

BMJ Best Practice

Câncer pulmonar de células pequenas

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Feb 08, 2018

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	7
Prevenção primária	7
Rastreamento	7
Prevenção secundária	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	11
Exames diagnóstico	14
Diagnóstico diferencial	17
Critérios de diagnóstico	33
Tratamento	36
Abordagem passo a passo do tratamento	36
Visão geral do tratamento	37
Opções de tratamento	39
Novidades	48
Acompanhamento	49
Recomendações	49
Complicações	49
Prognóstico	52
Diretrizes	53
Diretrizes de diagnóstico	53
Diretrizes de tratamento	53
Nível de evidência	55
Referências	56
Aviso legal	61

Resumo

- ◇ O câncer pulmonar de células pequenas (CPCP) é um tipo agressivo de malignidade. Aproximadamente dois terços dos pacientes têm evidências de metástases à distância quando da sua apresentação. Ele se desenvolve, principalmente, em adultos mais velhos fumantes.

- ◇ Os sintomas manifestos mais comuns são tosse, dor torácica, hemoptise, dispneia e perda de peso.

- ◇ Na presença de uma massa pulmonar suspeita, deve-se realizar biópsia desta por broncoscopia ou por aspiração transtorácica com agulha guiada por tomografia computadorizada (TC).

- ◇ Os estudos para estadiamento devem incluir TC do tórax e abdome, ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica (preferencial) ou TC cranioencefálica, com mediastinoscopia e/ou aspirado da medula óssea e biópsia em casos selecionados. Se a doença parecer estar confinada ao tórax, uma PET-CT (tomografia por emissão de pósitrons acoplada à tomografia computadorizada) pode ser realizada para avaliar se há metástases à distância. Se um aparelho de PET-CT não estiver disponível, uma cintilografia óssea poderá ser realizada. O estadiamento preciso é muito importante para a seleção do tratamento.

- ◇ A doença localizada (definida como aquela que pode ser contida em um portal de radiação) deve ser tratada com quimioterapia e radioterapia concomitantes. A radioterapia deve ser iniciada o mais rápido possível. A cirurgia deve ser oferecida aos pacientes com doença nos estádios T1N0 ou T2N0, após mediastinoscopia. Os pacientes com doença em estágio extensivo devem ser tratados com quimioterapia. Se necessário, a radioterapia paliativa pode ser utilizada. A irradiação craniana profilática deve ser considerada para todos os pacientes que responderem ao tratamento inicial e que estiverem estáveis na conclusão deste.

Definição

O câncer pulmonar de células pequenas (CPCP), anteriormente chamado de carcinoma oat cell, é um tumor epitelial maligno que se origina nas células que revestem o trato respiratório inferior. As células tumorais são pequenas e densamente concentradas, com citoplasma escasso, cromatina nuclear finamente granulada e ausência de nucléolos.[1]

Epidemiologia

Mais de 39,000 mortes são atribuídas ao câncer pulmonar na Inglaterra e País de Gales a cada ano.[5] O câncer pulmonar é a causa principal de mortalidade por câncer nos EUA. Estima-se que 221,200 pessoas sejam diagnosticadas com câncer pulmonar e que 158,040 morram em consequência dessa doença nos Estados Unidos em 2015.[6] O número de óbitos decorrentes de câncer pulmonar foi maior que os decorrentes de câncer colorretal, de mama e de próstata combinados.[7] Depois de ajustada para idade, a incidência de câncer de pulmão é cerca de 60% maior nos homens.

A incidência do câncer de pulmão parece ser alterada em paralelo à taxa de uso de tabaco. As taxas de incidência de câncer de pulmão aumentaram drasticamente em meados dos anos 1900, poucas décadas depois do rápido aumento do uso de tabaco. A recente queda na incidência do câncer de pulmão pode estar relacionada à redução no uso do tabaco nas décadas mais recentes. A incidência de câncer de pulmão nos homens começou a diminuir nos anos 1980 e nas mulheres, mais de 10 anos depois, ou seja, no final da década de 1990. A redução na incidência diminuiu a taxa de mortalidade geral. Entre 1994 e 2002, a redução anual percentual da taxa de mortalidade ajustada à idade, em homens e mulheres, foi de 0.9%.[8] Contudo, um quarto da população dos Estados Unidos ainda fuma, assim, o câncer de pulmão continuará a ser uma questão de saúde pública importante.

De acordo com o registro Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) do National Cancer Institute, as taxas de incidência de câncer de pulmão são mais altas entre negros e brancos não hispânicos, e mais baixas entre índios norte-americanos, hispânicos e habitantes das ilhas asiáticas e do Pacífico.[9] Segundo os dados do SEER de 1996 a 2000, as taxas de incidência anual ajustadas à idade em homens negros e brancos não hispânicos foram de 126/100,000 e 84/100,000, respectivamente. As taxas anuais correspondentes para homens índios norte-americanos, hispânicos e habitantes das ilhas asiáticas e do Pacífico foram de 52/100,000, 48/100,000 e 63/100,000, respectivamente. Similarmente, as taxas de incidência anual ajustadas à idade em mulheres negras e brancas não hispânicas foram de 54/100,000 e 53/100,000, respectivamente. As taxas anuais correspondentes para as mulheres índias norte-americanas, hispânicas e habitantes das ilhas asiáticas e do Pacífico foram de 26/100,000, 25/100,000 e 28/100,000, respectivamente.[9]

Mundialmente, o câncer pulmonar é o câncer não cutâneo mais comum e vem aumentando a uma taxa de 0.5% ao ano. O câncer de pulmão responde por mais de um milhão de óbitos anualmente.[9] Os números de incidência e mortalidade variam muito, mas parecem estar correlacionados ao tabagismo. No mundo, aproximadamente 50% dos homens e 10% das mulheres são fumantes.

Etiologia

O US Surgeon General declarou em 1964 que o tabagismo provoca câncer de pulmão nos homens e que o risco aumenta com a quantidade de cigarros fumados e o tempo de tabagismo.[2] Vários estudos do tipo

caso-controle foram citados para dar suporte a essa afirmação.[10] [11] [12] A exposição ao tabaco continua a ser a causa mais importante de câncer de pulmão, sendo cerca de 90% dos casos atribuíveis diretamente ao tabagismo.[13] A fumaça do tabaco contém diversos carcinógenos, incluindo os hidrocarbonetos aromáticos polinucleares, as aminas aromáticas, as N-nitrosaminas e outros compostos orgânicos e inorgânicos.[9]

O câncer pulmonar também já foi relacionado ao gás radônio, um produto radioativo do decaimento do urânio. O radônio pode infiltrar as residências, a partir do solo. O radônio em si não é perigoso, mas as progêneses do seu decaimento emitem partículas alfa, que podem danificar o ácido desoxirribonucleico (DNA) e induzir o câncer de pulmão.[14]

Fisiopatologia

O câncer de pulmão de células pequenas (CPCP) responde por aproximadamente 15% dos casos de câncer de pulmão e está altamente associado ao tabagismo, em comparação aos outros subtipos desse câncer. A incidência relativa do CPCP está diminuindo, provavelmente como reflexo da porcentagem decrescente de fumantes na população.[15] Estes tumores tendem a originar-se na parte central do pulmão, com comprometimento do mediastino. O CPCP é um tipo agressivo de malignidade. Aproximadamente dois terços dos pacientes têm evidências de metástases à distância quando o câncer se manifesta (estádio extensivo), enquanto um terço apresenta-se com a doença em estágio limitado (confinada ao hemitórax ipsilateral).[16]

Classificação

Classificação histológica de tumores pulmonares e pleurais segundo a Organização Mundial da Saúde/International Association for the Study of Lung Cancer, 1999[1]

1. Tumores epiteliais

1.3. Neoplásica

1.3.1. Carcinoma de células escamosas

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

Câncer pulmonar de células pequenas:

1.3.2. Carcinoma de células pequenas

- 1.3.2.1. Carcinoma de células pequenas combinado

1.3.3. Adenocarcinoma

- 1.3.3.1. Acinar
- 1.3.3.2. Papilar

- 1.3.3.3. Carcinoma bronquíolo-alveolar
 - 1.3.3.3.1. Não mucinoso (Clara/pneumócito tipo II)
 - 1.3.3.3.2. Mucinoso
 - 1.3.3.3.3. Misto, mucinoso e não mucinoso, ou tipo de células intermediárias
- 1.3.3.4. Adenocarcinoma sólido com mucina
- 1.3.3.5. Adenocarcinoma com subtipos mistos
- 1.3.3.6. Variantes
 - 1.3.3.6.1. Adenocarcinoma fetal bem diferenciado
 - 1.3.3.6.2. Adenocarcinoma mucinoso ("coloide")
 - 1.3.3.6.3. Cistoadenocarcinoma mucinoso
 - 1.3.3.6.4. Adenocarcinoma em anel de sinete
 - 1.3.3.6.5. Adenocarcinoma de células claras

1.3.4. Carcinoma de células grandes

- 1.3.4.1. Carcinoma neuroendócrino de células grandes
 - 1.3.4.1.1. Carcinoma neuroendócrino de células grandes combinado
- 1.3.4.2. Carcinoma basaloide
- 1.3.4.3. Carcinoma tipo linfóepitelioma
- 1.3.4.4. Carcinoma de células claras
- 1.3.4.5. Carcinoma de células grandes com fenótipo rabdoide

1.3.5. Carcinoma adenoescamoso

1.3.6. Carcinomas com elementos pleomórficos, sarcomatoides ou sarcomatosos

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

1.3.7. Tumor carcinoide

- 1.3.7.1. Carcinoide típico
- 1.3.7.2. Carcinoide atípico

1.3.8. Carcinomas do tipo de glândulas salivares

- 1.3.8.1. Carcinoma mucoepidermoide
- 1.3.8.2. Carcinoma adenoide cístico
- 1.3.8.3. Outros

1.3.9. Carcinoma não classificado.

Prevenção primária

Deve-se perguntar ao paciente sobre sua atual condição em relação ao tabagismo todas as vezes que ele procurar atendimento médico. A integração dos cuidados médicos com os esforços para o abandono do hábito de fumar deve ser implementada.[22] Os fumantes devem ser informados sobre os riscos do tabagismo para a saúde e aconselhados a parar de fumar. Há diversas opções (farmacológicas e não farmacológicas) disponíveis para auxiliar os pacientes a abandonar o hábito de fumar.

