

Sumário *Content*

Editorial *Editorial*

Câncer do Pulmão.

Mauro Zamboni. _____ S1

Artigo original *Original Article*

Epidemiologia do câncer de pulmão.

Epidemiology of lung cancer.

Marcos Eduardo Machado Paschoal. _____ S3

Nódulo pulmonar solitário.

Solitary pulmonary nodule.

Rodolfo Acatauassú Nunes, Aristófanês Corrêa e Silva, Cláudio Higa, Eduardo Haruo Saito. _____ S6

Manifestações clínicas do câncer de pulmão.

Clinical manifestations of lung cancer.

Gunther Kissmann, Rafael Klas da Rocha Leal, Carlos Alberto de Barros Franco. _____ S12

Avaliação pré-operatória do câncer de pulmão.

Preoperative evaluation of lung cancer.

Fernando Hauaji Chacur, Ricardo Marques Dias. _____ S17

Estadiamento não invasivo do carcinoma de pulmão não pequenas células.

Noninvasive staging of non small cell lung cancer.

Mauro Zamboni. _____ S24

Estadiamento invasivo do mediastino no câncer de pulmão.

Invasive mediastinal staging of lung cancer.

Luiz Felipe Júdice, Omar Abou Mourad, Filipe Andrade. _____ S29

Carcinoma Bronquíoloalveolar.

Bronchioloalveolar carcinoma.

Teresinha Yoshiko Maeda, Domenico Capone, Luiz Carlos Vaz, José Manoel Jansen. _____ S33

Estado atual do tratamento do câncer do pulmão não pequenas células (estádio I e II).

Treatment of stage I and stage II non-small cell lung cancer: state of the art.

Update in the treatment of Small Cell Lung Cancer.

Carlos Alberto Guimarães. _____ S39

Tratamento do câncer de pulmão não pequenas células no estágio IIIA.

Treatment of non-small cell lung cancer, stage IIIA.

Paulo de Biasi Cordeiro. _____ S43

Estado atual do tratamento cirúrgico do câncer de pulmão não pequenas células no estágio IIIB.

Current status of the surgical treatment of stage IIIB non-small cell lung cancer.

Rui Haddad. ————— S46

Tratamento do câncer de pulmão não-pequenas células estágio IV.

Treatment of stage IV non small cell lung cancer.

Clarissa Seródio Baldotto, Ivan Moreira Junior, Carlos Gil Ferreira. ————— S48

Tratamento do câncer de pulmão não pequenas células – situações especiais.

Treatment of non small cell lung cancer – special situations.

Walter Roriz de Carvalho. ————— S51

Linfangite Carcinomatosa.

Lymphangitic Carcinomatosis.

Mauro Zamboni. ————— S54

Atualização no tratamento do câncer de pulmão tipo pequenas células.

Update in the treatment of Small Cell Lung Cancer.

Mauro Zukin, Rodrigo Dienstmann, Luis Henrique Araújo. ————— S59

Instrução para autores *Instructions for the authors* ————— S65

A **Pulmão RJ** tem por missão fazer prospecção, promover e divulgar trabalhos científicos e educativos para médicos, pesquisadores, professores, estudantes e demais partes interessadas, visando contribuir para a pesquisa e o desenvolvimento das melhores práticas médicas relacionadas ao tórax, com ênfase na pneumologia, no Brasil e no Mundo, por meio da distribuição trimestral de uma revista criativa e inovadora que reúne a opinião e a experiência dos mais competentes profissionais e entidades correlatas.

DIRETORIA DA SOPTERJ

Presidente :

Dr. José Manoel Jansen

Vice-presidente:

Dr. Cyro Teixeira da Silva Junior - ctsilvajunior@predialnet.com.br

Capital e Baixada Fluminense:

Dr. Mario Roberto de Oliveira - mariordeoliveira@gmail.com

Niterói e Região dos Lagos:

Dr. Carlos Leonardo Pessoa - pessoacl@hotmail.com

Região Serrana:

Dra. Gláucia Maria Zanetti - glauciazanetti@gmail.com

Região Norte:

Dr. Ricardo Madeira de Azevedo Coelho - ric.madeira@zipmail.com.br

Região Sul:

Dr. Gilmar Alves Zonzin - gazonzin@oi.com.br

Secretário Geral:

Dr. Arnaldo Noronha - arjonofi@gmail.com

Secretário Adjunto:

Dr. Rafael de Castro Martins - rafaelcastromartins@gmail.com

Secretário de Assuntos Científicos:

Dr. Luiz Paulo Loivos - lploivos@unisys.com.br

Secretário de Divulgação:

Dr. Agnaldo José Lopes - phel.lop@uol.com.br

Secretário de Finanças:

Dr. Décio Horta da Silva Junior - deciohorta@hotmail.com

Conselho Fiscal:

Dr. Bernardo Henrique Ferraz Maranhão - b.c.maranhao@uol.com.br

Dr. Fernando César David Silva - ferdavidtorax@globo.com

Dr. Domenico Capone - domenico.cap@gmail.com

Presidente do Conselho Deliberativo:

Dr. Antonio Monteiro da Silva Chibante - chibante@domain.com.br

Departamento de Cirurgia Torácica:

Dr. Fernando César David - ferdavidtorax@globo.com

Departamento de Endoscopia:

Dra. Agnes Kosa Teixeira - agnes.kosa@uol.com.br

Departamento de Pneumologia Pediátrica:

Dr. Clemax Couto Sant'Anna - clemax01@yahoo.com

Departamento de Edição (Revista Pulmão RJ):

Dr. Agnaldo José Lopes - pulmaorj@gmail.com

Comissão de Asma brônquica:

Dr. Pierre D'Almeida Telles Filho - patf4444@openlink.com.br

Comissão de Câncer de Pulmão:

Dr. Mauro Musa Zamboni - mauro.zamboni@gmail.com

Comissão de Doença Intersticial Pulmonar:

Dr. Eduardo Pamplona Bethlem - epbethlem@uol.com.br

Comissão de Doenças da Pleura:

Dra. Denise Duprat Neves - deduprat@gmail.com

Comissão Doenças Ocupacionais:

Dr. Alberto José de Araújo - alberto.nett@gmail.com

Comissão de DPOC:

Dr. Rodolfo Fred Behrsin - rbpneumo@yahoo.com.br

Comissão de Educação Médica Continuada:

Dr. Cristóvão Clemente Rodrigues - clemente.cr@ig.com.br

Comissão de Fisiopatologia Pulmonar:

Dra. Rita de Cássia Miranda Motta - ritammotta@bol.com.br

Comissão de Honorários Médicos:

Dr. Marcelo Magalhães Pegado - mpegado@terra.com.br

Comissão de Imagem:

Dr. Domenico Capone - domenico.capone@terra.com.br

Comissão de Infecção:

Dr. Rogério de Mattos Bartholo - rogerio.bartholo@terra.com.br

Comissão de Patologias Respir. Relacionadas ao Sono:

Dra. Anamelia Costa Faria - costafaria@gmail.com

Comissão de Residência Médica:

Dr. Marcos Eduardo Machado Paschoal - mepaschoal@hucff.ufrj.br

Comissão de Tabagismo:

Dr. Ricardo Henrique Sampaio Meirelles - ricardohsmeirelles@yahoo.com.br

Comissão de Terap. Int. e Vent. Mecânica:

Dr. Daniel Ferreira Alves Cutrim - dancutrim@yahoo.com.br

Comissão de Tuberculose:

Dr. Marcus Barreto Conde - marcusconde@hucff.ufrj.br

Comissão de Hipertensão Pulmonar:

Dr. Daniel Waetge - waetge@hucff.ufrj.br

SOPTERJ

Rua da Lapa, 120 - Grupos 301/302

Centro Rio de Janeiro 20021-180

Tel: (21) 3126-8402, Telfax: (21) 3852-3677

E-mail: sopterj@rjnet.com.br

Site: www.sopterj.com.br

Comunicação científica: Patrícia Rosas CRB/7

3978 e Rafael de Micco Junior CRB/8171/204

Diagramação e arte:

Mariana Castro Dias - mari.designer@gmail.com

Revisão de texto:

Martha Castro Dias

Publicação oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro. Todos os direitos reservados. Indexada no banco de dados do LILACS (BIREME). **Contato:** pulmaorj@gmail.com. **Circulação:** trimestral. **Distribuição:** assinantes e, gratuitamente, aos sócios da SOPTERJ, às sociedades regionais de pneumologia, a bibliotecas de faculdades e hospitais universitários do Brasil. **Capa:** ilustrações referentes ao câncer de pulmão - 1) tomografia computadorizada (TC); 2) PET integrado à TC; 3) macroscopia.

EXPEDIENTE

Editor Chefe

Agnaldo José Lopes - MD, PhD UERJ-RJ

Editores Adjuntos

Denise Duprat Neves - MD, PhD Unirio

Cyro Teixeira da Silva Junior - MD, PhD UFF

Bernardo Henrique Ferraz Maranhão - MD Unirio

Jorge Luiz da Rocha - MD HESM

Luis Paulo Loivos - MD, MS UFRJ

Marcus Barreto Conde - MD, PhD UFRJ

Pierre d'Almeida Telles Filho - MD HERJ

Rafael de Castro Martins - MD, PUC/RIO

Conselho Editorial

Adalberto Sperb Rubin - MD, PhD

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

Alexandre Pinto Cardoso - MD, PhD

Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Antonio Monteiro da Silva Chibante - MD, PhD

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Antonio Ruffino Neto - MD, PhD

Universidade São Paulo e Faculdade de Medicina de Riberão Preto - SP

Antonio Segorbe Luis - MD

Presidente da Sociedade Portuguesa de Pneumologia - PT

Ashley Woodcock - MD

University of Manchester and South Manchester University Hospital - UK

Carlos Alberto de Barros Franco - MD

Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro - RJ

Clemax Sant'Anna - MD, PhD

Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Clóvis Botelho - MD, PhD

Universidade Federal do Mato Grosso - MT

Domenico Capone - MD, PhD

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Edson Marchiori - MD, PhD

Univ. Federal do Rio de Janeiro e Univ. Federal Fluminense - RJ

Eduardo Pamplona Belthem - MD, PhD

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Elizabeth Giestal de Araujo - MD, PhD

Universidade Federal Fluminense - RJ

Emílio Pizzichini - MD, PhD

Universidade Federal de Santa Catarina e Global Initiative for Asthma - SC

Fernando Augusto Fiúza de Melo - MD, PhD

Instituto Clemente Ferreira e Secret.de Saúde do Estado de São Paulo - SP

Giovanni Antonio Marsico - MD, PhD

Hospital Geral do Andaraí (MS) e Instituto de Doenças do Tórax (UFRJ)

Helio Ribeiro de Siqueira - MD, MS

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Hermano Albuquerque de Castro - MD, PhD

Escola Nacional de Saúde Pública da FIOCRUZ - RJ

Hisbello da Silva Campos - MD, PhD

Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Hugo Goulart de Oliveira - MD, PhD

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

José Dirceu Ribeiro - MD, PhD

Universidade Estadual de Campinas - SP

José Manoel Jansen - MD, PhD

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

José Roberto Jardim - MD, PhD

Universidade Federal de São Paulo - SP

José Roberto Lapa e Silva - MD, PhD

Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Julio Abreu Oliveira - MD, PhD

Universidade Federal de Juiz de Fora - MG

Leila John Marques Steidle - MD, PhD

Universidade Federal de Santa Catarina - SC

Lúcia Helena Messias Sales - MD, PhD

Universidade Federal do Pará - PA

Marcelo Chalhoub Coelho Lima - MD, PhD

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - BA

Margareth Pretti Dalcolmo - MD, PhD

Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Martyn Partridge - MD, FRCP

Imperial College London and NHLI Division - UK

Mauro Musa Zamboni - MD, MS

Instituto Nacional do Câncer - RJ

Miguel Abidon Aidé - MD, PhD

Universidade Federal Fluminense - RJ

Miguel Aiub Hijjar - MD

Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Nelson Rosário Filho - MD, PhD

Universidade Federal do Paraná - PR

Paulo Augusto Camargos - MD, PhD

Universidade Federal de Minas Gerais - MG

Peter John Barnes - MD, PhD

National Heart and Lung Institute and at Imperial College - UK

Renato Sotto-Maior - MD

Hospital de Santa Maria - PT

Robert J. Meyer, MD, FACP, FCCP

United States Food and Drug Administration - USA

Ricardo Marques Dias - MD, PhD

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Rodolfo Acatuassú Nunes - MD, PhD

Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Rogério Rufino - MD, PhD

Univ. do Estado do Rio de Janeiro e National Heart and Lung Institute - UK

Rui Haddad - MD, PhD

Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Saulo Maia Davila Melo - MD

Universidade Federal de Sergipe - SE

Sergio Menna Barreto - MD, PhD

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

Sidney Stuart Braman, MD

Brown Medical School, Rhode Island Hospital, US

Stephen Townley Holgate - MD, FRCPATH

Southampton General Hospital - UK

Suzanne Hurd - PhD

Global Initiative for Asthma (GINA) and for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) - USA

Thais Mauad - MD, PhD

Universidade de São Paulo - SP

Vera Luiza Capellozzi - MD, PhD

Universidade de São Paulo - SP

Prefácio**Câncer do Pulmão.***Mauro Zamboni**Pneumologista do Grupo de Oncologia Torácica do HCI – INCA/MS
Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF)*

O câncer do pulmão, até o início do século passado, era uma doença rara, mas vem crescendo progressivamente nos últimos anos. É, atualmente, a principal causa de morte entre os homens, na América do Norte e na Europa, e sua mortalidade vem aumentando, significativamente, entre as populações da América Latina, da Ásia e da África. Essa modificação no comportamento da doença foi observada a partir da década de 1920, quando o número de casos começou a crescer geometricamente, transformando-se em uma verdadeira epidemia mundial nesse início do século XXI.

Hoje, o câncer do pulmão é uma doença neoplásica comum e a mais mortal em todo o mundo. É o mais freqüente tipo de câncer e sua incidência continua aumentando (em torno de 0,5% ao ano), principalmente entre as mulheres. É a principal causa de morte, por neoplasia, entre os homens e as mulheres, em todo o mundo. Nos EUA, para 2009, estimou-se em 219.440 os novos casos de câncer do pulmão – 116.090 entre os homens e 103.350 entre as mulheres. Excetuando-se o câncer da próstata, nos homens, e o da mama, nas mulheres, o de pulmão é a neoplasia maligna mais freqüentemente diagnosticada naquele país, representando 15% de todos esses tumores. O câncer do pulmão é a primeira causa de morte por câncer nos homens (31%) e nas mulheres (26%). É responsável por 30% de todas as mortes por câncer, porcentagem maior do que a do câncer da mama, da próstata, do cólon e do ovário somadas. A estimativa de óbito por esta neoplasia, nos EUA, em 2009, é de 159.390 casos – 88.900 homens e 70.490 mulheres. Em todo o mundo, o número de óbitos secundárias ao câncer do pulmão ultrapassa os 1.200.000 casos.

No Brasil, em 2008, estimou-se que o número de novos casos de câncer do pulmão seria de 17.810, entre os homens, e de 9.460, entre as mulheres. Estes valores correspondem a um risco estimado de 19 casos novos, a cada 100 mil homens, e 10, para cada 100 mil mulheres. A maioria dos casos do câncer do pulmão se apresenta entre os 50 e 70 anos, e nos pacientes com menos de 40 anos sua incidência é menor do que 5%.

Suas morbidade e mortalidade vêm crescendo progressiva e continuamente. Mas, nos últimos 15 anos, observou-se uma estabilização da mortalidade, entre os homens, e um acréscimo da mesma, entre as mulheres. Isto se deve à modificação no vício de fumar: os homens vêm abandonando o tabagismo em maior número do que as mulheres. A Organização Mundial da Saúde estimou que, em 1977, o câncer do pulmão era a décima causa mais comum de morte em todo o mundo, respondendo por mais de 1.200.000 de óbitos/ano. Calcula ainda que, em 2020, alcançará a quinta colocação.

O tabagismo é o grande responsável pela altíssima incidência do câncer do pulmão: 90% são fumantes ou ex-fumantes e em torno de 3% são fumantes passivos. Os responsáveis pelo desenvolvimento da doença são os inúmeros carcinógenos contidos na fumaça (inalada diretamente pelo fumante) e na fumaça no ambiente (liberada do tabaco queimado entre as tragadas mais a fumaça exalada pelo fumante).

Embora o risco de câncer do pulmão diminua significativamente depois da cessação do fumo, a redução total do risco da doença leva anos, e o risco de um indivíduo nunca retorna ao de outro que nunca fumou. Sabe-se que a exposição ao fumo de 20 maços/ano ou mais tem sido considerada como a que contém as populações de mais alto risco. Devido ao grande número de antigos fumantes, os novos casos de câncer de pulmão são diagnosticados de forma mais comum nos antigos fumantes que nos atuais.

Em resumo, o papel esmagador do tabagismo como principal causa do câncer do pulmão está bem estabelecido nos últimos 50 anos. Mais de 90% dos tumores do pulmão podem ser evitados simplesmente abandonando-se o fumo. O tabagismo, atualmente, é uma epidemia mundial entre as mulheres jovens, e isto poderá ser traduzido, nos próximos anos, por aumento expressivo na incidência das doenças relacionadas com o cigarro nessa população.

O impacto epidemiológico, na sua incidência e mortalidade, colocaram o câncer do pulmão como a principal neoplasia, tanto nos homens quanto nas mulheres. Especialmente quando consideramos que ele é a única neoplasia com causa-efeito bem estabelecida: praticamente somente adoecerão por esta neoplasia os indivíduos que fumam.

Identificando a importância do câncer do pulmão dentro da Pneumologia, o Editor da nossa revista "Pulmão/RJ" nos convidou para, como Editor Associado, criarmos este Suplemento, no qual procuramos abordar os aspectos mais significativos da neoplasia pulmonar.

Artigo original

Epidemiologia do câncer de pulmão.

Epidemiology of lung cancer.

