



NÚMERO: 028/2013

DATA: 31/12/2013

ASSUNTO: Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma Pulmonar de Pequenas Células

PALAVRAS-CHAVE: Carcinoma pequenas células; Pulmão

PARA: Médicos do Sistema de Saúde

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

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

1. O diagnóstico do carcinoma pulmonar de pequenas células (CPPC) é realizado segundo a Classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2004, a qual inclui a combinação de aspectos morfológicos, presença de necrose e índice mitótico (I,A).
2. As biópsias são obtidas por broncofibroscopia (I,A), excepto em situações em que uma lesão periférica/metastática seja de mais fácil acesso (I,A).
3. O estadiamento do carcinoma pulmonar de pequenas células é realizado pela utilização do sistema TNM (versão 7, da UICC), o qual assegura um estadiamento ganglionar rigoroso, necessário para programar as diferentes técnicas de radioterapia. Considerar como:
  - a) tumor limitado se classificado como T1-4, N0-3, M0
  - b) tumor extenso se M1, independentemente do T e do N.
4. A validação do diagnóstico e a confirmação do estágio, assim como o plano terapêutico específico para cada caso, são estabelecidos em reunião multidisciplinar (ou consulta de grupo multidisciplinar).
  - a) cada caso clínico deverá ser discutido em reunião multidisciplinar no prazo máximo de 8 dias após a obtenção do diagnóstico;
  - b) o tratamento médico deverá ser iniciado no máximo 15 dias após a reunião multidisciplinar.
5. No tratamento do carcinoma pulmonar de pequenas células (CPPC):
  - a) no grupo de doentes com doença muito limitada (T1-2N0-1M0) deverá ponderar-se a realização de cirurgia seguida de quimioterapia adjuvante (4 ciclos)(II,B); caso se trate de doença pN1 ou pN2 deverá ainda ser feita radioterapia torácica pós-operatória (II,C).
  - b) no tumor limitado, com classificação T1-4N0-3M0 dever-se-á efectuar quimioterapia e radioterapia concomitantes (I,A); a radioterapia deverá ser iniciada após o 1º ou 2º ciclo de quimioterapia.

- c) no tumor extenso o tratamento é constituído por quimioterapia citotóxica com 4-6 ciclos de sal de platina associado a etoposido (I,B).
  - d) Todos os doentes que respondam à quimioterapia de 1ª linha deverão receber radioterapia craniana profilática (I,A).
  - e) No tratamento de segunda linha, nos casos com PS 0-2, a quimioterapia com topotecano oral ou endovenoso é a terapêutica recomendada. Nos casos de doença sensível a sais de platina deve-se considerar a reintrodução do esquema inicial (sais de platina e etoposido) (recidiva 3 meses após o tratamento inicial) (II,B).
6. Na avaliação da resposta terapêutica no carcinoma pulmonar de pequenas células deve-se utilizar a TAC tóraco-abdominal e a avaliação laboratorial (I,A).
7. O seguimento após tratamento do carcinoma pulmonar de pequenas células é o seguinte (II,C):
- a) Doença limitada:
    - i. TAC tóraco-abdominal e avaliação clínica a cada 3-6 meses durante 2 anos, anualmente após os dois anos;
  - b) Doença extensa:
    - i. TAC tóraco-abdominal e avaliação clínica cada 2-3 meses
8. O algoritmo clínico/árvore de decisão referente à presente Norma encontra-se em Anexo I.
9. As exceções à presente Norma são fundamentadas clinicamente, com registo no processo clínico.
10. O conteúdo da presente Norma, após discussão pública e análise de comentários recebidos, poderá vir a ser alterado quando da avaliação científica do Departamento da Qualidade na Saúde e validação científica final da Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas.

