

Curso Preparatório para
Prova de Título de Especialista em

ONCOLOGIA CLÍNICA

Tumores Torácicos

Curso Preparatório para
Prova de Título de Especialista em

ONCOLOGIA CLÍNICA

Tumores Torácicos



RJ Estrada do Bananal, 56 - Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ - (21) 2425-8878
SP (11) 97269-9516
www.universodoc.com.br | atendimento@universodoc.com.br



CEO

Renato Gregório

Gerentes editoriais

Marcello Manes e Thamires Cardoso

Coordenador médico

Guilherme Sargentelli (CRM: 541480-RJ)

Coordenadora de Pró-DOC

Alice Selles

Marketing

Alberto Davis, Alanderson Verissimo, Anna Brito, Heryka Nascimento e Sergio Oliveira

Coordenadores e revisores

Bruno Aires e Mariana Lopes

Designers gráficos

Camila Martins, Mariana Matos, Monica Mendes e Samara Orgélio

Gerentes de relacionamento

Antonio Peres, Fabiana Costa, Karina Maganhini, Sâmya Nascimento e Thiago Garcia

Assistente comercial

Jessica Oliveira

Produção gráfica

Abraão Araújo, Lucelena Vidal e Viviane Telles

De Marchi, Pedro; Ferreira, Carlos Gil; Ferrari, Bruno (eds.). Laloní, Mariana; Montella, Tatiane; Gimenes, Nathália; Leite, Denise; Nassib, William.

Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica - Tumores Torácicos / Pedro De Marchi, Carlos Gil Ferreira, Bruno Ferrari et al. - Rio de Janeiro: DOC, 2023.

ISBN 978-85-8400-153-8 (volume digital)

1. Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica - Tumores Torácicos. I. Marchi, Pedro (ed.); II. Ferreira, Carlos Gil (ed.); III. Ferrari, Bruno (ed.); IV. Laloní, Mariana; V. Montella, Tatiane; VI. Gimenes, Nathália; VII. Leite, Denise; VIII. Nassib, William.

CDD-616.006

Reservados todos os direitos. É proibida a reprodução ou duplicação deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia ou outros), sem permissão expressa dos autores. Direitos reservados aos autores.

EDITORES



Pedro De Marchi

Coordenador médico do Instituto Oncoclínicas; líder da especialidade de Cabeça e Pescoço (CP) da Oncoclínicas; coordenador adjunto do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Oncoclínicas; médico oncologista de CP e tórax da Oncoclínicas RJ; mestre e doutor em oncologia; membro diretor do GBCP (Grupo Brasileiro de Câncer de Cabeça e Pescoço); membro fundador do GTOP (Grupo Translacional de Oncologia Pulmonar); membro da SBOC (Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica), IALSC (International Association for the Study of Lung Cancer), LACOG (Latin American Cooperative Oncology Group) e GBOT (Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica)



Carlos Gil Ferreira

Presidente do Instituto Oncoclínicas; CMO do Grupo Oncoclínicas; membro do Board da International Association for the Research and Treatment of Lung Cancer (IALSC); membro dos Boards da Americas Health Foundation (AHF) e International Network for Cancer Treatment and Research (INCTR) – braço no Brasil



Bruno Ferrari

Presidente do Grupo Oncoclínicas; oncologista clínico, fundador e CEO do Grupo Oncoclínicas; graduado em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) em 1993; observership em Oncologia Clínica na Universidade do Texas (MD Anderson Cancer Center) e Fellowship na Oncology Consultants em Houston; Former Member do Comitê de Clinical Guidelines da ASCO (American Society of Clinical Oncology); Membro da ASCO, Membro Afiliado da Stanford Alumni Association (Stanford University Graduate School of Business) e Membro Titular da Academia Mineira de Medicina