*Marcos Eduardo Machado Paschoal¹.***RESUMO**

O câncer de pulmão permanece a principal causa de morte por câncer em homens e mulheres, ainda que com uma extensa lista de fatores de risco caracterizada. De longe, a causa mais importante de câncer de pulmão persiste no tabagismo ativo ou passivo. Mesmo com uma redução na prevalência do tabagismo, principalmente no homem, os dados estatísticos importantes não mudaram significativamente e a taxa de mortalidade flutua em 14%. Como uma doença passível de prevenção, mais esforços deveriam ser feitos para o banimento do cigarro.

Descritores: câncer de pulmão, epidemiologia, revisão.

ABSTRACT

Lung cancer remains the leading cause of cancer death in both men and women even though an extensive list of risk factors has been well-characterized. By far the most important cause of lung cancer still is exposure to tobacco smoke through active or passive smoking. Even with reductions in smoking prevalence, mainly in men, those relevant statistics figures have not changed significantly and the mortality rate float around 14% since late 1960s. As far it is a preventable disease more efforts should be done regarding tobacco banishment.

Keywords: lung cancer, epidemiology, review.

INTRODUÇÃO

O termo câncer de pulmão é usado para os tumores malignos do epitélio respiratório que contribuem com mais de 90% destas malignidades, sendo, portanto, o foco deste artigo.

O câncer de pulmão é a malignidade que mais mata no mundo, e uma das três mais incidentes, somente superado pelo de próstata, no homem, e de mama, na mulher. Para o ano de 2009, foram estimados, nos Estados Unidos da América, 1.479.350 casos novos. Destes, o câncer de pulmão contribui com 219.440 (14,5%) casos, com parcelas de 116.090 e 103.350 para homens e mulheres, respectivamente (1,1H:1M). Para o mesmo período, foram, também, estimados 562.340 óbitos por câncer, onde o pulmão responde por 159.390, (28%) do total, com 88.900

e 70.490 para homens e mulheres (1,2H:1M). Desde 1987, o câncer de pulmão superou o câncer de mama, como principal causa de óbito por câncer na mulher. A relação incidência/óbito é de 1,3:1.¹

Dez anos antes, os números não eram tão diferentes dos atuais. Dos 171.500 novos casos de câncer de pulmão, previstos para 1998, foram estimados 160.100 óbitos. Na incidência, a relação homem/mulher está em 1,2H:1M, nos óbitos, em 1,3H:1M. A relação incidência/óbito era 1,1:1.²

Embora as taxas de incidência e mortalidade tenham caído para o homem, provavelmente pela redução do tabagismo consequente às campanhas e ao rigor das leis anti-tabagismo, isto não ocorre na mulher, onde tais taxas sequer estabilizaram, consequência direta da incorporação tardia do tabagismo neste sexo.¹

1. Coordenador do Ambulatório de Oncopneumologia do Instituto de Doenças do Tórax, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Trabalho realizado no Instituto de Doenças do Tórax, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Endereço para correspondência: Instituto de Doenças do Tórax, Diretoria Adjunta de Saúde, Prédio do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255, sala 3F92, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, CEP 21941-913, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

O câncer de pulmão é uma doença do adulto, ocorrendo dos 40 aos 80 anos, com um pico de incidência entre 55-65 anos. Casos abaixo dos 40 anos ocorrem, e são mais freqüentes nos pacientes do sexo feminino que nunca fumaram, e apresentam um comportamento de doença mais agressiva. Postula-se que, nesta população, haja uma predisposição elevada para a doença. Quando o paciente é tabagista, infere-se que a idade precoce de início do tabagismo seja o diferencial.

O percentual de cura continua nos 15%, não havendo consenso quanto a diretrizes sobre uma abordagem diagnóstica verdadeiramente precoce e com intenção curativa. Tudo o que temos, até hoje, são janelas de oportunidades de diagnóstico oportuno, que não refletem um aumento direto na curva de sobrevivência destes pacientes.

O número de casos novos de câncer de pulmão estimados para o Brasil, em 2008, foi de 17.810 entre homens e de 9.460 nas mulheres. Estes valores correspondem a um risco estimado de 19 casos novos, a cada 100 mil homens, e 10, para cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de pulmão em homens é o segundo mais freqüente, nas regiões Sul (36/100.000), Sudeste (22/100.000) e Centro-Oeste (16/100.000), sendo o terceiro mais frequente, nas regiões Norte (9/100.000) e Nordeste (8/100.000). Para as mulheres, é o quarto mais frequente nas regiões Sul (16/100.000), Sudeste (11/100.000), Centro-Oeste (9/100.000) e Norte (5/100.000), sendo o quinto mais frequente na região Nordeste (5/100.000). Importante verificar que estes dados, quando comparados aos relatórios anteriores, mostram uma ascensão na incidência e mortalidade da doença no país.³

A fumaça de cigarro e, conseqüentemente, o tabagismo constituem o fator etiológico mais importante na gênese do câncer de pulmão. O câncer de pulmão é 10 vezes mais frequente nos fumantes que nos não fumantes, e 15 a 30 vezes mais comum nos fumantes de maior carga tabágica (40 maços/ano), demonstrando, claramente, a relação dose/efeito: 90% dos casos de câncer de pulmão no homem e 79% na mulher podem ser atribuídos ao tabagismo. Já o risco para os fumantes passivos é 30% maior, quando comparado a quem nunca fumou e não está exposto.

Esta causalidade é sabida desde a década de 50 do século anterior, o que caracteriza a doença como prevenível.⁴ Embora a maioria dos estudos iniciais tenha se concentrado no homem, a mulher tabagista apresenta um risco semelhante ou superior, relacionado à exposição de elementos carcinógenos inalados na fumaça do cigarro, principalmente de forma ativa. O papel do cigarro como fator causal é reforçado pela redução do risco de câncer no ex-fumante, principalmente nos mais jovens e com menor tempo de tabagismo. Cabe ressaltar que o risco diminui, mas não se iguala ao de quem nunca fumou. Estudos com marcadores moleculares, como genes supressores e oncogenes, mostram

que as alterações histopatológicas pré-clínicas podem reverter com a cessação prolongada do tabagismo, enquanto as alterações moleculares são perenes. Estas alterações, como hiperproliferação celular, deleção 3p, deleção 9p, perda de heterozigosidade, mutação do *p53*, mutação do *ras*, ativação da telomerase e inibição do *Rb*, podem ocorrer desde as alterações de hiperplasia e displasia celular, representando um risco mantido, atravessando as fases pré-maligna, pré-clínica e clínica. Mesmo sendo altamente relacionado ao tabagismo, nem todos os fumantes desenvolverão câncer. Um em cada 11 fumantes poderá desenvolver a doença, direcionando para uma predisposição genética individual.

Por serem um risco e não uma obrigatoriedade, os estudos recaem sobre os possíveis gatilhos da doença. Fatores genéticos e ambientais, representados pelas interações gene-gene e gene-ambiente, são os mais prováveis, restando uma identificação precisa.

A parte sua ação carcinogênica, o tabagismo também influi na resposta terapêutica à quimioterapia no câncer de pulmão. Estudo realizado em nossa instituição, demonstra pior resposta nos pacientes com uma carga tabágica ≥ 40 maços-ano, quando submetidos a tratamento baseado em platina. Neste estudo, 67% dos pacientes portadores de carcinoma de pulmão, tanto pequenas células quanto não pequenas células, não responderam ao tratamento, sendo o tabagismo um fator preditivo negativo independente.⁵

O risco de câncer de pulmão também está aumentado nos fumante de charuto, cachimbo, tabagistas passivos e, possivelmente, maconha.⁶⁻⁷

Também estão relacionados com o câncer de pulmão, a exposição ao asbesto e a exposição ocupacional a minerais radioativos, como o urânio, mas sua incidência associada à exposição a radiação ambiental, como o radônio, permanece sob investigação. O desenvolvimento de câncer de pulmão também está relacionado com a exposição ocupacional ao formaldeído, arsênico, níquel, cromo, éter clorometil, gás mostarda, poeira de carvão, óleos minerais e hidrocarbonetos. Fatores nutricionais isolados, como deficiência de vitamina A e β caroteno, predisposição genética e fatores imunológicos, estão sob suspeição etiológica e são matéria de investigação.

Especificamente, na exposição ao asbesto, temos uma relação de associação/causalidade diferente do que ocorre com o mesotelioma, onde aceita-se que não há relação desta doença com o tabagismo. No câncer de pulmão, a exposição ao asbesto funciona como um cocarcinógeno atrelado ao tabagismo. A associação exposição ao asbesto e tabagismo tem efeito sinérgico multiplicador no câncer de pulmão. A incidência do câncer de pulmão entre os expostos cai quando estes param de fumar. Uma vez mais o tabagismo representa uma variável confundidora.⁸

A história familiar do câncer de pulmão é outro ponto estudado, ainda que não pareça ser significativo. Como o tabagismo e a exposição passiva à fumaça do cigarro

podem ser variáveis confundidoras, estudos epidemiológicos computacionais têm sido empregados neste sentido. Especula-se um risco para àqueles que nunca fumaram e outro, ou até o mesmo, para os tabagistas tendo um padrão de herança Mendeliana inferida.⁹

Quanto à raça e etnia, estudos nos Estados Unidos da América mostram uma maior incidência de câncer de pulmão no negro. Tal fato se deve às condições sociais, econômicas, ambientais prevalentes neste extrato da população americana, além da maior carga tabágica também presente.¹

Pacientes com historia de tuberculose, fibrose pulmonar e doença pulmonar obstrutiva crônica parecem ter um risco aumentado para o câncer de pulmão. Neste casos, também temos o tabagismo como variável confundidora e a ausência de reconhecida causalidade. Devido a sua elevada incidência e prevalência de tuberculose no Brasil, mais especificamente no Rio de Janeiro, o tema tuberculose *versus* câncer de pulmão sempre é provocante. Os chamados tumores cicatriciais permanecem uma controvérsia. Tanto os processos malignos são capazes de induzir uma resposta desmoplásica levando a fibrose, quanto os processos fibróticos são indutores de hiperproliferação celular. Em ambos, encontramos a secreção do fator de crescimento transformador β (TGF β) ligado a processos de fibrose, assim como fator parácrino de crescimento tumoral.¹⁰

Em mais de 90% dos casos, o câncer de pulmão se restringe a um grupo de quatro subtipos histológicos de linhagem epitelial: carcinoma escamoso, adenocarcinoma, carcinoma de pequenas células e carcinoma

de grandes células. Porém, de acordo com suas características histopatológicas, comportamento biológico e resposta terapêutica, são divididos em carcinoma não pequenas células (CNPC) (75-80%) e pequenas células (CPC) (15-20%), todos oriundos da árvore brônquica. Desde os anos 60 observa-se um crescente aumento na incidência do adenocarcinoma, sendo este o principal carcinoma de pulmão. A tabela 1 mostra os percentuais dos subtipos histológicos do carcinoma de pulmão, em dois estudos americanos, entre 1983-1987 e 1991-1999, e um levantamento realizado no Instituto de Doenças do Tórax/Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, onde o carcinoma escamoso ainda é o mais prevalente e incidente. O tumor carcinóide não tem relação com o tabagismo. (Tabela 1)

Tabela 1 – Incidência dos subtipos de carcinoma de pulmão

Subtipo	Auerbach 1961* N = 60.514	Horner 2009** N = 197.766	Paschoal 1988-2008*** N = 1808
Adenocarcinoma	32%	37%	27%
Escamoso	29%	20%	42%
Grandes células	18%	4%	15%
Pequenas células	9%	14%	8%
Outros	12%	25%	8%

Tabela elaborada a partir dos dados contidos em: * (11) e ** (12)

*** Dados originais

Ainda que nos dados do autor haja uma maior incidência do carcinoma escamoso sobre o adenocarcinoma, numa extratificação por décadas foi verificada uma tendência à ultrapassagem do adenocarcinoma sobre o carcinoma escamoso.

REFERÊNCIAS:

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59(4):1-25.
- Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 1998;48(1):6-29.
- Instituto Nacional de Câncer. Estimativas 2008: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2007.
- Doll R, Hill B. Smoking and carcinoma of the lung: Preliminary report. *BMJ* 1950;2:739-48.
- Duarte RL, Luiz RR, Paschoal ME. The cigarette burden (measured by the number of pack-years smoked) negatively impacts the response rate to platinum-based chemotherapy in lung cancer patients. *Lung Cancer* 2008;61(2):244-54.
- Mehra R, Moore BA, Crothers K, Tetrault J, Fiellin DA. The association between marijuana smoking and lung cancer: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006;166(13):1359-67.
- Weiss PA. Does smoking marijuana contribute to the risk of developing lung cancer? *Clin J Oncol Nurs* 2008;12(3):517-9.
- Nymark P, Wikman H, Hienonen-Kempas T, Anttila S. Molecular and genetic changes in asbestos-related lung cancer. *Cancer Lett* 2008;265(1):1-15.
- Hemminki K, Li X. Familial risk for lung cancer by histology and age of onset: evidence for recessive inheritance. *Exp Lung Res* 2005;31(2):205-15.
- De Wever O, Mareel M. Role of tissue stroma in cancer cell invasion. *J Pathol* 2003;200(4):429-47.
- Auerbach O, Stout AP, Hammond EC, Garfinkel L. Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancer. *N Engl J Med* 1961;265:253-67.
- Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlander N, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006. Bethesda: National Cancer Institute; 2009 [cited 2009 22/06/2009]; Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/.

Artigo original

Nódulo pulmonar solitário.

Solitary pulmonary nodule.

Rodolfo Acatauassú Nunes¹, Aristófanés Corrêa e Silva², Cláudio Higa³, Eduardo Haruo Saito⁴.

RESUMO

O tema do nódulo solitário de pulmão vem sendo tratado progressivamente, com mais profundidade, graças a importantes avanços nas áreas da imagem, ciências da computação e terapia cirúrgica mini-invasiva. Importantes resultados destas conquistas são o diagnóstico mais precoce do câncer de pulmão, a menor exposição a operações desnecessárias e a diminuição do trauma cirúrgico. Todos estes efeitos convergem para uma mais longa e melhor qualidade de vida, objetivos básicos da Medicina.

Descritores: nódulo pulmonar solitário, câncer de pulmão, diagnóstico assistido por computador.

ABSTRACT

Solitary pulmonary nodule's issue has been progressively studied by the use of new resources obtained from image methods, computer sciences and minimal invasive surgery. Important results are earlier lung cancer diagnosis, decrease of unnecessary surgeries and less operative trauma. All these modern effects are vigorously linked to a longer and better life quality, basic objectives of Medicine.

Keywords: solitary pulmonary nodule, cancer of the lung, computer assisted diagnosis.

INTRODUÇÃO

O nódulo pulmonar solitário, definido como uma imagem esférica de até 3 cm de diâmetro, sem estar acompanhada de lesões sugestivas de metástases ou invasão de estruturas vizinhas, é tradicionalmente estudado nos padrões de anormalidade da radiografia simples pulmonar. No entanto, o tema vem se revestindo de especial importância, nas últimas décadas, principalmente com o advento da tomografia computadorizada helicoidal e, mais modernamente, de múl-

tiplos detectores (*multi-slice*), equipamentos que têm permitido, cada vez mais, o diagnóstico de nódulos antes invisíveis ao Raio X simples. Naturalmente, os dados clínicos, como por exemplo história de tabagismo ou de tuberculose, permanecem fundamentais.

De modo geral, os diagnósticos mais frequentes, que respondem por mais de 80% dos casos, mas que podem variar com as características da população estudada, são os granulomas tuberculosos ou fúngicos, o câncer de pulmão primário ou metastático, o

1. Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia Geral da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Professor do Curso de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas. Professor do Curso de Pós-graduação em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas da Faculdade de Ciências Médicas. Mestre e Doutor em Cirurgia Geral (setor torácico) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Livre-Docente em Cirurgia Torácica pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Responsável pelo Ambulatório de Nódulos Pulmonares do Hospital Universitário Pedro Ernesto. Diretor Geral do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

2. Professor Adjunto do Departamento de Engenharia Elétrica da Universidade Federal do Maranhão. Mestre em Engenharia da Eletricidade da Universidade Federal do Maranhão. Doutor em Informática pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Chefe do Laboratório LABPAI do Departamento de Engenharia Elétrica da Universidade Federal do Maranhão.

3. Professor Assistente do Departamento de Cirurgia Geral da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Mestre em Cirurgia Geral (setor torácico) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Chefe da Unidade Docente Assistencial de Cirurgia Torácica do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Médico do Hospital dos Servidores do Estado.

4. Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia Geral da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Professor do Curso de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas. Professor do Curso de Pós-graduação em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas da Faculdade de Ciências Médicas. Coordenador da Disciplina de Cirurgia Torácica da Faculdade de Ciências Médicas. Mestre e Doutor em Cirurgia Geral (setor torácico) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Médico do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência: Rodolfo Acatauassú Nunes. Hospital Universitário Pedro Ernesto, Secretaria do Serviço de Cirurgia Geral, Avenida Vinte e Oito de Setembro, 77, Vila Isabel, CEP 20511-030, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

hamartoma e o tumor carcinóide. Mais de cinquenta outras afecções respondem pelo restante dos casos. Entretanto, a par de todas essas variedades diagnósticas, o principal problema do nódulo pulmonar é a possibilidade de que seja um câncer em fase inicial.

RASTREAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO PELA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA (TC)

A despeito de não haver ainda uma prova definitiva de que o *screening* pela TC diminua a mortalidade global do câncer de pulmão, vários achados tendem a servir como indício que esta meta poderá ser em alcançada, talvez com a associação de mais um método avançado de *screening*, como a imunocitologia de escarro ou DNA circulante. Os estudos sobre o *screening* de câncer de pulmão, utilizando a tomografia computadorizada helicoidal de baixa dose, em grupos de risco para o câncer pulmonar, têm avançado nos Estados Unidos, Canadá, Europa e Japão.¹ Apesar de algumas críticas quanto à custo-efetividade do método, os trabalhos têm-se multiplicado e já deixam clara a perspectiva de alcançar um padrão de eficácia para conseguir reduzir a mortalidade por câncer de pulmão.

