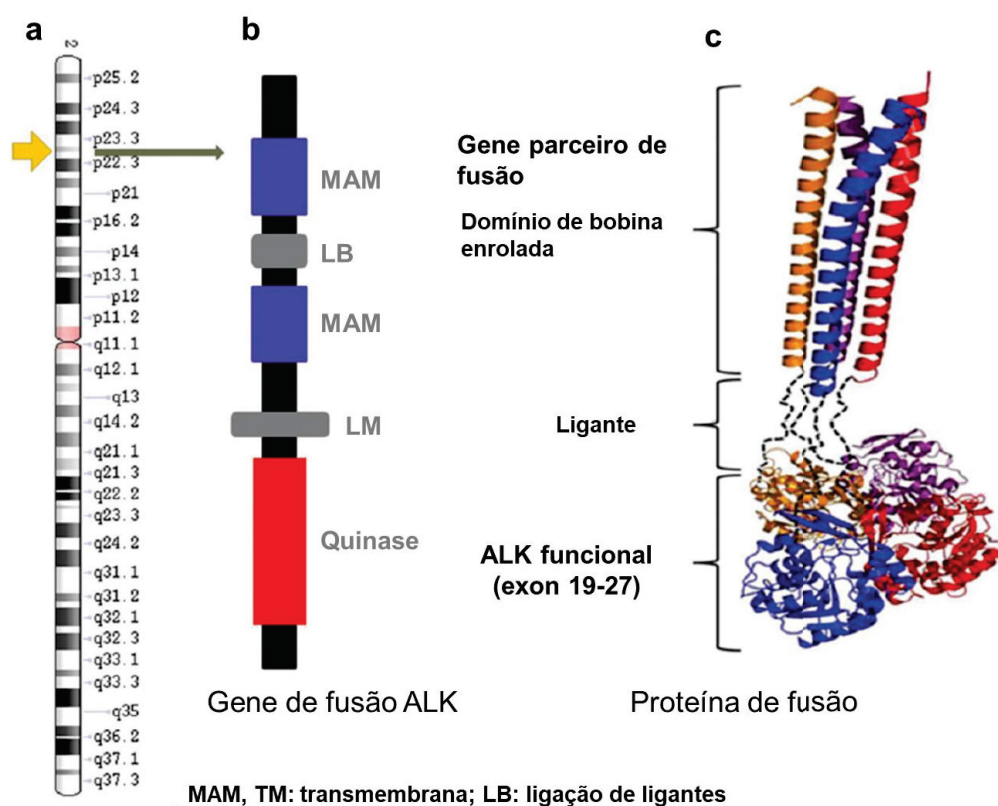
Revisão bibliográfica realizada em artigos científicos e livros pesquisados nas bases de dados Scielo, Lilacs, Pubmed e Google Acadêmico com os descritores: câncer de pulmão, câncer de pulmão não pequenas células, epidemiologia, tratamento, diagnóstico, crizotinibe, alectinibe, resistência a TKIs, sistema de saúde e/ou ALK positivo e seus correspondentes em língua inglesa. Critérios de inclusão: artigos disponibilizados na íntegra, em idioma português, espanhol e inglês publicados a partir de 1998 a 2019.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 A via ALK

O gene ALK está localizado no braço curto do cromossomo 2 (2p23), pertence à família dos receptores de insulina e codifica a proteína ALK, que por sua vez, é um receptor de tirosina quinase transmembrana, que em sua forma normal possui um domínio extracelular, um segmento transmembrana e um de receptor quinase citoplasmático (figura 5). A proteína ALK é fisiologicamente expressa durante a embriogênese nos tecidos do sistema nervoso central, mas tem sua expressão diminuída no período pós-natal (Du *et al.*, 2018). A proteína ALK foi descoberta no ano 1994 em linfomas anaplásicos de grandes células como um subtipo de linfoma não Hodgkin, e em 2007 a fusão ALK-EML4 foi descoberta por Soda *et al.*, e desde então o ALK tem sido correlacionado na implicação de outros tipos de cânceres, incluindo o CPNPC (LATIF *et al.*, 2018).

Figura 5: Gene e proteína ALK

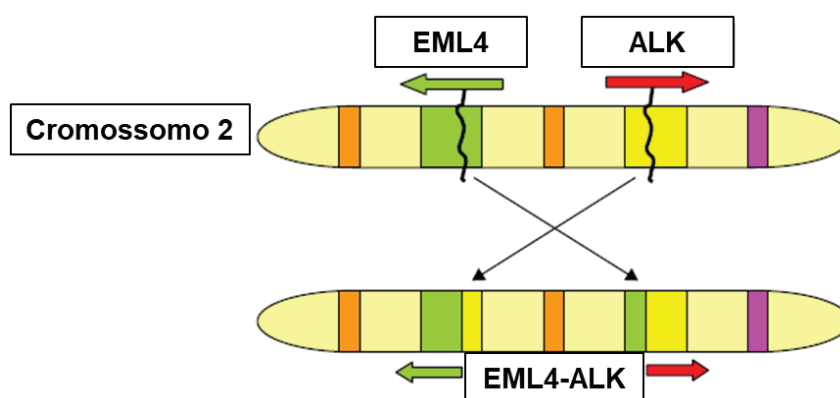


Fonte: Traduzido de Du *et al.*, 2018

(a) Localização do gene ALK no genoma; (b) organização estrutural da proteína ALK; e (c) o domínio da proteína de fusão

A mutação do gene ALK está entre as mutações *drivers* mais frequentes no CPNPC citadas acima no gráfico 1. Essa mutação se dá pela fusão do gene equinoderma associado a proteína 4 do microtúbulo (EML4) com o gene ALK, que ocorre através de uma translocação, mais especificamente, uma inversão paracêntrica entre os genes EML4 e ALK localizados no braço curto do cromossomo 2, justapondo a extremidade 5' do gene EML4 com a extremidade 3' do gene ALK resultando na formação de uma proteína de fusão do oncogene EML4-ALK (figura 6) (SODA *et al.*, 2007; GANDHI *et al.*, 2015; LATIF *et al.*, 2018).

Figura 6: Formação da proteína de fusão EML4-ALK



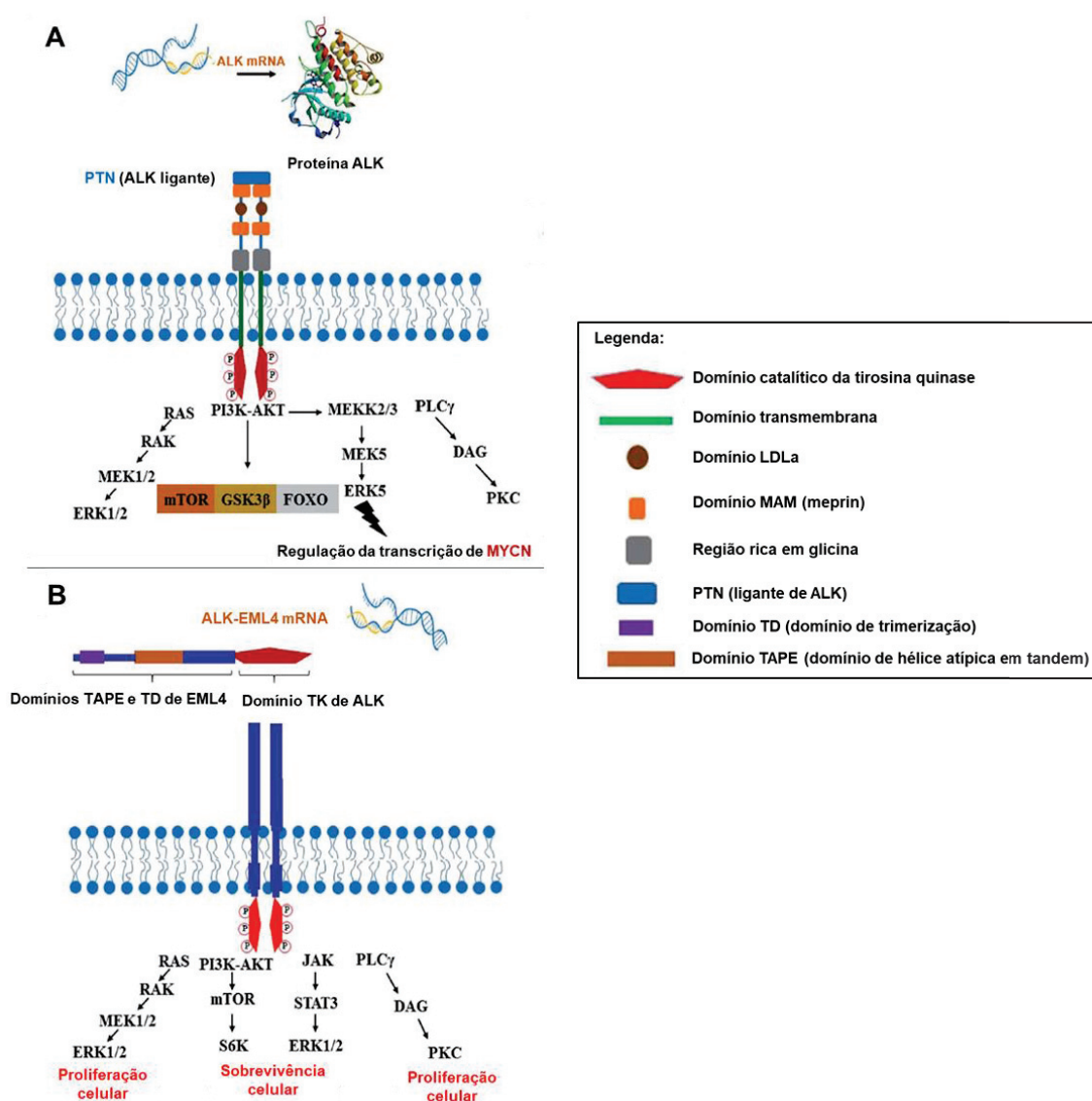
Fonte: Traduzido de Gandhi *et al.*, 2015

Segundo Shaw e Engelman (2013) o gene ALK sem rearranjos codifica um receptor de tirosina quinase (RTK) que desempenha o mesmo papel dos demais RTK, regulando algumas vias de sinalização interconectadas e sobrepostas, como PI3K/Akt e JAK/STAT que medeiam a sobrevivência celular, enquanto as vias Ras/Raf, MEK/ERK1/2 e PLC- γ desempenham papel crítico na proliferação celular (LATIF *et al.*, 2018).

Quando ocorre a ativação aberrante, PI3K-Akt inicia as sinalizações das vias mTOR, FOXO e GSK3b, que levam à sobrevivência e proliferação de células tumorais. A ativação de PI3K/Akt também conduz à via MEK2/3/MEK5/ERK5 que posteriormente promove a expressão do oncogene MYCN. Demonstrou-se também que a ALK fosforila a PLC γ para mediar a sua mitogenicidade. A via de sinalização STAT3 mostrou um papel fundamental na alteração mediada por outras translocações, no entanto, o significado da ativação de STAT3 em EML4-ALK ainda é clara (LATIF *et al.*, 2018).

Essa ativação aberrante descrita ocorre, quando o gene ALK está translocado (EML4-ALK), pois o EML4 substitui as partes extracelular e intramembranar do receptor de tirosina quinase ALK, fundindo com o domínio justamembrana, que resulta em sinalização constitutiva oncogênica de ALK através dessas múltiplas vias citadas acima (DU *et al.*, 2018), causando desordem do crescimento celular, proliferação e sobrevivência celular não fisiológica (figura 7), representando uma via oncogênica no CPNPC (SABIR *et al.*, 2017).

Figura 7: Representação do receptor de tirosina quinase ALK sem rearranjo (A) e com rearranjo (B)



Fonte: Traduzido de Latif *et al.*, 2018

(A) Representação esquemática do ligante de ALK (PTN) sem rearranjo ativando a sinalização do receptor da quinase do linfoma anaplásico (ALK). (B) Sinalização do receptor ALK constitutivamente ativa devido à fusão EML4 – com rearranjo.

4.2 Tratamento do CPNPC ALK positivo

4.2.1 Histórico

De forma geral, até o ano de 2002 os pacientes com câncer de pulmão eram tratados com combos de quimioterapia (QT) e Platina, sem distinção de tipos histológicos. Após 2003 os pacientes passaram a ser selecionados de acordo com a histologia presente, sendo que aqueles classificados com câncer de pulmão não escamoso, que incluíam os com CPNPC, por exemplo, eram tratados com QT citotóxica (BANG, 2011), ou seja com combinações de Platina em diferentes regimes que incluam Bevacizumab, Pemetrexed e Paclitaxel (BARRIOS, 2018). E somente após a evolução das tecnologias de diagnóstico, o entendimento de vias moleculares específicas e o desenvolvimento de drogas alvos para estas vias, os pacientes passaram a ser avaliados de acordo com o tipo específico de câncer de pulmão e tratados de forma mais personalizada, que é o caso dos pacientes com CPNPC ALK+ com doença localmente avançada ou metastática, que a partir de 2016, no Brasil, com a aprovação do primeiro inibidor de tirosina quinase (TKI), crizotinibe (BRASIL¹, 2019), puderam se beneficiar deste tipo de tratamento e posteriormente, em 2018, com aprovação, no Brasil, de outra opção para o tratamento deste tipo específico de câncer, o alectinibe (BRASIL², 2019).