Rastreamento

O National Lung Screening Trial (NLST), patrocinado pelo National Cancer Institute, randomizou mais de 53,000 fumantes ou ex-fumantes para 3 sessões anuais de rastreamento com radiografia torácica ou tomografia computadorizada (TC) helicoidal de baixa dose. Os participantes tinham entre 55 e 74 anos e pelo menos 30 maços-ano de tabagismo. Os participantes que fizeram exames de TC apresentaram risco 20% mais baixo de morrer de câncer de pulmão que os que foram rastreados com radiografia torácica, e apresentaram risco 7% menor de morrer por qualquer causa. O número necessário para o rastreamento com TC de baixa dose capaz de evitar um óbito por câncer de pulmão era 320. O risco de morte associado aos procedimentos de diagnóstico deflagrados pelo rastreamento foi baixo.[38] Apesar de o rastreamento detectar cânceres pulmonares de células não pequenas em estágio inicial, ele parece menos útil na detecção de cânceres pulmonares de células pequenas em estágio inicial, provavelmente por conta da natureza agressiva da doença.

Ao elaborar recomendações de rastreamento, a redução da mortalidade por câncer de pulmão deve ser ponderada em relação aos riscos dos resultados positivos do rastreamento e do excesso de diagnósticos, bem como em relação aos custos. Os pesquisadores do NLST estão analisando os efeitos na qualidade de vida, os custos e a relação custo-efetividade do rastreamento por TC helicoidal. Por enquanto, os pacientes com alto risco de desenvolver câncer pulmonar devem decidir se querem ou não fazer o rastreamento conversando com seus médicos sobre os possíveis riscos e benefícios; os médicos devem orientá-los sobre o efeito do rastreamento sobre a mortalidade por câncer pulmonar, bem como sobre seu potencial para excesso de diagnósticos e outros riscos.

Prevenção secundária

O abandono do hábito de fumar deve ser incentivado, mesmo para os pacientes com câncer.[16] [22] A manutenção do hábito de fumar entre os pacientes com câncer pulmonar de células pequenas tem sido associada a um risco significativamente maior de mortalidade por qualquer causa, desenvolvimento de um segundo tumor primário e recidiva da doença.[63] Por outro lado, o abandono do hábito de fumar, no momento do diagnóstico ou depois, tem sido associado a um risco reduzido de óbito.[64]

Caso clínico

Caso clínico #1

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

Outras apresentações

O câncer pulmonar pode não manifestar sintomas. Isso ocorre por causa da grande reserva funcional dos pulmões e da ausência de fibras de dor no parênquima pulmonar. Consequentemente, o câncer pulmonar pode apresentar-se como uma massa incidental na radiografia torácica ou na tomografia computadorizada (TC). Por fim, os pacientes apresentam sintomas decorrentes do crescimento localizado do tumor dentro do pulmão, incluindo tosse, dispneia, dor torácica e/ou hemoptise.[2] [3] A hemoptise geralmente consiste em expectoração sanguinolenta. A hemoptise maciça é rara. A invasão da pleura ou da parede torácica pode causar dor torácica. A obstrução das principais vias aéreas pode causar dispneia, sibilância ou pneumonia pós-obstrutiva. Uma pneumonia que não é eliminada rapidamente com antibióticos é motivo de preocupação quanto a câncer pulmonar, especialmente em pacientes com história de tabagismo.

Com frequência, o câncer pulmonar se dissemina para os linfonodos mediastinais. Sintomas de adenopatia mediastinal são relativamente raros. Contudo, a adenopatia volumosa pode causar rouquidão (pinçamento do nervo laríngeo recorrente), paralisia do diafragma (pinçamento do nervo frênico), dificuldade de deglutição (compressão extrínseca do esôfago) ou síndrome da veia cava superior, geralmente caracterizada por edema facial e dos membros superiores, ortopneia, tosse e distensão venosa do pescoço e da parede torácica.[4]

O câncer de pulmão de células pequenas (CPCP) é associado a síndromes paraneoplásicas, como síndrome miastênica de Lambert-Eaton, neuropatia periférica, síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético e síndrome de Cushing.[1]

O baqueteamento digital e a osteoartropatia hipertrófica são menos comuns no CPCP que no câncer pulmonar de células não pequenas.[3]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Tosse persistente associada a hemoptise ou perda de peso em um fumante com mais de 50 anos são características importantes que devem ser motivo de alerta para os médicos quanto à possibilidade de câncer de pulmão. Entretanto, o câncer pulmonar pode se apresentar sem sintomas, como uma massa incidental na radiografia torácica ou tomografia computadorizada (TC).

História

Os sintomas de um tumor primário incluem tosse, hemoptise, dor torácica e/ou dispneia. Alguns pacientes podem apresentar rouquidão secundária à paralisia do nervo laríngeo recorrente. Eles também podem apresentar sintomas inespecíficos, como perda de peso ou fadiga.

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

Muitos pacientes têm metástases à distância na apresentação. Os locais mais comuns de metástases à distância são os pulmões, o fígado, o cérebro, os ossos e as glândulas adrenais. Os sintomas dependem dos sítios e da extensão do comprometimento. Podem ocorrer dor ou fraturas como consequência da metástase óssea. O câncer pulmonar é a causa mais comum de metástase cerebral.[23] Sintomas comuns incluem confusão mental, alteração de personalidade, convulsões, fraqueza, déficits neurológicos focais, náuseas e vômitos, e cefaleia.

Exame físico

A aparência geral do paciente é importante. Ele pode parecer debilitado, com dispneia e apresentar evidências de perda de peso recente. O pescoço e a fossa supraclavicular devem ser cuidadosamente examinados em busca de adenopatias. O baqueteamento digital e a osteoartropatia hipertrófica podem estar presentes, mas são menos comuns no câncer pulmonar de células pequenas (CPCP) que no câncer pulmonar de células não pequenas.[3]

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

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

Manifestações paraneoplásicas do CPCP que podem ser clinicamente aparentes incluem a síndrome de Cushing, pela secreção ectópica do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), e manifestações neurológicas de miopatia e neuropatia sensorial.

Investigações

Radiografia torácica e TC do tórax e abdome superior são investigações padrão e ajudam a definir o tumor primário, bem como a avaliar a disseminação regional.

- A radiografia torácica padrão, posteroanterior e de perfil é uma etapa inicial simples e barata para avaliar tosse, dor torácica e/ou hemoptise.
- Uma nova anormalidade na radiografia torácica precisa ser investigada adicionalmente com uma tomografia computadorizada. Uma TC do tórax também deve ser realizada nos pacientes, especialmente os fumantes, que apresentem radiografia torácica normal e sintomas preocupantes.

A confirmação patológica da doença é essencial antes do início do tratamento. A escolha do exame a ser utilizado para obtenção de amostra de tecido depende do local da lesão.

- O método mais simples é a citologia da expectoração; no entanto, ela tem maior probabilidade de confirmar o diagnóstico de lesões centrais em comparação com lesões periféricas. O exame não é suficientemente sensível para ser usado como padrão para diagnóstico.
- Procedimentos mais invasivos, porém seguros, incluem a broncoscopia flexível ou biópsia por aspiração transtorácica com agulha.
- A broncoscopia é realizada quando as anormalidades detectadas na TC (ou seja, uma massa ou adenopatia) são acessíveis ao broncoscópio. Ela é usada também para avaliar sintomas pulmonares novos e/ou inexplicados (ou seja, hemoptise, sibilância, tosse). A broncoscopia flexível requer sedação consciente. Durante o procedimento, a árvore traqueobrônquica é cuidadosamente examinada. Os tumores endobrônquicos podem ser submetidos a biópsia. São realizados esfregaços, lavados e lavagem broncoalveolar. Lesões parenquimatosas suspeitas e linfonodos mediastinais acessíveis também podem ser submetidos a biópsia.
- A biópsia por aspiração transtorácica com agulha é, com frequência, necessária em lesões periféricas inacessíveis por broncoscopia. Se houver derrame pleural, uma toracocentese coleta células para a avaliação celular da malignidade. A orientação por ultrassonografia é útil nos pequenos derrames pleurais.

Depois de obtido um diagnóstico patológico, outros estudos de estadiamento são usados para orientar o tratamento apropriado. Todos os pacientes devem ser avaliados quanto a metástases cerebrais, de preferência com uma ressonância nuclear magnética (RNM), mas se um estágio extensivo já tiver sido estabelecido, os testes adicionais são opcionais.[16]

- Uma PET-CT (tomografia por emissão de pósitrons acoplada à tomografia computadorizada) pode ser usada para confirmar a extensão da doença intratorácica e avaliar metástases à distância.
- A cintilografia óssea pode ser usada para detectar metástases ósseas. No entanto, se o estadiamento for feito com um aparelho de PET-CT, a cintilografia óssea torna-se desnecessária, já que o PET-CT é mais preciso.
- Se houver derrame pleural, há necessidade de avaliação por toracocentese ou toracoscopia.
- O aspirado de medula óssea pode ser indicado se houver eritrócitos nucleados no esfregaço de sangue periférico ou em caso de anemia ou trombocitopenia inexplicadas.
- A mediastinoscopia é realizada nos pacientes que apresentem massa pulmonar isolada sem evidência radiográfica de linfadenopatia para determinar o status dos linfonodos, já que esses pacientes podem ser candidatos a cirurgia.

Estudos auxiliares

Hemograma completo, perfil bioquímico e testes da função hepática, incluindo fosfatase alcalina, devem ser realizados como exames basais em todos os pacientes, antes do início do tratamento e para detecção de síndromes paraneoplásicas. Exemplos dessas síndromes detectáveis por rastreamento laboratorial incluem a síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético (hiponatremia), síndrome de Cushing (hiperglicemia, hipocalemia) e anemia relacionada ao câncer. Na doença metastática, o nível da fosfatase alcalina pode estar elevado, indicando possível metástase óssea.

