

Carcinoma de pequenas células de pulmão*

Small cell lung cancer

* A conduta diagnóstico-terapêutica do INCA para o "Carcinoma de pulmão de células não pequenas" foi publicada na Revista Brasileira de Cancerologia 2002;48(4):485-92.

INTRODUÇÃO

O carcinoma de pequenas células de pulmão (CPCP) representa aproximadamente 20% dos casos de câncer de pulmão. Assim, ele pode corresponder a 4.417 dos 22.085 casos novos esperados para todo o Brasil, em 2003.

O CPCP geralmente se apresenta como um tumor de localização central e, na maioria das vezes, o diagnóstico pode ser estabelecido através do exame citológico direto de escarro, broncoscopia (com coleta de material para biópsia e exame citológico) ou punção-biópsia pulmonar. Nos poucos pacientes em que não se consegue estabelecer o diagnóstico pelos métodos antes referidos, pode ser necessária a biópsia por mediastinoscopia, toracoscopia ou toracotomia. Eventualmente, o paciente se apresenta com nódulo pulmonar solitário e o diagnóstico é feito após sua ressecção.

Os **fatores prognósticos** negativos mais consistentemente identificados são: sexo masculino, idade acima dos 70 anos, capacidade funcional (*performance status* - PS) baixa, doença extensa, desidrogenase láctica (DHL) sérica elevada e hiponatremia.

O curso clínico do CPCP é o mais agressivo de todos os tumores malignos de pulmão e, para os doentes não tratáveis, permite uma sobrevida mediana após o diagnóstico de apenas 3 meses. Esta neoplasia tende a se disseminar precocemente e, em mais de 60% dos casos, o paciente já se apresenta com doença extensa ao diagnóstico.

Este tipo de tumor geralmente responde bem à quimioterapia, embora a maioria das vezes a resposta seja temporária. De 15% a 20% dos pacientes com doença limitada e menos de 5% daqueles com doença extensa estarão livres de doença por mais de 2 anos.

A sobrevida dos pacientes com doença limitada submetidos à quimioterapia varia entre 18 e 20 meses; já nos casos de doença extensa, ela varia entre 8 e 12 meses. No geral, os resultados terapêuticos ainda são

pobres, sendo de 5% e 10% a sobrevida em 5 anos.

EXAMES DE AVALIAÇÃO

CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA

- . Anamnese;
- . Exame físico;
- . Citologia de escarro;
- . Citologia de líquido pleural;
- . Broncoscopia com biópsia ou lavado;
- . Punção por agulha fina ou biópsia de linfonodo(s); ou
- . Punção-biópsia pulmonar; e
- . Exame cito- ou histopatológico, conforme a natureza do material coletado.

Nota - Quando não se consegue estabelecer o diagnóstico pelos métodos acima, pode ser necessária a biópsia por mediastinoscopia, toracoscopia ou toracotomia.

CONDIÇÕES CLÍNICAS DO DOENTE

- . Anamnese e exame físico (inclusive neurológico)

Exames de laboratório

- . Sangue - Hemograma completo;
- . Sangue - Dosagem de glicose, uréia, creatinina, sódio, potássio, cálcio, fosfatase alcalina, gama GT e DHL;
- . Sangue - Tempo e atividade de protombina e tempo parcial de tromboplastina;
- . Urina - EAS;
- . Fezes - Parasitológico.

Provas funcionais

- . ECG
- . Fração de ejeção com radioisótopo ou ecocardiograma - indicado quando está previsto o uso de doxorubicina.
- . A avaliação funcional respiratória - realizada em pacientes elegíveis para tratamento cirúrgico e inclui a espirometria e gasometria arterial. A cintilografia pulmonar perfusional e o teste ergométrico com medida do consumo de oxigênio (V02) são reservados para pacientes de alto risco cirúrgico.