Bruno Lemos Ferrari

Presidente, fundador e CEO da Oncoclínicas

Carlos Gil Ferreira

Presidente do Instituto Oncoclínicas

Pedro De Marchi

Coordenador Médico do Instituto Oncoclínicas

Sérgio Azevedo

Coordenador do Comitê de Educação e Ensino (CEE) do Instituto Oncoclínicas

Eduardo Maluf

Gerente Executivo de Ensino do Instituto Oncoclínicas

Coordenação do curso

Pedro De Marchi

Coordenador geral do Curso OC-TEOC

Andreia Melo

Coordenadora do módulo Tumores Ginecológicos

Bernardo Garicochea

Coordenador do módulo Oncogenética

Bruna David

Coordenadora do módulo Sarcoma

Bruno Protasio

Coordenador do módulo Emergências oncológicas, Cirurgias Oncológicas e Radioterapia

Carla Boquimpani

Coordenadora do módulo Neoplasias Hematológicas

Carlos Fruet

Coordenador do módulo Tumores Geniturinários

Carolina Fittipaldi

Coordenadora do módulo Tumores do Sistema Nervoso Central

Mariano Zalis

Coordenador do módulo de Diagnóstico de Precisão

Pedro Liedke

Coordenador do módulo Tumores da Mama e do módulo Epidemiologia, Sistema de Saúde do Brasil e Pesquisa Clínica

Pedro De Marchi

Coordenador do módulo Tumores de Cabeça e Pescoço

Renata D'Alpino

Coordenadora do módulo Tumores Gastrointestinais

Rodrigo Perez Pereira

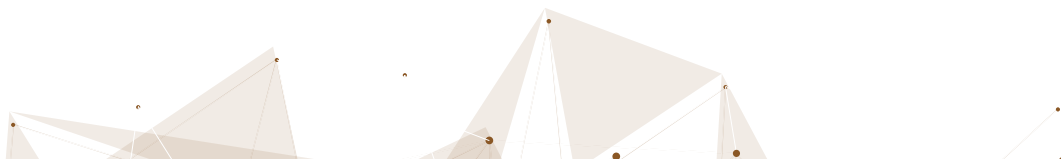
Coordenador do módulo Tumores da Pele

Sarah Ananda

Coordenadora do módulo Cuidados Paliativos e Oncogeriatría

William Nassib William Junior

Coordenador do módulo Tumores Torácicos



SUMÁRIO

10	Capítulo 1 Carcinoma de pulmão de pequenas células (CPPC)
33	Capítulo 2 Mesotelioma pleural maligno
49	Capítulo 3 Carcinoma de pulmão de não pequenas células (CPNPC)
147	Capítulo 4 Timoma e carcinoma tímico





PREFÁCIO

A educação vem progressivamente ganhando espaço em uma sociedade que anseia conhecer, inovar e se desenvolver. No campo da Saúde, percebe-se o grande interesse em aprimorar tratamentos, diagnosticar com mais precisão e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Pensando nisso, apresentamos o **Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica – OC-TEOC**, atualizado, revisado e pronto para atender aos anseios daqueles que buscam excelência dentro da Oncologia.

Como grande desafio, tivemos a busca dos trabalhos mais relevantes que foram publicados ou apresentados, para entregar o que há de mais atual no conhecimento científico. Nosso corpo clínico, juntamente com a equipe acadêmica do Instituto Oncoclínicas, traz nessa edição mais conhecimento e mais qualidade, com intenção de integrar conhecimento e prática, e tornar o processo de ensino e de aprendizagem dinâmico, interativo e atraente.

O **OC-TEOC** é um curso completo, inovador, flexível e com abordagem pedagógica que se propõe a contribuir efetivamente com o processo de aprendizagem. Está organizado em áreas temáticas da Oncologia: tumores da mama, do trato geniturinário, do trato gastrointestinal, ginecológicos, de pele, do sistema nervoso central (SNC), de cabeça e pescoço e torácicos, além das neoplasias hematológicas. Abrange também as áreas de pesquisa clínica, sistema de saúde do Brasil, cuidados paliativos, Oncogeriatría, diagnóstico de precisão, Oncogenética, emergências oncológicas e conceitos de cirurgia e de radioterapia.