## **CRITÉRIOS DE SUPORTE À APLICAÇÃO DA NORMA**

### **A. Diagnóstico e estadiamento:**

O prognóstico do CPPC está dependente do estágio da doença

A avaliação inicial é realizada com:

- i. História clínica
- ii. Exame objectivo
- iii. Análises (hemograma, bioquímica geral)
- iv. TAC tóraco-abdominal (I,A)
- v. Cintigrafia óssea se doença localizada ou sintomas ou sinais sugestivos de envolvimento
- vi. TAC ou RMN craniana se doença localizada ou sintomas ou sinais sugestivos de envolvimento

- vii. Biópsia óssea em caso de suspeita de envolvimento medular na doença localizada (II,B)
- viii. PET com FDG na doença localizada, devendo-se confirmar histologicamente as alterações visíveis na PET.

B. Tratamento (anexos III e IV)

a) doença muito limitada (T1-2, N0-1, M0): ponderar cirurgia com intenção curativa. Aproximadamente 5% dos doentes com CPPC apresentam-se como doença muito limitada);

- i. a lobectomia com esvaziamento ganglionar mediastínico é o procedimento cirúrgico recomendado;
- ii. após recuperação da cirurgia todos os doentes devem efetuar quimioterapia adjuvante;
- iii. deve ser considerada radioterapia pós-operatória, nos doentes em que o estadiamento cirúrgico revela inesperadamente N2 ou N1, ou nos que não efetuaram esvaziamento ganglionar mediastínico.
- iv. a irradiação profilática do crânio é recomendada nos doentes com bom estado geral (PS 0-1) e sem progressão da doença.

b) doença limitada(T1-4, N0-3, M0):

- i. a quimioterapia e radioterapia sequencial deve ser um esquema alternativo apenas quando o doente não reúne condições para o tratamento concomitante. A radioterapia deve ser iniciada tão cedo quanto possível (logo no primeiro ou segundo ciclo de quimioterapia) idealmente até dentro de 30 dias após o início da quimioterapia.
- ii. o tratamento de radioterapia deve privilegiar esquemas de hiperfracionamento, podendo como alternativa válida ser utilizado um esquema clássico. É esquema aceite para tratamento hiperfracionado uma dose total de 45Gy em frações de 1,5Gy/dia, 2F/dia com intervalo mínimo de 6 horas e para fracionamento convencional uma dose total de 60-70Gy em 30-35 frações de 2,0Gy/dia (I,A).
- iii. os volumes de tratamento a irradiar devem ser baseados na PET-CT (Nível de evidência B, Grau de recomendação II). A radioterapia deve ser iniciada ao 1-2º ciclo de quimioterapia (Nível de evidência B, Grau de recomendação II).

c) doença disseminada (M1a,b)

- i.o tratamento de primeira linha é a quimioterapia: a associação de sais de platina e etoposido é o esquema *standard* de quimioterapia. A associação irinotecano e sais de platina é alternativa a considerar, caso exista contra-indicação ao etoposido. Prolongar o esquema de quimioterapia para além dos 6 ciclos não é recomendado;
  - (i). nos casos clínicos com bom estado geral (PS 0-1) e com resposta ao tratamento de primeira linha devem efetuar irradiação profilática do crânio (diminui significativamente o risco de metastização cerebral sintomática e aumenta a sobrevivência global);
  - (ii). a radioterapia torácica pode ser utilizada para obtenção de alívio sintomático;
- ii. o tratamento de segunda linha, nos casos com PS 0-2, a quimioterapia com topotecano oral ou endovenoso é a terapêutica recomendada. Nos casos de doença sensível a sais de platina deve-se

considerar a re-introdução do esquema inicial (sais de platina e etoposido) (recidiva 3 meses após o tratamento inicial), sendo o esquema CAV uma alternativa (II,B);

- iii. Nos doentes refratários o prognóstico é bastante reservado e o benefício clínico de mais terapêutica sistémica é incerto (a alternativa é a melhor terapêutica de suporte ou inclusão em ensaio clínico).
- iv. Em situações de metastização cerebral a radioterapia holocraneana (WBRT) é a abordagem de tratamento recomendada (II,A). É esquema aceite para tratamento uma dose total de 30 Gy em dez frações de 3,0Gy/dia.
- v. A radiocirurgia ou radioterapia estereotáxica quando indicada não deve ser feita de forma isolada (II,B).

