



FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

BEATRIZ OLIVEIRA CÂMARA

***CARCINOMA DE PEQUENAS CÉLULAS DO PULMÃO COM
LONGA SOBREVIDA - CASO CLÍNICO***

CASO CLÍNICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTORA DANIELA SOFIA MADAMA SANTOS SILVA

PROFESSOR DOUTOR CARLOS ROBALO CORDEIRO

FEVEREIRO/2019

CARCINOMA DE PEQUENAS CÉLULAS DO PULMÃO COM LONGA SOBREVIVÊNCIA - CASO CLÍNICO

Beatriz Oliveira Câmara¹, Daniela Sofia Madama Santos Silva^{2*}, Carlos Robalo
Cordeiro³

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Serviço de Pneumologia A, Centro Hospitalar da
Universidade de Coimbra, Portugal

³ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Serviço de Pneumologia A, Centro Hospitalar da
Universidade de Coimbra, Portugal

* Autor correspondente:

Daniela Sofia Madama Santos Silva

Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra

Praceta Prof Mota Pinto

3000-075 Coimbra

E-mail: madama.daniela@gmail.com

RESUMO

Introdução: O cancro do pulmão é a principal causa de morte relacionada com o cancro e aproximadamente 1,8 milhões de casos de cancro do pulmão são diagnosticados anualmente a nível mundial. O Carcinoma de Pequenas Células do Pulmão (CPCP) é um carcinoma muito agressivo, a maioria dos doentes apresenta metástases aquando do diagnóstico e, apesar da terapêutica, acaba por falecer da recorrência da doença em menos de 1-2 anos. Neste caso clínico, os autores reportam o caso de um doente diagnosticado com CPCP que se encontra em remissão completa há 24 anos.

Caso clínico: Sexo masculino, 30 anos, diagnosticado em 1994 com CPCP, após ter realizado radiografia, TC e RM torácica, bem como mediastinoscopia diagnóstica que permitiu a obtenção do diagnóstico definitivo. Realizou quimio e radioterapia com obtenção de remissão completa após o tratamento. Sem história de recidiva.

Conclusão: Após 24 anos ainda não foram aprovados novos fármacos para o tratamento do CPCP, no entanto, estão a ser desenvolvidos estudos no âmbito da imunoterapia e genética. A apresentação e evolução do caso são atípicas, fazendo-nos refletir sobre as diferentes hipóteses de diagnóstico e também instigando a nossa curiosidade para o comportamento do CPCP neste caso e fatores que talvez estejam por ser descobertos.

PALAVRAS-CHAVE

Carcinoma de Pequenas Células do Pulmão; neoplasias pulmonares; rastreio; terapêuticas.

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer is the leading cause of cancer-related death and approximately 1,8 million lung cancer cases are diagnosed annually worldwide. Small Cell Lung Cancer (SCLC) is a very aggressive carcinoma, most patients have metastases at diagnosis and, despite the therapy, end up dying of recurrence of the disease in less than 1-2 years. In this clinical case, the authors report the case of a patient diagnosed with SCLC who has been in complete remission for 24 years.

Case report: Male, 30 years old, diagnosed in 1994 with SCLC, after having performed radiography, thoracic CT and MRI, as well as diagnostic mediastinoscopy that allowed the definitive diagnosis to be obtained. He underwent chemo and radiotherapy with complete remission after treatment. No history of relapse.

Conclusion: After 24 years new drugs have not been approved for the treatment of CPCP, however, studies are being developed in immunotherapy and genetics. The presentation and evolution of the case are atypical, making us reflect on the different hypotheses of diagnosis and instigating our curiosity for the behavior of SCLC in this case and factors that may be to be discovered.

KEYWORDS

Small Cell Lung Cancer; lung neoplasms; screening; therapeutics.

INTRODUÇÃO

O cancro do pulmão é a principal causa de morte relacionada com o cancro e aproximadamente 1,8 milhões de casos de cancro do pulmão são diagnosticados anualmente a nível mundial (1).