Todos os pacientes com câncer de pulmão que se pretenda submeter a radioterapia ou cirurgia torácica devem fazer testes de função pulmonar, incluindo volume expiratório forçado 1 (VEF1) e capacidade de difusão do monóxido de carbono (CDCO).[24] [25]

Fatores de risco

Fortes

tabagismo

- Diversos estudos epidemiológicos relacionam o câncer de pulmão ao tabagismo.[10] [11] [12]
- A fumaça do tabaco contém diversos carcinógenos, incluindo os hidrocarbonetos aromáticos polinucleares, as aminas aromáticas, as N-nitrosaminas e outros compostos orgânicos e inorgânicos.[14]

exposição ambiental ao tabaco

- A fumaça do tabaco no ambiente (fumo passivo) é uma causa importante de câncer de pulmão e pode ser responsável por 2% a 3% dos casos. Em uma análise de 37 estudos epidemiológicos publicados, o risco de desenvolver câncer de pulmão foi 24% maior (risco relativo 1.24) em uma mulher não fumante que em uma mulher não fumante cujo marido também é não fumante.[17]

exposição ao gás radônio

- O urânio é normalmente encontrado na crosta terrestre. Seu decaimento produz o gás radônio, que pode se infiltrar nas residências. O radônio é inerte, mas decai com uma meia-vida de 3.8 dias gerando polônio-214 e polônio-218. Esses elementos emitem partículas alfa, que danificam o ácido desoxirribonucleico (DNA) e podem causar transformações malignas.
- Vários estudos de caso-controle já associaram a exposição ocupacional (mineração) e residencial ao radônio com o câncer de pulmão. Estima-se que o radônio possa contribuir com até 10% de todos os casos de câncer pulmonar.[18] [19]

Fracos

exposição ao asbesto

- As fibras de asbesto são carcinógenos que se alojam no pulmão e constituem um fator de risco para o câncer de pulmão, especialmente em fumantes e pessoas altamente expostas.[20] Dados epidemiológicos já relacionaram o asbesto ao câncer de pulmão (todas as variantes histológicas), com o paciente tendo desenvolvido asbestose (uma fibrose intersticial difusa nos pulmões, secundária à exposição ao asbesto) ou não.[21]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Incluem o tabagismo e a exposição passiva à fumaça de tabaco, exposição ao gás radônio e ao asbesto.

tosse (comum)

- Uma tosse persistente ou recente, em especial em um fumante ou ex-fumante, é suspeita e requer exame de imagem do tórax.

- A tosse está presente no momento do diagnóstico em mais de 50% dos pacientes com câncer pulmonar e pode ser decorrente de pneumonia pós-obstrutiva, tumor endobrônquico ou derrame pleural.[3]

dispneia (comum)

- Presente no diagnóstico na maioria dos pacientes.[3]
- As causas possíveis incluem obstrução das vias aéreas, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) subjacente, pneumonia, paralisia do nervo frênico ou derrame pleural.

hemoptise (comum)

- Ocorre em aproximadamente 25% das pacientes.[3]
- Embora a hemoptise maciça seja rara, é comum os pacientes com câncer pulmonar apresentarem tosse com expectoração sanguinolenta. A hemoptise em um fumante levanta suspeita de câncer pulmonar.

dor torácica (comum)

- Dor ou desconforto torácico está presente em aproximadamente 33% dos pacientes.[3]
- O pulmão está desprovido de fibras de dor. Assim, a maioria dos pacientes com dor torácica apresenta tumores que invadiram a pleura ou a parede torácica. Entretanto, mesmo pacientes com a doença no estágio inicial podem apresentar desconforto torácico.

perda de peso (comum)

- Fator de prognóstico desfavorável independente e deve ser abordado de maneira específica. É mais comum em pacientes com doença localmente avançada ou metastática. A maioria dos ensaios clínicos define a perda de peso clinicamente relevante como aquela acima de 5%.[30] [31]

Outros fatores de diagnóstico

idade entre 65 e 70 anos (comum)

- A idade mediana dos pacientes com câncer de pulmão é de 65 a 70 anos. Menos de 10% dos casos são diagnosticados antes dos 50 anos.[26]

sexo masculino (comum)

- Mais comum nos homens, mas a razão de incidência entre homens e mulheres padronizada por idade, em pacientes brancos, está diminuindo e, atualmente, é de cerca de 1.6 (60% mais alta nos homens).[26]

fadiga (comum)

- Sintoma inespecífico para o câncer de pulmão; com frequência, é multifatorial.

anormalidades observadas no exame pulmonar (comum)

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

rouquidão (incomum)

- A rouquidão, secundária à paralisia do nervo laríngeo recorrente, pode estar presente em 2% a 18% dos pacientes.[3]

confusão (incomum)

- Um sintoma comum de metástases cerebrais. Até 40% dos pacientes com câncer de pulmão desenvolvem metástases cerebrais.[27] [28] [29]

alterações da personalidade (incomum)

- Podem ocorrer no caso de metástases cerebrais nas pessoas que têm câncer de pulmão.

náuseas e vômitos (incomum)

- Pode indicar metástases cerebrais.

cefaleia (incomum)

- Pode indicar metástases cerebrais.

disfagia (incomum)

- Pode ocorrer se o tumor tiver estreitado ou obstruído o esôfago.

dor óssea e/ou fraturas (incomum)

- Dor ou fraturas patológicas podem ocorrer como consequência de metástases ósseas. O esqueleto axial e os ossos longos proximais são os mais frequentemente afetados.[3]

convulsões (incomum)

- Um possível sintoma de metástases cerebrais.

adenopatia cervical ou supraclavicular (incomum)

- Os sítios mais comuns de disseminação regional são o hilo e o mediastino. Os escalões seguintes de disseminação nos linfonodos são a fossa supraclavicular e as cadeias cervicais.

edema facial (incomum)

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

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

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

baqueteamento digital (incomum)

- Mais comum no câncer pulmonar de células não pequenas que no câncer pulmonar de células não pequenas (CPCP) (35% versus 4%).[3]

osteoartrópia hipertrófica (incomum)

- Artrópia dolorosa dos punhos, tornozelos e joelhos, com nova formação óssea periosteal. O CPCP é uma causa rara.[3]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> Radiografia torácica padrão, posteroanterior e de perfil, é um exame inicial simples e barato para avaliar tosse, dor torácica e/ou hemoptise. 	massa central, linfadenopatia hilar, derrame pleural
TC do tórax, do fígado e das glândulas adrenais <ul style="list-style-type: none"> Uma nova anormalidade na radiografia torácica precisa ser investigada adicionalmente com uma tomografia computadorizada. Uma TC do tórax também deve ser realizada nos pacientes, especialmente os fumantes, que apresentem radiografia torácica normal e sintomas preocupantes. O contraste intravenoso ajuda a distinguir linfonodos de vasos, especialmente no hilo. Doença limitada: comprometimento restrito ao hemitórax ipsilateral em um único portal de radiação. Doença extensa: presença de metástases pulmonares contralaterais ou outras metástases à distância.[32] Após o tratamento, pode ser realizada uma TC do tórax (ou uma radiografia torácica) para avaliar a resposta ao tratamento e monitorar recidivas. 	linfadenopatia maciça e invasão mediastinal direta são características comuns do CPCP; determina a extensão da doença
citologia do escarro <ul style="list-style-type: none"> Método simples, barato e não invasivo para detectar o câncer de pulmão. A especificidade é alta, maior que 95%. A sensibilidade variou de 20% a 70% entre estudos, o que torna esse exame insuficiente, caso seja negativo, para ser usado como uma ferramenta diagnóstica.[33] [34] Mais provavelmente será positiva em lesões centrais que em lesões periféricas. 	células malignas no escarro

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
broncoscopia <ul style="list-style-type: none"> A broncoscopia, geralmente realizada com um broncoscópio flexível, é um procedimento endoscópico no qual a árvore brônquica proximal pode ser visualizada diretamente e as áreas suspeitas podem ser submetidas a biópsia.[35] Amostras de massas endobrônquicas podem ser submetidas à biópsia com pinça. Escovados endobrônquicos, lavados e lavagem alveolar aumentam o rendimento diagnóstico. É possível a aspiração transbrônquica com agulha das lesões acessíveis do parênquima e dos linfonodos do mediastino. Em geral, a sensibilidade é alta para lesões centrais (em torno de 90%).[35] A sensibilidade para lesões periféricas é menor e depende do número de biópsias coletadas, do tamanho da massa e da proximidade com a árvore brônquica. Em geral, a biópsia endobrônquica é mais sensível que os esfregaços e lavados. A ultrassonografia endobrônquica aumenta a detecção de lesões periféricas pequenas (<2 cm).[36] A broncoscopia pode ser repetida após o tratamento definitivo, para avaliar recidivas. 	lesões endobrônquicas
biópsia <ul style="list-style-type: none"> A confirmação patológica de malignidade é o único método amplamente aceito para o diagnóstico de câncer de pulmão. Amostras de tecido podem ser obtidas por broncoscopia se as lesões forem centrais, mas a adequabilidade destas para o diagnóstico varia. Biópsia transbrônquica ou endobrônquica, esfregaços e lavados são todos utilizados para obter amostras durante a broncoscopia. Quando possível, a biópsia com agulha guiada por TC permite obter material suficiente do centro da massa. Se houver suspeita de lesões metastáticas, esses são os locais preferenciais, se possível, para biópsia diagnóstica com objetivo de confirmar a doença metastática. 	células malignas, razão núcleo/citoplasma elevada, fragmentação nuclear frequentemente presente
toracocentese <ul style="list-style-type: none"> A toracocentese envolve o posicionamento de uma agulha no tórax, entre as costelas, para recolher amostra do líquido acumulado no espaço pleural. A ultrassonografia ajuda a orientar a toracocentese de pequenos derrames pleurais. 	células malignas no líquido pleural
toracoscopia <ul style="list-style-type: none"> Pode ser considerada para estadiamento dos pacientes com CPCP e derrame pleural quando a toracocentese for negativa.[16] 	envolvimento pleural
ressonância nuclear magnética (RNM) ou TC cranioencefálica <ul style="list-style-type: none"> Todos os pacientes com CPCP devem ser avaliados para verificar a presença de metástases no cérebro, de preferência com RNM.[16] 	as metástases cerebrais aparecem como massas parenquimatosas captantes de contraste com edema circundante
cintilografia óssea <ul style="list-style-type: none"> Pode ser usada para identificar metástases, se não houver um aparelho de tomografia por emissão de pósitrons/tomografia computadorizada (PET/CT) disponível.[16] 	metástases esqueléticas