### C. Seguimento

O objetivo principal é detetar precocemente recidiva da doença, enquanto o doente se encontra com bom estado geral:

- a) Na doença disseminada com possibilidade de tratamentos posteriores, recomenda-se vigilância clínica e imagiológica (TAC torácica) regular, com intervalo de 3 meses;
- b) na doença limitada submetida a tratamento potencialmente curativo, recomenda-se vigilância clínica, laboratorial e imagiológica (TAC torácica) a intervalos regulares, entre 3 a 6 meses.
- c) Nos casos clínicos com sobrevivências longas ( $\geq 5$  anos), devido ao elevado risco de ocorrência de segundas neoplasias, particularmente nos que mantêm hábitos tabágicos, é de considerar TAC anual.

### AVALIAÇÃO

- A. A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- B. A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e das direções dos hospitais.
- C. A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados de saúde primários e nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade dos conselhos clínicos dos agrupamentos de centros de saúde e das direções clínicas dos hospitais.
- D. A Direção-Geral da Saúde, através do Departamento da Qualidade na Saúde, elabora e divulga relatórios de progresso de monitorização.
- E. A implementação da presente Norma é monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores:
  - i. Percentagem de doentes com diagnóstico de carcinoma de pequenas células do pulmão que iniciaram tratamento até 15 dias após decisão terapêutica.

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

## FUNDAMENTAÇÃO

- A. O CPPC representa 10% a 13% de todos os cancros do pulmão e tem vindo a registar inequívoco declínio epidemiológico nas últimas décadas. Etiologicamente está estreitamente ligado aos hábitos tabágicos. Caracteriza-se clinicamente por um crescimento tumoral rápido, uma disseminação metastática precoce, uma boa resposta à quimioterapia e à radioterapia mas com frequente desenvolvimento de resistência terapêutica em doentes com doença metastática. São diagnosticados com doença limitada apenas um terço dos doentes com CPPC.
- B. O CPPC quando não tratado tem uma história natural curta, sobrevivência mediana de 1,3 meses na doença disseminada e 2,5 meses na doença limitada. Com a abordagem terapêutica atualmente disponível, o prognóstico é modificado de forma favorável. Tem vindo a ser reportadas, sobrevivências medianas e taxas de sobrevivência aos 5 anos, respetivamente de 15–20 meses e 20%-25% na doença limitada e de 8–12 meses e 1%–2% na doença disseminada.
- C. Nos casos de CPCP disseminado, recente meta-análise comparando combinações utilizando cisplatino versus carboplatino, não demonstrou diferenças relativamente a taxa de resposta, tempo livre de progressão e sobrevivência global. Estudos com associações de três fármacos, com esquemas de intensificação de doses, indução com doses elevadas, ou esquemas alternantes com fármacos sem resistência cruzada, não demonstraram melhoria da sobrevivência global.
- D. Apesar dos avanços terapêuticos registados, com aumento significativo da sobrevivência em conjugação com a melhoria da qualidade de vida, as sobrevivências longas e as eventuais curas são muito raras.
- E. Dada a sua história natural muito agressiva, a prevenção tabágica constitui a mais importante intervenção preventiva no sentido da redução da taxa de mortalidade por CPPC.
- F. A definição da estratégia terapêutica para os carcinomas de não pequenas células do pulmão é complexa e deve incluir todas as especialidades envolvidas no seu tratamento, numa equipa multidisciplinar que inclua, pelo menos, Cirurgiões, Radioncologistas, Oncologistas, Pneumologistas, Imagiologistas e Anatomopatologistas, de forma a obter os melhores resultados.