EXTENSÃO DA DOENÇA

Exames de imagem

- . Radiografia simples (RX) de tórax em PA e perfil;
- . Tomografia computadorizada (TC) de tórax e do abdome superior;
- . Cintilografia óssea - Quando o resultado for anormal, mas sem padrão compatível com metástases ósseas, faz-se necessário o esclarecimento diagnóstico, através de exame de radiografia simples ou de TC de região esquelética cintilograficamente anormal.
- . TC de crânio - Indicada para pacientes com previsão de profilaxia do sistema nervoso central, cuja presença de metástases pode alterar o planejamento terapêutico.
- . Biopsia de medula óssea - Está indicada nos pacientes com doença limitada, dosagem sérica de DHL elevada.

ESTADIAMENTO

Como os critérios de estadiamento pelo sistema TNM não se aplicam adequadamente ao CPCP, adota-se a seguinte classificação de extensão tumoral:

DOENÇA LIMITADA (DL)

Tumor que se enquadra em um campo de radioterapia. Geralmente, considera-se a doença confinada ao hemitórax em que se localiza o tumor primário e se inclui também o mediastino e linfonodos supraclaviculares.

DOENÇA EXTENSA (DE)

Neoplasia disseminada ou que excede a definição de doença limitada. Assim, pacientes com metástase à distância são sempre classificados na categoria de doença extensa.

Nota - Visto que o CPCP tem alto potencial de disseminação, todo o mediastino está em risco independentemente da localização da doença tumoral mensurável. Daí, ser questionável se os pacientes que apresentem linfonodos mediastinais contralaterais ou derrame pleural ipsilateral possam ser incluídos na categoria de doença limitada uma vez que sua presença não altera o prognóstico do caso.

ESQUEMAS TERAPÊUTICOS

RADIOTERAPIA TORÁCICA CONCOMITANTE À QUIMIOTERAPIA

- . Quimioterapia - Cisplatina - 60 mg/m² - EV - no D1; e Etoposido - 100 mg/m² - EV - de D1 a D3. Total de 04 ciclos a intervalo de 21 dias.
- . Radioterapia - Irradiação da lesão primária, cadeia

linfática mediastinal e fossas supraclaviculares bilateralmente. A área correspondente ao volume de tratamento a ser utilizado deve incluir toda a doença mensurável, antes do tratamento, reduzindo-se progressivamente o campo de irradiação. Essa redução do volume de tratamento é válida para a lesão do pulmão e não para o mediastino e fossas supraclaviculares. São utilizados campos paralelos opostos, ântero-posteriores e energia de fótons ≥ 6 Mv. A dose de tratamento recomendada é de 50 Gy (25 a 28 frações), em caso de resposta completa. No caso de resposta parcial a dose é de 60 Gy (30 a 34 frações). A medula espinhal deve ser protegida a partir de 45 Gy e a dose fração diária é de 1,8 Gy. O ideal é utilizar o planejamento com sistema tridimensional, para determinar a dose nos órgãos críticos (medula espinhal, pulmões, coração) e uma melhor distribuição dos campos de tratamento. O total de campos é de 50 a 56 campos, em caso de resposta completa; em caso de resposta parcial, 66 a 68 campos.

RADIOTERAPIA CRANIANA PROFILÁTICA

Indicada nos casos de doença limitada, sem apresentar metástase cerebral e após remissão completa do tumor primário. A dose de tratamento é de 30 a 36 Gy, em 3 a 3,5 semanas (15 a 18 frações), na dose diária de 2,0 Gy. Deve-se irradiar todo o crânio, utilizando campos paralelos opostos látero-laterais, com energia de fótons de $\geq 1,25$ Mv e ≤ 6 Mv, com proteção ocular. O total de campos é de 30 a 36.