Historicamente, pelas técnicas de microscopia convencional, o carcinoma pulmonar tem sido dividido em carcinoma do pulmão de células não pequenas (CPCNP) e carcinoma de células pequenas do pulmão (CPCP) (2), sendo que o carcinoma de pequenas células representa cerca de 13% dos cancros pulmonares (1) e está, maioritariamente, associado ao tabaco (2-4).

O CPCP é um carcinoma muito agressivo, caracterizado por um rápido tempo de duplicação, elevada fração de crescimento e desenvolvimento precoce de metástases à distância (2,4,5). A maioria dos doentes apresenta metástases hematogénicas, aquando do diagnóstico, apenas cerca de um terço apresenta doença confinada ao pulmão (4). O CPCP é um carcinoma muito sensível à quimio e radioterapia inicialmente, no entanto, a maioria dos doentes acaba por falecer da recorrência da doença (4). Efetivamente, o tempo de sobrevivência médio de um doente sem tratamento é cerca de 2 a 4 meses, passando para 15-20 meses nos doentes com doença limitada tratados com quimio e radioterapia (6); sendo, portanto raro um longo tempo de sobrevivência (4).

Neste caso clínico, os autores reportam o caso de um doente diagnosticado com CPCP que se encontra em remissão completa há 24 anos.

CASO CLÍNICO

Os autores descrevem um caso clínico de um paciente do sexo masculino, 30 anos, motorista, que recorreu ao Serviço de Urgência (SU) do Hospital Distrital de Aveiro, no final de maio de 1994, por toracalgia intensa no hemitórax esquerdo e dispneia em repouso exacerbada à inspiração profunda, com cerca de cinco dias de evolução, e dificuldade na expansão da caixa torácica. Encontrava-se apirético e negava outras queixas, nomeadamente, febre, tosse, hemoptises, pieira e perda de peso. Não apresentava antecedentes de tabagismo, bem como história de exposição a outros fatores de risco, nomeadamente, contacto com pessoas com infeção respiratória, exposição prolongada a fumo de outra natureza que não a tabágica ou outros fatores de risco inalatório. Sem antecedentes pessoais ou familiares de relevo.

Perante as queixas referidas acima, o doente foi submetido a uma radiografia torácica que mostrou uma opacidade ocupando quase todo o hemitórax esquerdo. Tendo em conta os achados radiológicos, foi-lhe proposto internamento para estudo complementar. No internamento, realizou ecografia torácica na qual se observava uma formação com aproximadamente 181 x 177 x 132 milímetros, heterogénea, com áreas hipo e hiperecogénicas, de limites bem definidos, ocupando grande parte do hemitórax esquerdo, predominantemente anterior que poderia corresponder a empiema ou neoplasia; observava-se, ainda, um pequeno derrame pleural à esquerda. Para melhor esclarecimento da ecografia torácica, o doente foi submetido a Tomografia Computorizada (TC) torácica que mostrou uma massa, com 23 centímetros de maior diâmetro, no mediastino anterior, sem

envolvimento da artéria aorta, troncos supra-aórticos ou artéria pulmonar esquerda. Por suspeita de origem neoplásica da massa, o doente foi referenciado para os Hospitais da Universidade de Coimbra para realização de estudos complementares de diagnóstico e seguimento.

Já em Coimbra o doente, realizou uma ressonância magnética torácica, em que foram efetuados cortes no plano axial e coronal com sequência de eco de spin ponderada em T1 com a ajuda de sincronização cardíaca. Na região de interesse, passando pelo maior eixo da massa, foi efetuada uma segunda série em T2 igualmente no plano axial. Os cortes obtidos confirmaram uma volumosa massa que abrangia quase a totalidade do hemitórax esquerdo com aparente ponto de partida no mediastino anterior a qual se revelava com sinal intermédio (superior ao do músculo) na ponderação T1 e apresentando contornos lobulados. A massa media nos seus maiores eixos cerca de 23,8 x 11 x 21 centímetros e condicionava um grande desvio contralateral das estruturas mediastínicas. Não apresentava planos de clivagem com estruturas vasculares, sendo de destacar, particularmente, o tronco braquiocefálico esquerdo e a artéria subclávia homóloga. A massa em questão mostrava moderado hipsinal em T2 com uma região póstero-externa bastante hiperintensa, compatível com áreas de necrose. Para além do desvio e compressão das estruturas mediastínicas notava-se, também, que a massa condicionava inversão da cúpula diafragmática com que contactava; era, ainda visível um pequeno derrame pleural à esquerda. Não se observavam outras alterações torácicas.