Os sistemas de auxílio computadorizado à detecção (*CAD Systems*) podem, através de algoritmos bem estabelecidos, realizar o rastreamento automático de imagens com perfil nodular, mas ainda encontram dificuldades na segmentação de nódulos

próximos a vasos e à parede torácica, que exigem técnicas especiais. Uma especial vantagem em sua utilização seria a diminuição dos erros por fadiga do radiologista, já que, com os aparelhos modernos, o número de imagens a serem analisadas cresceu muito. No entanto, tem sido observado um número de falso-positivos elevado, e isto reforça o fato de que será sempre imprescindível a interpretação médica. O percentual de encontro de nódulos por paciente tem sido bastante variável na literatura, podendo atingir até mesmo 50%, em função de afecções pulmonares endêmicas. Entretanto, a maior parte desses nódulos é constituída por nódulos benignos, em cerca de 90% dos casos, e por isso a necessidade de acompanhamento vem crescendo. Paralelamente, novos programas computadorizados de auxílio diagnóstico (*CADx systems*) vêm sendo incorporados, sempre com a meta de permitir um aumento na sensibilidade, especificidade e acurácia para facilitar o julgamento final, que será sempre da responsabilidade do médico.² A figura 1 evidencia, através de imagens de TC tratadas por algoritmos computacionais, as etapas de um programa de detecção automática de nódulo pulmonar em desenvolvimento, através de uma cooperação entre as Universidades Federal do Maranhão e do Estado do Rio de Janeiro, visando a detecção automática do nódulo pulmonar a partir dos dados digitais (*DICOM*) de cortes tomográficos.

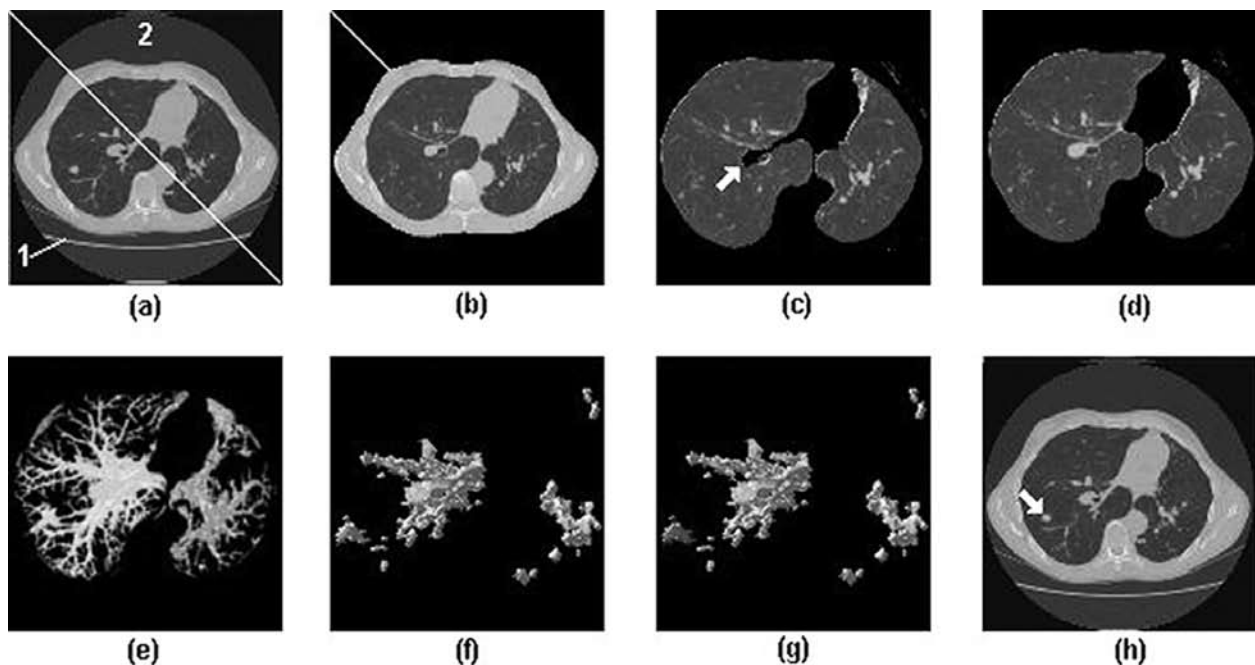


Figura 1 - Sequência da detecção automática de nódulo pulmonar. (a) Eliminação de todos os artefatos externos ao corpo do paciente, identificação como números 1 e 2 da figura. (b) Remoção do tórax, restando somente o parênquima (c) Exemplo em que a região hilar do pulmão foi eliminada erroneamente. (d) Reconstrução do parênquima com o algoritmo. (e) Visualização 3D das estruturas que restaram após aplicação do limiar. Cores diferentes identificam as estruturas do pulmão. (f) Visualização das estruturas do pulmão depois da eliminação das estruturas em forma de cilindro. (g) Identificação da região do nódulo na cor vermelha. (h) Apresentação do nódulo identificado na imagem de tomografia original.

VOLUMETRIA DO NÓDULO PULMONAR NA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

A volumetria do nódulo pulmonar tem sido considerada como um atributo importante para o acompanhamento de nódulos indeterminados, principalmente na existência de um programa de *screening*. Por avaliar tridimensionalmente o nódulo, ela estabelece, de forma mais precisa, se houve crescimento, involução ou estabilização, conclusões que têm sido, na prática clínica usual, provenientes da análise dos diâmetros (eixos xy) de um corte tomográfico central, cuja limitação é não detectar variações em outros cortes e, principalmente, ao longo do eixo z, que define a estrutura tridimensional.³ Dada à sensibilidade da TC, torna-se possível fazer uma segunda aferição em curto período, na faixa de 30 a 60 dias, e surpreender nódulos no espectro de crescimento das afecções neoplásicas, em função do chamado tempo de dobra (*doubling time*), indicando assim a sua retirada. O tempo de dobra é função exponencial definida pela fórmula:

$$VDT = \frac{t \times \log 2}{\log(Vt/ Vo)}$$

VDT – Tempo de dobra volumétrico
 Vt – Volume no momento presente
 V0 – Volume inicial

A figura 2 demonstra imagens de TC de um mesmo nódulo pulmonar, com intervalo de aproximadamente oito meses, tratadas pelo *software* BEBÚI, programa em desenvolvimento através de uma parceria entre instituições universitárias brasileiras.

TEXTURA DO NÓDULO PULMONAR À TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

Com o advento dos tomógrafos de detectores múltiplos, tem sido cada vez mais freqüente o achado de nódulos que, além de pequenos, apresentam-se com diferentes texturas. Os programas de *screening* têm surpreendido nódulos inteiramente sólidos, não sólidos (textura em vidro fosco) e mistos, que podem ter diferentes comportamentos biológicos. Assim, por exemplo, os nódulos sólidos estão compreendidos em todo o espectro entre o carcinoma pequenas células e não - pequenas células, enquanto os não sólidos são geralmente representados por adenocarcinomas do subtipo bronquioalveolar, de comportamento biológico diferente, normalmente mais indolente.

O sistema visual humano não consegue observar mínimas diferenças de tons de cinza, que, em verdade, são a expressão de um dado coeficiente de atenuação ao Raio X. No entanto, os programas de computador podem fazer esta separação, analisando a textura dos nódulos pulmonares através das estatísticas dos *voxels* que os compõem, cada qual com o seu valor ou intensidade. Apesar de promissores, estes programas permanecem sendo testados contra uma base de dados de nódulos pulmonares com diagnóstico histopatológico, citológico ou microbiológico conhecidos. São exemplos o índice de Moran, o Coeficiente de Geary e o Índice de Ripley. Estes parâmetros correspondentes a funções geo-estatísticas, que analisam a distribuição e correlação espacial de elementos minerais, podem ser transpostos aos estudos dos tons de cinza dos *voxels*.^{4,5} A figura 3 demonstra o tratamento de dados digitais - obtidos por uma TC, sem injeção de contraste, de nódulos pulmonares segmentados semi-automaticamente pelo *software* BEBÚI - de modo a determinar o Índice de Moran e o Coeficiente de Geary, em função de distâncias em *voxels* no interior do nódulo, percor-

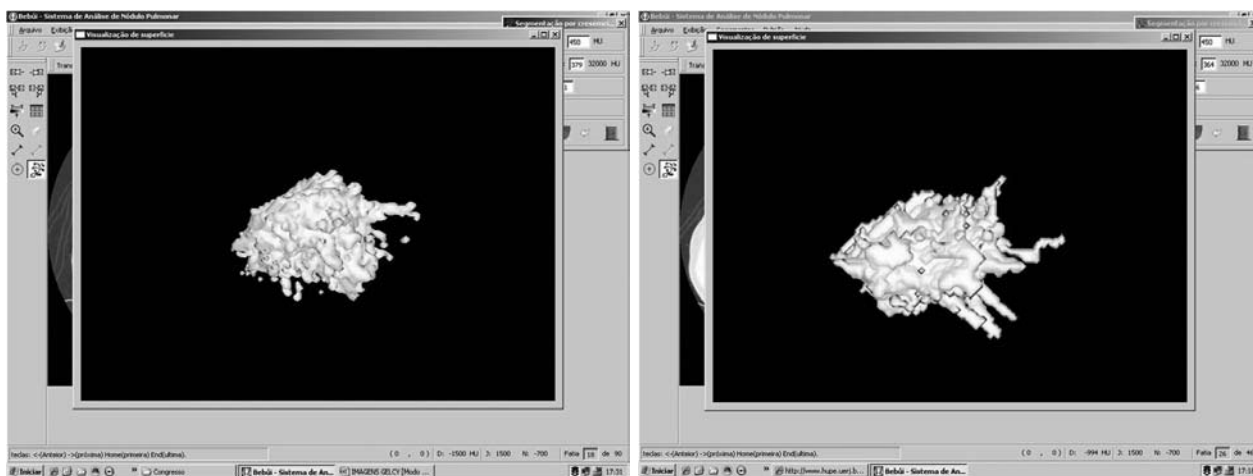


Figura 2 - Visões tridimensionais de um nódulo pulmonar após segmentação pelo software BEBÚI (UFMA, UERJ, PUC-Rio e IMPA) com intervalo de 250 dias. 3A - TC reavaliada retrospectivamente – volume 5,23 mL. 3B - TC realizada na admissão do Ambulatório de Nódulos Pulmonares (HUPE/UERJ),- volume 7,47 mL. Tempo de dobra 486 dias. Histopatológico da peça cirúrgica: fibrose densa, bronquíolos distorcidos com hiperplasia epitelial com focos de metaplasia escamosa e displasia.

ridas segundo direções padronizadas de sua estrutura tridimensional.⁴

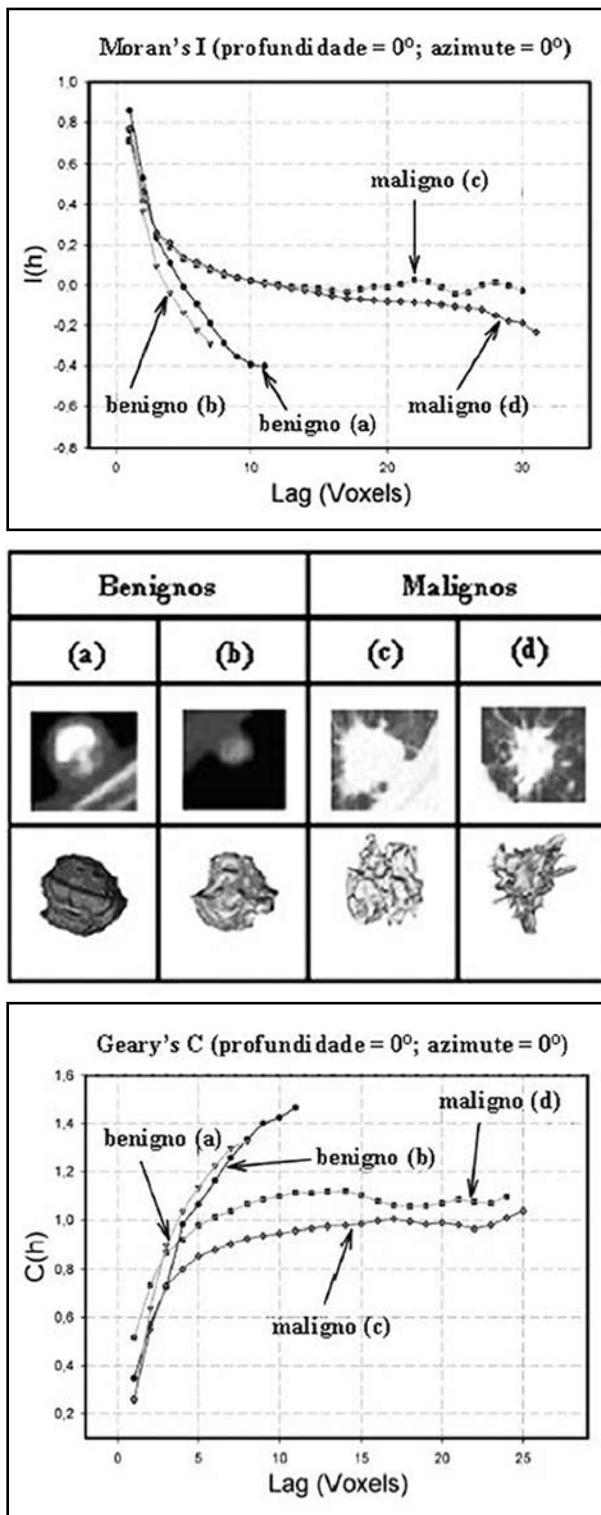


Figura 3 – 3A e 3C – Gráficos mostrando o Índice de Moran e Coeficiente de Geary aplicados a nódulos pulmonares. Em ambos os casos, a análise gráfica mostra que os voxels dos nódulos malignos tendem a ser descorrelacionados, enquanto que os benignos tendem a apresentar certa autocorrelação espacial; mais forte entre os voxels mais próximos e menos intensa entre os mais distantes. 3B – Imagens bi e tri-dimensionais dos dois nódulos benignos e malignos analisados graficamente.

AVALIAÇÃO DINÂMICA PELA INJEÇÃO DE CONTRASTE NA TC

A tomografia computadorizada com injeção de contraste baseia-se no fato de que a vascularização do nódulo maligno é bem mais pronunciada que a do benigno, principalmente em sua porção central, ocorrência demonstrada em técnica imunohistoquímica, com a utilização de anticorpos antifator VIII. Feito sob padronização, o método divulgado por Swensen e colaboradores, em 1996, mostrou, com um ponto de corte de 20 Unidades Hounsfield, uma sensibilidade de 98%, uma especificidade de 73% e uma acurácia de 85%.⁶ Atualmente, considera-se, de modo geral, que um aumento de mais do que 15 a 25 unidades Hounsfield (HU), após uma injeção padrão de contraste, sugere malignidade, mas algumas condições inflamatórias, como o granuloma tuberculoso e a pneumonia criptogênica, podem também aumentar a densidade radiológica. Na prática, o valor preditivo negativo é a mais útil característica do aumento de densidade após a injeção de contraste, pois diminui muito a possibilidade de malignidade. Estes conceitos encontram limitações em nódulos menores do que 1 cm.

AVALIAÇÃO DINÂMICA PELA RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA

A ressonância nuclear magnética (RNM), inicialmente considerada pouco adequada para o estudo do nódulo pulmonar, até mesmo pelos artefatos de movimento, vem se tornando um adjunto progressivamente mais valioso, principalmente com o uso de modernos aparelhos e novas metodologias. Os chamados perfis de impregnação e perda de impregnação (*wash-in* e *wash-out*) têm sido, recentemente, correlacionados com a angiogênese tumoral, em trabalhos com imagens de Ressonância Nuclear Magnética, sendo esperado que possam melhorar as classificações dos nódulos.⁷ Trabalhos recentes com a RNM dinâmica têm mostrado vantagem em relação à avaliação dinâmica com Tomógrafo *multislice* e, até mesmo, com a tomografia com emissão de pósitrons integrada à TC.⁸ Também a RNM na modalidade difusão pesada (*Difusion-Weighted* ou *DW – MRI*), que mensura a difusão da água, tem-se mostrado mais vantajosa do que o PET-CT, por reduzir o percentual dos falsos-positivos para o nódulo maligno, ocorrência comum em zonas endêmicas.⁹

AVALIAÇÃO PELA TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET)

Tem sido demonstrado que a associação PET-CT (PET integrado à TC) é mais adequada do que os exames em separado, para o diagnóstico da natureza do nódulo pulmonar. Assim como nos outros métodos, vem sendo valorizada, no PET, a quantificação obtida para o diagnóstico, através do chamado SUV max (*Standardized Uptake Value*), que mede a intensidade máxima de consumo do

agente marcado na região de interesse. No caso da glicose, utiliza-se o 2-Fluorino-18-Fluoro-2-Deoxi-D glicose (FDG), admitindo-se, geralmente, como ponto de corte, o valor 2,5. No entanto, apesar da alta sensibilidade, acima de 90%, a especificidade, em nosso meio, fica entre 70 a 80%,¹⁰ encerrando ainda uma razoável possibilidade de falsos positivos, representados principalmente pelo granuloma tuberculoso. Vem sendo pesquisada, na literatura, a troca da glicose, o substrato energético mais comum, por um amino-ácido a ser incorporado ao DNA celular, como, por exemplo, a metionina (11-C- Metionina), obtendo-se um menor índice de falsos positivos, sem perda da sensibilidade.¹¹ A singularidade do PET seria a sua contribuição, no caso do nódulo maligno, para o estadiamento simultâneo que o método proporciona, já que possui a capacidade de evidenciar metástases em locais onde outros métodos de imagem não as revelam.