RADIOTERAPIA SEQUENCIAL À QUIMIOTERAPIA

- . Quimioterapia - **Esquema 1:** Cisplatina - 25 mg/m² - EV - de D1 a D3; e Etoposido - 100 mg/m² - EV - de D1 a D3. Total de 04 ciclos a intervalo de 21 dias. OU **Esquema 2:** Carboplatina - AUC (*area under the curve*) = 5 - EV - no D1; e Etoposido - 100 mg/m² - EV - de D1 a D3. Total de 04 ciclos a intervalo de 21 dias.
- . Radioterapia - A dose de radioterapia sequencial é a mesma da radioterapia concomitante à quimioterapia, ou seja em caso de resposta completa de 50 Gy e 60 Gy, em resposta parcial. O campo de tratamento em caso de resposta parcial inclui o volume de tumor restante, o mediastino e as fossas supraclaviculares bilaterais. Em caso de resposta completa, irradiar profilaticamente o mediastino e as fossas supraclaviculares. A medula espinhal deve ser protegida a partir de 45 Gy e a dose fração diária é de 1,8 Gy.

QUIMIOTERAPIA EXCLUSIVA

Os esquemas de quimioterapia exclusiva são os mesmos da quimioterapia prévia a radioterapia.

RADIOTERAPIA PALIATIVA SINTOMÁTICA

São utilizados campos paralelos opostos ântero-posteriores ou látero-laterais (de acordo com a área a ser irradiada, inclusive torácica), com a energia de fótons de 1,25Mv a 6Mv (DAP ou DLL \leq 18 cm) e fótons $>$ 6Mv (DAP ou DLL $>$ 18cm):

. Pacientes com PS \geq 60 (Karnofsky) ou PS \leq 2 (Zubrod)
Dose: 30 Gy em 2 semanas (10 frações) na dose diária de 3 Gy. Total de campos = 20.

. Pacientes com PS $<$ 60 (Karnofsky) ou PS $>$ 2 (Zubrod)
Dose: 20 Gy em 1 semana (5 frações) na dose diária de 4 Gy ou na dose única de 8 Gy. Total de campos = 10 (5 frações) ou 02 campos (dose única).

TRATAMENTO

DOENÇA LIMITADA

Paciente com nódulo pulmonar solitário

Indica-se a ressecção cirúrgica seguida de tratamento com quimioterapia (**Esquema 1** descrito em Radioterapia seqüencial à Quimioterapia).

Paciente com PS \geq 70 (Karnofsky) ou PS \leq 1 (Zubrod)

Indica-se quimioterapia e radioterapia concomitantes, seguido de radioterapia craniana profilática nos casos de resposta completa. A radioterapia torácica será iniciada no mesmo dia da quimioterapia.

Paciente com PS $<$ 70 (Karnofsky) ou PS $>$ 1 (Zubrod) ou comorbidade.

Está indicada quimioterapia (**Esquema 2** descrito em Radioterapia seqüencial à Quimioterapia) seguida de radioterapia torácica. Nos casos de resposta completa, na dependência de melhora do estado geral com PS \geq 70 (Karnofsky) ou PS \leq 1 (Zubrod), complementa-se o tratamento com radioterapia craniana profilática.

DOENÇA EXTENSA

Paciente com PS \geq 70 (Karnofsky) ou PS \leq 1 (Zubrod)

Indica-se quimioterapia exclusiva (**Esquema 2** descrito em Radioterapia seqüencial à Quimioterapia e Radioterapia paliativa).

Paciente com PS $<$ 70 (Karnofsky) ou PS $>$ 1 (Zubrod) ou comorbidade

Indica-se a quimioterapia exclusiva (**Esquema 2** descrito em Radioterapia seqüencial à Quimioterapia e Radioterapia paliativa).

DOENÇA RESISTENTE OU RECIDIVADA

Pacientes em resposta parcial, progressão ou recidiva de doença são candidatos a tratamento paliativo. Aqueles em resposta parcial devem ser reavaliados quanto à presença de um componente tumoral de células não pequenas, com o que podem se beneficiar de ressecção cirúrgica.

. Quimioterapia - Consideram-se candidatos a tratamento de segunda linha somente os pacientes com PS \geq 70 (Karnofsky) ou PS \leq 1 (Zubrod) e que se apresentaram livres de doença por mais de 6 meses. Utiliza-se o **Esquema 2**, descrito em Radioterapia seqüencial à Quimioterapia, para a quimioterapia e em Radioterapia paliativa para a radioterapia.