Em conclusão, tendo em conta os diversos resultados imagiológicos, as hipóteses de diagnóstico mais prováveis seriam linfoma, linfossarcoma, timoma, carcinoma do pulmão e tumor periférico mesoepitelial. Sendo assim, para esclarecimento da etiologia da massa o doente foi proposto para mediastinoscopia diagnóstica.

A 14 de junho de 1994, o doente foi, então, submetido a mediastinoscopia diagnóstica. O procedimento deu-se com a introdução do mediastinoscópio através do segundo espaço intercostal, permitindo a visualização de uma enorme massa, capsulada, cujos limite inferiores eram o diafragma e o pericárdio, e o limite superior era o mediastino anterior, não permitindo a visualizar os vasos descritos na ressonância magnética. Assim, procedeu-se à biópsia da referida massa e à recolha de amostras do derrame pleural, tendo todas as amostras sido enviadas para estudo anatomopatológico.

A 26 de junho de 1994, o relatório da anatomopatologia referente às amostras colhidas no procedimento cirúrgico relatava fragmentos de uma neoplasia maligna, constituída por pequenas células com núcleos hiper cromáticos ou vesiculares, com escasso citoplasma, formando pequenos maciços, separados por feixes fibrovasculares com infiltrado linfocitário e com imuno-expressão citoplasmática para a Enolase Neurónio Específica (NSE do inglês *Neuron Specific Enolase*) e negativa para queratinas e proteína ácida glial fibrilar (GFA do inglês *Glial Fibrillary Acidic Protein*). Sendo esses aspetos compatíveis com o diagnóstico de carcinoma de pequenas células do mediastino. Anatomopatologicamente, o diagnóstico diferencial seria com tumor mioepitelial periférico, mas como o GFA foi negativo, excluiu-se esta hipótese. Relativamente ao líquido pleural, este revelou ser um produto amorfo com raras células linfóides, negativo para células neoplásicas.

Com o diagnóstico apresentado pela anatomia patológica, bem como com o resultado de todos os exames complementares de diagnóstico, tornou-se possível estadiar como um T4, N0, M0 segundo a *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* e grupo IIIA relativamente ao prognóstico. Assim, pelo sistema *Veterans Administration Lung Study Group (VALSG)* o doente insere-se no estadio de doença limitada, que engloba os estádios I a III, e o tumor foi considerado irressecável (ressecáveis são apenas os estádios T1-2, N0, M0) (4). Sendo assim, o doente foi proposto para protocolo de quimio e radioterapia.

Consequentemente, iniciou quimioterapia (QT) a 7 de julho de 1994 e cumpriu 6 ciclos, a cada 21 dias, de cisplatina com etoposido, não havendo registo das doses administradas. Por apresentar uma boa resposta ao fim do 1º ciclo de QT, o doente foi proposto para radioterapia (RT) torácica de consolidação, que deveria iniciar ao fim do terceiro ciclo. Assim, fez 45 Gy em 3 semanas, 1,5 Gy duas vezes por dias, sendo estas sessões diárias espaçadas pelo menos 6 horas, para que os tecidos normais pudessem recuperar. Posteriormente, foi, ainda, submetido a RT profilática cerebral, que realizou de 21 de dezembro de 1994 a 4 de janeiro de 1995 numa dose de 20 Gy em 10 frações.