DIAGNÓSTICO POR PUNÇÃO DO NÓDULO PULMONAR

Para o diagnóstico de nódulos malignos, a punção aspirativa de agulha fina (PAAF) tem sensibilidade de 74 a 97%, uma especificidade – com citologista experiente – próxima a 100% e uma acurácia que varia de 76 a 99%.¹² Embora haja centros que referem resultados superiores à média para a detecção de nódulos benignos, a sensibilidade, para este tipo de nódulo, tem variação ampla, na faixa entre 5 e 89%, e a especificidade varia de 10 a 20%.¹³ Influenciam o resultado, a precisão com que é realizada a punção, com coleta do material documentada em diversos sítios, além da disponibilidade de métodos microbiológicos comuns e especiais, incluindo técnicas de processamento de DNA. Para o nódulo com alta probabilidade de malignidade, em paciente com risco cirúrgico aceitável, já com a ressecção estabelecida, a conduta mais aceita é a de não puncionar. Nesta circunstância, a toracotomia ou a ressecção por cirurgia torácica vídeo-assistida (CTVA) é mais custo-efetiva. Têm sido empregados, recentemente, dispositivos automáticos cortantes, para obter amostras teciduais, guiadas por TC em tempo real, com índice de pneumotórax de 34,5% e de hemoptise de 6,4%. Foi conseguida uma especificidade de 100% e 95% de sensibilidade.¹⁴ Alguns centros têm prosseguido no uso da biópsia cortante, quando a punção com agulha fina é inconclusiva, diminuindo a faixa de falsos negativos e aumentando a acurácia.

BIÓPSIA EXCISIONAL DE NÓDULOS PULMONARES

A ressecção por CTVA tem se difundido, pela mais ampla disponibilidade da aparelhagem de vídeo-toracoscopia e popularidade dos métodos

mini-invasivos. Um problema particular do nódulo pulmonar é a sua identificação no per-operatório, tanto mais difícil quanto menor é a lesão. Tentar trazer o nódulo pela incisão para digitalmente palpá-lo, colocar a mão na cavidade pleural, por acesso suxi-foidiano, para realizar a palpação bilateral por ocasião de cirurgia das metástases ou localizá-lo no pré-operatório imediato, através de agulhas de biópsia mamária, ganchos, *coils*, ultrasonografia per-operatória, injeção de corante ou material radioativo, são métodos empregados para guiar a ressecção. Mais modernamente, aproveitando as técnicas de navegação e realidade virtual, foi proposta a marcação do nódulo no pré-operatório imediato, introduzindo a agulha na sala cirúrgica, a partir de um ponto da superfície cutânea, dirigindo-a, segundo uma projeção interna em imagem tomográfica previamente adquirida e com exibição em tempo real. Um *software* integra as imagens da TC com um sistema de localização externa, composto por um dispositivo eletromagnético referenciado por reparos anatômicos e tomográficos fixos.¹⁵

Usualmente, caso o exame de congelação demonstre o diagnóstico de benignidade, a cirurgia é encerrada, com a ressecção parenquimatosa limitada a uma pequena margem do nódulo. Por outro lado, no nódulo maligno primário, a ressecção por CTVA tem-se mostrado cada vez mais atraente, pela comprovada diminuição do trauma cirúrgico, menor impacto na função respiratória e co-morbidades, diminuição da liberação de mediadores inflamatórios e menor comprometimento da depressão imunológica celular (células NK e CD4) do que a toracotomia. Para tumores primários menores do que 1 cm, sem metástases, alguns autores têm proposto ressecções sublobares pulmonares, obtendo-se, aparentemente, resultados semelhantes à lobectomia. Apesar dessas possíveis vantagens da CTVA, com resultados finais ainda a determinar, a toracotomia, em nosso meio, ainda permanece a forma mais comum para realizar a biópsia excisional e a preferencial para a ressecção pulmonar. Por sua vez, os avanços obtidos com o diagnóstico mais precoce do câncer pulmonar proporcionam a possibilidade de obter melhores resultados com a ressecção que, em várias séries, mostram uma sobrevida superior a 80%, em tumores menores que 2 cm de diâmetro. O diagnóstico do câncer pulmonar nessas menores dimensões faz parte do contexto da revisão e da nova estratificação do sistema TNM de estadiamento ora vigente, de modo a atender uma outra realidade que vem se descortinando.

REFERÊNCIAS

1. Henschke CI, Yankelevitz DF. CT screening for lung cancer. *Radiol. Clin. North Am.* 2000;38(3):487-95.
2. Girvin F, Ko JP. Pulmonary nodules: detection assessment, and CAD. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191(4):1057-69.
3. Nunes RA. Estudo Volumétrico de Nódulos Pulmonares. 2004. Tese de Livre-Docência. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.
4. Silva EC, Silva AC, Paiva AC, Nunes RA. Diagnosis of lung nodule

- using Moran's index and Geary's coefficient in computerized tomography images. *Pattern Analysis and Applications* 2008; v. 2. p.89-99.
5. Silva EC, Silva AC, de Paiva AC, Nunes RA, Gattass M. Diagnosis of solitary lung nodules using the local form of Ripley's K function applied to three-dimensional CT data. *Comput Methods Programs Biomed* 2008;90(3):230-9.
 6. Swensen SJ. et al. Lung nodules enhancement at CT: Prospective findings. *Radiology* 1996;201:447.
 7. Schaefer JF, Schneider V, Volmer J, Wehrmann M, Aebert H, Friedel G, Vonthein R, Schick F, Claussen CD. Solitary pulmonary nodules: association between signal characteristics in dynamic contrast enhanced MRI and tumor angiogenesis. *Lung Cancer* 2006;53(1):39-49.
 8. Ohno Y, Koyama H, Takenaka D, Nogami M, Maniwa Y, Nishimura Y, Obayashi C, Sugimura K. Dynamic MRI, dynamic multidetector-row computed tomography (MDCT), and coregistered 2-(fluorine-18)-fluoro-2 deoxy-D-glucose-positron emission tomography (FDG-PET)/CT: comparative study of capability for management of pulmonary nodules. *J Magn Reson Imaging* 2008;27(6):1284-95.
 9. Mori T, Nomori H, Ikeda K, Kawanaka K, Shiraishi S, Katahira K, Yamashita Y. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for diagnosing malignant pulmonary nodules/masses: comparison with positron emission tomography. *J Thorac Oncol* 2008;3(4):358-64.
 10. Martins RC, Almeida SA, Siciliano AA, Landesmann MC, Silva FB, Franco CA, Fonseca LM. Value of (18F)-FDG-PET/CT as a predictor of câncer in solitary pulmonary nodule. *J Bras Pneumol* 2008;34(7):473-80.
 11. Hsieh HJ, Lin SH, Lin KH, Lee CY, Chang CP, Wang SJ. The feasibility of 11c-methionine-PET in diagnosis of solitary lung nodules/masses when compared with 18-FDG-PET. *Ann Nucl Med* 2008;22(6):533-8.
 12. Geschwind JFH. Interventional radiology. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg AS (ed.). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001; 6 ed. p.690-707.
 13. Yankelevitz DF, Vazquez M, Henschke CI. Special techniques in transthoracic needle biopsy of pulmonary nodules. *Radiol Clin North Am* 2000;38(2):267-279.
 14. Yamagami T, Iida S, Kato T, Tanaka O, Toda S, Kato D, Nishimura T. Usefulness of new automated cutting needle for tissue-care biopsy of lung nodules under CT fluoroscopic guidance. *Chest* 2003;124(1):147-54.
 15. Chen W, Chen L, Yang S, Chen Z, Oian G, Zhang S, Jing J. A novel technique for localization of small pulmonary nodules. *Chest* 2007;131(5):1526-31.

Artigo original

Manifestações clínicas do câncer de pulmão.

Clinical manifestations of lung cancer.

Gunther Kissmann¹, Rafael Klas da Rocha Leal¹, Carlos Alberto de Barros Franco¹.

RESUMO

Atualmente, o diagnóstico de câncer pulmonar tem sido realizado de forma tardia, dificultando abordagens terapêuticas e comprometendo seu êxito. Entretanto, o paciente portador de câncer pulmonar, com grande frequência, apresenta sinais e sintomas como tosse, perda ponderal e dispnéia à época do diagnóstico, ou mesmo antes deste ser feito. Em pacientes com maior grau de risco, como tabagistas, portadores de DPOC e maiores de 40 anos, a valorização e investigação apurada de sinais e sintomas pode alterar o curso da doença, aumentando o êxito terapêutico.

Descritores: neoplasias pulmonares, sinais e sintomas respiratórios.

ABSTRACT

Actually, the diagnosis of pulmonary cancer has been made in a delayed form, making it harder to treat and compromising its success. However, the pulmonary cancer patient with great frequency presents signals and symptoms as cough, weight loss and dyspnea at the moment of the diagnosis, or even before it is being done. In greater cancer risk patients, as history of smoking, COPD and more than 40 years, an refined inquiry and valuation of signals and symptoms can modify the course of the illness, increasing therapeutical success.

Keywords: lung neoplasms, respiratory signs and symptoms.

INTRODUÇÃO

Para o ano de 2008, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimava a ocorrência de 27.270 novos casos de câncer de pulmão no Brasil.

Destes, 3.390 entre a população do estado do Rio de Janeiro, traduzida em uma proporção aproximada de 21 casos por 100.000 habitantes deste estado.

Excluindo-se tumores de pele não melanoma, o grupo dos tumores pulmonares apresenta-se como o terceiro de maior frequência no território nacional.

Estes pacientes geralmente apresentam sintomas múltiplos, respiratórios e constitucionais, entretanto, entre a apresentação de um sintoma até o diagnóstico de câncer pulmonar pelo médico, tempo precioso se passa.

No Brasil, entre pacientes com carcinoma bronquioloalveolar, o tempo médio para busca de atendimento em ambulatório por parte dos pacientes foi de 10,27 meses.¹

Em uma revisão de casos na Suécia, entre 1997 e 1998, o tempo decorrido entre o início de sintomas e a primeira visita a um médico foi de 43 dias. Em média, 56 dias eram decorridos entre a consulta inicial e a realização de uma radiografia de tórax. Mesmo quando os pacientes apresentavam sintoma compatível com câncer pulmonar, este não era uma das hipóteses diagnósticas de médicos generalistas.²

Teoricamente, o câncer de pulmão inicia-se a partir de uma única célula maligna, que passa a ter seguidas e ilimitadas divisões celulares. É estimado que 1 cm do tumor represente um bilhão de células, formadas a partir de trinta duplicações seguidas. Apesar do número de células cancerosas, neste momento, sua identificação é difícil, dado à pouca acuidade de exames mais difundidos e disponíveis, como a radiografia simples de tórax.³

Assim, antes de gerar sintomas, um nódulo pulmonar pode crescer por um considerável período de

1. Clínica Barros Franco - Consultoria em Aparelho Respiratório. Curso de Pneumologia da Escola Médica de Pós-graduação da PUC-Rio. Serviço de Pneumologia, Endoscopia Respiratória e Distúrbios do Sono da Casa de Saúde São José. Não há conflito de interesse.

Endereço para correspondência: Alberto de Barros Franco. Rua Macedo Sobrinho, 8/203, CEP 22271-080, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
E-mail: clinica@barrosfranco.com.br.

tempo, potencialmente disseminando células para fora do pulmão.

No entanto, à época do diagnóstico de câncer pulmonar, em média 80 de cada 100 pacientes já apresentam doença em estágio inoperável. Esta realidade gera graves reflexos nas taxas de mortalidade.

Em levantamento entre 2000 e 2006, em hospital universitário no interior do Brasil, dentre 131 pacientes tratados, 34,4% apresentavam metástases no momento do diagnóstico, vários com múltiplos órgãos afetados. A sobrevida global, em cinco anos, foi de 25,0% e, em pacientes não tratados, a sobrevida média foi de 4 meses após o diagnóstico.⁴

Os sintomas iniciais de apresentação do câncer pulmonar são não específicos, o que pode levar a hipóteses diagnósticas atribuíveis a causas benignas; entretanto, o uso de anamneses e investigações em pacientes com determinadas características, como maiores de 40 anos, histórico de tabagismo e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), poderia auxiliar em alterar o diagnóstico tardio.

Nestes pacientes com maior grau de suspeição quanto a tumor pulmonar, uma investigação cuidadosa, incluindo tomografia computadorizada de tórax e broncoscopia, deve ser realizada.⁵

Pacientes com tumor de pulmão costumam apresentar sintomas múltiplos, respiratórios e constitucionais, por vezes compondo síndromes paraneoplásicas. Contudo, a ocorrência destas síndromes não necessariamente impossibilita o tratamento com objetivo curativo.

À época do diagnóstico do câncer pulmonar, poucos pacientes apresentam-se assintomáticos, como descrito na Itália e na Suécia, onde de 1.277 e 364 pacientes, 13% e 7%, eram assintomáticos, respectivamente.^{6,7}

Os sintomas iniciais de apresentação nos pacientes com câncer pulmonar podem ser respiratórios, sendo o sintoma mais comum a tosse, seguida por dispnéia, dor torácica e hemoptise.

Em outra série, nos Estados Unidos, de 678 pacientes com câncer pulmonar, à época do diagnóstico, 34% tinham sintomas sistêmicos inespecíficos, como anorexia, perda ponderal e fadiga, 32% tinham sintomas específicos correlatos ao sítio de metástase, 27% tinham sintomas relacionados ao tumor primário e apenas 6% dos pacientes eram assintomáticos.

O prognóstico do câncer pulmonar é relacionado ao tipo de sintoma apresentado. Houve melhor taxa de sobrevivência em 5 anos nos pacientes assintomáticos, 18%, do que naqueles com sintomas correlatos a tumor primário, 12%. Já entre pacientes com sintomas que indicavam doença metastática, nenhum completou 5 anos pós-diagnóstico com vida.⁸

TUMOR PRIMÁRIO: SINAIS E SINTOMAS

O mais comum sintoma de apresentação, dentre pacientes com câncer pulmonar, é a tosse. Em São Paulo, entre pacientes com carcinoma bronquioloalveolar,

neoplasia bem diferenciada, que surge em brônquio periférico estendendo-se para o espaço aéreo distal, os principais sintomas foram: tosse 80%, expectoração 68,9% e dispnéia 60%.¹ (Quadro 1)

Quadro 1 - Frequência de sinais e sintomas iniciais de câncer de pulmão.

Tosse	8 - 75%	Hipocratismo digital	0 - 20%
Perda ponderal	0 - 68%	Febre	0 - 20%
Dispnéia	3 - 60%	Fraqueza	0 - 10%
Dor torácica	20 - 49%	Obstrução de veia cava superior	0 - 4%
Hemoptise	6 - 35%	Disfagia	0 - 2%
Dor óssea	6 - 25%	Sibilos e estridor	0 - 2%

A obstrução parcial ou total de vias aéreas, por tumor ou compressão por linfonodomegalia, facilita o desenvolvimento de complicações, como a pneumonia pós-obstrutiva, indutora de tosse.

Também são fatores que devem levar à suspeita de alterações nas vias aéreas, as exacerbações seguidas do DPOC, a dispnéia progressiva, o aumento de secreção e a identificação de ruídos adventícios unilaterais.⁹

Sibilos localizados sugerem obstrução do brônquio, enquanto que obstrução de vias aéreas mais calibrosas produzem estridor. Nestes casos, a análise da curva fluxo-volume pode ser útil na identificação de lesão de traquéia ou laringe.³

Em levantamento retrospectivo de pacientes com tumores pulmonares no Paraná, os sintomas mais frequentemente identificados foram: tosse 54%, dor torácica 35%, dispnéia 30%, expectoração purulenta 21%, perda ponderal 16% e hemoptise 13%.¹⁰

Episódios de hemoptise associados ao câncer pulmonar podem ser intensos, mas geralmente são leves e acompanhados de escarro, costumeiramente ocorrendo por dias seguidos.

A hemoptise maciça é pouco frequente, porém, ao ocorrer, tem taxa de mortalidade de 50% e é relacionada a carcinoma broncogênico.³

Tumores também podem apresentar necrose com cavitação, o que pode levar a quadro semelhante ao de abscesso pulmonar.

Deve-se atentar às queixas de dor ou o desconforto na caixa torácica, em especial a dor tipo pleurítica, possíveis indicadores de invasão tumoral, por vezes até à superfície pleural.

No Rio Grande do Sul, em uma série de 61 pacientes que passaram por tratamento cirúrgico de câncer pulmonar não pequenas células, 66% apresentavam hipocratismo digital (HD), à época da cirurgia.

Realizando acompanhamento pós-cirúrgico, foi observada redução do HD em 82% dos pacientes. Dos sete pacientes restantes, onde não ocorreu alteração ou houve aumento do HD, seis pacientes tiveram evolução pós-tratamento desfavorável. Assim, o não recrudescimento deste sinal poderia significar um prognóstico pós-tratamento ruim.¹¹

EXTENSÃO INTRATORÁCICA: SINAIS E SINTOMAS

A propagação intratorácica do câncer pulmonar, seja por extensão tumoral direta, seja por via linfática, pode produzir alterações causadas pelo envolvimento de tecidos nervosos (nervo laríngeo recorrente, frênico, plexo braquial, troncos simpáticos), tecidos da parede torácica, pleura e pericárdio, estruturas vasculares (veia cava superior) e estruturas viscerais (esôfago).

O acometimento do nervo laríngeo recorrente gera rouquidão e está associado à dificuldade de expectoração e aumento do risco de aspiração.

Esta invasão tecidual, encontrada em 2 a 18% dos pacientes com câncer pulmonar, é mais comum quando o tumor está situado à esquerda, dado o percurso do nervo próximo ao arco aórtico.

O nervo frênico, quando alterado, pode levar ao aumento do cansaço em pacientes com reserva pulmonar previamente diminuída, dado à disfunção diafragmática gerada.

A Síndrome de Claude-Bernard-Horner ocorre por conta do acometimento da cadeia simpática, sendo reconhecida pela tríade: miose da pupila com ptose palpebral ipsilateral e falta de transpiração facial.

Esta síndrome pode estar relacionada ao tumor de Pancoast, que ocorre no ápice dos lobos superiores do pulmão, próximo do plexo braquial, também podendo causar dor, alteração de temperatura cutânea, destruição óssea e redução da força muscular. Os carcinomas não pequenas células são as causas mais frequentes de tumor do sulco superior.