Exame	Resultado
mediastinoscopia <ul style="list-style-type: none"> Indicada para determinar o status dos linfonodos nos pacientes que apresentem massa pulmonar isolada sem evidência radiográfica de linfadenopatia, já que esses pacientes podem ser candidatos a cirurgia. Também pode ser usada para o diagnóstico inicial. 	envolvimento dos linfonodos
tomografia por emissão de pósitrons (PET) <ul style="list-style-type: none"> A PET complementa a TC, facilitando a avaliação precisa da extensão da doença local, regional e à distância.[16] 	avalia melhor o local e a extensão do tumor primário; avalia a presença de metástases à distância
aspirado e biópsia de medula óssea <ul style="list-style-type: none"> Indicados para o estadiamento nos pacientes que apresentem eritrócitos nucleados no esfregaço de sangue periférico ou em caso de anemia ou trombocitopenia inexplicadas, sem outra evidência de doença metastática.[16] 	invasão da medula óssea por células cancerosas
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> É necessário fazer os exames de sangue iniciais antes do início do tratamento ou da realização de procedimentos invasivos. A quimioterapia e, em menor grau, a radioterapia podem reduzir a hematopoiese, exigindo análise inicial e periódica das contagens sanguíneas. 	geralmente normal, mas pode revelar anemia
TFHs <ul style="list-style-type: none"> As metástases hepáticas podem elevar os valores dos testes da função hepática. O nível elevado de fosfatase alcalina pode indicar metástases ósseas. 	normal ou elevado
sódio sérico <ul style="list-style-type: none"> Ocorre hiponatremia na síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético. 	reduzido
função renal <ul style="list-style-type: none"> Recomenda-se a avaliação basal antes de dar início ao tratamento. Alguns agentes quimioterápicos, em especial a cisplatina, podem afetar os eletrólitos e a função renal. 	geralmente normais
testes da função pulmonar <ul style="list-style-type: none"> Os testes de volume expiratório forçado de 1 segundo (VEF1) e capacidade de difusão do monóxido de carbono (CDCO) devem ser realizados em todos os pacientes com câncer pulmonar que serão submetidos à radiação.[24] [25] 	espirometria e volumes pulmonares

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Câncer pulmonar de células não pequenas	<ul style="list-style-type: none"> A maioria dos sinais e sintomas são similares aos do câncer pulmonar de células pequenas (CPCP). Quadros típicos incluem tosse, hemoptise, dor torácica, dispneia e rouquidão (se houver paralisia do nervo laríngeo recorrente). Perda de peso, dispneia e mal-estar são outros possíveis sintomas manifestos. O baqueteamento digital e a osteoartropatia hipertrófica podem estar presentes e são mais comuns no câncer pulmonar de células não pequenas que no CPCP. 	<ul style="list-style-type: none"> A TC do tórax mostra o tamanho, o local e a extensão do tumor primário; avalia a linfadenopatia hilar e/ou mediastinal e as metástases à distância. A citologia do escarro mostra células malignas características. A especificidade é maior que 95% e a sensibilidade varia entre 20% e 70%. Há maior probabilidade de que sejam positivas com lesões centrais se comparadas a lesões periféricas. A coleta de amostras para diagnóstico por exames de patologia pode ser feita por biópsia guiada por TC ou por broncoscopia com biópsia transbrônquica (com ou sem ultrassonografia endobrônquica). Esfregaços e lavados endobrônquicos e lavado alveolar também podem proporcionar material informativo.
Pneumonia/bronquite	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas típicos incluem febre, tosse, dispneia e dor torácica. Pneumonia ou bronquite recorrente em um fumante ou ex-fumante deve levantar a suspeita de câncer pulmonar. 	<ul style="list-style-type: none"> A radiografia torácica é o primeiro teste a ser solicitado. Exames de imagem por meio de TC podem ser úteis para avaliar massas pulmonares que talvez não sejam bem visualizadas na radiografia torácica. A broncoscopia também pode ser usada para avaliar lesões endobrônquicas ou para obter biópsias de massas pulmonares suspeitas.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Tumor carcinóide	<ul style="list-style-type: none"> Frequentemente assintomático com exame físico normal. Pode provocar tosse, dispneia, hemoptise, sibilância unilateral ou pneumonia pós-obstrutiva se o tumor for endobrônquico ou se estiver comprimindo os brônquios centrais. 	<ul style="list-style-type: none"> TC do tórax: 80% dos tumores carcinóides aparecem como nódulo endobrônquico e 20% como nódulo no parênquima, com bordas suaves, arredondadas e altamente vascularizados. A broncoscopia flexível evidencia lesões rosas lobuladas, vasculares e relevadas. A biópsia endobrônquica com fórceps é geralmente necessária para que o exame de patologia tenha caráter diagnóstico; esfregaços brônquicos, amostras de expectoração e fluido de lavado raramente fornecem tecido suficiente para um diagnóstico conclusivo.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Câncer metastático de um local primário não torácico	<ul style="list-style-type: none"> Os sinais e sintomas dependem do local do tumor primário e da doença à distância, podendo incluir dor, perda de peso, mal-estar, tosse, dispneia, baqueteamento digital ou sibilância focal. Achados físicos também podem estar presentes, dependendo do local e da extensão da doença. 	<ul style="list-style-type: none"> A TC do tórax mostra um ou mais nódulos de tamanhos variados, que vão desde opacidades micronodulares difusas (miliares) a massas bem definidas. Com frequência, as lesões são irregulares e ocorrem na periferia das zonas pulmonares mais baixas. TC/RNM cranioencefálica: os cânceres extrapulmonares que geralmente metastizam para os pulmões incluem melanomas, carcinoma tireoidiano, câncer esofágico, câncer do ovário, sarcomas, e adenocarcinomas do cólon, das mamas, dos rins e dos testículos. A tomografia por emissão de pósitrons com fluordeoxiglicose (FDG-PET) mostra captação aumentada tanto nos locais da doença primária quanto da doença à distância. Algumas lesões metastáticas, como o carcinoma de células renais, apresentam probabilidade mais baixa de captação da 18-fluordesoxiglucose. A aspiração transtorácica com agulha (ATTA) guiada por TC pode evidenciar células malignas características. O pneumotórax complica 20% a 30% dos procedimentos de ATTA. A escolha entre broncoscopia e ATTA baseia-se no tamanho e no local da lesão, nos riscos e na experiência local. Biópsia durante broncoscopia flexível e biópsia podem mostrar células malignas características. A broncoscopia tem rendimento de 100% para lesões endobrônquicas (que são extremamente raras em depósitos metastáticos de outros tumores primários).

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Feb 06, 2018.

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

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

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

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

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Granulomatose de Wegener	<ul style="list-style-type: none"> Tosse, dor torácica, dispneia, hemoptise, rinorreia, epistaxe, dor no ouvido/seio nasal, rouquidão, febre, fadiga, anorexia, perda de peso, púrpura palpável, úlceras dolorosas, uveíte, inflamação das vias aéreas superiores e dor nos seios nasais. 	<ul style="list-style-type: none"> A TC do tórax revela nódulo pulmonar isolado ou vários nódulos pulmonares. É comum as vias aéreas serem afetadas. A broncoscopia flexível ou a ATTA guiada por TC pode mostrar inflamação granulomatosa necrosante. A identificação de granulomas no tecido obtido por broncoscopia ou ATTA deve ser feita por um patologista e a amostra deve ser corada para detectar agentes infecciosos antes de se considerar uma causa não infecciosa. Marcadores laboratoriais: anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA). O resultado do teste para ANCA depende da gravidade e da extensão da doença. A granulomatose de Wegener generalizada apresenta positividade >90% para C-ANCA ou para proteinase 3 (PR-3). A granulomatose de Wegener limitada apresenta positividade de 60% para o ANCA.
Hamartoma	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente assintomático, sem achados físicos. Entre 1% e 20% das lesões são endobrônquicas e podem provocar dispneia, sibilância ou infecções recorrentes, secundárias à obstrução das vias aéreas. 	<ul style="list-style-type: none"> A TC do tórax mostra nódulo periférico bem demarcado, com diâmetro médio de 1.5 cm e aspecto heterogêneo devido a seu conteúdo formado por tecido mesenquimal. A atenuação lipídica é comum, com ou sem calcificação. As calcificações "em pipoca" podem ocorrer em 20% dos casos. Os achados nos exames de imagem são suficientemente clássicos para serem considerados diagnósticos. A ATTA guiada por TC pode ser usada para obter amostra para diagnóstico.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Malformação arteriovenosa	<ul style="list-style-type: none"> A dispneia é incomum. Pode causar hemoptise, sopro pulmonar, comunicações arteriovenosas ou telangiectasia hemorrágica na pele, nas mucosas e em outros órgãos. Cianose e baqueteamento digital podem estar presentes. Sintomas neurológicos de aneurismas cerebrais e êmbolos cerebrais. 	<ul style="list-style-type: none"> A TC do tórax evidencia nódulos redondos ou ovais e, com frequência, identifica a artéria alimentadora e a veia de drenagem. Mais comum nos lobos inferiores. Várias lesões ocorrem em 30% dos casos. Geralmente são redondas ou ovais, com diâmetro variando de 1 cm a vários centímetros. A angiografia pulmonar confirma a presença e o local da MAV e identifica estruturas de alimentação arteriais e venosas. Em casos de hemoptise significativa, a angiografia pulmonar é combinada à embolização da artéria brônquica. A análise da gasometria arterial pode mostrar pressão parcial de oxigênio (pO₂) e saturação de oxigênio diminuídas quando o fluxo arteriovenoso é intenso. Nos casos de MAVs sistêmicas graves, a hipoxemia crônica pode provocar policitemia.