O seguimento posterior do doente foi feito através de consultas, sensivelmente, a cada 2 meses durante o primeiro ano, a cada 3-4 meses durante o segundo e terceiro ano após o diagnóstico, semestralmente durante o quarto e quinto ano, a cada 3-4 meses nos quatro anos seguintes, passando a semestralmente novamente nos 6 anos seguintes, e anualmente a partir deste ponto, ou seja, 15 anos após o diagnóstico, desde há 8 anos. O controlo imagiológico foi feito com TC torácica a cada 6 meses no primeiro ano e meio, e depois anualmente; ecografia abdominal semestralmente nos primeiros 3 anos e anualmente nos seguintes 2 anos. Ressonância magnética mediastínica aquando da finalização da terapêutica. A nível de dosagem de marcadores tumorais o NSE e Antígeno Carcinoembriogénico (CEA do inglês *Carcinoembryonic Antigen*) foram doseados anualmente até 2004, passando a ser de 2 em 2 anos até 2016; o CYFRA 21.1 de 2 em 2 anos desde 2002; o *Cancer Antigen (CA)* 19.9 de 2 em 2 anos a partir de 2006; pontualmente também foram doseados o CA 72.4, o CA 125 e a Alfafetoproteína (AFP). Análises sanguíneas com hemograma, bioquímica e hemóstase foram requisitadas sensivelmente de 2 em 2 anos e sempre que o doente apresentou sintomatologia que o justificasse.

Em fevereiro de 1995, após ter concluído todos os atos terapêuticos, a tomografia computadorizada torácica não mostrava evidência de doença, apenas dois nódulos milimétricos no lobo superior, que se mantiveram estáveis ao longo de todos estes anos; não se observando outras alterações nas diversas TCs (fig.1 e 2) a que o doente foi submetido. Relativamente à dosagem dos marcadores tumorais, é de notar uma subida do NSE em 2003 para 11,1 ng/mL, no entanto sem significado clínico, uma vez que estava dentro dos valores de referência e voltou a diminuir nas análises seguintes. Não foram observados outros episódios de relevância.

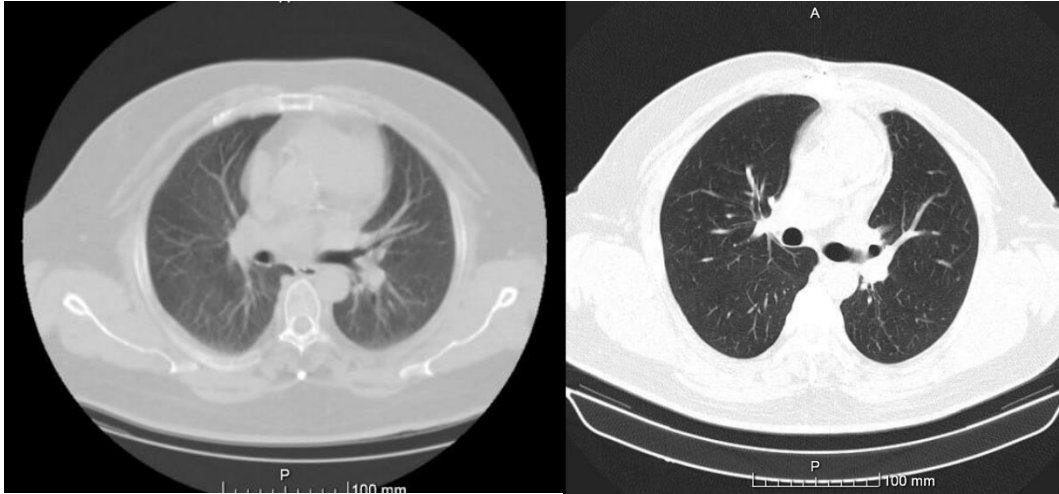


Figura 1 – TC pulmonar sem alterações visíveis em novembro de 2008 à esquerda e janeiro de 2019 à direita, sobreponíveis.