A invasão da parede torácica geralmente produz dor persistente, mal localizada, não relacionada à tosse ou respiração.

Em havendo dor de maior intensidade e melhor localizada, deve-se considerar metástase de arco costal ou invasão pleural, que chega a ocorrer em até 15% dos pacientes.

Ao início da invasão pleural, pode ocorrer dor tipo pleurítica, a qual pode recrudescer com o desenvolvimento de derrame pleural. Este, por sua vez, tornando-se volumoso, facilitando a ocorrência de dispnéia.

Nem todos os derrames pleurais de pacientes com câncer de pulmão são decorrentes de metástases pleurais. Deve-se, também, considerar obstrução linfática, o que gera derrame quiloso, pneumonite pós-obstrutiva ou atelectasia e infarto pulmonar.

Derrames pleurais exsudativos sero-sanguinolentos são mais associados a adenocarcinomas.³

De 46 a 75% das síndromes de veia cava superior (SVCS) são decorrentes de tumores pulmonares, dos quais o subtipo mais comumente associado à SVCS é o carcinoma de pequenas células.^{12,13}

O desenvolvimento da SVCS ocorre por invasão direta do mediastino ou por linfonodomegalia paratraqueal.

A apresentação clínica da SVCS engloba turgência da vascularização venosa, podendo ser acompanhada de edema de membro superior, pescoço e torso. Pode,

ainda, ocorrer sensação de aumento do volume da cabeça, cefaléia, vertigem, sonolência, turvamento da visão, tosse e disfagia.^{12,14}

A disfagia também pode ser oriunda da compressão extrínseca de linfonodomegalias subcarinais ou de invasão esofageana de tumores traqueais.

Em ocorrendo dispnéia, tosse, pulso paradoxal, estase jugular e aumento da área cardíaca, deve-se considerar metástase no pericárdio e derrame no pericárdio, que ocorre em até 30% das neoplasias pulmonares, independentemente ao tipo histológico original.³

METÁSTASES EXTRATORÁCICAS: SINAIS E SINTOMAS

No câncer pulmonar, as metástases à distância são encontradas de forma mais frequente no fígado, ossos, glândulas suprarenais, cérebro, linfonodos abdominais, medula espinhal e pele.

Em um hospital universitário do interior do Brasil, os principais sítios de metástases foram, em ordem de frequência: pulmões (23,6%), cérebro (16,0%), ossos (13,7%) e fígado (13,0%).⁴

Nos casos de linfadenopatias palpáveis derivadas de tumores pulmonares, a fossa supraclavicular é o sítio mais comum (15 a 20%), o que facilita o diagnóstico, devido à facilidade de acesso para realização de punção com aspiração por agulha fina (PAAF).

No caso das metástases ósseas, um quarto dos pacientes apresenta quadro algico, principal sintoma desta afecção, podendo haver também elevação dos níveis de fosfatase alcalina ou de cálcio sérico.

A metástase óssea é frequente, em especial no carcinoma de pequenas células, onde os corpos vertebrais costumam estar mais envolvidos, apresentando lesões osteolíticas.³

Já as metástases hepáticas podem levar a quadro de fraqueza e perda ponderal. Estas metástases, quando presentes, indicam pior prognóstico, e traduzem alterações laboratoriais ou icterícia, quando a doença já se encontra avançada.

Em autópsias, metástases supra-renais estão presentes em 25 a 40% dos pacientes com neoplasia pulmonar, mas a insuficiência de supra-renal é raramente observada clinicamente. Menos da metade das massas de adrenal são malignas, o que leva à necessidade de confirmação diagnóstica ao serem identificadas.³

Em média, as metástases intracranianas ocorrem em 10% dos pacientes com câncer pulmonar, e geralmente já estão presentes quando há identificação de metástases na medula espinhal.

A metástase cerebral pode produzir cefaléia, náusea e vômitos, sinais neurológicos focais, confusão mental e mudanças da personalidade.

Dentre os tumores primários que se apresentam com clínica de metástase cerebral, o sítio pulmonar é responsável por 70% das ocorrências,¹⁵ sendo o tipo histológico de carcinoma de pequenas células o mais comum.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS

Por vezes antecedendo o diagnóstico de câncer, as síndromes paraneoplásicas não guardam relação direta com o tamanho do tumor primário.

Podendo ser decorrentes da produção de substâncias ativas a partir do tumor, como citocinas, as síndromes paraneoplásicas podem também representar sinal de recorrência do câncer tratado.

Podem ser de natureza osteoarticular (hipocratismos digital, osteoartropatia hipertrófica), endócrino-metabólica (síndrome de Cushing, secreção inapropriada de hormônio antidiurético, hipercalemia), hematológica (trombocitose, eosinofilia, púrpura), cardiovascular (tromboflebite migratória, endocardite não bacteriana), cutânea (*Acanthosis nigricans*, hipertricose lanuginosa, herpes zoster, dermatomiosite, esclerodermia), muscular (miopatias) ou neurológica (síndrome miastênica, encefalopatia límbica, polineuropatia, degeneração cerebelar, retinopatia e neuropatia autonômica).

Mais frequentemente associados ao carcinoma de células escamosas e ao adenocarcinoma, o baquetemanto digital e a osteoartropatia hipertrófica também podem ocorrer, em casos de carcinoma de pequenas células.

A síndrome de Cushing, oriunda da produção ectópica de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), pode ocorrer a partir do câncer tipo pequenas células.¹⁶ Ocorrendo em mais de 50% dos pacientes com tumor pulmonar, esta é a mais comum produção hormonal ectópica entre esta classe de pacientes.¹⁷

Entretanto, manifestações clínicas da síndrome de Cushing, tais como fácies 'cushingóide', edema, fraqueza, desorientação, psicose, hiperglicemia e alcalose hipocalêmica, são infrequentes nos pacientes com tumor pulmonar.

Entre os pacientes com câncer pulmonar, 30 a 70% apresentam níveis elevados de hormônio antidiurético.¹⁶ A apresentação de confusão mental,

crises convulsivas, rebaixamento do nível de consciência e coma, em pacientes com tumor pulmonar, pode ser consequência da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH), a qual leva a baixo nível sérico de sódio e osmolaridade urinária elevada, com presença de sódio urinário alto. A SIADH tem ocorrência mais comum no câncer pulmonar tipo pequenas células.^{18,19}

Mais frequentemente associada ao carcinoma de células escamosas, a hipercalemia pode se apresentar com náusea, vômitos, constipação, poliúria, sede, desidratação e desorientação.

A incidência da hipercalemia, nos pacientes com câncer pulmonar, varia de 2 a 6%, ao diagnóstico, e de 8 a 12%, ao longo do curso da doença.

Embora as metástases ósseas possam ser encontradas em pacientes com câncer pulmonar, a hipercalemia é possivelmente explicada por níveis elevados de proteínas semelhantes ao paratormônio (PTH).¹⁶

A *Acanthosis nigricans* é uma alteração cutânea ou mucosa, caracterizada por hiperqueratose focal ou difusa, com hiperpigmentação. Estas alterações de etiologia indefinida parecem estar ligadas a fatores de crescimento, e podem recrudescer à quimioterapia.²⁰

A síndrome miastênica é caracterizada por fraqueza muscular, predominantemente das cinturas, com dores e parestesias dos membros inferiores, respeitando os músculos extra-oculares. Embora a participação de músculos extraoculares seja rara, a ptose é frequentemente observada.²¹ É provocada por alteração na liberação de acetilcolina, possivelmente por causa imunológica.

As síndromes paraneoplásicas neurológicas são pouco comuns, afetando até 5% dos pacientes com câncer pulmonar, aparentam se desenvolver a partir de mecanismos autoimunes e estão, quase exclusivamente, associadas a tumores de pequenas células.³

REFERÊNCIAS:

- Jamnik S, Santoro IL, Borges EL, Silva WV, Uehara C. Características Clínicas, Diagnósticas e Laboratoriais de Portadores de Carcinoma Bronquioloalveolar. *Rev Bras Cancerologia* 2008;54(1):11-6.
- Corner J, Hopkinson J, Fitzsimmons D, Barclay S, Muers M. Is late diagnosis of lung cancer inevitable? Interview study of patients' recollections of symptoms before diagnosis. *Thorax* 2005;60:314-9.
- Uehara C, Jamnik S, Santoro IL. Lung Cancer. *Medicina Ribeirão Preto* 1998;31: 266-76.
- Novaes FT, Cataneo DC, Ruiz-Junior RL, Defaveri J, Michelin OC, Cataneo AJM. Câncer de pulmão: histologia, estágio, tratamento e sobrevida. *J Bras Pneumol* 2008;34(8):595-600.
- Colice GL. Detecting lung cancer as a cause of hemoptysis in patients with a normal chest radiograph. *Chest* 1997;111:877-84.
- Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. *Eur Respir J* 2004;24:898-904.
- Koyi H, Hillerdal G, Branden E. A prospective study of a total material of lung cancer from a county in Sweden 1997-1999: gender, symptoms, type, stage, and smoking habits. *Lung Cancer* 2002;36:9-14.
- Carbone PP, Frost JK, Feinstein AR, Higgins GA, Selawry OS. Lung cancer: perspectives and prospects. *Ann Intern Med* 1970;73:1003-24.
- Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes. *Chest* 2007;132:149S-160S.
- Barros JA, Valladares G, Faria AR, Fugita EM, Ruiz AP, Viana AGD, et al. Diagnóstico precoce do câncer de pulmão: o grande desafio. Variáveis epidemiológicas e clínicas, estadiamento e tratamento. *J Bras Pneumol* 2006;32(3):221-7.
- Moreira JS, Hass M, Moreira ALS, Fleck JF, Camargo JJP. Regressão do hipocratismos digital em pacientes com câncer de pulmão tratados cirurgicamente. *J Bras Pneumol* 2008;34(7):481-9.

12. Yellin A, Rosen A, Reichert N, Lieberman Y. Superior vena cava syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1114-8.
13. Van Houtte P, De Jager R, Lustman-Marechal J, Kenis Y. Prognostic value of the superior vena cava syndrome as the presenting sign of small cell anaplastic carcinoma of the lung. *Eur J Cancer* 1980;16(11):1447-50.
14. Ahmann FR. A reassessment of the clinical implications of the superior vena caval syndrome. *J Clin Oncol* 1984;2:961-9.
15. Merchut MP. Brain metastases from undiagnosed systemic neoplasms. *Arch Intern Med* 1989;149:1076-80.
16. Mazzone PJ, Arroliga AC. Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:313-20.
17. Mendelsohn G, Baylin SB. Ectopic hormone production: biological and clinical implications. *Prog Clin Biol Res* 1984;142:291-316.
18. Vorherr H. Para-endocrine tumor activity with emphasis on ectopic ADH secretion. *Oncology* 1974;29:382-416.
19. Padfield PL, Morton JJ, Brown JJ, Lever AF, Robertson JIS, Wood M, et al. Plasma arginine vasopressin in the syndrome of antidiuretic hormone excess associated with bronchogenic carcinoma. *Am J Med* 1976;61(6):825-31.
20. Krawczyk M, Mykała-Cieśla J, Kołodziej-Jaskuła A. Acanthosis nigricans as a paraneoplastic syndrome. *Pol Arch Med Wewn* 2009;119(3):180-3.
21. Mareska M, Gutmann L. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Semin Neurol* 2004;24:149-53.

Artigo original

Avaliação pré-operatória do câncer de pulmão.

Preoperative evaluation of lung cancer.

Fernando Hauaji Chacur¹, Ricardo Marques Dias².**RESUMO**

Predizer a reserva cardio-respiratória, bem como as complicações do per e pós-operatório, são metas desejáveis para os testes de função cardiopulmonar. Apesar dos anos de experiência internacional, não há parâmetros isolados ou valores fixos recomendados. Atualmente, existem bons fluxogramas com o uso sequencial da espirometria, da difusão de CO (DLCO) e da ergoespirometria para a avaliação de risco pré-operatório.

Descritores: testes de função pulmonar, avaliação pré-operatória, câncer de pulmão.

ABSTRACT

Predict the cardio-respiratory reserve, as well as complications in per and postoperatively, are desirable targets for pulmonary function tests. Despite the years of international experience, there is no single or fixed values parameters recommended. At present, there are good flowcharts with the sequential use of spirometry, diffusion of CO (DLCO) and ergoespirometry for the evaluation of preoperative risk.

Keywords: pulmonary function test, preoperative evaluation, lung cancer.

INTRODUÇÃO

O objetivo desta revisão é o de apresentar as principais evidências clínicas, publicadas nos últimos anos, sobre a avaliação funcional respiratória no risco cirúrgico per operatório e na disfunção respiratória após a cirurgia. Será dada ênfase ao teste de difusão do monóxido de carbono (DLCO) e à ergoespirometria.

Nos pacientes com doença inicial, a cirurgia com intenção de cura deve ser o foco principal. Todo esforço deve ser feito para que esses pacientes sejam operados. Porém, algumas vezes, em pacientes com um risco cirúrgico muito acentuado, a radioterapia e quimioterapia podem ser propostas.

A avaliação do risco cirúrgico dos pacientes com câncer de pulmão deve ser sempre multidisciplinar, devendo ser considerada a opinião do pneumologista, do cardiologista, do cirurgião torácico, do oncologista e do radioterapeuta.

A *American College of Chest Physicians*, em uma recente orientação baseada em evidências,¹ destaca a importância dos testes respiratórios e ergométricos para prever a função pulmonar residual e a ocorrência de complicações pós-operatórias imediatas.

FATORES GERAIS

Mais de 40% dos pacientes com câncer de pulmão têm idade superior a 70 anos.² A idade, por si só, é uma variável independente de aumento da mortalidade, porém não deve ser uma contra indicação a cirurgia, principalmente se ela tiver uma intenção curativa.

O risco cardiovascular deve sempre ser realizado, principalmente porque a aterosclerose e o câncer de pulmão compartilham o mesmo fator etiológico, o tabagismo. As diretrizes publicadas pela *American College of Cardiology* e a *American Heart Association*,³ em 2007, ainda parecem estar atualizadas, e considerações de risco cardiovascular pomenorizadas não fazem parte do objetivo dessa revisão. Porém, entendemos que fazem parte da avaliação pré-operatória do paciente oncológico torácico. Quanto mais acentuada for a disfunção respiratória, maior é a probabilidade de complicações cardiovasculares per operatórias. A complicação cardiovascular mais comum parece ser a fibrilação atrial, e esta pode ser reduzida com o uso prévio de beta-bloqueadores e bloqueadores do canal de cálcio. É necessário saber, antes da cirurgia, se o indivíduo tem doença coronária ativa

1. Médico Responsável pelo Serviço de Provas de Função Respiratória do Pró-Cardíaco.

2. Professor Titular da Disciplina Cardiopulmonar da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

que produza isquemia miocárdica significativa. Caso ela exista, a doença isquêmica deve ser estabilizada antes da cirurgia torácica oncológica.

Outro fator a ser avaliado é o passado oncológico do paciente e as estratégias de terapia neo-adjuvantes. Quimioterapia, radioterapia e cirurgia torácica prévia, mesmo quando bem indicadas e fazendo parte de uma estratégia de tratamento oncológico, são fatores que aumentam morbidade, a mortalidade intra-hospitalar e a mortalidade com 30 dias.⁴ A DLCO e a hemoglobina estão reduzidas nestes pacientes que fizeram terapia de indução de remissão, mesmo que às vezes estas cursem com aumento do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁). As complicações que mais sofrem influência das terapias de indução e do tempo cirúrgico são: hemorragia per operatória, pneumonia, SARA, empiema, atelectasia, arritmias cardíacas.^{5,6} O aumento dessas complicações parece estar relacionado à redução da DLCO, podendo essa variável ser de valor para prever aumento de complicações neste tipo de paciente.^{7,8}

Ao longo dos anos, a mortalidade cirúrgica dos pacientes oncológicos vem diminuindo. Em parte, isto ocorre pela maior experiência das equipes cirúrgicas e do maior número de cirurgias de ressecção pulmonar oncológica.⁹ Farjah *et al.*¹⁰ consideram que ressecções oncológicas pulmonares feitas por cirurgia torácica permitem maior sobrevida que as feitas por cirurgia geral. Dentre outros aspectos, isto se dá, provavelmente, pelo fato do cirurgião torácico mais comumente estadiar o paciente no pré e per operatório, inclusive com uso de tecnologias mais modernas, como a tomografia por emissão de pósitrons (*positron emission tomography* - PET).

AVALIAÇÃO FISIOPATOLÓGICA DO RISCO CIRÚRGICO PER OPERATÓRIO

Durante muito tempo, foi aceito que só a avaliação espirométrica poderia prever o risco cirúrgico per operatório e pós-operatório de pacientes candidatos a pneumectomia ou lobectomia pulmonar.⁶ Hoje, entendemos que o VEF₁, apesar de ter ainda muito valor, não deve ser a única variável. Em verdade, o VEF₁ se mostrou importante como um exame de varredura, para identificar os pacientes mais graves, ou seja, aqueles com VEF₁ < 80% do predito para sua antropometria. Vale lembrar que o VEF₁ a ser considerado é o pós broncodilatador, onde o paciente se apresenta com sua melhor condição. Não havendo doença intersticial ou dispnéia, o fluxograma ACCP, de 2007,¹ sugere que candidatos à lobectomia com VEF₁ maior que 1,5 L, ou à pneumectomia com VEF₁ maior que 2,0 L, têm seu risco cirúrgico aceito como o esperado para este porte de cirurgia. Porém, mais recentemente, Ferguson e Vigneswaran propõem que a DLCO deva ser mensurada de rotina em candidatos à

ressecção pulmonar oncológica, mesmo em pacientes com espirometria normal.⁷ Concluem que a DLCO prevista para o pós-operatório é o melhor preditor de mortalidade na avaliação pré-operatória, tanto para o grupo com DPOC quanto para aqueles com espirometria normal. Esta opinião, de fazer a DLCO de rotina em todos os candidatos a ressecção pulmonar, também é compartilhada por Brunelli e Salati, em recente revisão.⁸ Concordamos com esta rotina, pois frequentemente observamos que a DLCO é o exame que melhor avalia a intensidade da disfunção respiratória. Além disso, a realização da DLCO é de fácil execução, sendo altamente repetitiva e reprodutiva em laboratórios com equipamentos e controle de qualidade adequado.¹¹

A avaliação do VEF₁ previsto para o pós-operatório também não parece ser boa para prever complicações em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) grave.⁷ Isso porque a ressecção pulmonar muitas vezes não reduz o VEF₁ como esperado, pois, nesses pacientes, a ressecção de segmentos pulmonares pode funcionar posicionando mais fisiologicamente o diafragma, diminuindo a hiperinsuflação pulmonar e aumentando a retração elástica. Em verdade, alguns pacientes podem apresentar até uma pequena elevação no VEF₁ no pós-operatório. Apesar de haver uma elevação no VEF₁ e dos fluxos pulmonares, não podemos entender esse fato como uma melhora funcional pulmonar. O mais comum é que haja um aumento da disfunção respiratória por perda da interface alvéolo-capilar, espelhada por uma redução da DLCO. Por esse motivo, nos paciente com DPOC, a DLCO prevista para o pós-operatório parece ser de mais valor que o VEF₁.^{7,8,12}

AVALIAÇÃO DO PREVISTO PARA O PÓS-OPERATÓRIO

Tanto o VEF₁ como a DLCO são avaliados segundo o previsto para o pós-operatório (PPO). Essa variável é calculada pela estimativa do montante de tecido pulmonar funcionante que será perdido com a ressecção.