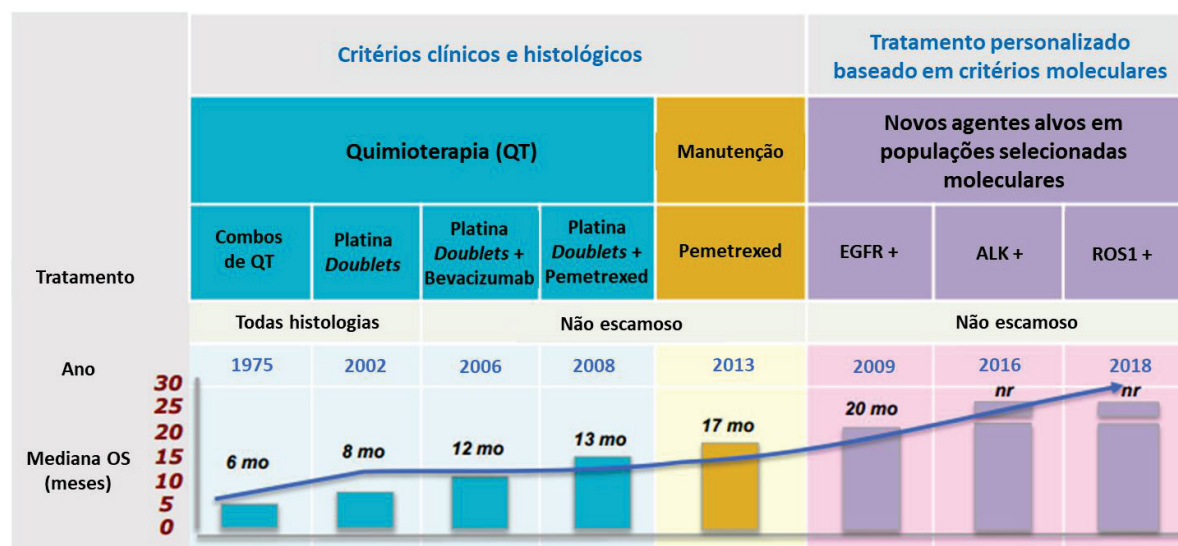
Toda essa evolução fez com que os pacientes com câncer de pulmão ao serem diagnosticados e tratados com terapias cada vez mais personalizadas, tivessem não apenas melhora da qualidade de vida, mas também aumento de Sobrevida Global (OS), ou seja, aumento dos anos de vida a partir do diagnóstico da doença, conforme mostra o gráfico 2 (BARRIOS, 2018).

Com isso, atualmente, a escolha do tratamento para câncer de pulmão varia de acordo com o tipo histológico, estadiamento (quadro 2), características genéticas e moleculares e a avaliação funcional do paciente (CARVALHO, 2008).

Outro critério analisado pelos médicos, que auxilia o direcionamento no momento do diagnóstico e solicitação de exames complementares e futuramente na seleção de tratamentos específicos é o perfil do paciente. Aqueles que possuem CPNPC com mutação ALK, costumam apresentar características clínicas distintas que incluem idade de início do câncer, sendo pacientes mais jovens, que possuem em

grande maioria histologia de adenocarcinoma e histórico leve ou ausente de tabagismo leve, diferenciando estes pacientes daqueles que possuem câncer de pulmão causado por contaminantes do tabaco (SABIR *et al.*, 2017).

Gráfico 2: Evolução do tratamento do paciente com câncer de pulmão



Fonte: Traduzido e adaptado de Barrios, 2018

OS: Overall survival / Sobrevida Global

Quadro 2: Seleção do tratamento de CPNPC de acordo com o estágio da doença

Estádios IA, IB, IIA, IIB, e alguns IIIA:

- Ressecção cirúrgica para estádios IA, IB, IIA, e IIB
- Ressecção cirúrgica com dissecação total de adenopatias mediastínicas e considerar QT (quimioterapia) neoadjuvante para estágio IIIA com “acometimento N2 mínimo” (descoberto por toracotomia ou mediastinoscopia)
- Considerar RT (radioterapia) pós-operatória para doentes com doença N2
- Estádio IB: discussão do risco/ benefício de QT adjuvante; não é realizada rotineiramente
- RT potencialmente curativa para doentes “não cirúrgicos”

Estádio IIIA com tipos selecionados de tumores T3:

- Tumores com envolvimento da parede torácica (T3): ressecção em bloco do tumor com acometimento da parede torácica envolvente e considerar RT pós-operatória
- Tumores do sulco posterior (T3): RT pré-operatória e QT seguida por ressecção em bloco do pulmão e da parede torácica, com consideração de RT pós-operatória ou braquiterapia intra-operatória
- Acometimento das vias aéreas proximais (< 2 cm da carina) sem envolvimento dos gânglios mediastínicos: ressecção, se possível preservando o pulmão distal normal ou pneumonectomia

Estadio IIIA “doença N2 avançada, maciça e clinicamente evidente” (descoberta no pré-operatório) e doença IIIB que pode ser incluída num estadio de RT tolerável:

- RT + QT potencialmente curativas se o estado geral for razoável; caso contrário, QT sequencial seguida de RT, ou RT isolada

Estadio IIIB com invasão da carina (T4) mas sem envolvimento N2:

- Considerar pneumonectomia com ressecção traqueal com reanastomose direta ao brônquio principal contralateral

Estadio IV e doença IIIB mais avançada:

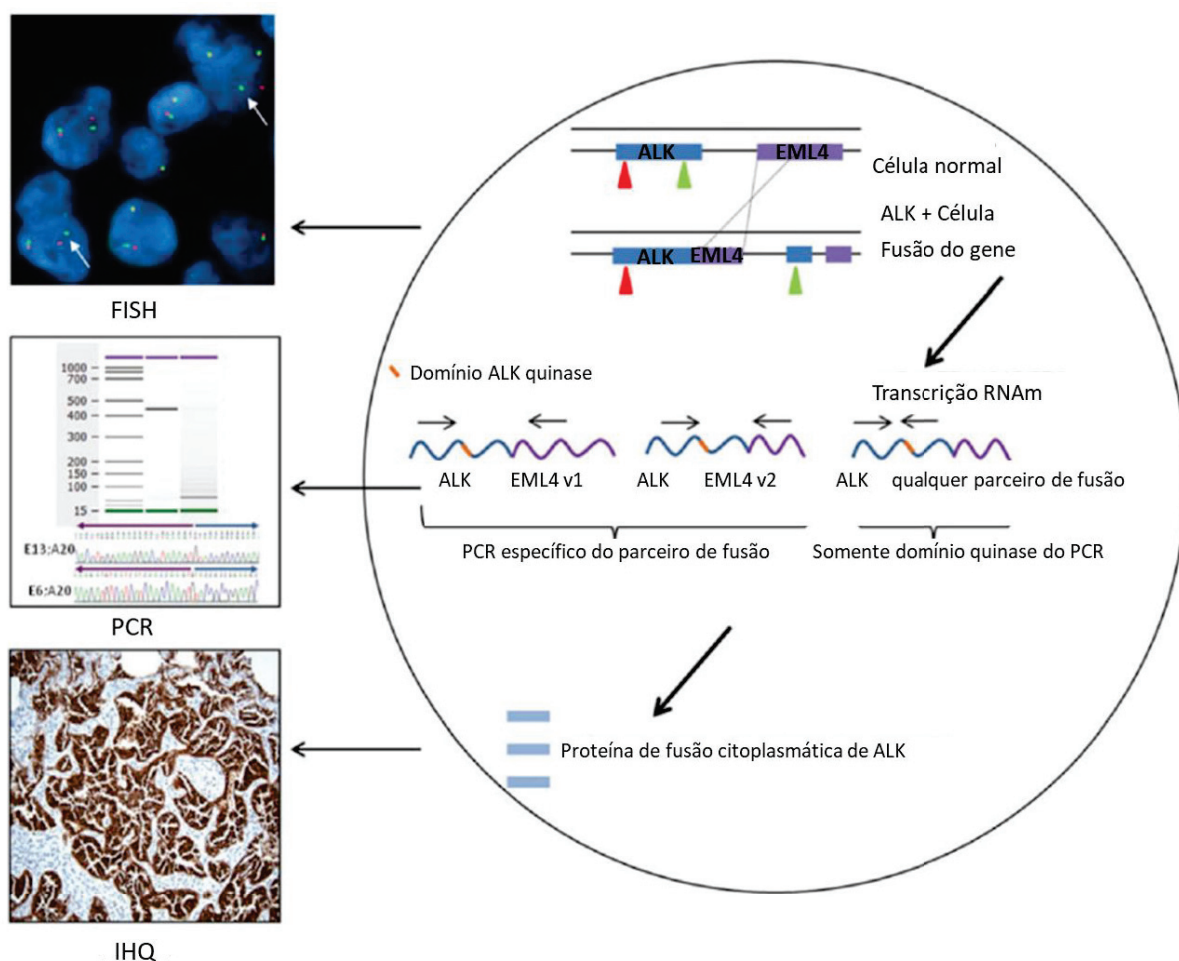
- Droga alvo; TKI (inibidores de tirosina quinase) em pacientes selecionados pós exame molecular
- RT para locais sintomáticos
- QT para doentes em ambulatório
- Dreno torácico para derrames pleurais malignos extensos
- Considerar ressecção do tumor primário e das metástases para metástases cerebrais isoladas e metástases adrenais

Fonte: Adaptado de Fauci *et al.*, 2018

Para avaliação das características genéticas do paciente, inicialmente era utilizada apenas a técnica de hibridização in situ (FISH), na qual o produto da fusão do gene ALK com EML4 era detectado, (OLIVEIRA, 2018) mas, segundo Galetta *et al.* (2012), além deste ensaio apresentar desafios técnicos na avaliação dos resultados da coloração, as sondas detectarem apenas fusões previamente conhecidas, diante de algumas variantes de fusão da inversão de EML4-ALK, verificou-se também que os rearranjos intracromossômicos podem produzir uma sutil divisão de sinais, levando a potenciais falsos negativos. Outros ensaios que foram avaliados, porém diferente de FISH não foram aplicados na prática são o PCR e o RT-PCR, pois segundo Weickhardt *et al.* (2013) estes métodos diante dos testes apresentaram, em média 31% de falsos negativos, principalmente devido a possibilidade de variantes da fusão EML4-ALK. Com isso, após diversos estudos, foi demonstrado uma boa correlação entre os resultados utilizando as técnicas imunohistoquímica (IHQ) e FISH, para o rearranjo ALK, sendo relatadas sensibilidade e especificidade de 100% e 95,8%, respectivamente para IHQ, o que confirmou o ensaio IHQ como método diagnóstico padrão ouro para detecção de CPNPC com rearranjo do ALK (figura 8).

Outro método diagnóstico mais recente que pode ser aplicado na investigação de CPNPC com rearranjo do ALK é o NGS (*Next Generation Sequencing*), que segundo Weickhardt *et al.* (2013), é um método que permite o sequenciamento paralelo de múltiplos analitos simultaneamente. Portanto a grande vantagem da utilização deste teste é não só avaliar uma mutação específica, mas sim obter um painel bem concebido capaz de fornecer informações em um número significativo de mutações genéticas conhecidas dentro de um único ensaio multiplexado, facilitando o processo de tomada de decisão do profissional de saúde e minimizando o número de testes para cada paciente.

Figura 8: Métodos diagnósticos para detecção de rearranjo do gene ALK em adenocarcinomas de pulmão

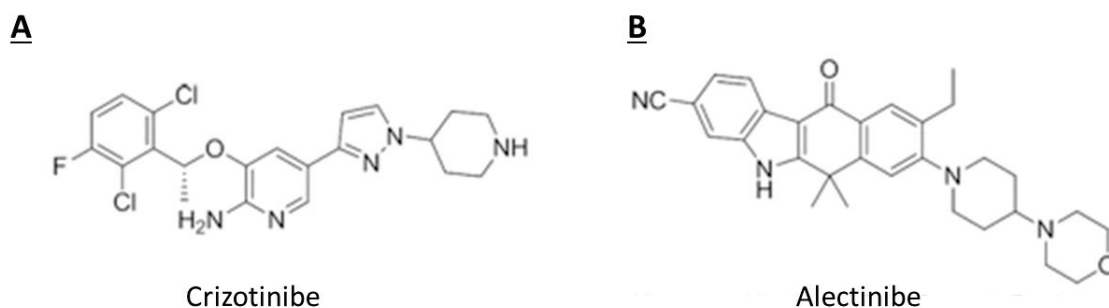


Fonte: Traduzido e adaptado de Weickhardt *et al.*, 2013

4.2.2. Drogas Alvo para CPNPC ALK positivo: Crizotinibe e Alectinibe

De acordo com Sabir *et al.* (2017) pacientes com doença avançada frequentemente eram tratados com QT citotóxica, porém este tratamento exibe alta toxicidade e baixa eficácia. Então após uma maior compreensão dos eventos moleculares no câncer de pulmão e recentes aprovações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), atualmente os pacientes com CPNPC são geneticamente subtipados com auxílio de testes genéticos, ditos anteriormente e terapias personalizadas são escolhidas, como é o caso do crizotinibe (figura 9A) e alectinibe (figura 9B), que são pequenas moléculas que inibem a atividade tirosina quinase de uma proteína de fusão chamada EML4-ALK e são aprovados para administração em pacientes com CPNPC com mutação ALK e doença em estágio IV ou IIIB mais avançada, no Brasil.