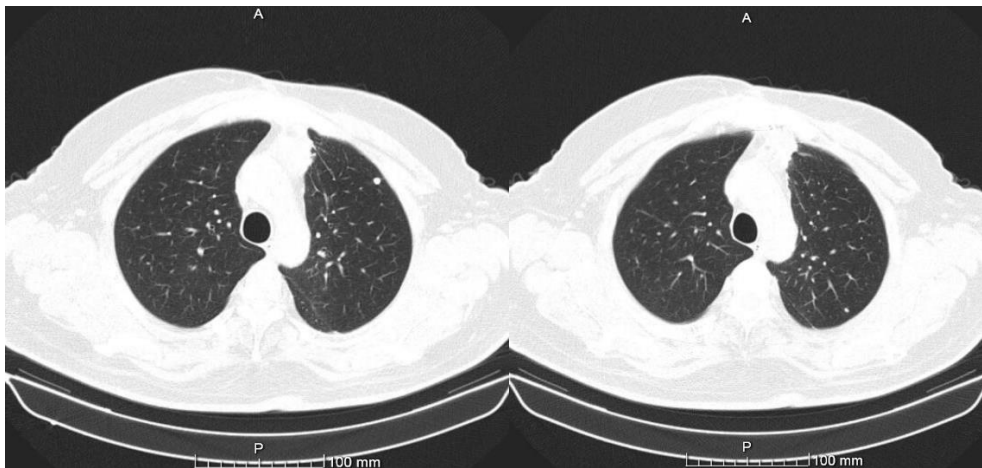


Figura 2 – TC torácica de janeiro de 2019; na imagem da esquerda observa-se nódulo calcificado no segmento anterior do Lobo Superior Esquerdo com 4 mm; na imagem da direita identifica-se nódulo calcificado no segmento ápico-posterior do Lobo Superior Esquerdo com 5 mm, ambos de provável natureza residual, sobreponíveis aos exames anteriores.

Por fim, ao longo destes anos, o doente geralmente apresentou-se na consulta sem queixas respiratórias e com um bom estado geral, relatando, apenas ocasionalmente, episódios de sintomas gripais, e um episódio de enfarte agudo subendocárdico aos 46 anos (atualmente tem 54 anos) para o qual foi submetido a cateterismo cardíaco na altura e cirurgia em 2018. Aquando da realização da história clínica relatou ainda, aumento de peso que, entretanto, já perdeu e referiu que tem hipertensão e dislipidémia medicadas e controladas. Não apresentou outras intercorrências.

DISCUSÃO E CONCLUSÃO

A principal causa de morte relacionada com cancro do mundo é o carcinoma pulmonar (1,7–9). O CPCP é um carcinoma muito agressivo que, tipicamente, se apresenta como uma massa hilar (2,4) e *bulky* mediastínico linfadenopático, que causa tosse e dispneia (4). Frequentemente, os doentes apresentam sintomas de doença metastática aquando do diagnóstico, como, perda de peso, debilidade, dores ósseas e compromisso neurológico (1,2,4).