## APOIO CIENTÍFICO

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

## APOIO EXECUTIVO

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

## SIGLAS/ACRÓNIMOS

Sigla/Acrónimo	Designação
CAV	ciclofosfamida, doxorubicina e vincristina
CPPC	carcinoma pulmonar de pequenas células
CNEGC	carcinoma neuroendócrino de não pequenas células do pulmão
EBUS	punção aspirativa transbrônquica guiada por ecoendoscopia brônquica
Gy	<i>gray unit</i>
MTS	melhor terapêutica de suporte
OMS	Organização Mundial de Saúde
PET	tomografia por emissão de positrões
PET-TC	tomografia por emissão de positrões, associada a tomografia axial computadorizada
PIC	<i>prophylactic cranial irradiation</i>
PS	<i>performance status</i>
QT	Quimioterapia
RMN CE	ressonância magnética nuclear crânio-encefálica
RT	radioterapia
TAC	tomografia axial computadorizada
TNM	classificação baseada no tamanho do tumor (T); envolvimento ganglionar(N) e metastização (M)
UICC	União para o Controlo Internacional do Cancro
WBRT	<i>whole brain radiotherapy treatment</i>

## BIBLIOGRAFIA

Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, Kristjansen PE, Johnson BE, Ueoka H, Wagner H, Aisner J. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1999 Aug 12;341(7):476-84.

Bogart JA, Herndon JE 2nd, Lyss AP, Watson D, Miller AA, Lee ME, Turrisi AT, Green MR; Cancer and Leukemia Group B study 39808. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Jun 1;59(2):460-8.

Cuffe S, Moua T, Summerfield R et al. Characteristics and outcomes of small cell lung cancer patients diagnosed during two lung cancer computed tomographic screening programs in heavy smokers. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 818-822.

Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL et al. Phase II study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2086-2092.

Foster NR, Qi Y, Shi Q et al. Tumor response and progression-free survival as potential surrogate endpoints for overall survival in extensive stage small-cell lung cancer: findings on the basis of North Central Cancer Treatment Group trials. *Cancer* 2011; 117: 1262-1271.

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.

Fruu m, Ruysscher D, Popat S, Crinó L., Peters S, Felip E: Small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 00:1-7.

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.

Johnson BE. Management small cell lung cancer. *Clin Chest Med.* 2002; 23(1): 225-239.

Lababede O, Meziane M, Rice T. Seventh edition of cancer staging manual and stage grouping of lung cancer: quick reference chart and diagrams. *Chest* 2011; 139: 183-189.

Le Péchoux C, Laplanche A, Faivre-Finn C et al. Clinical neurological outcome and quality of life among patients with limited small-cell cancer treated with two different doses of prophylactic cranial irradiation. *Ann Oncol* 2011; 22: 1154-1163.

Le Péchoux C, Dunant A, Senan S, Wolfson A, Quoix E, Faivre-Finn C, Ciuleanu T, Arriagada R, Jones R, Wanders R, Lerouge D, Laplanche A; Prophylactic Cranial Irradiation (PCI) Collaborative Group. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol.* 2009 May;10(5):467-74. Epub 2009 Apr 20.

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

Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small-cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 2000; 30: 23-26.

Miller KL, Marks LB, Sibley GS, Clough RW, Garst JL, Crawford J, Shafman TD. Routine use of approximately 60 Gy once-daily thoracic irradiation for patients with limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Jun 1;56(2):355-9.

O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov h et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care and oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5441-5447.

Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Vansteenkiste J et al. Timing of chest radiotherapy in patients with limited stage small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 461-473.

Popat S, O'Brien M. Chemotherapy strategies in the treatment of small cell lung cancer. *Anticancer Drugs* 2005; 16: 361-372.

Reymen B, Van Loon J, van Baardwijk et al. Total gross tumor volume is an independent prognostic factor in patients treated with selective nodal irradiation for stage I to III do CPPC. *Int J Radiat Oncol, Biol Phys* 2013; 85: 1329-1324.

Rodrigues G, Videtic G, Sur R, Bezjak A, Bradley J, Hahn C, Langer C, Miller K, Moeller B, Rosenzweig K, Movsas B: Palliative thoracic radiotherapy in lung cancer: An American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. *Practical Radiation Oncology* 2011; 1: 60-7.

Rossi A, Di Maio M, Chiodini P et al. Carboplatin or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1692-1698.

Schreiber D, Rineer J, Weedon J et al. Survival outcome with the use of surgery in limited stage small cell lung cancer. Should its role be re-evaluated? *Cancer* 2010; 116: 1350-1357.

SCLC NCCN Practice Guidelines in Oncology- V 1.2014.

Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P et al. The International Association for the study of lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 1067-1077.