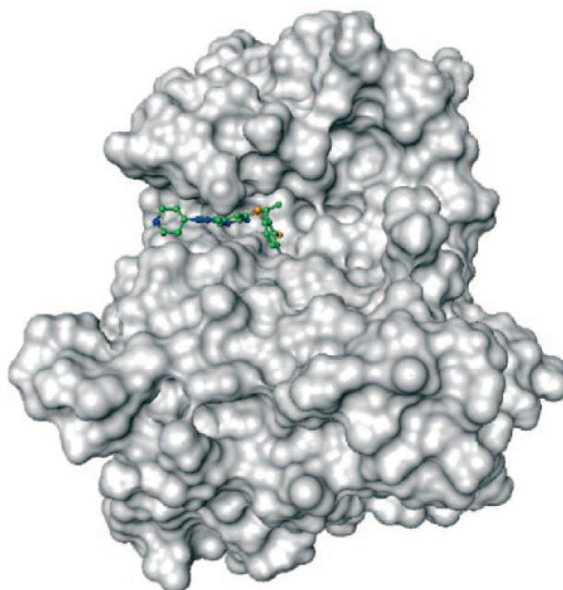
Figura 9: Estrutura molecular: Crizotinibe e Alectinibe



Fonte: Adaptado de Song; Wang; Zhang, 2015

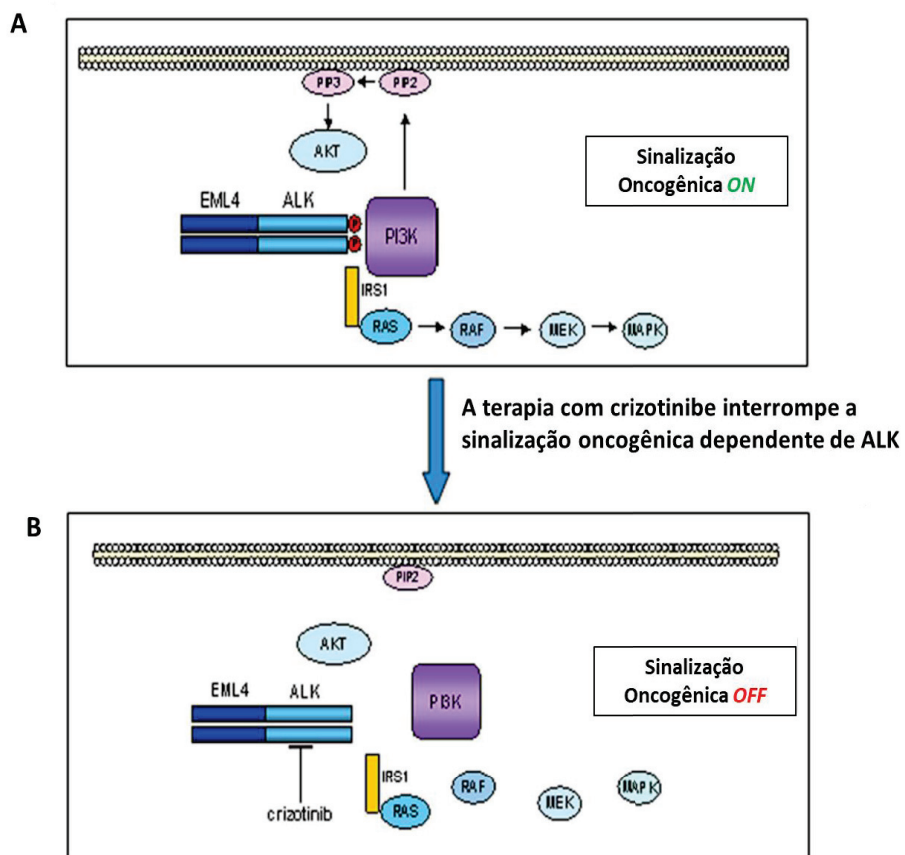
Para exibir ação antineoplásica, ambos os inibidores de tirosina quinase, crizotinibe e alectinibe, acoplam-se ao local de ligação do ATP (adenosina trifosfato), denominada bolsa de ligação ao ATP, da enzima ALK (figura 10), agindo como competidor, impedindo a ligação do ATP e subsequente autofosforilação, necessária para ativação da enzima (BANG, 2011), e como consequência leva ao bloqueio de vias de sinalização *downstream* que incluem STAT3, Ras/Raf/MEK/ERK1/2 e PI3K/AKT, responsáveis pela proliferação celular e capacidade de sobrevivência do tumor, induzindo a morte celular tumoral (apoptose) (figura 11A e B) (BEARDSLEE; LAWSON, 2018; ANVISA¹, 2019).

Figura 10: Crizotinibe na bolsa de ligação ATP do linfoma anaplásico quinase (ALK)



Fonte: Bang, 2011 *apud* Camidge *et al.*, 2010

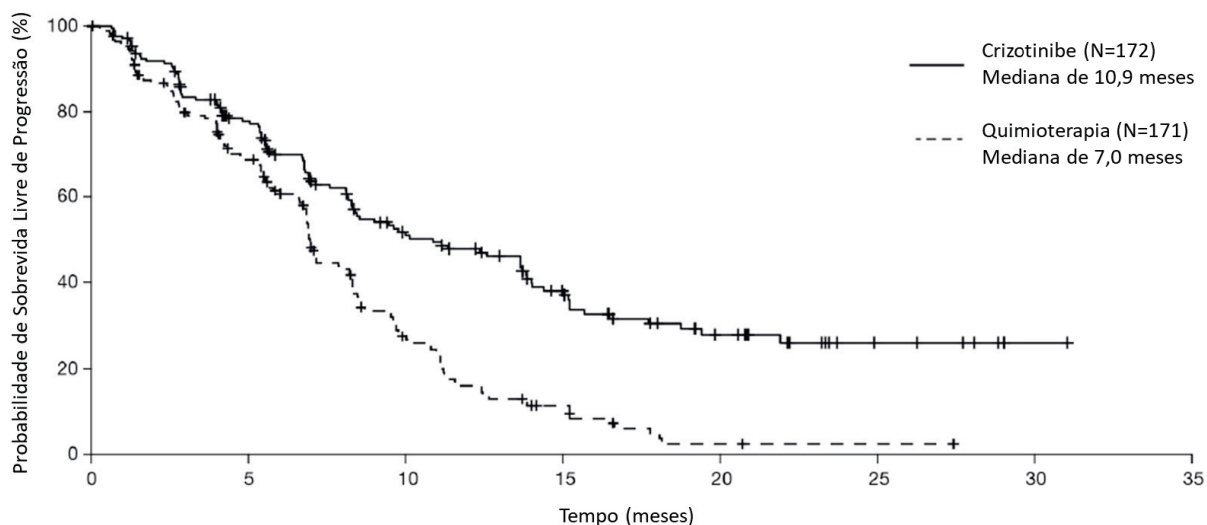
Figura 11: Mecanismo de ação do crizotinibe



Fonte: Traduzido e adaptado de Ardini; Galvani, 2012

O crizotinibe é o primeiro inibidor de tirosina quinase (TKI) oral, que foi desenvolvido e apresentou superioridade comprovada em relação à quimioterapia padrão à base de platina para a terapia de primeira linha de pacientes com CPNPC rearranjados com ALK, o que o leva a ser denominado TKI de primeira classe. Além da inibição seletiva de ALK, o crizotinibe exibe atividade inibidora adicional contra outras quinases, incluindo a proteína-tirosina quinase do receptor de fator de crescimento de hepatócitos (c-MET) e a quinase ROS1, que compartilham 77% das sequências de aminoácidos dos locais de ligação ao ATP com o ALK (BANG, 2011; ZIOGAS *et al.*, 2018). Os principais estudos que comprovaram a superioridade de crizotinibe ao tratamento com QT padrão para pacientes com CPNPC avançado com mutação ALK são o Estudo 1014 e Estudo 1007 (ANVISA¹, 2019).

O Estudo 1014 comprovou a superioridade do tratamento com crizotinibe na administração em primeira linha, ou seja, em pacientes sem tratamento prévio para doença metastática, em relação a QT padrão. Este protocolo foi desenvolvido com o objetivo primário de observar o prolongamento da Sobrevida Livre de Progressão (SLP) no uso de crizotinibe como agente único para tratamento de primeira linha em pacientes com ou sem metástases cerebrais, para isso foram investigados 343 pacientes sem tratamento prévio para doença avançada, com CPNPC avançado e positivo para ALK. Estes pacientes foram randomizados em dois braços, crizotinibe e QT baseado em platina (pemetrexede-cisplatina ou pemetrexede-carboplatina) em um estudo multicêntrico, multinacional e randomizado de fase 3. O resultado desse estudo atingiu o objetivo primário, os pacientes alcançaram 10,9 meses de SLP para o braço crizotinibe *versus* 7,0 meses de SLP para o braço QT (gráfico 3), comprovando a superioridade em primeira linha de tratamento (SOLOMON *et al.*, 2014; ANVISA¹, 2019).

Gráfico 3: Sobrevida livre de progressão Crizotinibe vs Quimioterapia – Estudo 1014

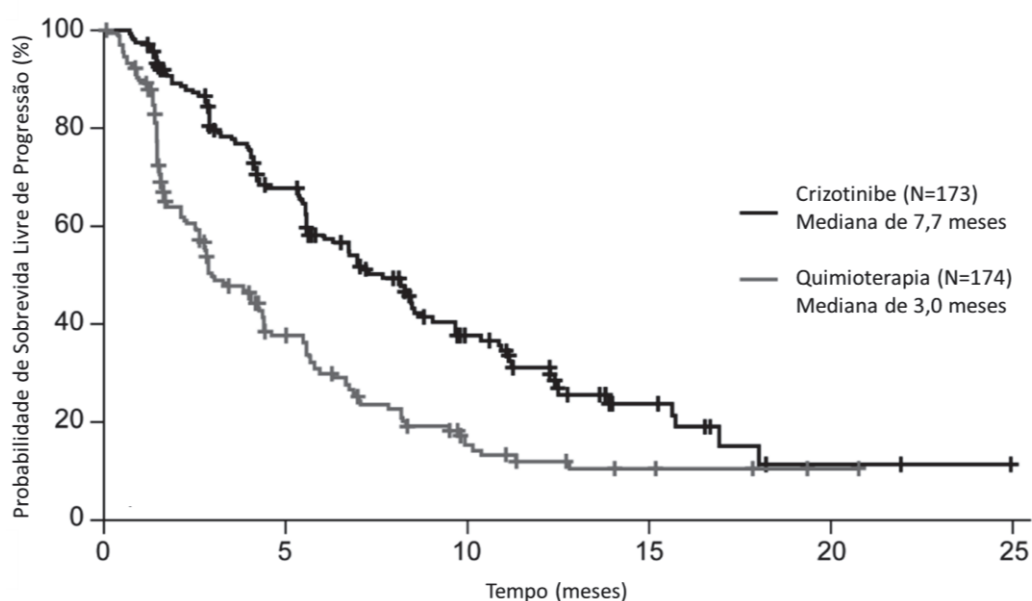
Fonte: Traduzido e adaptado de Solomon *et al.*, 2014

Além da eficácia relacionada a SLP os autores Solomon *et al.* (2014) do Estudo 1014 avaliaram a segurança do uso de crizotinibe em comparação a QT, esta análise foi feita verificando os eventos adversos de ambos os braços do estudo, no qual o grupo crizotinibe apresentou como eventos adversos mais comuns em comparação com o braço QT, a desordem de visão (71% vs 9%), diarreia (61% vs 13%) e edema (49% vs 12%) e os acontecimentos de maior incidência no grupo QT em comparação com crizotinibe foram, fadiga (38% vs 28%), anemia (32% vs 9%) e neutropenia (30% vs 21%), todos em grau 1 e 2 de severidade, e o evento de grau 3 e 4 que ocorreu em maior proporção durante o estudo foi a neutropenia, em 11% dos pacientes em tratamento com crizotinibe, sem nenhum caso de neutropenia febril relatado e 15% no grupo QT, com dois casos de neutropenia febril. Com isso o autor pode demonstrar que o tratamento com crizotinibe proporciona maior segurança e tolerabilidade em relação a QT, principalmente devido a severidade dos eventos adversos apresentados pelos pacientes do estudo clínico. Além disso, em comparação com a QT, o crizotinibe foi associado com maior redução dos sintomas de câncer de pulmão e uma maior melhoria na qualidade de vida.