Apesar do prognóstico de sobrevivência em doentes com cancro no geral ter vindo a aumentar nas últimas décadas (10), a taxa de sobrevivência aos 5 anos do carcinoma do pulmão é de apenas 18% (7,10). A principal causa para este baixo valor é o facto da maioria dos doentes apresentar metastização à data do diagnóstico (7,10) e, já foi provado que a deteção da doença em estadios iniciais melhora substancialmente o prognóstico (10). De facto, os rastreio do cancro do colo do útero, do cólon e da mama têm se verificado eficazes na deteção precoce da doença e consequente diminuição da taxa de mortalidade (7), pelo que este conhecimento, aliado ao facto de o carcinoma pulmonar ser a principal causa de morte por cancro e a sua baixa taxa de sobrevivência aos 5 anos, muito devido ao seu diagnóstico tardio, levou a que se fizessem estudos para determinar: a possibilidade de realização de rastreio do cancro do pulmão, qual seria a melhor forma de o concretizar e qual seria a população-alvo. Assim, surgiram estudos como o *US National Lung Cancer Screening Trial (NLST)*, cujos resultados demonstraram diminuição da mortalidade pela aplicação de rastreio com TC de baixa-dose, providenciando evidências suficientes para que a Europa começasse a elaborar um plano de rastreio de cancro do pulmão (11). Entretanto, a NCCN elaborou as *Guidelines* para o rastreio do cancro do pulmão, que servem essencialmente para o adenocarcinoma, uma vez que este é o tipo mais comum de carcinoma de células não pequenas (7). Assim, recomenda-se a realização de TC de baixa-dose como exame de rastreio em doentes de alto risco (7,9), entendendo-se como doentes de alto risco aqueles que englobam os seguintes 2 grupos: grupo 1 – indivíduos com idade entre os 55 e 74 anos com história de hábitos tabágicos de 30 ou mais Unidades Maço Ano (UMA), que fumam atualmente ou ex-fumadores há menos de 15 anos; grupo 2 – indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos com história de hábitos tabágicos de 20 ou mais UMA que são fumadores ou ex-fumadores e com um fator de risco adicional (que não a exposição passiva ao tabaco) que aumente o risco de cancro do pulmão em 1,3% ou mais (7). Aos indivíduos com risco moderado (indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos com história de hábitos tabágicos de 20 ou mais UMA ou de fumador passivo, mas sem fatores de risco adicionais) e risco baixo (idade inferior a 50 anos e/ou com história de hábitos tabágicos inferiores a 20 UMA) não está recomendada a realização de rastreio com CT de baixa-dose (7,8). Contudo, a realização de rastreio oferece alguns riscos, nomeadamente, falsos negativos, falsos positivos, exposição a radiação, sobrediagnóstico e achados acidentais, deteção fútil de doença agressiva, ansiedade, realização de testes desnecessários e custos financeiros (7,11), pelo que os riscos e benefícios do rastreio devem ser sempre discutidos antes do indivíduo iniciar o mesmo (7,11,12). Portanto, relativamente ao caso descrito, podemos afirmar que tendo em conta que o doente não apresentava fatores de risco e tinha uma idade inferior a 50 anos, seria incluído no grupo de baixo-

risco e, com isto, nunca seria incluído num programa de rastreio de neoplasia do pulmão. Isto acaba, obviamente, por ser também um dos problemas e limitações do rastreio.

Relativamente ao CPCP em concreto, apesar do rastreio anual através de Tomografia Computorizada de baixa-dose poder detetar fases iniciais de carcinoma de células não pequenas do pulmão, não está preconizado, nem recomendado, para a deteção do CPCP, uma vez que este tem um desenvolvimento muito rápido, apresentando sintomatologia em menos de um ano (4).

Efetivamente, perante um caso de CPCP, o mais importante é fazer um correto e minucioso estadiamento do doente, visto que a terapêutica a seguir depende deste. Sendo que devemos seguir-nos pelo estadiamento TNM do AJCC. A partir deste e com base no estadiamento prognóstico e no VALSG, as *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines* recomendam, no geral, o seguinte: doentes com doença limitada devem fazer QT e RT torácica concomitante (2–4,13), iniciada após segundo ciclo de QT (3,4), exceto os T1-2, N0 com bom *Performance Status* (0-2) (4) que devem fazer cirurgia com QT adjuvante (2,4,13); doentes com doença avançada devem fazer QT (2,4,13) e a realização de RT torácica deve ser ponderada caso a caso (4,13). Efetivamente, em doentes com doença limitada, o objetivo é a cura com QT e RT torácica, uma vez que a opção cirúrgica é extremamente rara (4), apenas 2 a 5% dos casos são elegíveis para cirurgia, pois para tal devem ter um estadio T1-2, N0, M0 (3,4). Sendo que se englobam no estadio de doença limitada os T1-4, N0-1, M0, que possam ser tratados com RT de forma segura (3,4), ou seja, excluem-se todos os T3-4 devido a múltiplos nódulos pulmonares ou que o volume tumoral é demasiado grande para ser abrangido por qualquer plano radioterapêutico, e os estadios que possuem metástases à distância (4). E além disso, cerca de 66% dos doentes quando diagnosticados apresentam metastização (3,4) que comumente, envolvem o pulmão contralateral, o fígado, as suprarrenais, o cérebro, os ossos e a medula óssea (4); de facto, é rara a eleição de doentes com CPCP para terapêutica cirúrgica, apostando-se mais na QT e RT concomitante (4). Em relação à irradiação craniana profilática, aproximadamente 30-40% dos doentes com CPCP irá desenvolver metástases cerebrais, frequentemente dentro do primeiro ano (2), e estudos demonstram que esta é eficaz e previne a incidência de metástases cerebrais (3,4), pelo que está recomendada.