Shirvani SM, Komaki R, Heymach JV, Fossella FV, Chang JY. Positron emission tomography/computed tomography-guided intensity-modulated radiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jan 1;82(1):e91-7. Epub 2011 Apr 12.

Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, Postmus P, Collette L, Musat E, Senan S; EORTC Radiation Oncology Group and Lung Cancer Group. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2007 Aug 16;357(7):664-72.

Slotman BJ, Faivre-Finn C, Kramer GW et al. Prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer. *N England J Med* 2007; 357: 664-672.

Socinski MA, Bogart JA. Limited-stage small-cell lung cancer: the current status of combined-modality therapy. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 10;25(26):4137-45.

Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Yokota S, Nishiwaki Y, Watanabe K, Noda K, Tamura T, Fukuda H, Saijo N. 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 Jul 15;20(14):3054-60.

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

Turriss AT, 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.

Van Meerbeeck JP, Fennel DA, De Ruyscher DK. Small cell lung cancer. *Lancet* 2011; 378: 1741-1755.

Von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 658-667.

---

Wolfson AH, Bae K, Komaki R, Meyers C, Movsas B, Le Pechoux C, Werner-Wasik M, Videtic GM, Garces YI, Choy H. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 2011 Sep 1;81(1):77-84. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.05.013. Epub 2010 Aug 26.

Yip D, Harper DG. Predictive and prognostic factors in small cell lung cancer: current status. *Lung Cancer* 2000; 28: 173-185.

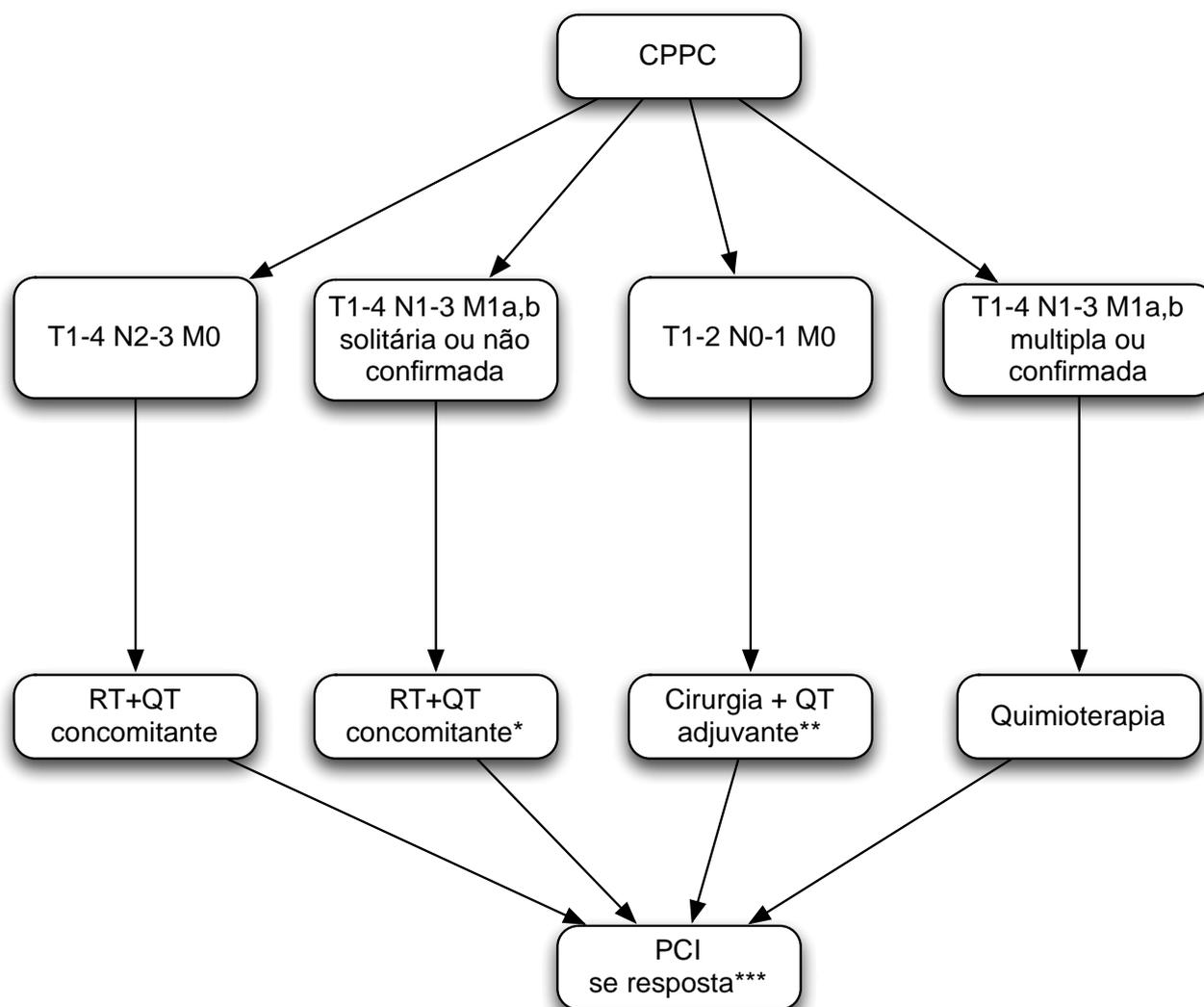
Yu JB, Decker RH, Detterbeck FC et al. Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010, 5: 215-219.