Esse é mais um projeto que entregamos à sociedade médica e às equipes multidisciplinares com a sensação de dever cumprido. O resultado obtido com a primeira edição do curso foi surpreendente: foram mais de 800 inscritos e mais de 60% de aprovados na prova de título de especialista em Oncologia Clínica (TEOC). Esse sucesso é fruto de um trabalho em equipe e segue o compromisso do Instituto Oncoclínicas de levar para a sociedade o que há de mais importante, recente e inovador no tratamento oncológico.

Rio de Janeiro, inverno de 2023

Dr. Carlos Gil Ferreira – Presidente do Instituto Oncoclínicas
Dr. Pedro De Marchi – Coordenador Médico do Instituto Oncoclínicas
Professor Eduardo Mendes Maluf – Gerente Executivo de Ensino
Maria Guiomar Benuto Frastrone – Coordenadora de Ensino e Inovação
Flavia Christina Moitinho Ferreira da Silva – Especialista de Ensino
João Paulo de Almeida – Analista Administrativo III
Vinicius de Oliveira Bartole – Analista Administrativo II
Joicelyn Monteiro – Assistente Administrativo
Suellen Duarte – Analista administrativo II
Yuri Arnaldo de Abreu – Secretário Acadêmico

COLABORADORES

Coordenador



Dr. William Nassib William Junior

Líder nacional de Oncologia Torácica e colíder nacional de Oncologia de Cabeça e Pescoço do Grupo Oncoclínicas; professor adjunto associado do MD Anderson Cancer Center; oncologista e pesquisador clínico e translacional nas áreas de Prevenção e Tratamentos de Tumores Torácicos e de Cabeça e Pescoço

Professores



Drª. Denise Leite

Oncologista clínica da Oncoclínicas - SP; especialização em Oncologia Clínica pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); doutorado em Ciências pela Unifesp; médica oncologista do Centro Paulista de Oncologia (CPO); título de especialista em Oncologia Clínica pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC); membro da American Society of Clinical Oncology (ASCO), da International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) e da European Society for Medical Oncology (ESMO)



Drª. Mariana Laloni

Oncologista clínica da Oncoclínicas - SP; diretora médica da Oncoclínicas - SP; diretora médica de Projetos Médicos e de Corpo Clínico da Oncoclínicas



Drª. Nathália Gimenes

Oncologista torácica e de cabeça e pescoço do Grupo Oncoclínicas, do Rio de Janeiro; oncologista de cabeça e pescoço na Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ); concluiu o programa de fellowship em Oncologia Torácica e de Cabeça e Pescoço no Grupo Oncoclínicas



Drª. Tatiane Montella

Oncologista clínica da Oncoclínicas - RJ; médica oncologista torácica e diretora médica do grupo Oncoclínicas, Botafogo; médica oncologista torácica na Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ); coordenadora de Oncologia Clínica da Casa de Saúde São José - RJ

Capítulo 1

Carcinoma de pulmão de pequenas células (CPPC)

1 – INTRODUÇÃO

Das neoplasias malignas de origem pulmonar, o CPPC é o subtipo histológico mais agressivo. Muitos progressos na fisiopatologia e nas alterações biomoleculares do CPPC foram realizados nas últimas décadas, porém não foram proporcionalmente acompanhados de novas estratégias terapêuticas que tenham modificado de maneira substancial o prognóstico dessa doença. Embora a imunoterapia recentemente tenha demonstrado algum papel no tratamento de primeira linha da doença avançada, seu impacto não é tão significativo como o observado no tratamento do carcinoma de não pequenas células (CPNPC). Relação com tabagismo e apresentação de doença sob forma avançada são características clássicas do CPPC. Embora tenha reconhecida quimiossensibilidade ao tratamento inicial, invariavelmente apresenta resistência e progressão relativamente precoces com poucas opções efetivas para tratamentos posteriores¹⁻⁴.