Atualmente, procuram-se novos e melhores indicadores prognósticos e novas terapêuticas para o CPCP. No que toca a indicadores, já foram demonstrados o *status performance*, a idade de diagnóstico, os níveis de lactato desidrogenase (LDH) (5), os níveis de creatinina e ausência de metástases ou metástase única (4), no entanto, novos estudos também apontam uma elevada dosagem basal plasmática de D-dímeros como um indicador de doença avançada e prognóstico reservado (14). Em termos de novas terapêuticas há ainda a salientar a imunoterapia que tem vindo a ser estudada e testada, foram já publicados vários estudos que relatam que a imunoterapia com inibidores de pontos de regulação pode ter potencial no controlo a longo prazo num subgrupo de doentes (1). No entanto, os estudos com imunoterapia e terapias alvo tem mostrado apenas benefícios moderados, incapazes de alterar a terapêutica standard destes doentes, sendo restrita ainda a grupos pequenos de doentes com características específicas. Contudo, com a identificação de biomarcadores preditivos e com a utilização de fármacos melhores, é esperado que a eficácia destes métodos melhore,

sendo importante estar a par das atualizações constantes das *guidelines*, bem como de novos fármacos e ensaios clínicos, de modo a oferecer a melhor opção terapêutica ao doente.

Conclui-se que no caso relatado, o doente foi tratado segundo as *guidelines* atuais, ou seja, após 24 anos ainda não foram aprovados novos fármacos para o tratamento do CPCP. No entanto, tal não se verifica em relação a outros cancros do pulmão, como o adenocarcinoma e outros CPCNP, visto que, atualmente, já foram descobertas diversas mutações associadas que despoletaram o desenvolvimento de terapias alvo e imunoterapias, que têm evidência de eficácia, tornando-se as terapêuticas de primeira linha destes (15).

Tendo em conta o mau prognóstico desta doença na grande maioria dos doentes, é importante refletir sobre as várias hipóteses de diagnóstico iniciais, de facto a apresentação e evolução atípicas deste caso, em que surgiu num indivíduo muito novo, que apesar de apresentar uma massa enorme no pulmão e sintomatologia respiratória franca, não possuía metástases na altura do diagnóstico e não teve qualquer recidiva em 24 anos, talvez se enquadre melhor noutro diagnóstico. Efetivamente, histologicamente, o CPCP pode ser semelhante a alguns tipos de linfoma, como o linfoma de células do manto, que também se apresenta com células pequenas e escasso citoplasma (16); bem como ao tumor mioepitelial periférico. No entanto, novos estudos genéticos estão a ser desenvolvidos, que se focam mais no CPCP, pelo que talvez alguma mutação ainda por descobrir pudesse explicar esse caso. Efetivamente, todo este caso nos instiga a curiosidade e levanta questões do que ainda há por descobrir acerca do CPCP e como o poderemos combater no futuro, quer em termos de novos métodos para diagnóstico diferencial e precoce, quer em termos de novas armas terapêuticas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schmid S, Früh M. Immune checkpoint inhibitors and small cell lung cancer: what's new? *J Thorac Dis* [Internet]. 2018 May [cited 2018 Nov 25];10(S13):S1503–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29953115>
2. M. Huber R, Tufman A. Update on small cell lung cancer management. [cited 2018 Nov 26]; Available from: <http://breathe.ersjournals.com/content/breathe/8/4/314.full.pdf>
3. Glatzer M, Schmid S, Radovic M, Früh M, Putora PM. The role of radiation therapy in the management of small cell lung cancer. *Breathe* [Internet]. 2017 Dec 20 [cited 2018 Nov 25];13(4):e87–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29928456>
4. Kalemkerian GP, Loo BW, Chair V, Akerley W, Attia A, Bassetti M, et al. NCCN Guidelines Version 2.2018 Small Cell Lung Cancer NCCN Evidence Blocks TM [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 21]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc_blocks.pdf
5. Nie K, Zhang YX, Nie W, Zhu L, Chen YN, Xiao YX, et al. Prognostic value of metabolic tumour volume and total lesion glycolysis measured by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2018;1–10.