Francisco George  
Diretor-Geral da Saúde

**ANEXOS**

**Anexo I: Algoritmo clínico/árvore de decisão**



\*Se não houver confirmação de metástase solitária pode ser adicionada radioterapia após a primeira avaliação de resposta e é omitida em caso de evidente doença metastática.

\*\* Quimioradioterapia concomitante é alternativa.

\*\*\* ou doença estável se fôr doença limitada.

## Anexo II - Estadiamento

**Tabela 1. Definições TNM**

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

**Estadiamento anatómico**

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

**Tabela 2. ECOG PERFORMANCE STATUS**

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

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

## Anexo III-Esquema Terapêutico

### Doença Limitada

#### **QT+RT concomitante**

Etoposido 100mg/m<sup>2</sup>, ev, d1-3 + carboplatino AUC6, ev, d1 ( 4 a 6 ciclos de 3/3 sem ) e RT radical concomitante

Etoposido 120mg/m<sup>2</sup>, ev, d1-3 + cisplatino 60mg/m<sup>2</sup>, ev, d1 ( 4 a 6 ciclos de 3/3 sem ) e RT radical concomitante

#### **QT+RT sequencial**

Etoposido 100-120mg/m<sup>2</sup>, ev, d1-3 + carboplatino AUC6, ev, d1 ( 4 a 6 ciclos de 3/3 sem )

Etoposido 100-120mg/m<sup>2</sup>, ev, d1-3 + cisplatino 60-80mg/m<sup>2</sup>, ev, d1 ( 4 a 6 ciclos de 3/3 sem )

RT radical sequencial

### Doença Extensa

#### **QT de 1ª linha**

Etoposido 100-120mg/m<sup>2</sup>, ev, d1-3 + carboplatino AUC5-6, ev, d1 ( 4 a 6 ciclos de 3/3 sem )

Etoposido 100-120mg/m<sup>2</sup>, ev, d1-3 + cisplatino 60-80mg/m<sup>2</sup>, ev, d1 ( 4 a 6 ciclos de 3/3 sem )

Etoposido 120mg/m<sup>2</sup>, ev, d1, 240mg/m<sup>2</sup>, po, d3,5 + carboplatino AUC6, ev, d1 ( 4 a 6 ciclos de 3/3 sem )

Ciclofosfamida 1000mg/m<sup>2</sup>, ev, d1 + doxorubicina 45mg/m<sup>2</sup>, ev, d1 + vincristina 2mg, ev, d1 ( 4 a 6 ciclos de 3/3 sem )

#### **Tratamento segunda linha**

Topotecan 1.5mg/m<sup>2</sup>, ev, d1-5 ( 4 ciclos de 3/3 sem )

Ciclofosfamida 1000mg/m<sup>2</sup>, ev, d1 + doxorubicina 45mg/m<sup>2</sup>, ev, d1 + vincristina 2mg, ev, d1 ( 4 ciclos de 3/3 sem )

## Anexo IV-Princípios Gerais de Radioterapia no CPPC

### 1. Radioterapia Radical

A abordagem terapêutica de qualquer doente com o diagnóstico de CPC sempre que possível passa por terapêutica sistémica com Quimioterapia (QT) associada a Radioterapia (RT) com intuito radical (doença precoce ou localmente avançada) ou paliativa (doença avançada).