Para avaliação do uso de crizotinibe em segunda linha, pós regime de QT, foi realizado outro estudo multicêntrico, multinacional e randomizado de fase 3, o Estudo 1007, no qual o objetivo primário, assim como o Estudo 1014 foi demonstrar que a SLP de crizotinibe é superior a QT, porém neste estudo este objetivo foi avaliado

analisando-se a segunda linha de tratamento (ANVISA¹, 2019). Segundo Shaw *et al.* (2011), foram selecionados para este estudo 347 pacientes com CPNPC avançado com mutação ALK, que haviam recebido um regime prévio de quimioterapia, estes pacientes foram randomizados em braço crizotinibe e braço quimioterapia que receberam pemetrexede ou docetaxel, e o resultado obtido comprovou o objetivo esperado, 7,7 meses de SLP no braço crizotinibe e 3,0 meses no braço QT (gráfico 4).

Gráfico 4: Sobrevida livre de progressão Crizotinibe vs Quimioterapia – Estudo 1007



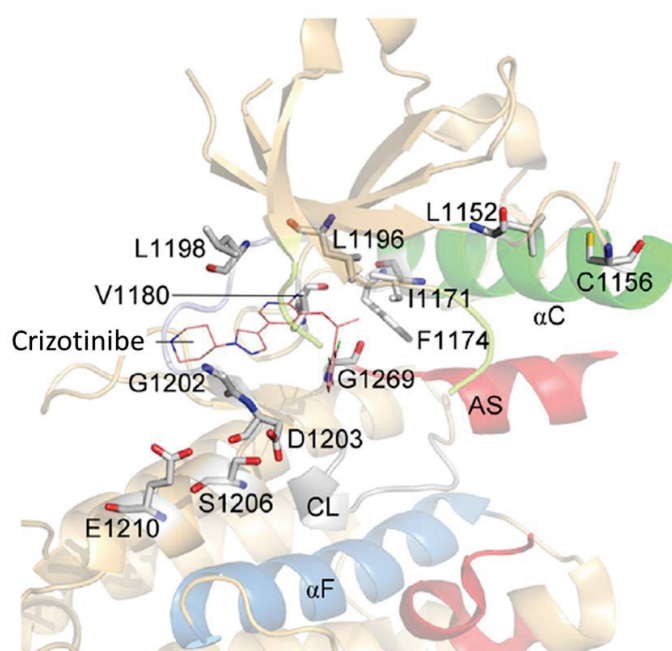
Fonte: Traduzido e adaptado de Shaw *et al.*, 2011

Portanto com base nos resultados dos Estudos 1014 e 1007, os autores Shaw *et al.* (2011) e Solomon *et al.* (2014) demonstram que o uso de crizotinibe em comparação com a quimioterapia padrão eleva o perfil de segurança do paciente, diminuindo os eventos adversos graves relacionados a QT padrão e melhora a qualidade de vida. Além disso a autora Leprieur *et al.* (2016) propõe que a melhor estratégia é a utilização de crizotinibe em configuração de primeira linha, com maior eficiência em comparação com as linhas subsequentes.

Porém, apesar da superioridade da taxa de resposta em comparação com QT, a maioria dos pacientes com crizotinibe apresentaram resistência ao tratamento e progressão da doença após 8-12 meses (LEPRIEUR *et al.*, 2016).

A resistência ao tratamento ocorre principalmente por conta da pressão seletiva do microambiente, sustentada após inibição contínua do ALK pelo crizotinibe, com isso o tumor pode adquirir resistência através de dois mecanismos apresentados na figura 13, dependentes da ALK (figura 13C), na qual o ALK pode sofrer mutações secundárias (figura 12), que anulam a capacidade do crizotinibe de inibir sua atividade quinase ou independentes da ALK (figura 13D), na qual ocorre a ativação de vias de sinalização alternativas, removendo o requisito absoluto de ALK como oncogene *driver*, tendo como foco outras vias, como por exemplo o EGFR, c-MET ou componentes de sinalização jusante (ARDINI; GALVANI, 2012).

Figura 12: Localização das mutações resistentes ao crizotinibe

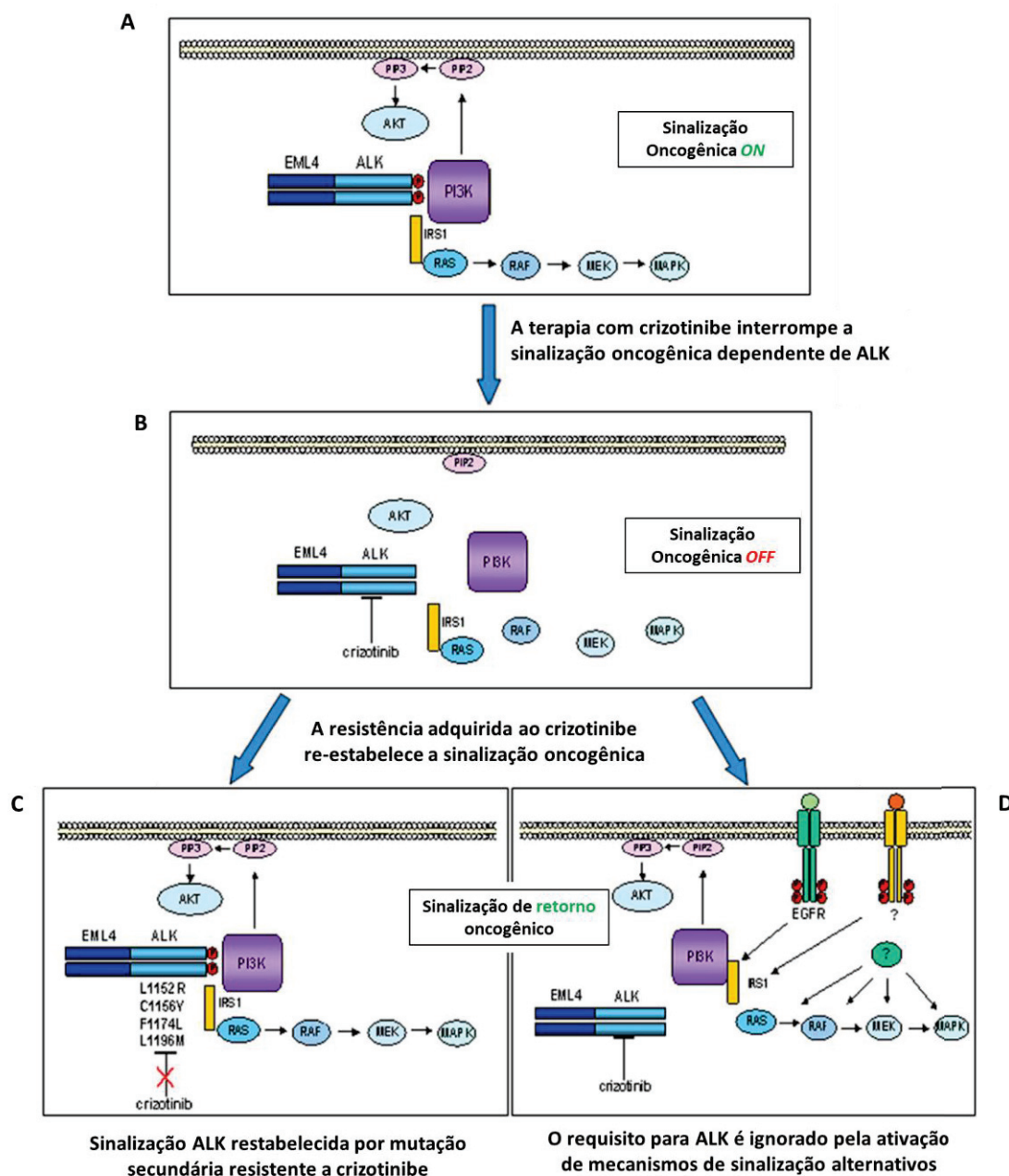


Fonte: Traduzido de Roskoski, 2017

Nos casos em que a resistência é independente de ALK, segundo Ardini e Galvani (2012), pode pressupor-se que a ALK ainda seja uma das mutações *drives* e que ainda está inibida pela droga, de modo que a terapia combinada de um inibidor de ALK ministrado em conjunto com outro inibidor relacionado a diferente mutação seja uma opção terapêutica. E nos casos em que a resistência é dependente de ALK, assume-se para terapêutica que é necessário alternar a droga em uso, e considera-se que os inibidores de segunda geração podem ser particularmente eficazes nestes casos, principalmente porque a segunda geração de TKI demonstrou atividade *in vitro*

e *in vivo* contra formas mutantes de ALK, que incluíram mutações responsáveis pela resistência ao crizotinibe (ANVISA¹, 2019; ARDINI; GALVANI, 2012).

Figura 13: Mecanismo de ação e aquisição de resistência de crizotinibe



Fonte: Traduzido e adaptado de Ardini; Galvani, 2012

Além da resistência, os pacientes em tratamento com crizotinibe apresentaram progressão da doença, e em sua maioria no cérebro, que ocorre porque o crizotinibe possui eficácia reduzida no Sistema Nervoso Central (SNC), por ser um substrato da glicoproteína P (gp-P), que é um transportador membranosos expresso na barreira hematoencefálica responsável pelo efluxo do fármaco. Por conta desses fatores,

outros inibidores de ALK foram desenvolvidos, com maior potência, diferente seletividade do TKI de primeira classe e penetração no SNC, que é o caso do alectinibe (LEPRIEUR *et al.*, 2016; ZIOGAS *et al.*, 2018).

O alectinibe é também um inibidor de tirosina quinase oral, exibe ação inibitória de ALK e proteína RET (ZIOGAS *et al.*, 2018), possui cinco vezes mais potência quando comparado ao TKI de primeira geração e mantém atividade contra mutantes secundários associados a resistência ao crizotinibe (quadro 3), sendo a mais comum a mutação *gatekeeper* L1196M, que possui a metionina substituída pela leucina, a qual aumenta a atividade da proteína quinase, estabilizando a conformação ativa de ALK, gerando resistência, seguida pela G1269A (TRAN; KLEMPNER, 2016; ROSKOSKI, 2017). A segunda geração de TKI possui também ótima penetração da barreira hematoencefálica, com concentrações medidas no líquido cefalorraquidiano (LCR) aproximadamente iguais à concentração livre de alectinibe no plasma (BEARDSLEE; LAWSON, 2018), que se deve por esta droga não ser um substrato da gp-P. Esta geração foi desenvolvida visando a superação da resistência adquirida à terapia e melhora da eficácia em pacientes pré tratados com crizotinibe, mesmo naqueles que apresentam metástases para o SNC, sendo considerado um TKI de segunda geração (ZIOGAS *et al.*, 2018; ANVISA², 2019).