2 – EPIDEMIOLOGIA

O CPPC representa cerca de 15% das neoplasias malignas pulmonares¹⁻³. Acomete mais frequentemente o sexo masculino e idade superior a 70 anos. Sua principal característica epidemiológica é a associação com o tabagismo: em cerca de 95% dos casos há antecedente de tabagismo e de forma tempo e intensidade-dependente¹⁻³. A incidência mundial é de cerca de 200 mil casos/ano².

Nos Estados Unidos, são estimados 235.760 casos e 131.880 mortes por CPPC em 2021⁵. Nesse país, do qual há mais dados estatísticos disponíveis, a incidência apresentou pico de elevação em 1980 e vem declinando desde então, secundariamente ao declínio da prevalência do hábito do tabagismo. A incidência em relação a histologias caiu de 17% em 1988 para 13%-15% em 2002^{2,6}.

Entretanto, esse declínio é questionado pelo relativo aumento do hábito do tabagismo entre mulheres a partir da década de 1950 e consequente aumento na proporção de casos de câncer nessa subpopulação. A proporção dos casos entre as mulheres aumentou de 28% em 1973 para 50% em 2002, o que é refletido na queda da relação de incidência homens-mulheres de 2,6/1 para 1/1 no mesmo período. Além disso, mudanças nos critérios patológicos de diagnóstico pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1999 ocasionou redirecionamento dos casos até então considerados CPPC para a categoria de carcinoma neuroendócrino de grandes células^{6,7}.

Apesar da queda de incidência, contudo, o CPPC continua representando a sétima causa de morte relacionada ao câncer nos Estados Unidos, com pequeno incremento na sobrevida em cinco anos: de 4,3% para 6,3% entre 1973 e 2002².

3 – HISTÓRIA NATURAL

Refletindo o prognóstico reservado do CPPC, cerca de 75% a 80% dos casos se apresentam como doença metastática de alto volume. O intervalo entre início de sintomas até o diagnóstico é relativamente curto, com duração de oito a 12 semanas. A sobrevida (SV) mediana após o diagnóstico na condição metastática é de cerca de dois a quatro meses, caso não haja tratamento sistêmico. Os sítios mais comuns de metástases são: osso (19%-38%), fígado (17%-34%), adrenais (10%-17%) e cérebro/sistema nervoso central (SNC) (15%-20%)¹. Vale ressaltar que dos 15% dos pacientes que apresentam metástases cerebrais ao diagnóstico, metade é assintomática^{1,3}.

Os sintomas mais comuns se relacionam a fenômenos compressivos: dispneia, hemoptise, rouquidão (por paralisia do nervo recorrente), dor e síndrome de compressão da veia cava. Sintomas constitucionais também são comuns: astenia, fadiga e perda ponderal. Podem ocorrer sintomas neurológicos decorrentes de metastização para o SNC, efeitos compressivos ou síndrome paraneoplásica^{1,3}.

Embora ocorra em menos de 5% dos casos, por induzir a produção de autoanticorpos que apresentam reatividade cruzada entre as células tumorais e componentes do sistema nervoso central/junção neuromuscular, o CPPC é a neoplasia mais comumente associada a síndromes paraneoplásicas, especialmente endócrinas e neurológicas⁸⁻¹⁰.

As síndromes neurológicas associadas ao CPPC são: síndrome de Lambert-Eaton (síndrome miastênica), encefalomielite e neuropatia sensorial. A síndrome miastênica é caracterizada por perda de força proximal dos membros inferiores causada por anticorpos anticanais de cálcio voltagem-dependente⁸. Encefalomielite paraneoplásica e neuropatia sensorial são causadas por anticorpos anti-Hu. A encefalomielite paraneoplásica pode preceder o diagnóstico oncológico⁹.