Para esse cálculo, existem vários métodos empíricos. O primeiro é baseado na contagem do número de segmentos a serem removidos. Para isso, considera-se que o parênquima pulmonar é homogêneo e que a perda anatômica dos segmentos pulmonares se correlaciona com a perda funcional.

Para esse cálculo podemos usar a seguinte fórmula:

$$\text{PPO VEF}_1 \text{ pós lobectomia} = \text{VEF}_1 \text{ pré-operatório} \times (1 - y/z)$$

Onde y é o número de segmentos funcionantes a serem removidos e z o número total de segmentos.

Outra fórmula que pode ser usada,⁶ de forma mais corriqueira, também parte da consideração que o pulmão é homogêneo, que cada segmento é igual ao outro, em tamanho e função, e que os pulmões se dividem em 19 segmentos, conforme a Tabela 1:

Tabela 1 - Segmentos pulmonares

	Localização	Nº de segmentos
Pulmão direito	Lobo Superior	3
	Lobo Médio	2
	Lobo Inferior	5
Pulmão esquerdo	Lobo Superior	2
	Língua	2
	Lobo Inferior	5
Total		19

Dessa forma, cada perda de um segmento corresponde à perda de 5,26% (100%/19) na DLCO ou VEF₁. Ou seja, caso um paciente vá fazer uma lobectomia superior direita, ele vai perder 3 x 5,26% da função pulmonar. Ou seja, 15,78% do VEF₁ ou da DLCO. Naturalmente, a estimativa é imprecisa, já que não há correlação perfeita entre a perda e a queda dos parâmetros.

Quando a avaliação tomográfica ou telerradiográfica sugere que os segmentos pulmonares não têm parênquima homogêneo, é necessária outra forma de medir a perda funcional, mais precisa. Esse tipo de desafio é mais comum em pacientes com DPOC, que podem ter bolhas ou áreas de enfisema, mais concentradas em determinadas regiões do que em outras. Nesses casos, vale a pena considerar a avaliação cintilográfica. Na cintilografia, o radiotraçador se distribui conforme a circulação pulmonar, mostrando onde estão concentradas as unidades funcionais respiratórias. Segmentos que têm muitas bolhas têm poucas unidades funcionais. Ou seja, considerando o mesmo volume pulmonar de ressecção, o segmento com bolhas e enfisema leva a uma perda menor da função respiratória que do que o seguimento sem bolhas.

Com a cintilografia, o médico pode dizer, com mais precisão, através de avaliação computacional da captação do radiotraçador, quanto será a perda de determinados segmentos.

Para calcular o predito pós-operatório por cintilografia, usamos a seguinte fórmula¹:

$PPO\ VEF_1\ pós\ lobectomia = VEF_1\ pré-operatório \times (\text{percentual do total da perfusão da área que permanecerá}).$

A *American College of Chest Physicians* considera quarenta por cento (40%) do previsto para o pós-operatório do VEF₁ e da DLCO como risco aumentado para a cirurgia.¹ Esse valor também é aceito pela *British Thoracic Society*.¹³

Quando esse valor é obtido em uma avaliação, não é indicativo que a cirurgia não deva ser feita, principalmente quando se tem a intenção de cirurgia curativa. Fica claro, nesse caso, que outro teste deve ser usado para avaliação, provavelmente a ergoespirometria, para determinação do consumo máximo de oxigênio (VO₂max).¹

Deve-se ter especial atenção com o uso de valores fixos como referência para o pós-operatório, já que os previstos não podem ser extrapolados da faixa de

determinação e, geralmente, avaliam com menor precisão os extremos de idade e altura.

TESTE DE EXERCÍCIO CARDIORESPIRATÓRIO – ERGOESPIROMETRIA

O teste de exercício cardiorespiratório padrão, a ergoespirometria, é um teste com esforço progressivo, incremental ou em rampa, feito em bicicleta ou esteira, com a medida simultânea do fluxo ventilatório, do consumo de oxigênio (VO₂), da eliminação do gás carbônico (VCO₂), do eletrocardiograma e da pressão arterial. O VO₂max é a variável mais importante do teste de exercício e reflete, em última análise, a capacidade do indivíduo em retirar o oxigênio do ar, fazer o transporte hemático e utilizar o oxigênio nos tecidos periféricos, definindo também a capacidade aeróbica da pessoa. A ergoespirometria não só tem a capacidade de mostrar uma alteração no VO₂max, como geralmente também dizer a qual sistema esta deficiência está relacionada, se ao sistema respiratório, ao cardiovascular ou se a uma limitação músculo-esquelética. Usualmente, o VO₂max é expresso em mL/kg/min. Apesar da ergoespirometria ser um exame valioso, pode ter sua realização prejudicada em pacientes mais idosos ou com doença osteo-articular, limitando seu uso na avaliação pré-operatória. O uso de bicicleta ergométrica tem a vantagem da determinação da carga, da medição mais fácil das variáveis de pressão e de sofrer menor influência do peso do paciente. Contudo, o mais relevante é a boa adaptação do indivíduo ao aparelho.

A maioria dos autores entende que quando o paciente tem um VO₂max pré-operatório maior que 15 mL/kg/min tem um risco aceitável para ressecção, e que quando o valor é menor que 10 mL/kg/min a cirurgia é de risco aumentado,^{1,10} dependendo também da extensão da ressecção. A Lobectomia e a pneumectomia têm impactos diferentes nas variáveis fisiopatológicas que vão influenciar o risco cirúrgico e a qualidade de vida pós-operatória.

A Tabela 2 resume os parâmetros mais utilizados e seus limites.¹⁴ As Figuras 1 e 2 apresentam os fluxogramas propostos pela ACCP, em 2007,¹ e por Weinberger *et al.*,¹⁴ que são particularmente úteis para os que podem dispor seqüencialmente de espirografia, DLCO e ergoespirometria. A Figura 3 apresenta o fluxograma proposto por Brunelli e Salati,⁸ valorizando a avaliação cardíaca prévia.

Tabela 2 - Parâmetros e valores limiares para risco na avaliação pré-operatória para pneumectomia.

Teste	Valor de Risco Aceitável
VEF ₁ pré-operatório	> 2 L ou ≥ 80 % do predito
DLCO pré-operatório	≥ 80 % do predito
PPO do VEF ₁	≥ 40 % do predito
PPO da DLCO	≥ 40 % do predito
VO ₂ máxima durante o exercício	≥ 15 mL/kg/minuto

Modificado de Weinberger S, King Jr TE, Hollingsworth H, 2009.¹⁵

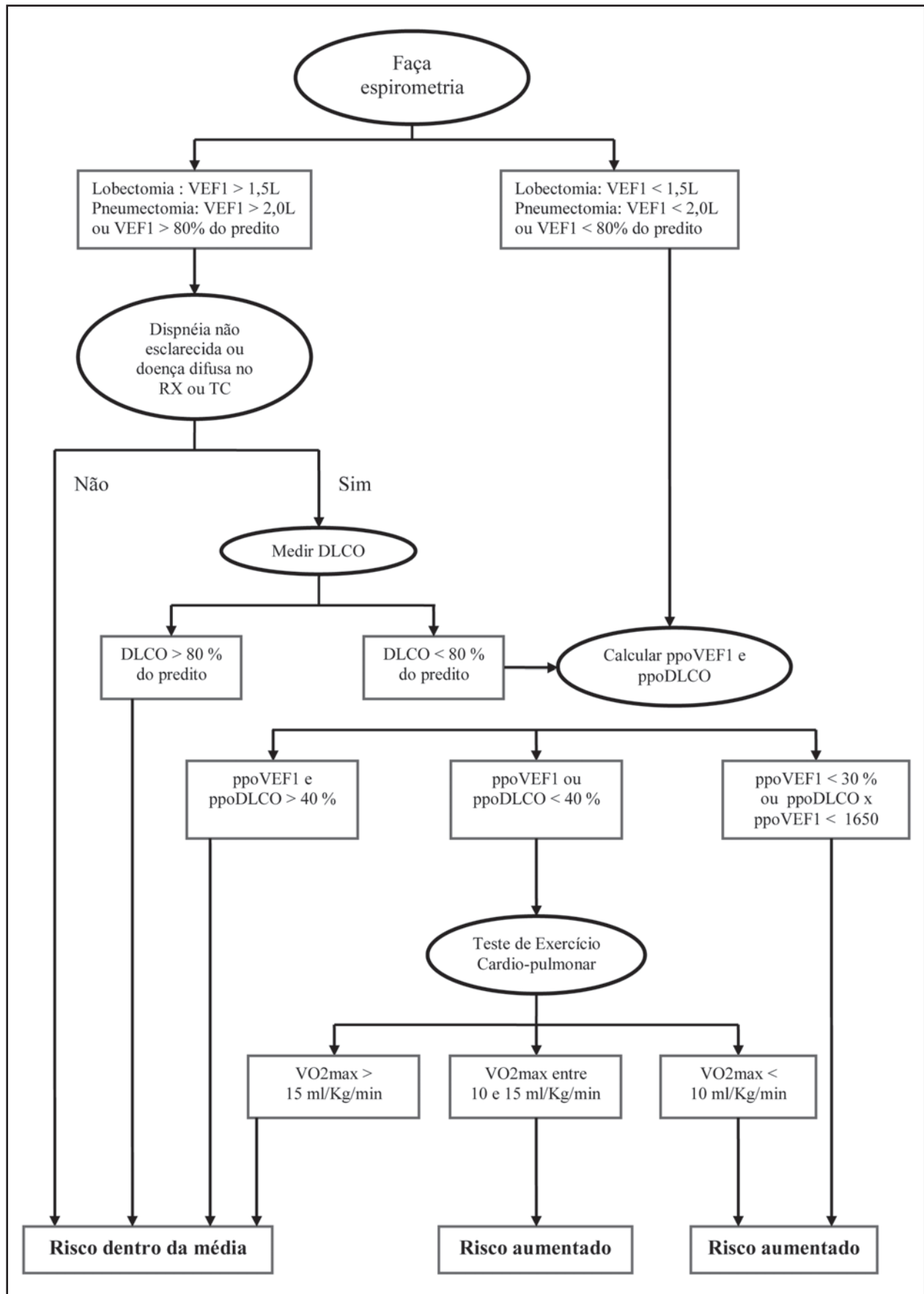


Figura 1 – Fluxograma modificado da ACCP 2007.¹

RX = Radiografia de tórax; TC = tomografia computadorizada; PPO = predito no pós-operatório.

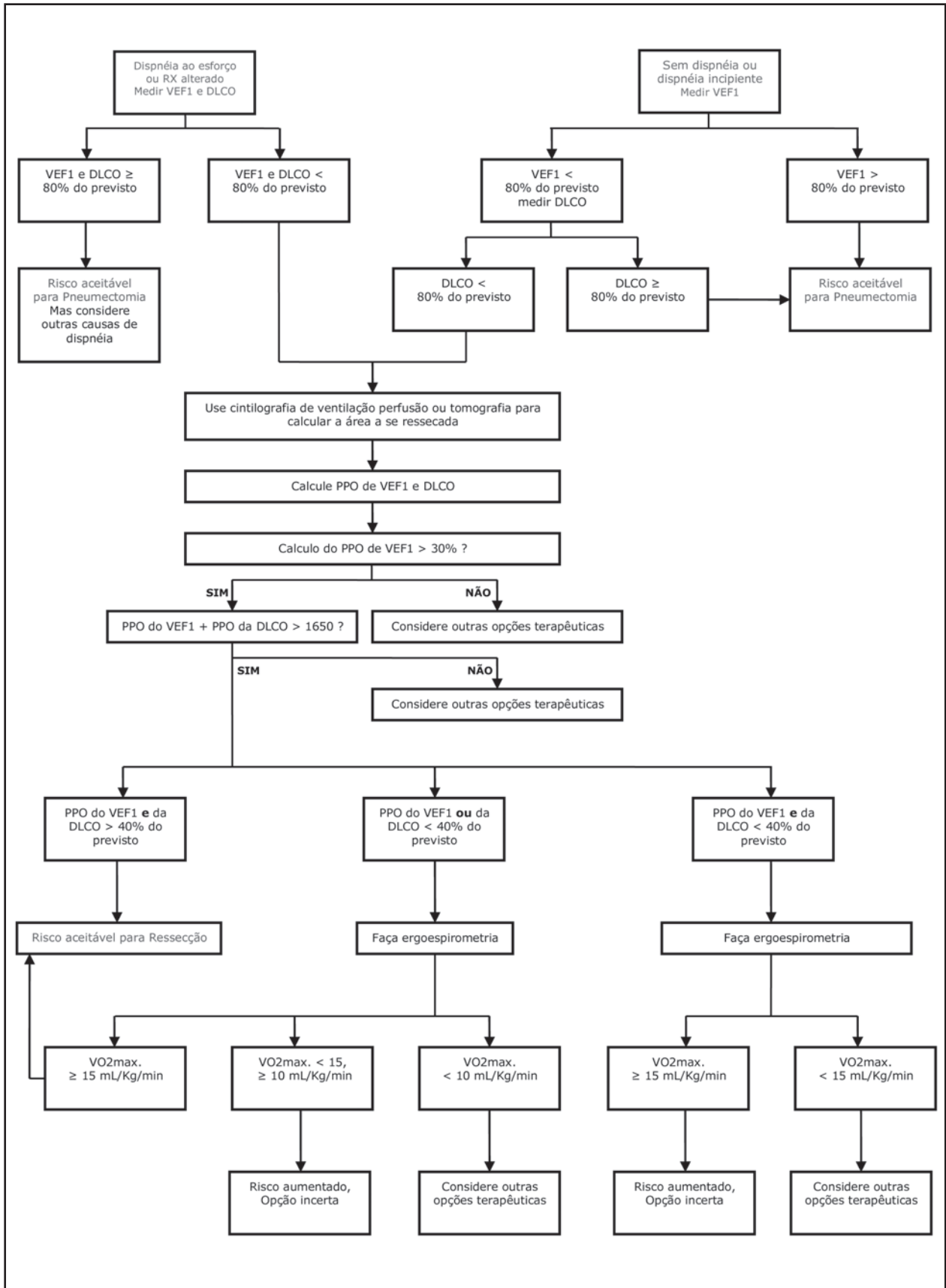


Figura 2 – Fluxograma modificado de Weinberger S, King Jr TE, Hollingsworth H.¹⁵

RX = Raio X, VEF1 = Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo, PPO = previsto para o pós operatório, DLCO = Difusão Pulmonar de Monóxido de Carbono, VO2max. = Consumo de Oxigênio Máximo

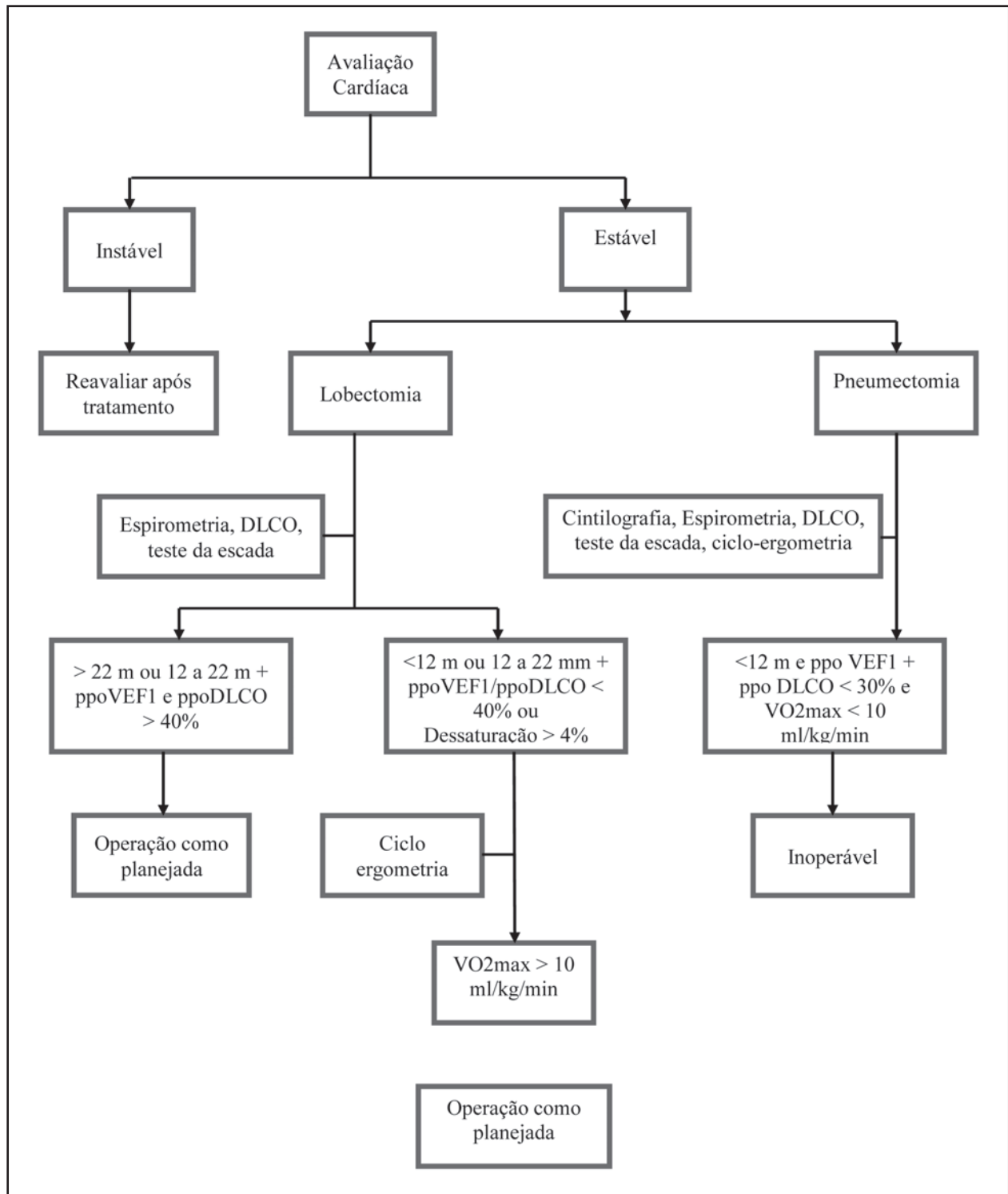


Figura 3 – Fluxograma modificado de Brunelli e Salati.⁸

PO₂ ARTERIAL

A PO₂ arterial de repouso não é um importante preditor de mortalidade ou de complicações no pós-operatório das ressecções pulmonares.¹ Na verdade, quando a região a ser ressecada causa uma alteração da relação ventilação-perfusão, o resultado da cirurgia pode ser até de aumento da PO₂ arterial. Assim, além de não ser bom preditor de morbi-mortalidade, a hi-

poxemia, por si, não contra-indica a cirurgia, mas sim alerta para a necessidade de outros exames, para melhor avaliação.