Quadro 3: Análise da sensibilidade dos mutantes de ALK para os inibidores de tirosina quinase de primeira e segunda geração

Mutações	Crizotinibe	Alectinibe
<i>EML4-ALK</i>	S	S
<i>L1196M</i>	R	S
<i>L1152P/R</i>	R	S
<i>G1123S</i>	R	S
<i>T1151Tins</i>	R	S
<i>C1156Y</i>	R	S
<i>F1174V/C/L</i>	R	S
<i>I1171T/N/S</i>	R	R
<i>V1180L</i>	R	R
<i>G1202R</i>	R	R
<i>G1269A/S</i>	R	S
<i>F1245C</i>	R	NA
<i>S1206C/Y/F</i>	R	S
<i>E1210K</i>	R	S
<i>L1198F</i>	S	R
<i>D1203N</i>	R	S
<i>CMET amp</i>	S	R

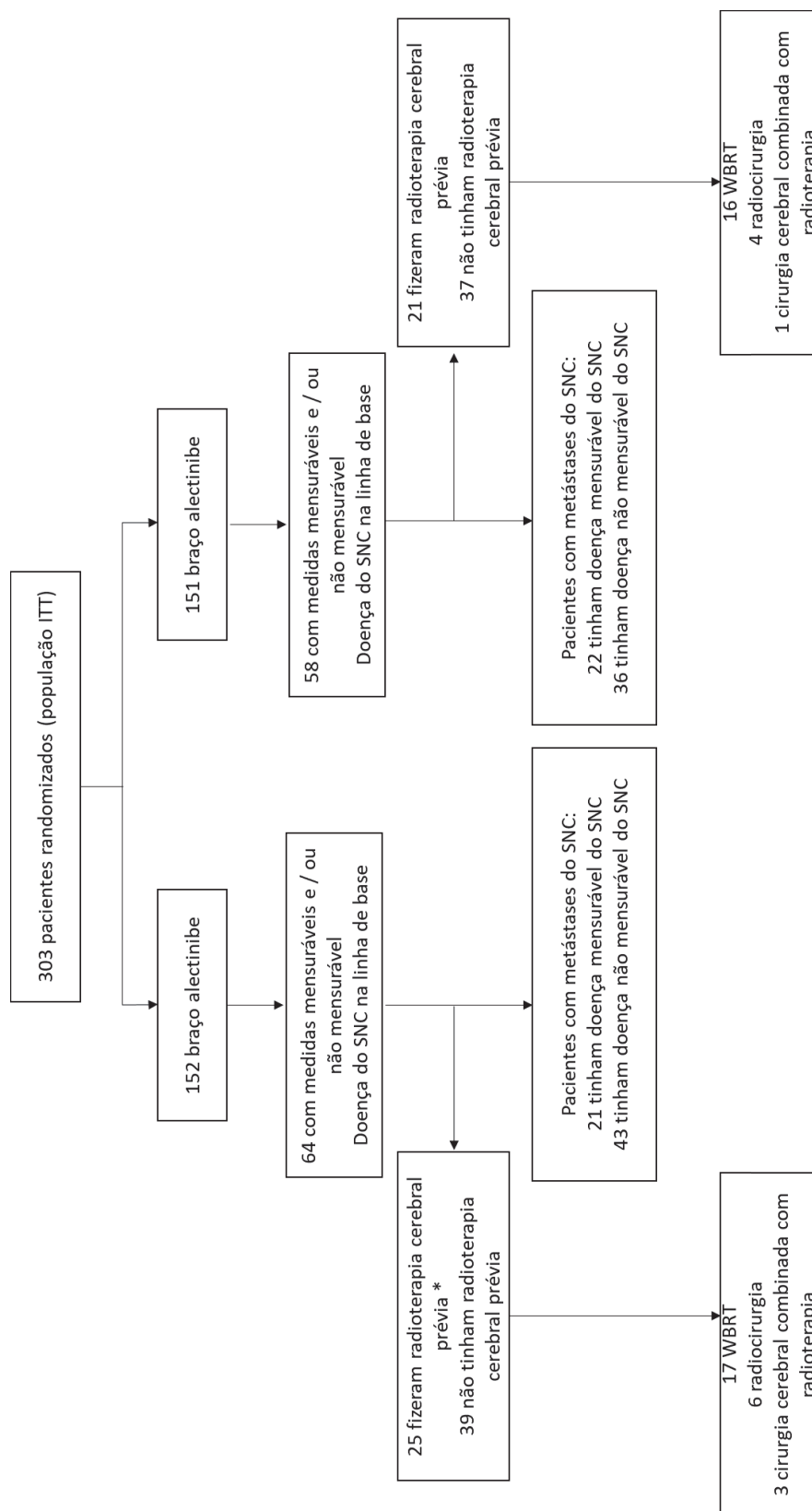
Fonte: Traduzido e adaptado de Tran; Klempner, 2016

S: sensível; R: resistente; NA: dado não analisado.

Para avaliação da superioridade de alectinibe em comparação com crizotinibe em primeira linha de tratamento foi realizado o estudo ALEX, estudo clínico de Fase III, randomizado, que incluiu 303 pacientes com CPNPC ALK positivo em estágio III/IV não tratados previamente para doença avançada ou metastática (ANVISA², 2019). Os pacientes foram randomizados 1:1 para receber alectinibe ou crizotinibe até à progressão da doença, toxicidade ou morte, com objetivo primário de análise de SLP de ambas as drogas por subgrupo: pacientes com/sem doença basal do SNC e pacientes com doença basal do SNC com/sem radioterapia prévia (figura 14) (GADGEEL *et al.*, 2018). Os resultados obtidos estão apresentados no gráfico 5, revelando que a SLP de alectinibe superou crizotinibe em todos os subgrupos, sendo que o gráfico 5B representa os pacientes sem metástase basal no SNC no início do estudo, o gráfico 5A representa os pacientes com metástase basal no SNC no início do estudo, o gráfico 5C é o resultado dos pacientes com metástases no SNC no início do estudo que haviam recebido radioterapia prévia e o gráfico 5D foi obtido da análise dos pacientes com metástases no SNC no início do estudo que não haviam recebido radioterapia prévia (GADGEEL *et al.*, 2018).

Portanto a conclusão do estudo ALEX indica que o TKI de segunda geração, alectinibe, atrasou significativamente a progressão da doença nos pacientes não tratados previamente e demonstrou atividade superior no SNC independente da doença tratada ou não previamente com radioterapia, em comparação com o TKI de primeira geração, crizotinibe. Este dado pode ser também observado no gráfico 6, que avaliou a incidência cumulativa da progressão da doença no SNC em 12 meses, demonstrando que 41,4% dos pacientes em tratamento com crizotinibe tiveram oligoprogressão durante este período, enquanto apenas 9,4% dos pacientes com alectinibe tiveram progressão no SNC (GADGEEL *et al.*, 2018). Além disso, segundo o autor Camidge *et al.* (2018) foi observado após maior tempo de seguimento de 10 meses do estudo, que a SLP mediana de alectinibe resultante foi de 34,8 meses em comparação com 10,9 meses de crizotinibe, comprovando novamente a superioridade da droga de segunda geração em primeira linha de tratamento.

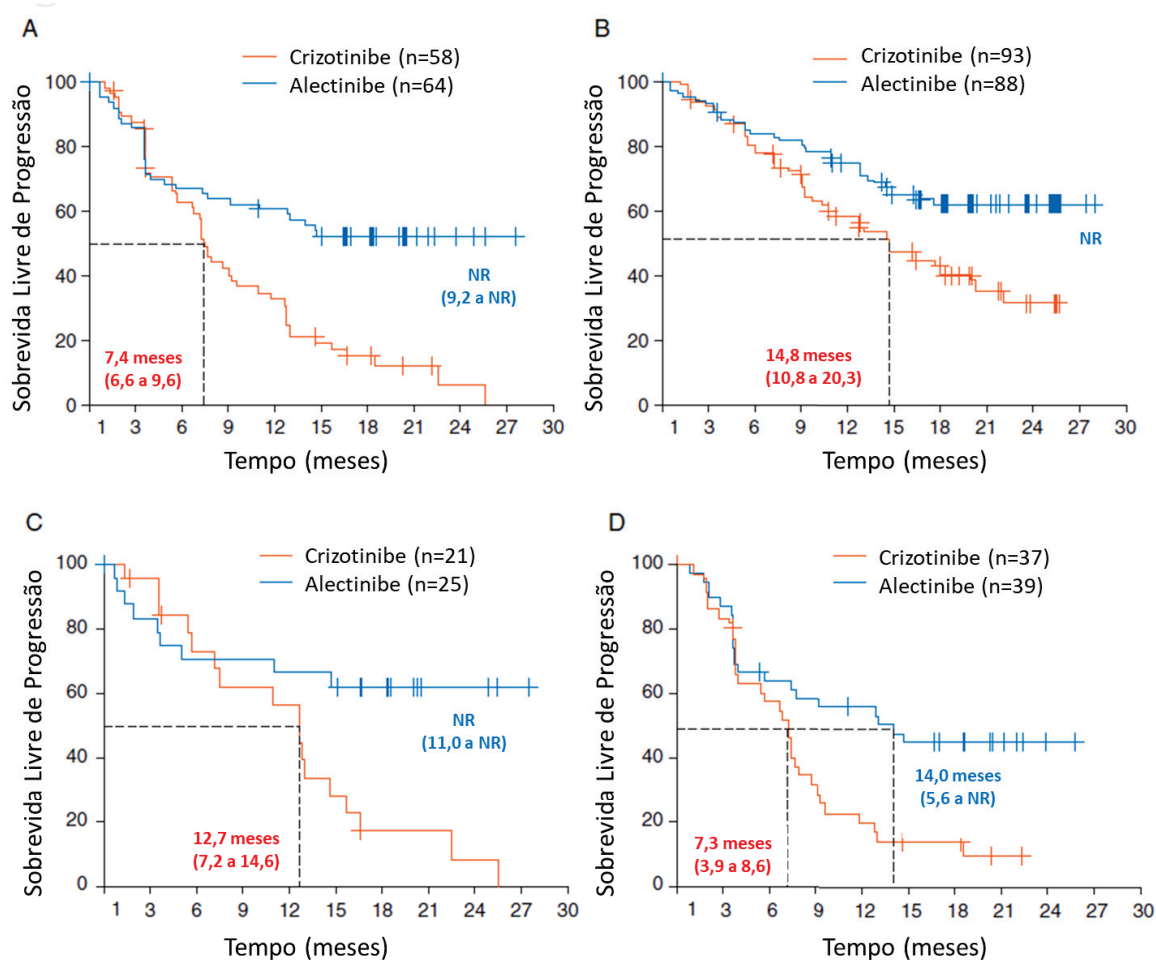
Figura 14: Visão geral da população de estudo ALEX



Fonte: Traduzido e adaptado de Gadgeel *et al.*, 2018

*Um paciente no braço alectinibe recebeu radiocirurgia e radioterapia de cérebro inteiro (WBRT). SNC (sistema nervoso central); ITT (intenção de tratar)

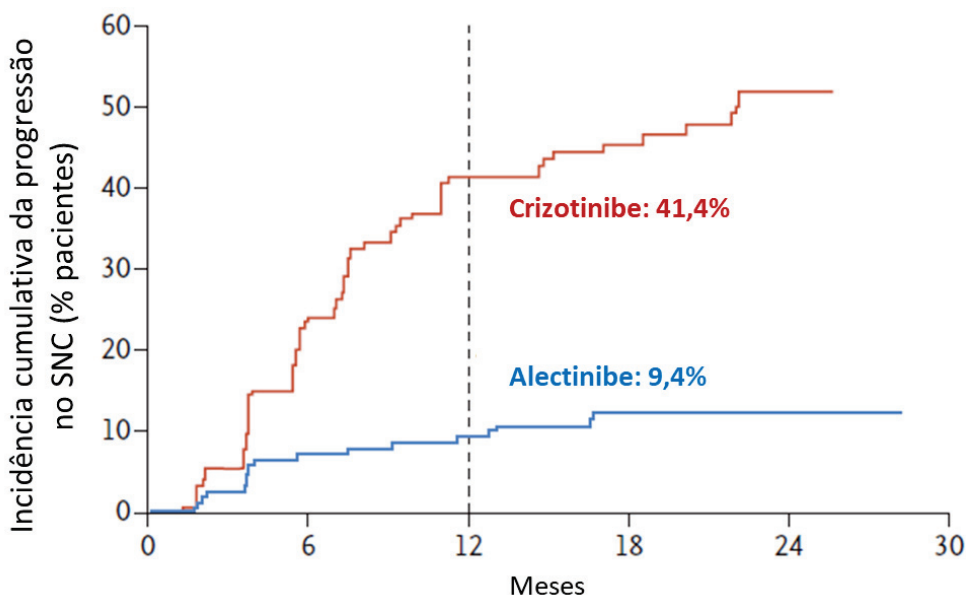
Gráfico 5: Sobrevida livre de progressão avaliados no estudo ALEX, de acordo com o status metastático do SNC no início e no histórico da radioterapia



Fonte: Traduzido e adaptado de Gadgeel *et al.*, 2018

3A, pacientes com metástase basal no SNC no início do estudo; 3B, pacientes sem metástase basal no SNC no início do estudo; 3C, pacientes com metástases no SNC no início do estudo que haviam recebido radioterapia prévia; 3D, pacientes com metástases no SNC no início do estudo que não haviam recebido radioterapia previamente. NR, não alcançado.

Gráfico 6: Incidência cumulativa da progressão da doença no SNC em 12 meses



Fonte: Traduzido de Peters *et al.*, 2017

Para avaliação do tratamento com alectinibe em terapia de segunda linha foram realizados os estudos clínicos de Fase I/II (NP28761 e NP28673 de braço único, multicêntrico, conduzido em pacientes com CPNPC ALK positivo que progrediram previamente em tratamento com crizotinibe e que podem ou não ter recebido tratamento anterior ao crizotinibe com QT e avaliaram eficácia e segurança de alectinibe (ANVISA², 2019). Os estudos NP28761 e NP28673 incluíram 87 e 138 pacientes, respectivamente, que receberam alectinibe em braço único, e tiveram como desfecho primário a análise da taxa de resposta objetiva (TRO), ou seja, a taxa de pacientes que obtiveram remissão da doença de acordo com avaliação utilizando os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) versão 1.1, e resultaram em 52,2% e 50,8% de TRO para os estudos na devida ordem, e como desfecho secundário obtiveram 8,2 e 8,9 meses de mediana de SLP respectivamente (SHAW *et al.*, 2016).