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

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOPO)	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente manifesta-se como uma doença semelhante à gripe, seguida por uma segunda doença que perdura por 1 a 4 meses, com febre baixa, tosse improdutiva, mal-estar, dispneia e perda de peso. Às vezes apresenta-se com dor torácica pleurítica e hemoptise. • Na maioria dos pacientes, a ausculta revela estertores finos, de pulmão seco. O baqueteamento digital é incomum. 	<ul style="list-style-type: none"> • A TC do tórax é preferível à radiografia torácica simples, pois permite uma melhor avaliação do padrão da doença e da sua distribuição, bem como dos possíveis locais para biópsia. Características típicas incluem opacidades em vidro fosco irregulares em uma distribuição subpleural e/ou peribroncovascular; espessamento das paredes brônquicas e dilatação cilíndrica; nódulos centrolobulares com 3-5 mm de diâmetro ou outros nódulos mal definidos; linfadenopatia mediastinal e derrames pleurais. • Os testes de função pulmonar em geral revelam um padrão restritivo. • A lavagem broncoalveolar (LBA) apresenta um padrão misto de células, com aumento de linfócitos, neutrófilos, eosinófilos, mastócitos, macrófagos espumosos e plasmócitos ocasionais. Diminuição da razão de células CD4+/CD8+. Além disso, a proporção de linfócitos para células CD8+ é significativamente aumentada. • A biópsia pulmonar transbrônquica, combinada ao LBA, pode ser uma abordagem útil, antes de uma possível biópsia aberta. • A biópsia pulmonar a céu aberto é, com frequência, necessária para o diagnóstico definitivo.

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

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Feb 08, 2019.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo é sujeita a uma declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

Resultados disponíveis em menos de 8 horas no laboratório. Úteis na doença com esfregaço positivo para confirmar que as micobactérias observadas

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

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

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

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

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Tumores de traqueia	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas comuns incluem dispneia, tosse, hemoptise, sibilo e estridor. Com menos frequência, podem estar presentes rouquidão e disfagia. 	<ul style="list-style-type: none"> As radiografias torácicas simples, em geral, não têm sensibilidade para detectar tumores de traqueia. Indícios da presença de um tumor na traqueia incluem calcificação anormal, estreitamento traqueal e atelectasia ou pneumonia pós-obstrutiva. A TC helicoidal permite o cálculo preciso de volumes tumorais e pode ajudar a distinguir as lesões da mucosa das lesões da submucosa. A RNM pode ser útil para avaliar a extensão para o tecido adjacente e a anatomia vascular. A broncoscopia oferece visualização direta, oportunidade para a realização de biópsia e potencial para laserterapia.

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

Critérios de diagnóstico

Veterans Administration Lung Cancer Study Group: câncer pulmonar de células pequenas

O mais comum sistema de estadiamento do câncer pulmonar de células pequenas.[16]

- Estádio limitado: doença confinada ao hemitórax ipsilateral, que pode ser enquadrada com segurança em um campo de radiação tolerável.
- Estádio extensivo: todas as outras doenças, incluindo doença metastática e derrames pleurais/pericárdicos malignos.

American Joint Committee on Cancer staging (8th edition, 2016): small cell lung cancer[37]

O sistema de estadiamento do American Joint Committee on Cancer (AJCC) descreve o tumor primário (estádio T), os linfonodos regionais (estádio N) e a presença ou ausência de metástases à distância (estádio M), como a seguir:

Tumor primário (estádio T):

- TX: o tumor primário não pode ser avaliado ou é comprovado pela presença de células malignas na expectoração ou nos lavados brônquicos, mas não pode ser observado nos exames de imagens nem na broncoscopia
- T0: nenhuma evidência de tumor primário
- Tis: carcinoma in situ
- T1: ≤ 3 cm na maior dimensão, circundado por pleura pulmonar ou visceral, sem evidência broncoscópica de invasão além do brônquio lobar (isto é, não está no brônquio principal)
 - T1mi: adenocarcinoma minimamente invasivo
 - T1a: ≤ 1 cm
 - T1b: >1 cm, mas ≤ 2 cm
 - T1c: >2 cm, mas ≤ 3 cm
- T2: >3 cm, mas ≤ 5 cm ou tumor com qualquer uma das seguintes características (tumores T2 com essas características são classificados como T2a se ≤ 4 cm ou se o tamanho não puder ser determinado e como T2b se >4 cm, mas ≤ 5 cm): envolve o brônquio principal, independentemente da distância até a carina, mas sem envolver a carina; invade a pleura visceral; associado à atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende até a região hilar, envolvendo parte ou todo o pulmão
 - T2a: >3 cm, mas ≤ 4 cm
 - T2b: >4 cm, mas ≤ 5 cm
- T3: >5 cm, mas ≤ 7 cm ou invadindo diretamente qualquer um dos seguintes: pleura parietal (PL3), parede torácica (incluindo os tumores do sulco superior), nervo frênico, pericárdio parietal; ou nódulos tumorais diferentes associados no mesmo lobo que o primário
- T4: tumores >7 cm ou que invadam qualquer um dos seguintes: o diafragma, mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esôfago, corpo vertebral ou carina; nódulos tumorais diferentes em um lobo ipsilateral diferente do primário.

Linfonodos regionais (estádio N):

- NX: os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0: sem metástases linfonodais regionais

- N1: metástase nos linfonodos peribrônquicos ipsilaterais e/ou hilares ipsilaterais e linfonodos intrapulmonares, incluindo comprometimento por extensão direta
- N2: metástase nos linfonodos ipsilaterais mediastinais e/ou subcarinais
- N3: metástase nos linfonodos mediastinais contralaterais, hilares contralaterais, escalenos ipsilaterais ou contralaterais, ou supraclaviculares.

Metástases à distância (estádio M):

- M0: sem metástase à distância
- M1: metástase à distância
 - M1a: nódulo(s) tumoral(is) separado(s) em um lobo contralateral; tumor com nódulos pleurais; ou derrame pleural ou pericárdico maligno devido ao câncer. Onde os exames ou o critério clínico concluem que o derrame não está relacionado com o tumor, então este derrame não deve ser usado como um descritor de estadiamento.
 - M1b: metástase única extratorácica em um único órgão e envolvimento de um único nó (não regional) distante
 - M1c: Múltiplas metástases extratorácicas em um ou vários órgãos.

Abordagem passo a passo do tratamento

Os esquemas de tratamento variam dependendo do estágio do câncer.[16]

- Estádio limitado: doença confinada ao hemitórax ipsilateral, que pode ser enquadrada com segurança em um campo de radiação tolerável.
- Estádio extensivo: todas as outras doenças, incluindo doença metastática e derrames pleurais/pericárdicos malignos.

Há diversas variações e combinações de fatores envolvidos na avaliação de cada paciente. Os cuidados dos pacientes com câncer de pulmão devem ser realizados por uma equipe multidisciplinar, em um centro especializado em oncologia.

Doença limitada

Os pacientes com câncer de pulmão de células pequenas (CPCP) em estágio limitado são tratados com quimioterapia e radioterapia (RT) concomitantes.[39] Geralmente, a quimioterapia consiste em cisplatina e etoposídeo, embora a cisplatina seja ocasionalmente substituída por carboplatina. A RT concomitante é recomendada.[39] 1[A]Evidence A RT precoce (administrada com o ciclo 1 ou 2 da quimioterapia) é preferível à administrada mais tarde, no transcorrer da quimioterapia.[40] 2[B]Evidence A RT pode ser administrada uma vez ao dia (aproximadamente 60-70 Gy em frações de 2 Gy) ou duas vezes ao dia (45 Gy em frações de 1.5 Gy).[41] 3[A]Evidence Um estudo randomizado comparando diferentes esquemas de dosagem de radiação está em andamento.[43]

A intervenção cirúrgica tem uso limitado no CPCP porque a maioria dos pacientes já se apresenta com doença avançada. Para os raros pacientes que têm massa pulmonar isolada, sem evidência radiográfica de linfadenopatia, é recomendado que seja realizada uma mediastinoscopia pré-operatória para confirmar o estágio N0. Para esses pacientes, a ressecção cirúrgica, geralmente uma lobectomia, é uma escolha sensata. A quimioterapia pós-operatória deve ser administrada.[16]

Doença extensiva

Os pacientes com CPCP em estágio extensivo costumam receber quimioterapia que, em geral, é de 4 a 6 ciclos.[44] Os esquemas comumente usados incluem cisplatina e etoposídeo, carboplatina e etoposídeo, e cisplatina e irinotecano.

A RT pode ser usada como paliativo em locais sintomáticos, incluindo pulmões, ossos e cérebro. A RT torácica deve ser considerada para os pacientes com locais limitados de doença metastática, que conseguem uma resposta extratorácica completa e apresentam pelo menos uma resposta intratorácica parcial à quimioterapia inicial, para adiar ou evitar recidiva sintomática da doença.[45] [46]

Irradiação craniana profilática (ICP)

Os pacientes com CPCP apresentam alto risco de desenvolver metástases cerebrais. Estudos randomizados demonstraram que a ICP oferece um benefício de sobrevida aos pacientes que respondem à terapia inicial. Os dados são mais distintos na doença em estágio limitado do que em estágio extensivo. Uma metanálise de diversos ensaios clínicos randomizados mostrou uma redução na incidência de metástases cerebrais e menor taxa de mortalidade com ICP em comparação com observação.[42] Uma pequena porcentagem de pacientes nessa metanálise apresentava doença em estágio extensivo. Mais recentemente, estudos tentaram elucidar o possível benefício da ICP em CPCP em estágio extensivo. Um ensaio clínico randomizado comparando a ICP à observação foi realizado em

pacientes com CPCP em estágio extensivo e demonstrou uma menor incidência de metástases cerebrais sintomáticas e aumento de sobrevida livre de doença e de sobrevida global no grupo de ICP; no entanto, esse estudo foi criticado, pois não solicitou que os pacientes realizassem uma ressonância nuclear magnética (RNM) no rastreamento e, portanto, não está claro se os pacientes estavam recebendo ICP ou radiação terapêutica.[47] Um estudo randomizado comparando a ICP à observação com doença em estágio extensivo foi interrompido precocemente por inaptidão e, embora tenha havido uma diminuição na incidência de metástases cerebrais, a sobrevida global foi pior, embora não estatisticamente significativa, com ICP.[48] Entre pacientes que recebem ICP, a dose recomendada é de 25 Gy em frações de 2.5 Gy ou de 30 Gy em frações de 1.8 Gy a 2 Gy. Em um estudo randomizado não foram observadas diferenças na incidência de metástases cerebrais em 2 anos, entre os esquemas de 25 Gy e de 36 Gy, mas houve aumento de toxicidade com a dose mais alta.[49] [50] A ICP não é recomendada para pacientes com capacidade funcional insatisfatória ou com função mental comprometida.