As células tumorais também podem produzir outros hormônios peptídicos, incluindo o hormônio corticotrópico (ACTH) e hormônio antidiurético ou vasopressina (ADH), resultando em síndrome de Cushing e em síndrome de secreção inapropriada de ADH, respectivamente. Vale lembrar que no contexto da condução do CPPC, os pacientes podem apresentar ainda outras causas de hiponatremia, como tratamento com agentes platinantes e opioides. Geralmente, o controle bem-sucedido da doença reverte a hiponatremia¹¹.

Outras síndromes paraneoplásicas mais raras são: dermatomiosite, ginecomastia, hipercalcemia, hiper e hipoglicemia. É rara a ocorrência de síndrome paraneoplásica isolada que leve ao diagnóstico do CPPC^{1,3}.

4 – PREVENÇÃO

Dada a relação entre CPPC e tabagismo, a prevenção está intimamente relacionada à interrupção do hábito, intervenção fundamental para diminuir a mortalidade específica por este câncer^{1,3}. A interrupção do tabagismo deve ser estimulada para pacientes diagnosticados e reforçada para os ex-tabagistas. A não interrupção do hábito durante o tratamento resulta em maior toxicidade e menor sobrevida^{12,13}. Programas antitabagismo com aconselhamento e suporte psicológico e medicamentoso devem ser encorajados e aplicados^{12,13}.

5 – PATOLOGIA

Os tumores neuroendócrinos representam 20%-25% das neoplasias pulmonares. A neoplasia pulmonar neuroendócrina mais comum é o CPPC, caracterizado por alta taxa de replicação tumoral e potencial elevado de metastização¹⁻³.

Pela hematoxilina-eosina, apresenta-se como células pequenas e azuis, arredondadas, com citoplasma escasso, cromatina granular, nucléolo ausente e índice mitótico elevado (> 10 mitoses por campo 10X). Focos extensos de necrose estão tipicamente presentes¹.

Os critérios diagnósticos histopatológicos do CPPC são estabelecidos pela OMS. A classificação vem passando por revisões ao longo das últimas décadas com o objetivo de correlacionar padrões histopatológicos com o quadro clínico. A classificação de 2021 elenca quatro tipos de tumores originários de células neuroendócrinas pulmonares, distribuídos conforme grau histológico em tumores neuroendócrinos de baixo, intermediário e alto grau. Neoplasias neuroendócrinas de alto grau envolvem o carcinoma neuroendócrino de grandes células (classificado como CPNPC) e o CPPC (tabela 1)^{1,14,15}.

Tabela 1. Classificação das neoplasias pulmonares de origem neuroendócrina (OMS 2021)¹⁵

Critério diagnóstico	Tumor carcinoide típico	Tumor carcinoide atípico	Carcinoma de grandes células	Carcinoma de pequenas células
Grau	Baixo	Intermediário	Alto	Alto
Mitoses por 0,2mm ²	< 2	2-10	> 10	> 10



A OMS reconhece dois subtipos de CPPC: puro e misto. No tipo misto, o CPPC coexiste com outros subtipos de CPNPC. Se coexiste com carcinoma de grandes células, esse componente deve ter pelo menos 10% de representatividade para que a neoplasia seja considerada mista¹. Para os outros subtipos, não há proporção mínima de representatividade.

Tumores mistos são raros, principalmente devido à relativamente baixa pouca quantidade de material comumente contemplado nas biópsias e extenso componente de necrose quase sempre presente. Em até 30% das necrópsias de pacientes com CPPC, são observadas áreas de diferenciação para CPNPC^{1,16}. Esse achado sugere que a carcinogênese pulmonar ocorra a partir de células pluripotentes. Reforça essa observação o fato de que 14% dos pacientes com CPNPC e EGFR-mutados, ao adquirirem resistência ao tratamento-alvo, apresentam biópsias com morfologia semelhante ao CPPC, com a mesmas expressão de marcadores e sensibilidade ao tratamento¹⁶.