O perfil de segurança de alectinibe foi avaliado em duas análises do estudo ALEX e os eventos adversos que ocorreram com incidência mais elevada no braço alectinibe do que no braço crizotinibe foram anemia (20% vs 5%), mialgias (16% vs 2%), aumento de bilirrubina no sangue (15% vs 1%), aumento de peso (10% vs 0%), dor músculo-esquelético (7% vs 2%), e reação de fotossensibilidade (5% vs 0%), e os eventos adversos mais comuns que foram observados no braço crizotinibe foram

náuseas (48% vs 14% com alectinibe), diarreia (45% vs 12%), e vômitos (38% vs 7%) (PETERS *et al.*, 2017; SHAW *et al.*, 2016).

Portanto, segundo Shaw *et al.* (2016), os doentes com CPNPC ALK positivo que tiverem recaída em uso de crizotinibe possuem duas principais opções de tratamento, inibidores de ALK de segunda geração, alectinibe aprovado no Brasil ou quimioterapia citotóxica, no entanto há grandes desvantagens neste último devido o potencial significativo de efeitos colaterais, incluindo fadiga, náusea e mielossupressão que pode comprometer a qualidade de vida do paciente, além de outra desvantagem que é a eficácia limitada da QT no SNC.

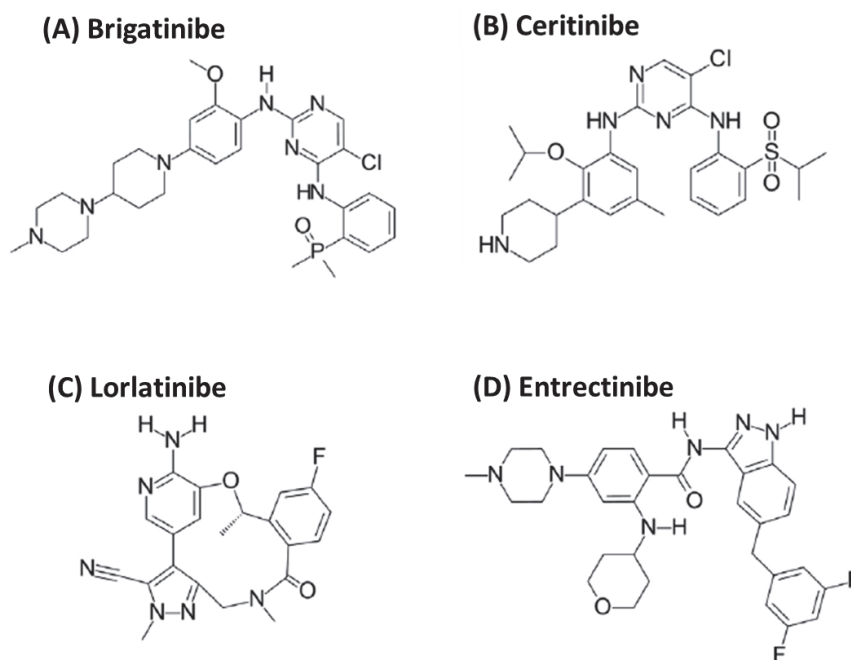
4.3 Perspectivas Futuras

Segundo Song, Wang e Zhang (2015), tendo em vista o largo espectro de mutações ALK identificados após o tratamento com crizotinibe, e já existirem relatos de pacientes que tiveram evolução da doença em uso de alectinibe, fez-se necessário o desenvolvimento de novos TKIs, que têm avançado rapidamente através da biologia e da química medicinal (SONG; WANG; ZHANG, 2015).

Representando a segunda geração dos TKI, junto ao alectinibe, o FDA (*Food and Drug Administration*) e o EMA (Agência Europeia de Medicamentos) já possuem aprovação para uso do brigatinibe e o ceritinibe, que foram desenvolvidos para superar a resistência adquirida e melhorar a eficácia em pacientes ALK positivos pré tratados com crizotinibe, mesmo naqueles com metástases no SNC (ZIOGAS *et al.*, 2018).

O brigatinibe (figura 15A) é um TKI oral, antagonista de ALK, que possui 12 vezes mais potência que o crizotinibe (BEARDSLEE; LAWSON, 2018), e grande atividade contra diversas mutações secundárias de ALK, incluindo a mutação gatekeeper L1196M e a mutação G1202R que medeia a resistência adquirida a outros TKIs ALK. Além disso, possui também atividade, em menor potência, contra outras mutações, como por exemplo EGFR (quadro 4), e se demonstrou ter atividade no SNC. Devido a este complexo mecanismo inibitório, esta droga pode ser considerada uma opção terapêutica promissora para pacientes que evoluem em uso de crizotinibe, devido à ativação da via de desvio do EGFR (ROSKOSKI, 2017; ZIOGAS *et al.*, 2018).

Figura 15: Estrutura química dos antagonistas ALK: Brigatinibe, Ceritinibe, Lorlatinibe e Entrectinibe



Fonte: Traduzido e adaptado de Roskoski, 2017

O ceritinibe (figura 15B) é também um inibidor oral de TKI altamente seletivo para ALK, que atua competindo com o ATP com 20 vezes mais potência que o crizotinibe (RODRIGUES, 2016), e possui atividade contra mutantes de ALK, como L1196M, G1269A, I1171T e S1206Y (quadro 4) (SONG; WANG; ZHANG, 2015). Além da ação em ALK, o ceritinibe possui também ação contra IGF-1R e ROS1 (ZIOGAS *et al.*, 2018).

Além destas drogas, existem ainda estudos clínicos em andamento que demonstraram que os ALK TKIs de 3ª geração, que incluem lorlatinibe, entrectinibe e ensartinibe, forneceram dados preliminares promissores em termos de atividade clínica e segurança (ZIOGAS *et al.*, 2018).

O lorlatinibe (figura 15C) é uma potente molécula pequena, de terceira geração, competidora de ATP, que possui inibição contra ALK, ROS1 e EGFR e boa atividade no SNC. Este antagonista de ALK tem demonstrado atividade clínica contra a maior parte das mutações conhecidas que estimulam resistência ao crizotinibe, alectinibe e ceritinibe, com exceção para L1198F e CMET amp (quadro 4) (TRAN; KLEMPNER, 2016; ZIOGAS *et al.*, 2018).

Quadro 4: Análise da sensibilidade dos mutantes de ALK para os inibidores de tirosina quinase

Mutações	Crizotinibe	Alectinibe	Ceritinibe	
Alvos moleculares	ALK, ROS1, MET	ALK, RET	ALK, IGF-1R, ROS1	
<i>EML4-ALK</i>	S	S	S	
<i>L1196M</i>	R	S	S	
<i>L1152P/R</i>	R	S	R	
<i>G1123S</i>	R	S	R	
<i>1151Tins</i>	R	S	R	
<i>C1156Y</i>	R	S	R	
<i>F1174V/C/L</i>	R	S	R	
<i>I1171T/N/S</i>	R	R	S	
<i>V1180L</i>	R	R	S	
<i>G1202R</i>	R	R	R	
<i>G1269A/S</i>	R	S	S	
<i>F1245C</i>	R	NA	S	
<i>S1206C/Y/F</i>	R	S	S	
<i>E1210K</i>	R	S	S	
<i>L1198F</i>	S	R	R	
<i>D1203N</i>	R	S	S	
<i>CMET amp</i>	S	R	R	

Mutações	Brigatinibe	Lorlatinibe	Entrectinibe	Ensartinibe
Alvos moleculares	ALK, T790M, EGFR, ROS1	ALK, ROS1, EGFR	ALK, TrkA, TrkB, TrkC, ROS1	ALK, MET
<i>EML4-ALK</i>	S	S	NA	NA
<i>L1196M</i>	S	S	S	S
<i>L1152P/R</i>	S	S	NA	NA
<i>G1123S</i>	NA	NA	NA	NA
<i>1151Tins</i>	NA	S	NA	NA
<i>C1156Y</i>	S	S	S	S
<i>F1174V/C/L</i>	S	S	NA	NA
<i>I1171T/N/S</i>	NA	NA	NA	NA
<i>V1180L</i>	NA	NA	NA	NA
<i>G1202R</i>	S	S	NA	NA
<i>G1269A/S</i>	S	S	NA	NA
<i>F1245C</i>	NA	NA	NA	NA
<i>S1206C/Y/F</i>	R	S	NA	NA
<i>E1210K</i>	S	S	NA	NA
<i>L1198F</i>	S	R	NA	NA
<i>D1203N</i>	S	S	NA	NA
<i>CMET amp</i>	R	R	NA	NA

Fonte: Traduzido e adaptado de Tran; Klempner, 2016; Ziogas *et al.*, 2018

S: sensível; R: resistente; NA: dado não analisado.

O entrectinibe (figura 15D) foi desenvolvido com um inibidor de ALK com potente atividade contra as mutações de ALK mediadas pela resistência ao crizotinibe, incluindo a L1196M e CC1156Y (quadro 4), e com atividade no SNC, porém esta droga

atua também como inibidora de pan-TRK, inibindo as proteínas de fusão NTRK1-3, que é um alvo emergente do CPNPC e ainda não tratado (ROSKOSKI, 2017; ZIOGAS *et al.*, 2018).

Segundo Beardslee e Lawson (2018) o ensartinibe é também um potente inibidor de ALK, que possui cerca de 10 vezes mais potência que o crizotinibe e desencadeou em seus estudos respostas em pacientes resistentes à primeira geração de TKI e em doentes de primeira linha. Este medicamento possui o perfil de atuação de mutações de ALK semelhante ao entrectinibe (quadro 4) e possui também atuação na mutação MET (ZIOGAS *et al.*, 2018).

Seguindo a lógica de terapias complementares para um futuro melhor com mais qualidade de vida para pacientes com CPNPC ALK positivo com doença avançada, inibidores da próxima geração estão em sob investigação, em fases preliminares e ainda sem dados maduros, incluindo belizatinibe (TSR-011), ASP3026, TPX-0005, F17752, CEP-37440, CEP-28122 e GSK1838705A. Esses inibidores projetam melhorar ainda mais a atividade antagonista de ALK, superar ou retardar o desenvolvimento de mutações de resistência de alto grau e aumentar o controle da doença no SNC, direcionando continuamente a inibição de ALK, alcançando sobrevidas anteriormente inesperadas, transformando esse subtipo de câncer de pulmão avançado em uma doença crônica (ZIOGAS *et al.*, 2018).

No entanto, apesar da grande evolução focada no tratamento deste subgrupo de pacientes com câncer de pulmão avançado, o autor Ziogas *et al.* (2018) aponta que ainda não há orientações de como estas drogas devem ser sequenciadas no tratamento dos pacientes, e relata que esta análise está sendo consideradas, porém ainda não há um consenso entre os pesquisadores e a clínica.

4.4 Acesso aos medicamentos no Brasil e pesquisa clínica como uma oportunidade

Em comparação com países desenvolvidos, o Brasil, está consideravelmente atrasado no que tange à incorporação de terapias sistêmicas e tecnologias para diagnóstico e tratamento de câncer de pulmão, por exemplo o primeiro inibidor de ALK aprovado para uso no Brasil foi o crizotinibe, em 2016, enquanto esta mesma droga e teve aprovação acelerada pelo FDA em 2011, com isso estima-se que este atraso

tenha resultado em morte prematura de mais de 700 pacientes em consequência a falta de acesso a esse medicamento eficaz (KAZANDJIAN *et al.*, 2014; ARAUJO *et al.*, 2018).

Além disso, segundo Araujo *et al.* (2018) o sistema de saúde brasileiro é dividido em cobertura privada e cobertura pública, 27% e 73%, respectivamente e é evidente que há significativa discrepância entre ambos sistemas em relação a disponibilidade de recursos de saúde e desfechos dos pacientes. Enquanto as taxas relacionadas a diagnóstico e acesso às drogas no sistema privado são semelhantes às observadas em países desenvolvidos, como Estados Unidos e Japão, o sistema público possui significativo atraso e ineficiência de processo de diagnóstico, por exemplo o acesso a exames de diagnóstico por imagem, procedimentos invasivos e testes moleculares é limitado. Essas limitações, no sistema de saúde no Brasil, acarretam altas taxas de diagnósticos em estágio tardio, baixa frequência de pacientes que recebem terapia com intenção curativa e grande número de pacientes que não recebem tratamento voltado à doença, pelo menos no sistema público de saúde, que abrange mais de metade da população.

Como alternativa ao acesso limitado, o autor Araujo *et al.* (2018) relata que a participação de pacientes em ensaios clínicos internacionais e patrocinados pela indústria tem sido significativa em várias instituições acadêmicas, e isso tem facilitado e tem sido uma opção a mais para os pacientes terem acesso a essas novas terapias, porém a pesquisa clínica brasileira tem enfrentado uma série de desafios, dentre eles processos regulatórios lentos e longos, levando três vezes mais tempo que nos Estados Unidos, por exemplo, o que reduz e limita significativamente as oportunidades e afeta a disponibilidade dos estudos (KAZANDJIAN *et al.*, 2014).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos dados obtidos da revisão da literatura podemos observar que o câncer de pulmão tem grande impacto na saúde pública desde o âmbito mundial ao nacional, que apesar de as políticas de antitabagismo diminuírem notavelmente os casos de deste tipo de neoplasia, este fator de risco não está relacionado a alguns subtipos de câncer de pulmão, como é o caso do CPNPC ALK positivo abordado como foco neste trabalho. Portanto é necessário que a orientação e conscientização de câncer de pulmão seja feita não apenas relacionada ao antitabagismo, mas ao público leigo em geral, mostrando que indivíduos não tabagistas também estão susceptíveis.