PCO₂ ARTERIAL

A PCO₂ maior que 45 mmHg tem sido tradicionalmente considerada como um importante fator de risco para ressecção pulmonar.⁵ No entanto, em 1994, Kear-

ney *et al.*⁶ demonstraram não haver diferença entre as complicações pós-operatórias de pacientes com PCO₂ inferior ou superior a 45 mmHg, no pré-operatório. Assim, a hipercapnia, por si, não é uma contra-indicação, mas exige uma melhor avaliação e compreensão dos seus determinantes. Em muitos doentes com hipercapnia, a cirurgia não é realizada, não pela elevação da PCO₂, e sim devido a um VEF₁ ou DLCO predito pós-operatório baixo, ou a uma ergoespirometria de exercício com mau desempenho.

TESTES DE EXERCÍCIOS

O teste da subida na escada, além de ser um teste seguro e barato, mostrou boa correlação com as complicações do per e pós-operatório.¹² Os pacientes que são capazes de subir três lances de escada provavelmente podem ser candidatos a lobectomia. Para ser candidato a pneumectomia, é esperado que o paciente seja capaz de subir cinco lances de escada.¹ No geral, os pacientes que têm capacidade de subir cinco andares tem o VEF₁ maior que 2 litros e o VO₂max é maior

que 20 mL/kg/min.¹⁵ Apesar de fácil realização, o teste da subida na escada ainda não tem uma padronização clara. A velocidade de subida, a altura dos andares e o tamanho dos degraus são algumas variáveis distintas entre os autores.^{1,8}

O “shuttle test” e o teste da caminhada de 6 minutos podem ajudar na identificação dos pacientes que dessaturam durante o exercício. Em nosso laboratório, optamos por fazer essas avaliações com oxímetro de pulso, conectado à central via radiofrequência. É dito que uma queda na saturação maior que 4% durante o exercício pode predizer um maior índice de complicações cirúrgicas.¹³ Porém, em trabalho recente, Thida Win não conseguiu correlacionar a distância percorrida no “shuttle test” com a incidência de complicações no pós-operatório.¹⁶

Apesar da relevância dos testes de exercício na avaliação pré-operatória dos pacientes com câncer de pulmão, consideramos que é melhor definir a estratégia de pacientes limítrofes com a ergoespirometria, ao contrário do recomendado pela BTS.¹³

REFERÊNCIAS

- Colice G, Shirin S, Griffin, JP, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007;132:161S-77S.
- Brown JS, Eraut D, Trask C, et al. Age and the treatment of lung cancer. *Thorax* 1996; 51(6):564-8.
- ACC/AHA – 2007. Guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: Executive summary. *Circulation* 2007;116(17):1971-96.
- Matsubara Y, Takeda S, Mashimo T. Risk stratification for lung cancer surgery: Impact of induction therapy and extended resection. *Chest* 2005;128(5):3519-25.
- Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation. *N Engl J Med* 1999;341:613-4.
- Kearney DJ, Lee TH, Reilly JJ et al. Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection. *Chest* 1994,105:753-9.
- Ferguson MK, Vigneswaran WT. Diffusing capacity predicts morbidity after lung resection in patients without obstructive lung disease. *Ann Thorac Surg* 2008;85(4):1158-65.
- Brunelli A, Salati M. Preoperative evaluation of lung cancer: predicting the impact of surgery on physiology and quality of life. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2008,14(4):275-81.
- Ho V, Heslin MJ, Yun H, Howard Lee. Trends in hospital and surgeon volume and operative mortality for cancer surgery. *Annals of Surgical Oncology* 2006;13(6):851-8.
- Farjah F, Flum DR, Varghese Jr TK, et al. - Surgeon specialty and long-term survival after pulmonary resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2009;87(4):995-1006.
- Jensen R, Leyk M, Crapo R, Muchmore D, Berclaz PY. Quality control of DL,CO instruments in global clinical trials. *Eur Respir J* 2009; 33: 828-34.
- Brunelli A, Soggi L, Refai M, et al. Quality of Life Before and After Major Lung Resection for Lung Cancer: A Prospective Follow-Up Analysis. *Ann Thorac Surg* 2007;84:410-6.
- BTS guidelines: Guideline on the selection of patients with lung cancer for surgery . *Thorax* 2001;56:89-108.
- Weinberger SE, King Jr TE, Hollingsworth H. Preoperative evaluation for lung resection. Version 17.1, 2009. http://www.uptodate.com/online/content/author.do?topicKey=pulm_dx/5900.
- Bolton JW, Weiman DS, Haynes JL, et al.- Stair Climbing as an Indicator of Pulmonary Function. *CHEST* 1987;92(5):783-8.
- Wina T, Jacksonb A, Ashley M. Grovesc AM, et al. Relationship of shuttle walk test and lung cancer surgical outcome. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2004;26 1216–9.

Artigo original

Estadiamento invasivo do mediastino no câncer de pulmão.

Invasive mediastinal staging of lung câncer.

Luiz Felipe Júdice¹, Omar Abou Mourad², Filipe Andrade³.

RESUMO

O tratamento do câncer de pulmão não pequenas células depende do estadiamento preciso da doença. Após a exclusão de metástases à distância, a avaliação dos linfonodos mediastinais é essencial, para a distinção entre os pacientes que se beneficiarão do tratamento cirúrgico, de terapia neoadjuvante ou do tratamento clínico oncológico. O estadiamento do mediastino deve ser realizado de forma objetiva, de acordo com a história clínica e os resultados de exames não invasivos. Em pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão e extensa infiltração mediastinal, a doença deve ser considerada como avançada, prescindindo de testes invasivos no mediastino. Em pacientes com aumento linfonodal mediastinal à tomografia computadorizada, ou captação anormal à tomografia por emissão de pósitrons, há necessidade de confirmação histopatológica. Nesses casos, vários métodos são disponíveis, sendo a mediastinoscopia o padrão ouro. Nos pacientes com neoplasia estágio II ou tumor central, testes invasivos para o mediastino são mandatórios. Mediastinoscopia geralmente é preferível, devido às altas taxas de resultado falso negativo utilizando-se técnicas de punção em linfonodos de tamanho normal. Tumores periféricos estágio I, e com linfonodos de tamanho normal à tomografia computadorizada, não necessitam avaliação adicional mediastinal, a não ser que haja captação anormal nessa topografia, pela tomografia por emissão de pósitrons. Os tumores do lobo superior esquerdo têm a particularidade de possuírem drenagem linfática preferencial para linfonodos da janela aorto-pulmonar, que devem ser avaliados, segundo as indicações de estadiamento do paciente. Tumores do sulco superior necessitam, sempre, de estudo invasivo mediastinal pré-operatório.

Descritores: Estadiamento de neoplasias, neoplasias pulmonares, mediastinoscopia.

ABSTRACT

The treatment of non-small-cell lung cancer is determined by accurate definition of the stage. If there are no distant metastases, the status of mediastinal lymph nodes is critical to distinct between patients who will benefit from surgical therapy, neoadjuvant therapy or clinical treatment. The mediastinal staging must be objective, depending on the medical examination and the results of non invasive tests. In patients with extensive mediastinal infiltration the disease is considered advanced and invasive staging is not needed. In patients with mediastinal lymph node enlargement seen at computed tomography or positron emission tomography scanning, a sample tissue of the nodes is necessary. In these cases there are several methods to invasive staging the mediastinum, but mediastinoscopy is the gold standard. In patients with stage II or a central tumor, invasive staging of the mediastinal nodes is necessary. Mediastinoscopy is generally preferable because of the higher false negative rates of needle techniques in the setting of normal-sized lymph nodes. Patients with a peripheral clinical stage I non-small-cell lung cancer do not usually need invasive confirmation of mediastinal nodes unless there is an abnormal standard uptake value in the nodes, found on positron emission tomography scanning. The staging of patients with left upper lobe tumors should include an assessment of the aortopulmonary window lymph nodes. Pancoast tumors always need an invasive mediastinal staging if they are considered for surgical resection.

Keywords: Neoplasm Staging, lung neoplasm, mediastinoscopy.

1. Professor Titular de Cirurgia Torácica do Departamento de Cirurgia, da Universidade Federal Fluminense (UFF).

2. Professor Assistente de Cirurgia Torácica do Departamento de Cirurgia, da Universidade Federal Fluminense (UFF).

3. Médico Residente em Cirurgia Torácica do Hospital Universitário Antonio Pedro (HUAP), da Universidade Federal Fluminense (UFF).

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia, da Universidade Federal Fluminense (UFF). Não há conflito de interesse.

INTRODUÇÃO

O objetivo principal do estadiamento invasivo do mediastino (EIM) é possibilitar a distinção entre os pacientes candidatos à ressecção cirúrgica (com intenção curativa), selecionados pelos métodos não invasivos, em: a) aqueles que se beneficiarão do tratamento cirúrgico imediato; b) aqueles que se beneficiarão de terapia neoadjuvante; c) aqueles que não se beneficiarão do tratamento cirúrgico (por limitação do estadiamento não invasivo) e que devem ser encaminhados para tratamento oncológico clínico.¹⁻⁴ Esse estadiamento refere-se ao carcinoma broncogênico não pequenas células (NSCLC). Para o câncer de pulmão pequenas células (SCLC), é empregado um estadiamento mais simplificado, que classifica a doença em limitada ou extensa.

O estadiamento do NSCLC é baseado no sistema TNM (*Tumor, Nodes, Metastasis*). Do ponto de vista prático, o envolvimento mediastinal da doença, refletido pelo N, é o principal determinante da elegibilidade cirúrgica do paciente.^{1,2,5,6}

O estadiamento também é usado como preditor de sobrevida. Pacientes com estágio clínico I e II, submetidos a tratamento com intenção curativa, possuem sobrevida em 5 anos de 50-60% e 30-40%, respectivamente. Esse baixo percentual deve-se à presença, à época do diagnóstico, de micrometástases não passíveis de identificação pelos exames atualmente disponíveis na medicina. Isso explica por que 60% das recorrências ocorrem à distância. Pacientes em estágio IIIA e IIIB têm sobrevida em 5 anos de, respectivamente, 17% e 5%. Para o estágio IV, virtualmente não há sobrevida em 5 anos.^{1,2}

O EIM depende essencialmente do estadiamento não invasivo, que deve precedê-lo. O estadiamento não invasivo inclui história e exame clínico, radiografia simples de tórax, tomografia computadorizada (CT) de tórax com contraste venoso, em todos os casos, além de exames de sangue e testes de função pulmonar. Ressonância nuclear magnética (RNM) e tomografia por emissão de pósitrons acoplada à tomografia computadorizada (PET-CT) devem ser solicitados, segundo indicações em cada caso, embora PET-CT atualmente seja indicado em todos os pacientes potencialmente elegíveis para tratamento curativo.^{2,3,7} Exames para identificar metástases à distância têm indicação individualizada. Segundo a *International Association for the Study of Lung Cancer*, o estadiamento do câncer de pulmão deve seguir uma sequência simples e lógica, se-

leccionando-se os exames necessários segundo a apresentação de cada caso.⁸ Após exclusão da presença de metástases à distância, o EIM é o fator determinante para seleção da melhor estratégia de tratamento.^{1-4,6,7,9} Segundo o *American Joint Committee on Cancer*, o estadiamento proporcionado pelos testes invasivos e não invasivos é definido como **estadiamento clínico**. O **estadiamento patológico** refere-se ao estadiamento realizado após a ressecção do tumor, sendo o que mais se aproxima do verdadeiro; porém só é obtido no pós-operatório, não sendo aplicável à seleção da estratégia de tratamento.

Pacientes com câncer de pulmão podem ser divididos em quatro grupos, segundo características tomográficas do tumor primário e do mediastino (Figura 1).

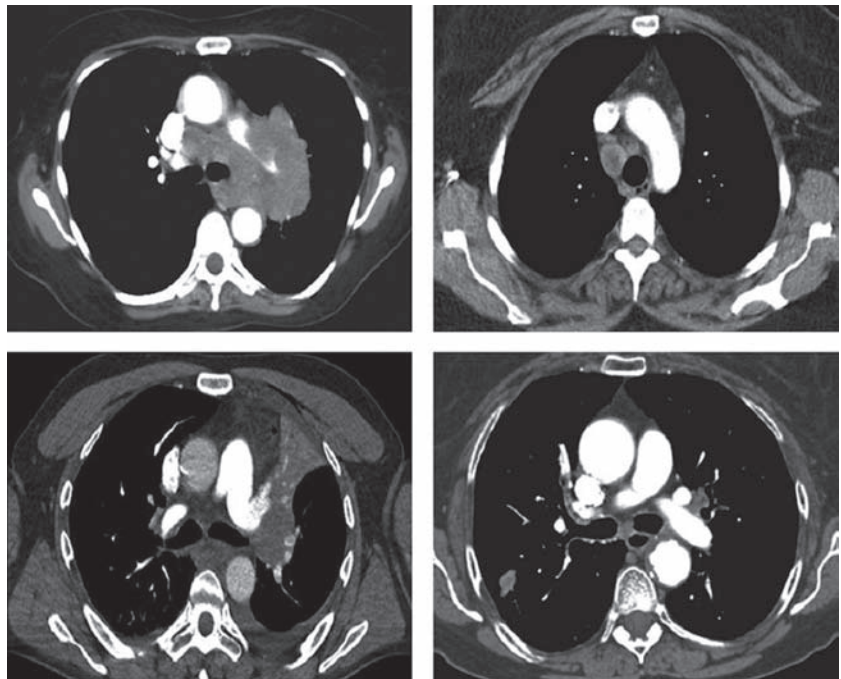


Figura 1 – Grupo A: esquerda superior; infiltração mediastinal. Grupo B: direita superior; aumento linfonodal. Grupo C: esquerda inferior; massa central com mediastino normal. Grupo D: direita inferior; nódulo periférico com mediastino normal.

O *grupo A* são os pacientes nos quais o tumor apresenta extensa infiltração mediastinal, envolvendo grandes vasos e vias aéreas. Nessa situação, a presença de acometimento neoplásico mediastinal pode ser aceita baseada nos estudos radiográficos, e não é necessário acessar invasivamente o mediastino.^{2,6} A principal questão deve ser a obtenção de tecido para diagnóstico através da abordagem tecnicamente mais fácil, em cada caso. O *grupo B* diz respeito aos pacientes com aumento linfonodal (definimos linfonodo aumentado à TC como o gânglio que apresente mais de 1 cm de diâmetro em seu menor eixo^{2,6}). Nesse grupo, sempre está indicado o EIM, caso haja intenção curativa no tratamento, para definir ou excluir a presença de acometimento linfonodal mediastinal (N2). Os *grupos C e D* correspondem aos pacientes com linfonodos normais

à CT. No grupo C, a lesão primária é uma massa em qualquer localização, ou um nódulo de localização central (nesses casos a prevalência de N2 ou N3 é de cerca de 20-25%). Portanto, para o grupo C, sempre está indicado o EIM, se houver indicação de cirurgia curativa. No grupo D, estão os pacientes com nódulo periférico, nos quais pode-se prescindir do EIM, caso haja indicação de cirurgia curativa, já que a possibilidade de doença N2,3 é muito baixa.²

Os testes mais comumente utilizados para o EIM estão sumarizados no quadro 1. Todos esses testes devem ser realizados com a presença de patologista no ambiente em que se realiza o procedimento, para análise imediata do material.

Quadro 1 – Técnicas para estadiamento invasivo do mediastino (EIM).