6. Zhong Y, Zhang Q, Deng W, Zhang Y, Ming Z, Hou Y, et al. Long-term survival for 93 months of limited-stage small cell lung cancer: A case report and literature review. *Thorac Cancer* [Internet]. 2014 Jul [cited 2018 Nov 25];5(4):349–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26767023>
7. Wood DE, Kazerooni EA, Baum SL, Al E. NCCN Guidelines Version 2.2019 Lung Cancer Screening [Internet]. 2019 [cited 2019 Jan 2]. Available from: www.nccn.org/patients
8. Donnelly EF, Kazerooni EA, Lee E, Henry TS, Boiselle PM, Crabtree TD, et al. ACR Appropriateness Criteria® Lung Cancer Screening. *J Am Coll Radiol* [Internet]. Elsevier Inc; 2018;15(11):S341–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2018.09.025>
9. Sun Q, Huang Y, Wang J, Zhao S, Zhang L, Tang W, et al. Applying CT texture analysis to determine the prognostic value of subsolid nodules detected during low-dose CT screening. *Clin Radiol* [Internet]. W.B. Saunders; 2019 Jan 1 [cited 2019 Jan 2];74(1):59–66. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009926018303866?via%3Dihub>
10. Broekhuizen H, Groothuis-Oudshoorn CGM, Vliegenthart R, Groen HJM, IJzerman MJ. Assessing Lung Cancer Screening Programs under Uncertainty in a Heterogeneous Population. *Value Heal* [Internet]. Elsevier; 2018 Nov 1 [cited 2019 Jan 2];21(11):1269–77. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301518322447?via%3Dihub>
11. Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R, Henzler T, Prosch H, Heussel CP, et al. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2017;18(12):e754–66. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30861-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30861-6)
12. Tanner NT, Silvestri GA. Shared Decision Making and Lung Cancer Screening: Let's get the conversation started. *Chest* [Internet]. American College of Chest Physicians; 2018;(2018). Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369218325959>
13. Sun A, Durocher-Allen LD, Ellis PM, Ung YC, Goffin JR, Ramchandrar K, et al. Guideline for the Initial Management of Small Cell Lung Cancer (Limited and Extensive Stage) and the Role of Thoracic Radiotherapy and First-line Chemotherapy. *Clin Oncol* [Internet]. 2018 Oct [cited 2018 Nov 25];30(10):658–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30007803>
14. Zhang C, Jia Y, Jia Y, Zhang X, Li K. Prognostic and predictive value of plasma d-dimer levels in patients with small-cell lung cancer. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2018 Dec 27 [cited 2018 Nov 25];23(6):1070–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30168089>
15. Osmani L, Askin F, Gabrielson E, Li QK. Current WHO guidelines and the critical role of immunohistochemical markers in the subclassification of non-small cell lung carcinoma (NSCLC): Moving from targeted therapy to immunotherapy. *Semin Cancer Biol* [Internet]. Academic Press; 2018 Oct 1 [cited 2019 Jan 4];52:103–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X17300974?via%3Dihub>
16. Kumar, Abbas A. Robbins & Cotran Pathologic basis of disease, 9th ed. Elsevier. 2012.

Anexo I

Consentimento Informado