Embora esta doença, o CPNPC ALK positivo, seja uma característica molecular rara, os achados científicos da última década que geraram a descoberta de mutações *drivers* e o desenvolvimento de drogas alvo dirigidas para tipos específicos de câncer, permitiu um progresso notável no manejo clínico dos pacientes com este tipo de neoplasia, o que permitiu modificar a perspectiva terapêutica destes pacientes, sendo pertinente observar que a terapia personalizada demonstra um aspecto paliativo, sem intenção curativa, gerando maior sobrevida livre de progressão da doença, maior qualidade de vida e em um futuro próximo levarão o câncer de pulmão a ser considerado uma doença crônica.

No entanto, apesar do crizotinibe marcar o início de um novo paradigma para pacientes com CPNPC ALK positivo, se apresentar com superioridade e levar a melhor qualidade de vida que o tratamento com quimioterapia padrão, o surgimento de resistência adquirida e altas taxas de oligoprogressão levou a necessidade de novas gerações desta classe de drogas que tenham como alvo o ALK, como é o caso do alectinibe, que superou e se tornou sensível à algumas das mutações as quais o crizotinibe se apresenta resistente, além de ter notável atividade no SNC. Mas, já hoje, existem pacientes que revelam mutações às quais o alectinibe não apresenta espectro de sensibilidade e com isso outros inibidores de segunda, terceira e posteriores gerações estão por vir, com uma cobertura mais ampla contra as mutações de ALK e perfis de efeitos secundários, mais favoráveis e com atividade intracraniana.

Porém, apesar da aprovação e disponibilização destas duas drogas, crizotinibe e alectinibe, no mercado farmacêutico brasileiro, estudos científicos de análise dos

sistemas de saúde mostram que o acesso é limitado e não são todos os pacientes que, apesar de poderem ser diagnosticados com um tipo específico de câncer, conseguem ter acesso à estas novas tecnologias.

REFERÊNCIAS

AMERICAN CANCER SOCIETY (Estados Unidos). **Non-Small Cell Lung Cancer Stages**. 2019. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html>>. Acesso em: 07 abr. 2019.

ANVISA¹. Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda: **Xalkori**® (crizotinibe). Bula do Produto. São Paulo: Pfizer, 2019.

ANVISA². Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos: **Alecensa**® (cloridrato de alectinibe). Bula do Produto. São Paulo: Roche, 2019.

ARAUJO, Luiz Henrique *et al.* Lung cancer in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Porto Alegre, v. 44, n. 1, p.55-64, fev. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562017000000135>.

ARDINI, Elena; GALVANI, Arturo. ALK Inhibitors, a Pharmaceutical Perspective. **Frontiers In Oncology**, Milão, v. 2, p.1-9, 2012. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2012.00017>.

BALDOTTO, Clarissa *et al.* Mutações drivers em câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC). **Revista Pulmão Rj**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 2, p.23-28, mar. 2016.

BANG, Yung Jue. The potential for crizotinib in non-small cell lung cancer: a perspective review. **Therapeutic Advances In Medical Oncology**, Korea, v. 3, n. 6, p.279-291, 16 set. 2011. DOI: 10.1177/1758834011419002.

BARRIOS, Carlos Henrique. **Câncer de Pulmão Não Pequenas Células - ALK+**: Porto Alegre: Famed Pucrs, 2018.

BEARDSLEE, Tyler; LAWSON, Justin. Alectinib and Brigatinib: New Second-Generation ALK Inhibitors for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. **Journal Of The Advanced Practitioner In Oncology**, Atlanta, v. 9, n. 1, p.94-101, 1 fev. 2018. Harborside Press, LLC. <http://dx.doi.org/10.6004/jadpro.2018.9.1.8>.

BRAMBILLA, E. *et al.* The new World Health Organization classification of lung tumours. **European Respiratory Journal**, [s.l.], v. 18, n. 6, p.1059-1068, 1 dez. 2001. European Respiratory Society (ERS). <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.01.00275301>.

BRASIL¹, Governo do. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351725846201208/?substancia=25365>>. Acesso em: 25 ago. 2019.

BRASIL², Governo do. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351316283201897/?substancia=26312>>. Acesso em: 25 ago. 2019.

CAMIDGE, D. Ross *et al.* Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. **Journal Of Clinical Oncology**, Colorado, v. 36, n. 15, p.9043-9043, 20 maio 2018. American Society of Clinical Oncology (ASCO). http://dx.doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.9043.

CARVALHO, Ana Sofia Garcia de. **Cancro do Pulmão a propósito de um caso clínico**. 2008. 101 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2008.

CORADAZZI, Ana Lucia *et al.* Gencitabina em câncer de pulmão: avaliação retrospectiva de resposta clínica, sobrevida livre de progressão e sobrevida global. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, Jaú, v. 7, n. 22, p.12-17, out. 2010. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC).

DU, Xue *et al.* ALK-rearrangement in non-small-cell lung cancer (NSCLC). **Thoracic Cancer**, [s.l.], v. 9, n. 4, p.423-430, 28 fev. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/1759-7714.12613>.

FAUCI, Antony *et al.* **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 20. ed. Nova York: Medical Mc Graw Hill, 2018.

FERNANDEZ, Angelo; JATENE, Fabio B.; ZAMBORINI, Mauro. Diagnosis and staging of lung cancer. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. São Paulo, p. 219-228. jan. 2002.

GADGEEL, Shirish *et al.* Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. **Annals Of Oncology**, Michigan, p.2214-2222, 12 set. 2018. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy405>.

GALETTA, D. *et al.* The emerging role of ALK inhibitors in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. **Expert Opin Ther Targets**. v. 16, Suppl 2, p. S45-54, 2012.

GANDHI, Shipra *et al.* First-line treatment of advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer. **Lung Cancer: Targets and Therapy**, Buffalo, Ny, p.71-82, set. 2015. Dove Medical Press Ltda. <http://dx.doi.org/10.2147/lctt.s63491>.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa 2018**. 2018. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/sintese-de-resultados-comentarios.asp>>. Acesso em: 05 mar. 2019.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. **Câncer de pulmão** - versão para Profissionais de Saúde. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pulmao/profissional-de-saude>>. Acesso em: 24 mar. 2019.

KAZANDJIAN, Dickran *et al.* FDA Approval Summary: Crizotinib for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Anaplastic Lymphoma Kinase Rearrangements. **The Oncologist**, Silver Spring, v. 19, n. 10, p.5-11, 28 ago. 2014. Alphamed Press. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0241>.

LATIF, Muhammad *et al.* Latest perspectives of orally bioavailable 2,4-diarylaminopyrimidine analogues (DAAPalogues) as anaplastic lymphoma kinase inhibitors: discovery and clinical developments. **Rsc Advances**, [s.l.], v. 8, n. 30, p.16470-16493, 2018. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c8ra01934g>.

LEPRIEUR, Etienne Giroux *et al.* Spotlight on crizotinib in the first-line treatment of ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer: patients selection and perspectives. **Lung Cancer: Targets and Therapy**, França, v. 7, n. 4, p.83-90, jun. 2016. Dove Medical Press Ltda. <http://dx.doi.org/10.2147/lctt.s99303>.

OLIVEIRA, Ana Claudia Silva Mendes de. **Avaliação da mutação de EGFR e da imunoexpressão de ALK e de PDL-1 em adenocarcinomas de pulmão**. 2018. 76 f. Tese (Doutorado) - Curso de Patologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018.

PAKKALA, Suchita; RAMALINGAM, Suresh S.. Personalized therapy for lung cancer: Striking a moving target. **Jci Insight**, [s.l.], v. 3, n. 15, p.1-14, 9 ago. 2018. American Society for Clinical Investigation. <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.120858>.

PETERS, Solange *et al.* Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. **New England Journal Of Medicine**, Massachusetts, v. 377, n. 9, p.829-838, 31 ago. 2017. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1704795>.

RODRIGUES, Vasco Manuel Almeida. **Mecanismos de Resistência aos Inibidores do EGFR e do ALK no Cancro do Pulmão**. 2016. 34 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade do Porto, Portugal, 2016.

RODRIGUEZ, Rubens *et al.* **Atlas de Histopatologia**. Passo Fundo: Universidade de Passo Fundo (UPF), 2016.

ROSKOSKI, Robert. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors in the treatment of ALK-driven lung cancers. **Pharmacological Research**, Estados Unidos, v. 117, p.343-356, mar. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2017.01.007>.

SABIR, Sarah R. *et al.* EML4-ALK Variants: Biological and Molecular Properties, and the Implications for Patients. **Cancers**, Uk, v. 118, n. 9, p.1-9, set. 2017.

SHAW, Alice T *et al.* Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. **The Lancet Oncology**, Boston, v. 17, n. 2, p.234-242, fev. 2016. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00488-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00488-x).

SHAW, Alice T *et al.* Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. **The Lancet Oncology**, London, v. 12, n. 11, p.1004-1012, out. 2011. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(11\)70232-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(11)70232-7).

SHAW, Alice T.; ENGELMAN, Jeffrey A.. ALK in Lung Cancer: Past, Present, and Future. **Journal Of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 31, n. 8, p.1105-1111, 10 mar. 2013. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2012.44.5353>.

SODA, Manabu *et al.* Identification of the transforming EML4–ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. **Nature**, [s.l.], v. 448, n. 7153, p.561-566, 11 jul. 2007. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nature05945>. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nature05945.pdf>>. Acesso em: 10 jul. 2019.

SOLOMON, Benjamin J. *et al.* First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. **New England Journal Of Medicine**, Massachusetts, v. 371, n. 23, p.2167-2177, 4 dez. 2014. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1408440>.

SONG, Zilan; WANG, Meining; ZHANG, Ao. Alectinib: a novel second generation anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor for overcoming clinically-acquired resistance. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, China, v. 5, n. 1, p.34-37, jan. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apsb.2014.12.007>.

TARGETED ONCOLOGY. **Nonbiomarker, Nonsquamous NSCLC: Diagnosis, Statistics, Staging, and Testing.** Disponível em: <<https://www.targetedonc.com/publications/evolvingparadigms/2017/nsclc/nonbiomarker-nonsquamous-nsclc-diagnosis-statistics-staging-and-testing>>. Acesso em: 24 mar. 2019.

TRAN, Phu N.; KLEMPNER, Samuel J.. Focus on Alectinib and Competitor Compounds for Second-Line Therapy in ALK-Rearranged NSCLC. **Frontiers In Medicine**, Italia, v. 3, p.1-6, 30 nov. 2016. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2016.00065>.

UEHARA, César; JAMNIK, Sérgio; SANTORO, Ilka Lopes. **Câncer de Pulmão.** Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, v. 31, n. 2, p.266-276, jun. 1998.

WEICKHARDT, Andrew J. *et al.* Diagnostic assays for identification of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. **Cancer**, [s.l.], v. 119, n. 8, p.1467-1477, 20 dez. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.27913>.

WU, Roseann. **Lung tumor.** Disponível em: <pathologyoutlines.com/topic/lungtumorldargecell.html>. Acesso em: 02 out. 2019.

YOUNES, Riad N.. **Câncer de pulmão.** São Paulo: M&atd, 2018.

ZAMBORINI, Mauro. Epidemiologia do câncer do pulmão. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. Rio de Janeiro, p. 41-47. jan. 2002.

ZHENG, Min. Classification and Pathology of Lung Cancer. **Surgical Oncology Clinics Of North America**, Nova Jersey, v. 25, n. 3, p.447-468, jul. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2016.02.003>.

ZIOGAS, Dimitrios C. *et al.* Treating ALK-positive non-small cell lung cancer. **Annals Of Translational Medicine**, Grécia, v. 6, n. 8, p.141-158, abr. 2018. AME Publishing Company. <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2017.11.34>.