Recidiva

As diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomendam esquemas de tratamento para os pacientes com recidiva.[16] Os esquemas individuais são recomendados para recidiva precoce (dentro de 6 meses) e recidiva tardia (após 6 meses).

Visão geral do tratamento

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

Agudo (resumo)	
na apresentação inicial: doença limitada	
1a	quimioterapia
mais	radioterapia (RT)
mais	irradiação craniana profilática (ICP)
adjunto	cirurgia
na apresentação inicial: doença extensa	
1a	quimioterapia
mais	irradiação craniana profilática (ICP)
adjunto	radioterapia (RT)
Em curso (resumo)	
recidiva dentro de 2 a 3 meses (doença quimiorrefratária)	
1a	quimioterapia ou radioterapia (RT)

Em curso		(resumo)
recidiva entre 2-3 e 6 meses (doença quimiossensível)		
	1a	quimioterapia ou radioterapia (RT)
recidiva após 6 meses		
	1a	quimioterapia ou radioterapia (RT)

Opções de tratamento

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

Agudo

na apresentação inicial: doença limitada

1a quimioterapia

Opções primárias

» cisplatina
-e-
» etoposídeo

Opções secundárias

» carboplatina
-e-
» etoposídeo

» A escolha entre os diversos esquemas quimioterápicos é complexa e precisa ser feita em um centro especializado em oncologia.

» Para os pacientes com câncer de pulmão de células pequenas (CPCP) em estágio limitado, o padrão é a quimioterapia combinada à radioterapia. As diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomendam cisplatina e etoposídeo, embora, ocasionalmente, a carboplatina substitua a cisplatina na prática clínica.^[16]

» Todos os agentes quimioterápicos têm potencial para causar supressão da medula óssea, náuseas e vômitos, alopecia e fadiga. Outros efeitos adversos são específicos do agente.

» Siga as diretrizes do protocolo local para dosagem.

mais radioterapia (RT)

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Para os pacientes com CPCP em estágio limitado, a RT é padrão e, em geral, é combinada com o início da quimioterapia (ciclo 1 ou 2).¹^[A][Evidence](#)

» A RT é eficaz em reduzir os sintomas da doença intratorácica avançada (isto é, hemoptise, dor torácica, dispneia), bem como

Agudo

dos locais metastáticos sintomáticos (por exemplo, metástases ósseas e cerebrais).

» Os efeitos adversos dependem do tamanho do campo de radiação, da dose e dos órgãos adjacentes (em particular, pulmões e esôfago) que, inevitavelmente, recebem alguma radiação.

» Os efeitos adversos mais comuns são fadiga, eritema/descamação da pele e esofagite. A maioria dos pacientes desenvolve algum grau de esofagite durante o tratamento. A complicação tardia mais comum é a pneumonite, caracterizada por dispneia, tosse seca e febre, ocorrendo de 1 a 6 meses após a conclusão do tratamento. A pneumonite raramente é fatal. A maioria dos pacientes desenvolve algum grau de fibrose pulmonar após a RT, mas esta é, em geral, assintomática. Complicações raras incluem estenose esofágica e brônquica, mais comuns nos casos em que são prescritas doses mais altas de radiação.[24] [51] [52]

mais **irradiação craniana profilática (ICP)**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes com CPCP apresentam alto risco de desenvolver metástases cerebrais. Estudos randomizados demonstraram que a ICP oferece um benefício de sobrevida aos pacientes que respondem à terapia inicial. Os dados são mais distintos na doença em estágio limitado do que em estágio extensivo. Uma metanálise de diversos ensaios clínicos randomizados mostrou uma redução na incidência de metástases cerebrais e menor taxa de mortalidade com ICP em comparação com observação.[42] Entre pacientes que recebem ICP, a dose recomendada é de 25 Gy em frações de 2.5 Gy ou de 30 Gy em frações de 1.8 Gy a 2 Gy.[49] [50]

adjunto **cirurgia**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A intervenção cirúrgica tem uso limitado no CPCP porque a maioria dos pacientes já se apresenta com doença avançada. Para os raros pacientes que têm massa pulmonar isolada, sem evidência radiográfica de linfadenopatia, é recomendado que seja realizada uma mediastinoscopia pré-operatória para confirmar o estágio N0. Para esses pacientes, a ressecção cirúrgica, geralmente uma lobectomia, é uma

Agudo

escolha sensata. A quimioterapia pós-operatória deve ser administrada.

» A lobectomia envolve a divisão das artérias pulmonares lobares, das veias pulmonares, dos brônquios associados, dos linfonodos hilares e remoção em bloco. Em geral, o acesso ao tórax é feito por toracotomia, embora técnicas minimamente invasivas (isto é, cirurgia toracoscópica assistida por vídeo) estejam sendo preferidas devido ao menor tempo de hospitalização e a menos dor no período pós-operatório. Recomenda-se coleta de amostra ou dissecação dos linfonodos mediastinais.

» Mais detalhes cirúrgicos podem ser encontrados na monografia sobre câncer pulmonar de células não pequenas.

na apresentação inicial: doença extensa

1a quimioterapia

Opções primárias

» cisplatina

-e-

» etoposídeo

OU

» cisplatina

-e-

» irinotecano

OU

» carboplatina

-e-

» etoposídeo

OU

» carboplatina

-e-

» irinotecano

» No CPCP em estágio extensivo, a quimioterapia é o tratamento primário.[16] São usados diversos medicamentos quimioterápicos e combinações. As diretrizes da NCCN sugerem as terapias de primeira linha exibidas aqui.

» Todos têm potencial para causar supressão da medula óssea, náuseas e vômitos, alopecia e fadiga. Outros efeitos adversos são específicos do agente.

Agudo

mais

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

irradiação craniana profilática (ICP)

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes com CPCP apresentam alto risco de desenvolver metástases cerebrais. Estudos randomizados demonstraram que a ICP oferece um benefício de sobrevida aos pacientes que respondem à terapia inicial. Os dados são mais distintos na doença em estágio limitado do que em estágio extensivo. Uma metanálise de diversos ensaios clínicos randomizados mostrou uma redução na incidência de metástases cerebrais e menor taxa de mortalidade com ICP em comparação com observação.[42] Entre pacientes que recebem ICP, a dose recomendada é de 25 Gy em frações de 2.5 Gy ou de 30 Gy em frações de 1.8 Gy a 2 Gy.[49] [50]

adjunto

radioterapia (RT)

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A radioterapia torácica deve ser considerada para os pacientes com CPCP em estágio extensivo que apresentem resposta completa ou boa resposta parcial à quimioterapia.

» A RT é eficaz em reduzir os sintomas da doença intratorácica avançada (isto é, hemoptise, dor torácica, dispneia), bem como dos locais metastáticos sintomáticos (por exemplo, metástases ósseas e cerebrais).

» Os efeitos adversos dependem do tamanho do campo de radiação, da dose e dos órgãos adjacentes (em particular, pulmões e esôfago) que, inevitavelmente, recebem alguma radiação.

» Os efeitos adversos mais comuns são fadiga, eritema/descamação da pele e esofagite. A maioria dos pacientes desenvolve algum grau de esofagite durante o tratamento. A complicação tardia mais comum é a pneumonite, caracterizada por dispneia, tosse seca e febre, ocorrendo de 1 a 6 meses após a conclusão do tratamento. A pneumonite raramente é fatal. A maioria dos pacientes desenvolve algum grau de fibrose pulmonar após a RT, mas esta é, em geral, assintomática. Complicações raras incluem estenose esofágica e brônquica, mais comuns nos casos em que

Agudo

são prescritas doses mais altas de radiação.[24]
[51] [52]

Em curso

**recidiva dentro de 2 a 3 meses
(doença quimiorrefratária)**

1a quimioterapia ou radioterapia (RT)**Opções primárias**

» [ensaio clínico](#)

Opções secundárias

» [paclitaxel](#)

OU

» [docetaxel](#)

OU

» [temozolomida](#)

OU

» [nivolumabe](#)

OU

» [nivolumabe](#)
-e-
» [ipilimumabe](#)

OU

» [topotecana](#)

OU

» [irinotecano](#)

OU

» [gencitabina](#)

OU

» [ciclofosfamida](#)
-e-
» [doxorrubicina](#)
-e-

Em curso

» vincristina

OU

» bendamustina

» Esse grupo é considerado refratário à quimioterapia, e um protocolo clínico é a opção de tratamento de escolha.

» A escolha entre os diversos esquemas quimioterápicos é complexa e precisa ser feita em um centro especializado em oncologia.

» Há diversos medicamentos quimioterápicos e combinações que podem ser usados se um protocolo clínico não for possível, embora as taxas de resposta sejam baixas. Todos têm potencial para causar supressão da medula óssea, náuseas e vômitos, alopecia e fadiga. Outros efeitos adversos são específicos do agente.

» Nivolumabe e ipilimumabe são agentes imunoterapêuticos que têm mecanismos de ação diferentes comparados com a quimioterapia citotóxica.[53] [54]

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

» Para os pacientes com doença intratorácica sintomática ou com metástases à distância que causam sintomas dolorosos, a radioterapia paliativa deve ser considerada.

recidiva entre 2-3 e 6 meses (doença quimiossensível)

1a

quimioterapia ou radioterapia (RT)**Opções primárias**

» topotecana

Opções secundárias

» paclitaxel

OU

» docetaxel

OU

» temozolomida

Em curso

OU

» nivolumabe

OU

» nivolumabe

-e-

» ipilimumabe

OU

» irinotecano

OU

» gencitabina

OU

» vinorelbina

OU

» etoposídeo

OU

» ciclofosfamida

-e-

» doxorrubicina

-e-

» vincristina

OU

» bendamustina

» A doença desses pacientes é considerada quimiossensível.