. Radioterapia: a) Tratamento local paliativo com braquiterapia pode ser indicado nos casos de obstrução brônquica por tumor ou nos casos de sangramento endobrônquico, como alternativa à radioterapia externa fracionada. A dose de braquiterapia de alta taxa de dose é de 3 frações de 7,5 a 8 Gy, com intervalo mínimo de 6h entre as frações e cálculo a 1 cm da fonte.

b) Radioterapia paliativa, conforme descrita em Radioterapia paliativa sintomática, pode ser utilizada na doença metastática óssea sintomática, na compressão da medula espinhal, na metástase cerebral e ou, desde que não previamente utilizada a dose máxima, na doença loco-regional sintomática.

. Eletrocautério - Pode ser indicado nos casos de obstrução brônquica por tumor ou nos casos de sangramento endobrônquico.

. Laserterapia - Pode ser utilizada nos casos de obstrução brônquica total e precede a braquiterapia endobrônquica, quando esta está indicada.

EXAMES DE AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA E DE ACOMPANHAMENTO

AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA AO FINAL DO TRATAMENTO

. TC de tórax e de abdome superior

PACIENTE EM REMISSÃO COMPLETA

Exames	1° e 2° ano	3° ao 5° ano
Anamnese e Exame físico	3/3 meses	6/6 meses
Hemograma completo	3/3 meses	6/6 meses
Fosfatase Alcalina e Gama-GT	3/3 meses	6/6 meses
RX de tórax	3/3 meses	6/6 meses
TC de tórax	anualmente	anualmente

PACIENTES COM DOENÇA EM ATIVIDADE

Após o tratamento, mantém-se o paciente sob controle clínico e radiológico, com exames complementares solicitados de acordo com as queixas que ele apresente.

NOTA FINAL

Para o INCA, qualquer conduta aplicada em suas unidades hospitalares que se encontre fora das aqui especificadas, é considerada experimental ou irregular.

BIBLIOGRAFIA

Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, Riviere A, Chomy P, Monnet I, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(3):183-90.

Bleehen NM, Girling DJ, Machin D, Stephens RJ. A randomized trial of three or six courses of etoposide cyclophosphamide methotrexate and vincristine or six courses of etoposide and ifosfamide in small cell lung cancer (SCLC) I: survival and prognostic factors. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1993;68(6):1150-6.

Chute JP, Kelley MJ, Venzon D, Williams J, Roberts A, Johnson BE. Retreatment of patients surviving cancer-free 2 or more years after initial treatment of small cell lung cancer. *Chest* 1996;110(1):165-71.

Johnson BE, Grayson J, Makuch RW, Linnoila RI, Anderson MJ, Cohen MH, et al. Ten-year survival of patients with small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy with

or without irradiation. *J Clin Oncol* 1990;8(3):396-401.

McCracken JD, Janaki LM, Crowley JJ, Taylor SA, Giri PG, Weiss GB, et al. Concurrent chemotherapy/radiotherapy for limited small-cell lung carcinoma: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1990;8(5):892-8.

Murray N, Coy P, Pater JL, Hodson I, Arnold A, Zee BC, 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(2):336-44.

Osterlind K, Hansen M, Hansen HH, Dombernowsky P, Rorth M. Treatment policy of surgery in small cell carcinoma of the lung: retrospective analysis of a series of 874 consecutive patients. *Thorax* 1985;40(4):272-7.

Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327(23):1618-24.

Sekine I, Nishiwaki Y, Kakinuma R, Kubota K, Hojo F, Matsumoto T, et al. Late recurrence of small-cell lung cancer: treatment and outcome. *Oncology* 1996;53(4):318-21.

Takada M, Fukuoka M, Furuse Y, Ariyoshi H, Ikegami Y, Kurita Y, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy (TRT) in combination with cisplatin (C) and etoposide (E) for limited-stage (LS) small cell lung cancer (SCLC): preliminary results of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) [abstract 1103]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:372.

Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992;10(6):890-5.