Sempre que possível, tendo em conta o estágio do doente, função pulmonar, Performance Status (PS) assim como exequibilidade da técnica, deverá recorrer-se ao hiperfracionamento que apresenta melhores resultados.

A radioterapia potencialmente curativa tem como objetivo, técnicas standard ou mais avançadas, definição de volumes de irradiação (volumes alvo) e OARs semelhantes ao que é preconizado para o CPNPC.

Presentemente os volumes alvo devem ser baseados na PET/CT.

Historicamente os gânglios mediastínicos e supraclaviculares eram englobados nos volumes alvo de tratamento, no entanto, verificou-se que a omissão da irradiação eletiva (ENI) em diferentes estudos representa uma baixa taxa de recorrências ganglionares desde que o planeamento da radioterapia seja baseado na PET/CT.

Quando a radioterapia é efetuada após o início da quimioterapia os volumes alvo podem ser definidos apenas com a doença residual e as áreas ganglionares inicialmente envolvidas (e não toda a extensão da doença inicial) de modo a minimizar a toxicidade do tratamento.

Não há consenso sobre o esquema terapêutico de radioterapia no CPPC. As doses recomendadas, dependem da função pulmonar e PS do doente. A dose total no fracionamento convencional deve ser entre 60-70Gy. Pode-se igualmente usar esquemas de hiperfracionamento acelerado com uma dose total de 45Gy com 1.5 Gy 2F/dia com um intervalo mínimo de 6 horas.

O esquema terapêutico standard é a Quimioterapia e Radioterapia concomitante. A Quimioterapia e Radioterapia sequencial deve ser um esquema alternativo apenas quando o doente não reúne condições para o tratamento concomitante. A radioterapia deve ser iniciada ao 1-2º ciclo de quimioterapia.

O esquema standard de Quimioterapia e Radioterapia concomitante é a associação de Cisplatina e Etoposido.

### 2. Radioterapia Profilática do SNC (PCI)

O objetivo da PCI é diminuir a incidência ou atrasar o aparecimento de metástases cerebrais no CPPC, contribuindo também para um aumento da sobrevivência global dos doentes.

O benefício da PCI é evidente tanto na doença limitada como na doença extensa e está indicada nos doentes que apresentam boa resposta terapêutica ao tratamento inicial, isto é, resposta completa ou parcial.

Não se recomenda a PCI nos doentes com PS (3-4) ou com alterações neurocognitivas.

Ao prescrever a PCI deve-se ter em conta a idade do doente uma vez que os doentes com idade superior a 60 anos têm probabilidade de vir a apresentar maior neurotoxicidade.

A dose Standard da PCI é de 25Gy/10F. No entanto podem ser utilizados esquemas terapêuticos com doses de 30Gy/10-15F ou 24Gy/8F. Devem ser evitadas doses superiores a 30Gy por aumentar a neurotoxicidade e a mortalidade dos doentes.

---

A PCI não deve ser efectuada concomitante com a QT, ou seja, recomenda-se que seja realizada após a resolução das toxicidades do tratamento inicial da doença.

### **3. Doença avançada - tratamento paliativo**

A abordagem das metástases deve ter em conta o PS e prognóstico da doença dos doentes.

O objectivo da RT é sobretudo aliviar sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Nas metástases cerebrais a Radioterapia holocraneana (WBRT) é recomendada, dada a frequência de metástases múltiplas, sendo a dose recomendada de 30 Gy/10F. A radiocirurgia ou radioterapia estereotáxia quando indicada não deve ser feita de forma isolada.