» A escolha entre os diversos esquemas quimioterápicos é complexa e precisa ser feita em um centro especializado em oncologia.

» Há diversos medicamentos quimioterápicos e combinações, incluindo protocolos clínicos. O etoposídeo é administrado por via oral. Todos os medicamentos têm potencial para causar supressão da medula óssea, náuseas e vômitos, alopecia e fadiga. Outros efeitos adversos são específicos do agente.

» Nivolumabe e ipilimumabe são agentes imunoterapêuticos que têm mecanismos

Em curso

de ação diferentes comparados com a quimioterapia citotóxica.[53] [54]

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

» Para os pacientes com doença intratorácica sintomática ou com metástases à distância que causam sintomas dolorosos, a radioterapia paliativa deve ser considerada.

recidiva após 6 meses

1a quimioterapia ou radioterapia (RT)

Opções primárias

» cisplatina

-e-

» etoposídeo

OU

» cisplatina

-e-

» irinotecano

OU

» carboplatina

-e-

» etoposídeo

OU

» carboplatina

-e-

» irinotecano

» As diretrizes da NCCN sugerem a repetição do esquema inicial se a recidiva ocorrer após 6 meses.[16]

» A escolha entre os diversos esquemas quimioterápicos é complexa e precisa ser feita em um centro especializado em oncologia.

» Há diversos medicamentos quimioterápicos e combinações. Todos têm potencial para causar supressão da medula óssea, náuseas e vômitos, alopecia e fadiga. Outros efeitos adversos são específicos do agente.

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

Em curso

» Para os pacientes com doença intratorácica sintomática ou com metástases à distância que causam sintomas dolorosos, a radioterapia paliativa deve ser considerada.

Novidades

Ensaaios clínicos

Há vários ensaios clínicos em andamento sobre câncer pulmonar de células pequenas, e os pacientes devem ser encorajados a considerar participação em ensaio clínico.

Recomendações

Monitoramento

Após o tratamento potencialmente curativo do câncer de pulmão, os pacientes devem ser acompanhados com regularidade para avaliar recorrência da doença e toxicidade relacionada ao tratamento. Por exemplo, após a radioterapia, os pacientes podem desenvolver pneumonite. Ela raramente é letal, mas pode necessitar de tratamento, e os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados por testes da função pulmonar. A quimioterapia pode reduzir as contagens sanguíneas, causando anemia (fadiga e dispneia), trombocitopenia (sangramento) e/ou neutropenia (infecção). As contagens sanguíneas precisam ser monitoradas até sua recuperação. Devem ser realizados anamnese e exame físico a cada 3 a 6 meses nos primeiros 2 anos, aproximadamente, e uma vez ao ano depois disso. Imagens do tórax (por radiografia torácica ou tomografia computadorizada [TC]) podem ser obtidas conforme indicado. Para os pacientes com doença metastática que concluíram quimioterapia e/ou radioterapia paliativa, recomenda-se acompanhamento similar.

Complicações

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

Complicações	Período de execução	Probabilidade
toxicidade hematológica induzida por quimioterapia	curto prazo	alta
<p>A quimioterapia geralmente causa toxicidade hematológica (por exemplo, anemia, neutropenia, trombocitopenia), que pode causar infecções que necessitem de antibióticos, sangramentos, hospitalização ou necessidade de cuidados de suporte, incluindo transfusões de sangue.</p> <p>Embora as doses de quimioterapia possam ser aumentadas com apoio de fator de crescimento hematopoiético (por exemplo, fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos [GM-CSF] ou fator estimulador de colônias de granulócitos [G-CSF]), o aumento da intensidade da dose com o uso de CSFs não parece melhorar a sobrevida além daquilo que pode ser conseguido com as doses máximas toleradas sem o apoio dos CSFs; na verdade, pode ter um efeito negativo.[59] [60] O uso profilático de CSF nos pacientes concomitantemente à quimioterapia e à radioterapia não é recomendado.</p>		
síndrome da veia cava superior (SVCS)	curto prazo	média
<p>A causa mais comum de SVCS é o câncer pulmonar. Adenopatia mediastinal maciça ou extensão medial de um tumor do lobo superior direito pode comprimir a veia cava superior (VCS), impedindo o retorno do sangue da face e dos braços para o coração. Quando a VCS é comprimida, diversas vias colaterais se desenvolvem. A agudez e a gravidade dos sintomas dependem da velocidade da obstrução. A síndrome é caracterizada por edema facial e dos membros superiores, dispneia, tosse e ortopneia. O exame físico demonstra pletora facial e distensão do pescoço, parede torácica e, às vezes, veias na parede abdominal.[4]</p> <p>Raramente a SVCS constitui uma emergência médica; todos os esforços devem ser feitos para obtenção de um diagnóstico antes do início do tratamento. Com frequência, oxigênio suplementar e elevação da cabeça são úteis. O tratamento depende do quadro clínico e do estágio da doença. A maioria dos pacientes melhorará com radioterapia e/ou quimioterapia, mas a resposta pode levar vários dias. Pacientes com sintomas acentuados devem iniciar o tratamento com relativa rapidez. Endopróteses endovasculares podem ser efetivas, com alívio sintomático mais rápido. A intervenção cirúrgica raramente é necessária.[4]</p>		
síndromes paraneoplásicas	curto prazo	média
<p>O tratamento do tumor subjacente, com frequência, alivia os sintomas das síndromes paraneoplásicas mediadas por fatores endócrinos (por exemplo, síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético [SIHAD], produção ectópica do hormônio adrenocorticotrófico [ACTH]). As síndromes paraneoplásicas neurológicas apresentam resposta mais variável ao tratamento do tumor subjacente. Outras medidas de suporte dependem da síndrome subjacente.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
lesão esofágica induzida por radiação	variável	alta
<p>A esofagite é um efeito adverso comum da radioterapia. Os sintomas geralmente aparecem 3 a 4 semanas após o início da radioterapia, atingindo a intensidade máxima na conclusão do tratamento e, muitas vezes, persistem por várias semanas após a radioterapia. O refluxo gastroesofágico preexistente pode exacerbar os sintomas e deve ser tratado. A esofagite aguda grave corre em 15% a 25% dos pacientes submetidos a quimiorradioterapia concomitante. Em casos raros, os pacientes podem necessitar de hospitalização, endoscopia ou colocação de um tubo de gastrostomia endoscópica percutânea.</p> <p>Lesões posteriores são menos comuns, mas podem se manifestar entre cerca de 3 a 8 meses após a conclusão da radioterapia, sob a forma de estenose esofágica com disfagia. O tratamento pode envolver dilatação periódica. Óbito relacionado à fístula traqueoesofágica ou à perfuração esofágica foi relatado em até 1% dos pacientes.^[61]</p>		
lesão pulmonar induzida por radiação	variável	média
<p>Acredita-se que a lesão pulmonar induzida por radiação resulte de inflamação e estresse oxidativo crônico, que levam a dano alveolar difuso. A probabilidade de lesão depende da dose e do volume do pulmão irradiado.</p> <p>A pneumonite aguda por radiação pode manifestar-se 1 a 6 meses após a radioterapia, com dispneia, tosse seca e, ocasionalmente, febre. A ausculta torácica, em geral, não é digna de nota, embora atrito pericárdico ou estertores possam ocorrer. Radiografias torácicas devem ser feitas, mas geralmente não são reveladoras. O diagnóstico de pneumonite por radiação é clínico, feito após a exclusão dos distúrbios que causam sintomas semelhantes.</p> <p>O tratamento primário para a pneumonite aguda sintomática é feito com corticosteroides orais. Recomendamos 40-60 mg de prednisolona por via oral uma vez ao dia durante 1 a 2 semanas, seguida por ajuste lento (redução de cerca de 10 mg a cada 1 a 2 semanas). A maioria dos pacientes com pneumonite aguda se recupera; sintomas progressivos que necessitem de oxigênio ou hospitalização são incomuns.</p> <p>A maioria dos pacientes que recebem radioterapia torácica desenvolvem opacidades crônicas aos exames de imagem, geralmente atribuídas à fibrose. A maioria desses pacientes é assintomática e não precisa de tratamento. Contudo, a fibrose pulmonar sintomática pode ser crônica e debilitante, principalmente nos pacientes com pouca reserva pulmonar basal. A fibrose por radiação estabelecida é, em geral, irreversível.^[62]</p>		
hemoptise aguda/maciça	variável	baixa
<p>Os pacientes podem se apresentar com hemoptise aguda ou que piora, dentro do quadro de invasão das vias aéreas ou de proximidade de um tumor em relação às vias aéreas. A hemoptise de mais de 1 colher de sopa deve ser objeto de ação urgente, com investigação adicional da fonte de sangramento (isto é, broncoscopia) e consideração de aplicação de radiação paliativa, se indicado. A radiação profilática não é usada especificamente para esse fim, já que é difícil prever se e/ou quando a hemoptise pode ocorrer, mesmo no quadro de lesões endobrônquicas.</p>		

Prognóstico

Sobrevida

A sobrevida após o tratamento definitivo do câncer de pulmão de células pequenas (CPCP) depende do estágio. Os índices de sobrevida a 5 anos são de aproximadamente 12% a 24% para o estágio limitado e de 1% a 5% para o estágio extensivo.^{[55] [56] [57] [58]}

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Suspected cancer: recognition and referral

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2015

Management of lung cancer: a national clinical guideline

Publicado por: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Última publicação em:
2014

Lung cancer: diagnosis and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2011

América do Norte

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: small cell lung cancer

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2017

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

Publicado por: American College of Chest Physicians

Última publicação em:
2013

Diretrizes de tratamento

Europa

Management of lung cancer: a national clinical guideline

Publicado por: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Última publicação em:
2014

Lung cancer: diagnosis and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2011