Na doença mista metastática, geralmente o componente predominante é do CPPC. O tratamento deve ser dirigido para esse componente¹⁶.

É importante a adequada diferenciação do CPPC com outros tumores neuroendócrinos. Com relação à imuno-histoquímica, virtualmente todos os casos de CPPC apresentam imunorreatividade às citoqueratinas AE1/AE3. Cerca de 85% a 90% dos casos apresentam positividade para a proteína *thyroid transcription factor 1* (TTF-1), esta última útil para confirmar a origem pulmonar da neoplasia. Cerca de 75% dos casos apresentam um ou mais marcadores neuroendócrinos: CD56 (*neural cell adhesion molecule* – NCAM), cromogranina e sinaptofisina¹⁷. Ao contrário do que ocorre com o carcinoma neuroendócrino de grandes células, a demonstração de diferenciação neuroendócrina por esses marcadores não é obrigatória para o diagnóstico¹⁸ do CPPC. Da mesma maneira, a presença isolada desses marcadores não confirma o diagnóstico, pois até 10% dos CPNPC podem expressá-los¹⁷. A análise de expressão do Ki-67 também é útil para o diagnóstico diferencial entre outros tumores neuroendócrinos, pois apresenta-se com valores bastante elevados no CPPC: entre 80% e 100%. Porém, a expressão de Ki-67 não foi incorporada à classificação de neoplasias neuroendócrinas de pulmão¹.

6 – ALTERAÇÕES GENÉTICAS

Refletindo sua relativa maior velocidade de proliferação, o CPPC apresenta alta frequência de alterações genéticas (mutações, translocações, deleções e amplificações) tanto de oncogenes quanto de genes supressores tumorais³. Análise de 236 genes por *next-generation sequencing* (NGS) em 98 pacientes evidenciou pelo menos uma mutação em todos os casos, com média de 3,9 mutações/caso^{3,19}.

As alterações mais comuns são: perda de função do gene retinoblastoma (RB1), praticamente universal, e mutações no gene da proteína p53, que ocorre

em 78%-98% dos casos. Contudo, em diferentes proporções também já foram identificadas alterações nos seguintes genes: PIK3CA, PTEN, MEK1, AKT, C-KIT, FGFR1, C-MET, MYC, MLL2, RICTOR e NOTCH. Apesar disso, nenhuma alteração genética acionável foi encontrada ainda com aplicabilidade clínica para o tratamento do CPPC^{3,19}.

7 – DIAGNÓSTICO

A avaliação diagnóstica do paciente com CPPC inclui: história, exame físico, avaliação laboratorial com contagem hematológica, confirmação anatomopatológica e estadiamento.

7.1 – Rastreamento

Não há nenhum método de rastreamento efetivo estabelecido para a detecção precoce do CPPC²⁰. Os resultados dos principais estudos de rastreamento não se aplicam ao CPPC, provavelmente porque a agressividade da doença leva ao desenvolvimento de sintomas antes do intervalo de rastreamento estabelecido na maioria destes estudos^{20,21}.

7.2 – Amostragem anatomopatológica

O diagnóstico do CPPC é firmado pela confirmação anatomopatológica. Como é infrequente a apresentação como doença inicial/produto cirúrgico, o tumor primário é comumente biopsiado por via endo/transbrônquica ou percutânea. Sítios metastáticos também podem ser biopsiados. Na eventualidade de apresentação como nódulo periférico isolado sem linfonodomegalia identificável por imagem, aspiração por agulha fina geralmente contribui para a diferenciação do CPPC de outros tumores neuroendócrinos^{1,22}.

7.3 – Exames de estadiamento

O estadiamento do CPPC inclui tomografia computadorizada (TC) contrastada do tórax e abdômen, cintilografia óssea e imagem do SNC, prefe-

**VEJA ESSE CONTEÚDO NA ÍNTEGRA
ACESSANDO A OC ACADEMIA:**

<http://ocacademia.com>