ANEXOS

Anexo A – Agrupamento de estágios

Estágio AJCC	Agrupamento de estágios	Descrição do estágio
Câncer oculto	TX, N0, M0	O tumor principal não pode ser avaliado por algum motivo, ou as células cancerígenas são vistas em uma amostra de escarro ou outros fluidos pulmonares, mas o câncer não é encontrado em outros testes, então sua localização não pode ser determinada (TX). Não se acredita que o câncer tenha se espalhado para os nódulos linfáticos próximos (N0) ou para partes distantes do corpo (M0).
0	Tis, N0, M0	O tumor é encontrado apenas nas camadas superiores das células que revestem as passagens aéreas, mas não invadiu mais profundamente os outros tecidos pulmonares (Tis). O câncer não se espalhou para os linfonodos próximos (N0) ou para partes distantes do corpo (M0).
IA1	T1mi, N0, M0	O câncer é um adenocarcinoma minimamente invasivo. O tumor não é maior do que 3 cm de diâmetro, e a parte que invadiu os tecidos pulmonares mais profundos não passa de ½ cm de diâmetro. O câncer não se espalhou para os linfonodos próximos (N0) ou para partes distantes do corpo (M0).
		ou
	T1a, N0, M0	O tumor não ultrapassa 1 cm, não atingiu as membranas que envolvem os pulmões e não afeta os principais ramos dos brônquios (T1a). O câncer não se espalhou para os linfonodos próximos (N0) ou para partes distantes do corpo (M0).
IA2	T1b, N0, M0	O tumor é maior que 1 cm, mas não ultrapassa 2 cm. Não atingiu as membranas que envolvem os pulmões e não afeta os principais ramos dos brônquios (T1b). O câncer não se espalhou para os linfonodos próximos (N0) ou para partes distantes do corpo (M0).
IA3	T1c, N0, M0	O tumor é maior que 2 cm, mas não ultrapassa 3 cm. Não atingiu as membranas que envolvem os pulmões e não afeta os principais ramos dos brônquios (T1c). O câncer não se espalhou para os linfonodos próximos (N0) ou para partes distantes do corpo (M0).

IB	T2a, N0, M0	<p>O tumor tem uma ou mais das seguintes características (T2a):</p> <ul style="list-style-type: none"> - é maior que 3 cm, mas não maior que 4 cm; - se transformou em um brônquio principal, mas não está dentro de 2 cm da carina (o ponto onde a traqueia divide os brônquios principais esquerdo e direito) e não é maior do que 4 cm de diâmetro; - cresceu na pleura visceral (as membranas que envolvem os pulmões) e não ultrapassa os 4 cm; - está obstruindo parcialmente as vias aéreas (e não é maior do que 4 cm de diâmetro). <p>O câncer não se espalhou para os linfonodos próximos (N0) ou para partes distantes do corpo (M0).</p>
IIA	T2b, N0, M0	<p>O tumor tem uma ou mais das seguintes características (T2b):</p> <ul style="list-style-type: none"> - é maior que 4 cm, mas não maior que 5cm; - cresceu para um brônquio principal, mas não está a 2 cm da carina e é maior que 4 cm, mas não maior que 5 cm. - o tumor cresceu para a pleura visceral e é maior do que 4 cm, mas não maior que 5cm de diâmetro; - o tumor está obstruindo parcialmente as vias aéreas (e é maior que 4 cm, mas não maior que 5 cm). <p>O câncer não se espalhou para os linfonodos próximos (N0) ou para partes distantes do corpo (M0).</p>
IIB	T1a/T1b/T1c, N1, M0	<p>O tumor não tem mais de 3 cm de diâmetro, não cresceu nas membranas que circundam os pulmões e não afeta os principais ramos dos brônquios (T1). Ele se espalhou para os linfonodos dentro do pulmão e / ou ao redor da área onde o brônquio entra no pulmão (linfonodos hilares). Esses linfonodos estão do mesmo lado do câncer (N1). O câncer não se espalhou para partes distantes do corpo (M0).</p>
	T2a/T2b, N1, M0	<p style="text-align: center;">ou</p> <p>O tumor tem uma ou mais das seguintes características (T2):</p> <ul style="list-style-type: none"> - é maior que 3 cm, mas não maior que 5 cm; - cresceu para um brônquio principal, mas não está a menos de 2 cm da carina e não tem mais de 5 cm de diâmetro; - cresceu na pleura visceral e não é maior que 5 cm. <p>O câncer também se espalhou para os linfonodos dentro do pulmão e / ou ao redor da área onde o brônquio entra no pulmão (linfonodos hilares). Esses linfonodos estão do mesmo lado do câncer (N1). O câncer não se espalhou para partes distantes do corpo (M0).</p>

		ou
	T3, N0, M0	<p>O tumor tem uma ou mais das seguintes características (T3):</p> <ul style="list-style-type: none"> - é maior que 5 cm, mas não maior que 7 cm; - cresceu na parede torácica, no revestimento interno da parede torácica (pleura parietal), no nervo frênico ou nas membranas do saco que circundam o coração (pericárdio parietal); - existem 2 ou mais nódulos tumorais separados no mesmo lobo de um pulmão. <p>O câncer não se espalhou para os gânglios linfáticos próximos (N0) ou partes distantes do corpo (M0).</p>
IIIA	T1a/T1b/T1c, N2, M0	<p>O câncer não tem mais de 3 cm de diâmetro, não cresceu nas membranas que envolvem os pulmões e não afeta os principais ramos dos brônquios (T1). O câncer se espalhou para os gânglios linfáticos ao redor da carina ou no espaço entre os pulmões (mediastino). Esses linfonodos estão do mesmo lado do tumor pulmonar principal (N2). O câncer não se espalhou para partes distantes do corpo (M0).</p>
		ou
	T2a/T2b, N2, M0	<p>O tumor tem uma ou mais das seguintes características (T2):</p> <ul style="list-style-type: none"> - é maior que 3 cm, mas não maior que 5 cm; - cresceu para um brônquio principal, mas não está a menos de 2 cm da carina e não tem mais de 5 cm de diâmetro; - cresceu na pleura visceral e não é maior que 5 cm; - está obstruindo parcialmente as vias aéreas (e não é maior que 5 cm). <p>O câncer se espalhou para os gânglios linfáticos ao redor da carina ou no espaço entre os pulmões (mediastino). Esses linfonodos estão do mesmo lado do tumor pulmonar principal (N2). O câncer não se espalhou para partes distantes do corpo (M0).</p>
		ou
	T3, N1, M0	<p>O tumor tem uma ou mais das seguintes características (T3):</p> <ul style="list-style-type: none"> - é maior que 5 cm, mas não maior que 7 cm; - cresceu na parede torácica, no revestimento interno da parede torácica (pleura parietal), no nervo frênico ou nas membranas do saco que circundam o coração (pericárdio parietal); - existem 2 ou mais nódulos tumorais separados no mesmo lobo de um pulmão. <p>O câncer também se espalhou para os linfonodos dentro do pulmão e/ou ao redor da área onde o brônquio entra no pulmão</p>

		(linfonodos hilares). Esses linfonodos estão do mesmo lado do câncer (N1). O câncer não se espalhou para partes distantes do corpo (M0).
	ou	
	T4, N0 ou N1, M0	<p>O tumor tem uma ou mais das seguintes características (T4):</p> <ul style="list-style-type: none"> - é maior que 7 cm de diâmetro; - cresceu no espaço entre os pulmões (mediastino), o coração, os grandes vasos sanguíneos próximos ao coração (como a aorta), a traqueia, o esôfago, o diafragma, a espinha dorsal ou a carina; - existem 2 ou mais nódulos tumorais separados em diferentes lobos do mesmo pulmão. <p>O câncer pode ou não se espalhar para os linfonodos dentro do pulmão e/ou ao redor da área onde o brônquio entra no pulmão (linfonodos hilares). Quaisquer linfonodos afetados estão do mesmo lado que o câncer (N0 ou N1). O câncer não se espalhou para partes distantes do corpo (M0).</p>
IIIB	T1a/T1b/T1c, N3, M0	O câncer não tem mais de 3 cm de diâmetro, não cresceu nas membranas que envolvem os pulmões e não afeta os principais ramos dos brônquios (T1). O câncer se espalhou para os gânglios linfáticos próximos à clavícula em ambos os lados do corpo e/ou se espalhou para os linfonodos hilares ou mediastinais do outro lado do corpo do tumor principal (N3). O câncer não se espalhou para partes distantes do corpo (M0).
	ou	
	T2a/T2b, N3, M0	<p>O tumor tem uma ou mais das seguintes características (T2):</p> <ul style="list-style-type: none"> - é maior que 3 cm, mas não maior que 5 cm; - cresceu para um brônquio principal, mas não está a menos de 2 cm da carina e não tem mais de 5 cm de diâmetro; - cresceu na pleura e não é maior que 5 cm; - está obstruindo parcialmente as vias aéreas (e não é maior que 5 cm). <p>O câncer se espalhou para os gânglios linfáticos próximos à clavícula em ambos os lados do corpo e / ou se espalhou para os linfonodos hilares ou mediastinais do outro lado do corpo do tumor principal (N3). O câncer não se espalhou para partes distantes do corpo (M0).</p>
	ou	

	<p>T3, N2, M0</p>	<p>O tumor tem uma ou mais das seguintes características (T3):</p> <ul style="list-style-type: none"> - é maior que 5 cm, mas não maior que 7 cm; - cresceu na parede torácica, no revestimento interno da parede torácica (pleura parietal), no nervo frênico ou nas membranas do saco que circundam o coração (pericárdio parietal); - existem 2 ou mais nódulos tumorais separados no mesmo lobo de um pulmão. <p>O câncer se espalhou para os gânglios linfáticos ao redor da carina ou no espaço entre os pulmões (mediastino). Esses linfonodos estão do mesmo lado do tumor pulmonar principal (N2). O câncer não se espalhou para partes distantes do corpo (M0).</p>
ou		
	<p>T4, N2, M0</p>	<p>O tumor tem uma ou mais das seguintes características (T4):</p> <ul style="list-style-type: none"> - é maior que 7 cm de diâmetro; - cresceu no espaço entre os pulmões (mediastino), o coração, os grandes vasos sanguíneos próximos ao coração (como a aorta), a traqueia (traqueia), o esôfago, o diafragma, a espinha dorsal ou a carina; - existem 2 ou mais nódulos tumorais separados em diferentes lobos do mesmo pulmão. <p>O câncer se espalhou para os gânglios linfáticos ao redor da carina ou no espaço entre os pulmões (mediastino). Esses linfonodos estão do mesmo lado do tumor pulmonar principal (N2). O câncer não se espalhou para partes distantes do corpo (M0).</p>
IIIC	<p>T3, N3, M0</p>	<p>O tumor tem uma ou mais das seguintes características (T3):</p> <ul style="list-style-type: none"> - é maior que 5 cm, mas não maior que 7 cm; - cresceu na parede torácica, no revestimento interno da parede torácica (pleura parietal), no nervo frênico ou nas membranas do saco que circundam o coração (pericárdio parietal); - existem 2 ou mais nódulos tumorais separados no mesmo lobo de um pulmão. <p>O câncer se espalhou para os gânglios linfáticos próximos à clavícula em ambos os lados do corpo e / ou se espalhou para os linfonodos hilares ou mediastinais do outro lado do corpo do tumor principal (N3). O câncer não se espalhou para partes distantes do corpo (M0).</p>
ou		

	T4, N3, M0	<p>O tumor tem uma ou mais das seguintes características (T4):</p> <ul style="list-style-type: none"> - é maior que 7 cm de diâmetro; - ela cresceu no espaço entre os pulmões (mediastino), o coração, os grandes vasos sanguíneos próximos ao coração (como a aorta), a traqueia, o esôfago, o diafragma, a espinha dorsal (coluna) ou a carina; - existem 2 ou mais nódulos tumorais separados em diferentes lobos do mesmo pulmão. <p>O câncer se espalhou para os gânglios linfáticos próximos à clavícula em ambos os lados do corpo e/ou se espalhou para os linfonodos hilares ou mediastinais do outro lado do corpo do tumor principal (N3). O câncer não se espalhou para partes distantes do corpo (M0).</p>
IVA	Qualquer T, qualquer N e M1a	<p>O câncer pode ser de qualquer tamanho e pode ou não ter crescido em estruturas próximas (qualquer T). Pode ou não ter atingido os gânglios linfáticos próximos (qualquer N). Além disso, qualquer um dos itens a seguir é verdadeiro (M1a):</p> <ul style="list-style-type: none"> - o câncer se espalhou para o outro pulmão; - células cancerosas são encontradas no fluido ao redor do pulmão (chamado derrame pleural maligno); - células cancerosas são encontradas no fluido ao redor do coração (chamado derrame pericárdico maligno).
	Qualquer T, qualquer N e M1b	<p style="text-align: center;">ou</p> <p>O câncer pode ser de qualquer tamanho e pode ou não ter crescido em estruturas próximas (qualquer T). Pode ou não ter atingido os gânglios linfáticos próximos (qualquer N). Ele se espalhou como um único tumor fora do tórax, como um linfonodo distante ou um órgão como o fígado, ossos ou cérebro (M1b).</p>
IVB	Qualquer T, qualquer N e M1c	<p>O câncer pode ser de qualquer tamanho e pode ou não ter crescido em estruturas próximas (qualquer T). Pode ou não ter atingido os gânglios linfáticos próximos (qualquer N). Ele se espalhou como mais de um tumor fora do tórax, como nos linfonodos distantes e/ou em outros órgãos, como fígado, ossos ou cérebro (M1c).</p>

Fonte: Traduzido e adaptado de American Cancer Society, 2019

T0: Não há evidência de um tumor primário; NX: os linfonodos próximos não podem ser avaliados devido à falta de informação.