América do Norte

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: small cell lung cancer

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2017

América do Norte

Lung cancer: evidence-based summaries and practice guidelines

Publicado por: Cancer Care Ontario

Última publicação em:
2016

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

Publicado por: American College of Chest Physicians

Última publicação em:
2013

Nível de evidência

1. Redução na mortalidade: há evidências de alta qualidade de que a irradiação torácica associada à quimioterapia é mais eficaz na redução da mortalidade a 3 anos que a quimioterapia isolada nas pessoas com câncer de pulmão de células pequenas (CPCP) em estágio limitado.[\[39\]](#)
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
2. Redução na mortalidade: há evidências de qualidade moderada de que a radioterapia precoce é mais eficaz que a tardia.[\[40\]](#)
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
3. Redução na mortalidade: há evidências de alta qualidade de que a radioterapia administrada duas vezes ao dia é mais eficaz que a administrada uma vez ao dia.[\[42\]](#)
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

Artigos principais

- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: small cell lung cancer. September 2017 [internet publication] [Texto completo](#)
- Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1992;327:1618-1624.
- Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:4837-4845.
- Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:36-42. [Texto completo](#)

Referências

1. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, et al. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J*. 2001;18:1059-1068. [Texto completo](#)
2. US Public Health Service. Smoking and health. Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. PHS Publication no. 1103. Washington, DC: US Government Printing Office; 1964.
3. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, et al. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest*. 2003;123(1 suppl):97S-104S.
4. Wudel LJ, Nesbitt JC. Superior vena cava syndrome. *Curr Treat Options Oncol*. 2001;2:77-91.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Lung cancer: diagnosis and management. CG121. April 2011. <http://www.nice.org.uk> (last accessed 30 August 2016). [Texto completo](#)
6. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2015. 2015. <http://www.cancer.org/> (last accessed 30 August 2016). [Texto completo](#)
7. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*. 2006;56:106-130. [Texto completo](#)
8. Stat bite: Mortality from lung and bronchus cancer by race/ethnicity, 1998-2002. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:158.
9. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:74-108. [Texto completo](#)
10. Doll R, Hill D. Smoking and carcinoma of the lung; a preliminary report. *BMJ*. 1950;2:739-748.

11. Levin ML, Goldstein H, Gerhardt PR. Cancer and tobacco smoking; a preliminary report. JAMA. 1950;143:336-338.
12. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of six hundred and eighty-four proved cases. JAMA. 1950;143:329-336.
13. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest. 2003;123(suppl 1):21S-49S.
14. Shields PG. Molecular epidemiology of smoking and lung cancer. Oncogene. 2002;21:6870-6876.
15. Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. J Clin Oncol. 2006;24:4539-4544. [Texto completo](#)
16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: small cell lung cancer. September 2017 [internet publication] [Texto completo](#)
17. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. BMJ. 1997;315:980-988.
18. Darby S, Hill D, Auvinen A, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. BMJ. 2005;330:223. [Texto completo](#)
19. Zielinski JM, Carr Z, Krewski D, et al. World Health Organization's International Radon Project. J Toxicol Environ Health A. 2006;69:759-769.
20. Omenn GS, Merchant J, Boatman E, et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. Environ Health Perspect. 1986;70:51-56. [Texto completo](#)
21. Hessel PA, Gamble JF, McDonald JC. Asbestos, asbestosis, and lung cancer: a critical assessment of the epidemiological evidence. Thorax. 2005;60:433-436.
22. Leone FT, Evers-Casey S, Toll BA, et al. Treatment of tobacco use in lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(suppl 5):e61S-e77S.
23. Merchut MP. Brain metastases from undiagnosed systemic neoplasms. Arch Intern Med. 1989;149:1076-1080.
24. Miller KL, Shafman TD, Marks LB. A practical approach to pulmonary risk assessment in the radiotherapy of lung cancer. Semin Radiat Oncol. 2004;14:298-307.
25. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, et al. The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. Chest. 2003;123(1 suppl):105S-114S.
26. Schottenfeld D, Searle JG. The etiology and epidemiology of lung cancer. In: Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, et al., eds. Lung cancer - principles and practice. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:3.

27. Galluzzi S, Payne PM. Bronchial carcinoma: a statistical study of 741 necropsies with special reference to the distribution of blood-borne metastases. *Br J Cancer*. 1955;9:511-527.
28. Alexopoulos CG, Vaslamatzis M, Patila E, et al. Central nervous system involvement and the role of prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Oncologist*. 1997;2:153-159. [Texto completo](#)
29. Rosen ST, Makuch RW, Lichter AS, et al. Role of prophylactic cranial irradiation in prevention of central nervous system metastases in small cell lung cancer. Potential benefit restricted to patients with complete response. *Am J Med*. 1983;74:615-624.
30. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, et al. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:1210-1215. [Texto completo](#)
31. Sause W, Kolesar P, Taylor S IV, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest*. 2000;117:358-364.
32. Simon GR, Wagner H; American College of Chest Physicians. Small cell lung cancer. *Chest*. 2003;123(1 suppl):259S-271S. [Texto completo](#)
33. Rosa UW, Prolla JC, Gastal E da S. Cytology in diagnosis of cancer affecting the lung: results in 1,000 consecutive patients. *Chest*. 1973;63:203-207. [Texto completo](#)
34. Savage PJ, Donovan WN, Dellinger RP. Sputum cytology in the management of patients with lung cancer. *South Med J*. 1984;77:840-842.
35. Pastis NJ, Silvestri GA. Tissue procurement: bronchoscopic techniques. In: Pass HI, Carbone DP, Johnson DE, et al., eds. *Lung cancer - principles and practice*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:358-371.
36. Steinfert DP, Khor YH, Manser RL, et al. Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011;37:902-910.
37. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017.
38. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al; National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365:395-409. [Texto completo](#)
39. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1992;327:1618-1624.
40. Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:4837-4845.

41. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med*. 1999;340:265-271. [Texto completo](#)
42. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al; Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med*. 1999;341:476-484. [Texto completo](#)
43. National Cancer Institute/Radiation Therapy Oncology Group. Three different radiation therapy regimens in treating patients with limited-stage small cell lung cancer receiving cisplatin and etoposide: NCT00632853. <http://www.clinicaltrials.gov> (last accessed 30 August 2016). [Texto completo](#)
44. Pelayo Alvarez M, Westeel V, Cortés-Jofré M, et al. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(11):CD001990. [Texto completo](#)
45. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol*. 1999;17:2092-2099.
46. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:36-42. [Texto completo](#)
47. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:664-672 [Texto completo](#)
48. Seto T, Takahashi T, Yamanaka T, et al. Prophylactic cranial irradiation (PCI) has a detrimental effect on the overall survival (OS) of patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC): Results of a Japanese randomized phase III trial. 2014 ASCO Annual Meeting Abstracts. *J Clin Oncol*. 2014;32(15 suppl):7503. [Texto completo](#)
49. Le Péchoux C, Dunant A, Senan S, et al. Prophylactic Cranial Irradiation (PCI) Collaborative Group. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy: a randomised clinical trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:467-474.
50. Le Péchoux C, Laplanche A, Faivre-Finn C, et al; Prophylactic Cranial Irradiation (PCI) Collaborative Group. Clinical neurological outcome and quality of life among patients with limited small-cell cancer treated with two different doses of prophylactic cranial irradiation in the intergroup phase III trial (PCI99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212 and IFCT 99-01). *Ann Oncol*. 2011;22:1154-1163. [Texto completo](#)
51. Miller KL, Shafman TD, Anscher MS, et al. Bronchial stenosis: an underreported complication of high-dose external beam radiotherapy for lung cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61:64-69.
52. Socinski MA, Morris DE, Halle JS, et al. Induction and concurrent chemotherapy with high-dose thoracic conformal radiation therapy in unresectable stage IIIA and IIIB non-small-cell lung cancer: a dose-escalation phase I trial. *J Clin Oncol*. 2004;22:4341-4350.

53. Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17(7):883-895.
54. Horn L, Reck M, Spigel DR. The Future of Immunotherapy in the Treatment of Small Cell Lung Cancer. *Oncologist.* 2016 Aug;21(8):910-21. [Texto completo](#)
55. Murray N, Coy P, Pater JL, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1993;11:336-344.
56. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol.* 2002;20:3054-3060.
57. Hanna N, Bunn PA, Jr., Langer C, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:2038-2043. [Texto completo](#)
58. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:85-91. [Texto completo](#)
59. Pujol JL, Douillard JY, Rivière A, et al. Dose-intensity of a four-drug chemotherapy regimen with or without recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in extensive-stage small-cell lung cancer: a multicenter randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 1997;15:2082-2089.
60. Bunn PA Jr, Crowley J, Kelly K, et al. Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: a prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1995;13:1632-1641. [Erratum in: *J Clin Oncol.* 1995;13:2860.]
61. Werner-Wasik M, Yorke E, Deasy J, et al. Radiation dose-volume effects in the esophagus. *Int J Radiat Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S86-S93.
62. Ghafoori P, Kelsey CR, Marks LB, et al. Radiation-induced lung injury. Assessment, management, and prevention. *Oncology.* 2008;37:37-47.
63. Parsons A, Daley A, Begh R, et al. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ.* 2010;340:b5569. [Texto completo](#)
64. Chen J, Jiang R, Garces YI, et al. Prognostic factors for limited-stage small cell lung cancer: a study of 284 patients. *Lung Cancer.* 2010;67:221-226.

Aviso legal

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

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

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

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

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

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

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Feb 08, 2018.

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

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

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

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Rebecca Suk Heist, MD, MPH

Assistant Professor of Medicine

Harvard Medical School, Thoracic Oncology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA

DIVULGAÇÕES: RSH has received honoraria for consulting from Boehringer-Ingelheim and Ariad.

// Reconhecimentos:

Dr Rebecca Suk Heist would like to gratefully acknowledge Dr Leena Gandhi, Dr Alvin R. Cabrera, Dr Christopher R. Kelsey, and Dr Lawrence B. Marks, previous contributors to this monograph. LG, ARC, CRK, and LBM declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Alan Neville, MD

Professor

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

DIVULGAÇÕES: AN declares that he has no competing interests.