Mediastinoscopia
Vídeo-toracoscopia
Mediastinotomia anterior (procedimento de Chamberlain)
Ultrassonografia endobrônquica com punção por agulha fina (EBUS-FNA)
Ultrassonografia trans-esofageana com punção por agulha fina (EUS-FNA)
Punção aspirativa trans-brônquica com punção por agulha fina (TBNA-FNA)

MEDIASTINOSCOPIA

Procedimento realizado em ambiente cirúrgico, sob anestesia geral, com internação por apenas um dia. Realizada por via cervical, com dissecação pré-traqueal até o mediastino e introdução do mediastinoscópio. É possível realizar biópsias de linfonodos mediastinais pré-traqueal, para-traqueal direito e esquerdo e subcarinal anterior, respectivamente, níveis 1 e 3, 2R e 4R, 2L e 4L e 7. As taxas de morbidade e mortalidade são de cerca de 2% e 0,08%, respectivamente.⁹ Pode ser realizada também como vídeomediastinoscopia, acoplado-se uma câmera e um aparelho de vídeocirurgia ao mediastinoscópio.

A mediastinoscopia apresenta sensibilidade para detecção do comprometimento linfonodal pelo câncer de cerca de 80%, com taxa de falso negativo (FN) de, aproximadamente, 10%.¹⁰ A especificidade e a taxa de falso positivo (FP) da mediastinoscopia são, respectivamente, cerca de 100% e 0%.²

Considerado o método padrão ouro para estadiamento dos linfonodos mediastinais, com o qual os outros métodos devem ser comparados.^{1,2,5,6}

VÍDEO-TORACOSCOPIA

Procedimento realizado em ambiente cirúrgico, sob anestesia geral, com internação por um dia. Sua principal limitação é a abordagem unilateral do mediastino. Acessam-se os linfonodos à direita com relativa facilidade, porém a abordagem dos linfonodos paratraqueais esquerdos é um pouco mais difícil, devido à anatomia dos grandes vasos. Possui taxas de

morbidade e mortalidade de cerca de 2% e 0,09%, respectivamente.^{2,4}

Os trabalhos em relação à performance da vídeo-toracoscopia mostram uma sensibilidade bastante variável, de 37 a 100%, e índices de FN de cerca de 15%. As taxas de especificidade e FP são de cerca de 100% e 0%, respectivamente.

Um aspecto de destaque desse método é a possibilidade de um melhor estadiamento, em relação ao T, e uma ampla abordagem da cavidade pleural, em busca de implantes pleurais e avaliação do derrame pleural.^{1,5,6}

Não pode ser usado em substituição à mediastinoscopia, porém, em alguns casos, é um procedimento complementar, como em tumores do lobo superior esquerdo (discutido a seguir).⁶

Atualmente, alguns centros de cirurgia torácica têm utilizado essa técnica, em substituição ao procedimento de Chamberlain.

MEDIASTINOTOMIA ANTERIOR (PROCEDIMENTO DE CHAMBERLAIN)

Em relação ao estadiamento do câncer de pulmão, é um método usado, exclusivamente, em casos selecionados de tumores do lobo superior esquerdo (LSE), para avaliar linfonodos da janela aorto-pulmonar (nível 5) e pré-aórticos (nível 6). Essas estações linfonodais recebem a drenagem linfática do LSE. É realizado em ambiente cirúrgico, sob anestesia geral, geralmente com internação por um dia.² Com pequenas variações, é chamado de hilioscopia ou mediastinoscopia anterior.

ULTRASSONOGRRAFIA ENDOBRÔNQUICA (EBUS) COM PUNÇÃO

Técnica relativamente recente, realizada em poucos centros de endoscopia respiratória. Não há grande experiência com o método. Utiliza-se um transdutor de ultrassom na extremidade do broncoscópio, que permite a identificação de um linfonodo para punção aspirativa, em tempo real, para realização de exame citológico. Permite acesso aos linfonodos paratraqueais superiores e inferiores e subcarinais (níveis 1, 2R, 2L, 4R, 4L, 7).⁴ Como em qualquer técnica de punção transbrônquica, só se realizam exames citológicos, não sendo possível a biópsia linfonodal. Pode ser usado no lugar da mediastinoscopia. Porém, caso seja negativo, indica, obrigatoriamente, a mediastinoscopia.^{4,11} Até o mês de maio de 2009, não estava disponível em nenhum hospital público do Brasil.

ENDOSCOPIA TRANS-ESOFAGEANA (EUS) COM PUNÇÃO

Método raramente utilizado, devido à disponibilidade de outros procedimentos mais acessíveis ao paciente, e que permitem abordagem mais fácil e ampla dos linfonodos. Permite o acesso a linfonodos do

ligamento pulmonar, paraesofageanos, subcarinais e janela aorto-pulmonar (níveis 9, 8, 7 e 5).^{7,11}

PUNÇÃO ASPIRATIVA TRANS-BRÔNQUICA

Utiliza a agulha de Wang, através do broncofibroscópio. Sua principal indicação é na abordagem de linfonodos subcarinais (nível 7), quando aumentados, embora seja possível puncionar outras topografias paratraqueais e em torno do brônquio principal.⁴

SITUAÇÕES ESPECIAIS

Tumores do Lobo Superior Esquerdo

Pacientes com tumores do LSE requerem menção especial, pois apresentam drenagem linfática preferencial para linfonodos da janela aorto-pulmonar (nível 5). Esses gânglios são raramente acometidos por tumores de outros lobos.

As indicações de EIM seguem as mesmas orientações gerais descritas acima. Deve-se, portanto, investigar as cadeias paratraqueais e subcarinais de rotina.

Caso a investigação das estações linfonodais usuais mostre-se negativa, a necessidade de abordagem em separado dos gânglios do nível 5 é controversa, porém diversos centros de cirurgia torácica recomendam tal investigação, que deve ser realizada por mediastinotomia anterior ou vídeo-toracoscopia. A escolha do método a ser utilizado deve ser individualizada.^{1,2,6}

REFERÊNCIAS

1. Onaitis MW, D'Amico TA. Diagnosis and staging of lung cancer. In: Patterson GA, Cooper JD, Deslauriers J, Lerut AEMR, Luketich JD, Rice TW. Pearson's Thoracic & Esophageal Surgery; 3rd edition. Philadelphia: Churchill Livingstone-Elsevier; 2008. p.751-64.
2. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd Edition). Chest. 2007; 132(3): 202S-205.
3. Wynants J, Stroobants S, Doooms C, Vansteenkiste J. Staging of lung cancer. Radiol Clin North Am. 2007; 45(4): 609-25.
4. Baldwin DR. Lung cancer: investigation and staging. Medicine. 2007; 36(3): 155-61.
5. Semik M, Netz B, Schmidt C, Scheld HH. Surgical exploration of the mediastinum: mediastinoscopy and intraoperative staging. Lung Cancer. 2004; 45(2): 55S-61S.
6. Moroux J, Venissac N, Alifano M. Combined vídeo-assisted mediastinoscopy and vídeo-thoracoscopy in the management

Tumor de Pancoast

Os tumores de Pancoast, em geral, possuem apresentação extremamente agressiva à época do diagnóstico. Não raro, apresentam invasão de vasos subclávios, parede torácica e raízes do plexo braquial. Havendo indicação, pode-se ressecar em bloco o tumor, com parede torácica, artéria e veia subclávias e raízes do plexo braquial, embora a infiltração difusa do plexo seja contraindicação à cirurgia.

A despeito dessa apresentação, o maior determinante da possibilidade de tratamento cirúrgico continua sendo o estadiamento dos linfonodos mediastinais. A principal particularidade diz respeito aos linfonodos supraclaviculares ipsilaterais ao tumor. Tais gânglios, usualmente considerados N3, são classificados como peritumorais no tumor de Pancoast, sendo estadiados como N1, nesses casos.

Após o diagnóstico histológico, caso o estadiamento não invasivo aponte para a possibilidade cirúrgica, o paciente deve, *obrigatoriamente*, ter o mediastino estadiado com métodos invasivos. Na ausência de doença N2, o paciente deverá ser encaminhado a terapia neoadjuvante e, caso o estadiamento regrida ou mantenha-se o mesmo, será submetido ao tratamento cirúrgico. A presença de doença N2 contraindica, definitivamente, a terapêutica cirúrgica.^{1,2}

- of lung cancer. Ann Thorac Surg. 2001; 72(5): 1698-704.
7. Passlick B. Mediastinal staging (take home messages). Lung Cancer. 2004; 45(2): 85S-87S.
8. Deslauriers J, Gregoire J. Clinical and Surgical Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. Chest. 2000; 117(4): 96-103S.
9. Leyn PD, Vansteenkiste J, Cuypers P, Deneffe G, Van Raemdonck D, Coosemans W, Verschakelen J, Lerut T. Role of cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer without enlarged mediastinal lymph nodes on CT scan. Eur J Cardio-thorac Surg. 1997; 12(5): 706-12.
10. Júdice LF, Lima O, Biasi P, Ramos LM, Aidé M. O valor da mediastinoscopia no pré-operatório do câncer do pulmão. Rev Bras Cir. 1983; 73(4): 203-6.
11. Larsen SS, Vilmann P, Drasnik M, Dirksen A, Clementsen P, Skov BG, Jacobsen GK. Endoscopic ultrasound guided biopsy versus mediastinoscopy for analysis of paratracheal and subcarinal lymph nodes in lung cancer staging. Lung Cancer. 2005; 48(1): 85-92.

Artigo original

Carcinoma bronquioloalveolar.

Bronchioloalveolar carcinoma.

*Teresinha Yoshiko Maeda¹, Domenico Capone², Luiz Carlos Vaz³, José Manoel Jansen⁴.***RESUMO**

Considerado um subtipo de adenocarcinoma de pulmão, o carcinoma bronquioloalveolar (CBA) destaca-se dos demais tipos histológicos de câncer de pulmão por apresentar características peculiares. Do ponto de vista radiológico, é considerado a segunda grande imitadora, pois mimetiza diversas doenças. Este trabalho tem por objetivo revisar os aspectos patológico, clínico, radiológico, diagnóstico e terapêutico.

Descritores: carcinoma bronquioloalveolar, patologia, clínica, diagnóstico, tratamento.

ABSTRACT

Considered as a subtype of the lung adenocarcinoma the bronchioloalveolar carcinoma (BAC) stands out from other histological types of lung cancer due its unique characteristics. From a radiological point of view it is considered as the second major imitator because it masquerades various diseases. This work aims to review pathological, clinical, radiological, diagnostic and therapeutic aspects.

Keywords: bronchioloalveolar carcinoma, pathology, clinic, diagnosis, treatment.

INTRODUÇÃO

O carcinoma bronquioloalveolar (CBA) é considerado um subtipo de adenocarcinoma de pulmão que apresenta características epidemiológica, patológica, clínica e radiológica muito particulares, quando comparados a outros tipos histológicos de câncer de pulmão. Representa menos que 5% dos tipos histológicos de câncer de pulmão não pequenas células (CNPC)¹ e ocorre, com maior frequência, entre os não-fumantes e mulheres.²

PATOLOGIA

O termo carcinoma bronquioloalveolar foi primeiramente utilizado por Liebow, em 1960, para descrever tumores pulmonares bem diferenciados, periféricos, que cresciam de maneira lepidica, sem causar distorção da arquitetura pulmonar.

Em 1999/2004, a OMS revisou o sistema de classificação para tumores pulmonares e restringiu a definição de CBA a tumores não invasivos. Por definição, o CBA é um adenocarcinoma que deve ser puro no

padrão de crescimento, com as células neoplásicas forçando as paredes dos alvéolos (crescimento lepidico), sem praticamente alterar a arquitetura do parênquima pulmonar (Figuras 1 e 2). Não pode ser vista infiltração da pleura, ou áreas de fibrose, nem invasão vascular ou linfática.³ CBA com invasão é classificado como adenocarcinoma subtipo misto, com padrão bronquioloalveolar predominante. O CBA invade, em menor frequência, veias, linfonodos e outros órgãos, comparado aos outros tipos histológicos de câncer de pulmão.

São reconhecidos três tipos de CBA: mucinoso, não mucinoso e misto. O tipo mais frequente é o não mucinoso, que consiste de mistura variada de pneumócitos tipo II e células de Clara. O mucinoso é representado por células colunares produtoras de mucina e é responsável pelo padrão tipo consolidação, observado na radiografia de tórax.^{4,5}

O CBA é considerado ainda um enigma quanto a sua causa determinante. Do ponto de vista patológico e radiológico, é também difícil determinar se os infil-

1. Professor Assistente da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

2. Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

3. Professor Adjunto da Disciplina de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

4. Professor Titular da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

trados pulmonares multifocais são unicêntricos (monoclonal) ou multicêntricos (multiclonal).^{6,7} Trabalhos que sugerem a origem monoclonal do CBA multifocal relatam que a forma difusa do CBA representa a disseminação broncogênica, linfática ou hematogênica do tumor primário.

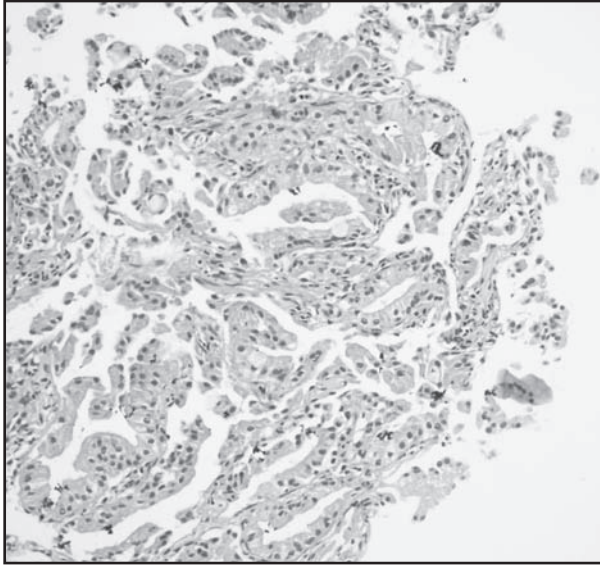


Figura 1 – CBA. Preservação da arquitetura pulmonar.

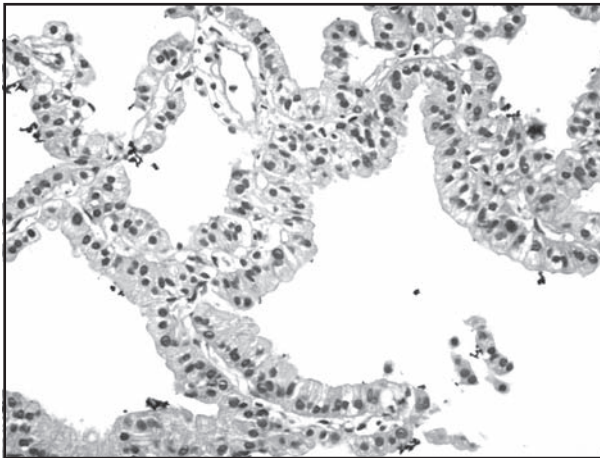


Figura 2 – Detalhe da foto anterior. Compatível com CBA não mucinoso

CLÍNICA

Os sintomas são geralmente inespecíficos, mínimos ou ausentes nos estágios iniciais da doença. Cinquenta a sessenta por cento dos pacientes são assintomáticos por ocasião do diagnóstico. Tosse é o sintoma mais comum, ocorrendo em cerca de 33 % dos pacientes, sendo produtiva em 25% deles. Broncorréia é classicamente associada ao CBA, mas é um achado incomum. Geralmente ocorre na fase tardia, sugerindo doença avançada, mais freqüente naqueles com a forma difusa de apresentação. Pode ser intensa e causar desequilíbrio eletrolítico, como hiponatremia e hipocloremia. Hipoxemia refratária,

devido a *shunting* intrapulmonar, pode ocorrer.³ Hemoptise é comum e mais frequente que em outros tipos de câncer de pulmão.⁷

RADIOLOGIA

O carcinoma bronquioloalveolar exibe múltiplas formas de apresentação radiográfica e simula uma grande variedade de doenças.⁸ Os métodos de imagem têm importância fundamental na avaliação diagnóstica inicial, e a tomografia computadorizada, por apresentar uma evidente correlação com a anatomopatologia, tem possibilitado um diagnóstico cada vez mais precoce, podendo interferir favoravelmente no prognóstico.⁴

As principais formas de apresentação radiográficas do CBA são: 1) nódulo pulmonar solitário; 2) nódulos pulmonares múltiplos; 3) pneumônica.

O nódulo pulmonar único ou solitário é a forma radiográfica mais frequente. (Figura 3). Habitualmente tem localização periférica, podendo ser bem circunscrita ou apresentar contornos irregulares. A lesão cresce de forma concêntrica, assumindo características de massa quando seu diâmetro ultrapassa 3 cm. Calcificação tem sido raramente descrita, sendo também infrequente a presença de linfonomegalia e derrame pleural, neste tipo de apresentação. Em razão da maior sensibilidade, a tomografia computadorizada (TC) permite demonstrar alterações sutis, como a heterogeneidade do nódulo, que pode estar correlacionada com áreas hipertransparentes semelhantes a pequenas bolhas, ou broncograma aéreo, em quase metade dos casos. A forma nodular de apresentação está mais relacionada ao CBA não mucinoso.

Nódulos pulmonares múltiplos representam a forma disseminada do carcinoma bronquioloalveolar (Figura 4). São, na maioria dos casos, bilaterais, bem delimitados, mais numerosos nas bases pulmonares e simulam frequentemente metástases de outros tumores. Do ponto de vista tomográfico, o CBA difuso exibe opacidades em vidro fosco, caracterizadas por tênues áreas de hipotransparências que permitem a observação de vasos através das mesmas - sinal do angiograma.¹⁰ Esta alteração pode ser focal, ou se estender por um ou mais lobos pulmonares.

A forma pneumônica (Figura 5), caracterizada por opacidade do tipo consolidação, é considerada uma manifestação tardia do CBA e simula pneumonia bacteriana de evolução lenta, que não melhora com uso de antimicrobianos. Há frequentemente aerobroncogramas de permeio, associados à consolidação. Pode envolver apenas um segmento; porém, com certa freqüência, há envolvimento de um ou mais lobos (Figura 6). A consolidação lobar com aerobroncograma está mais relacionada ao subtipo mucinoso do CBA.⁴ Por vezes, o acúmulo acentuado (excessivo) de mucina leva à expansão lobar e ao deslocamento da cisura interlobar.

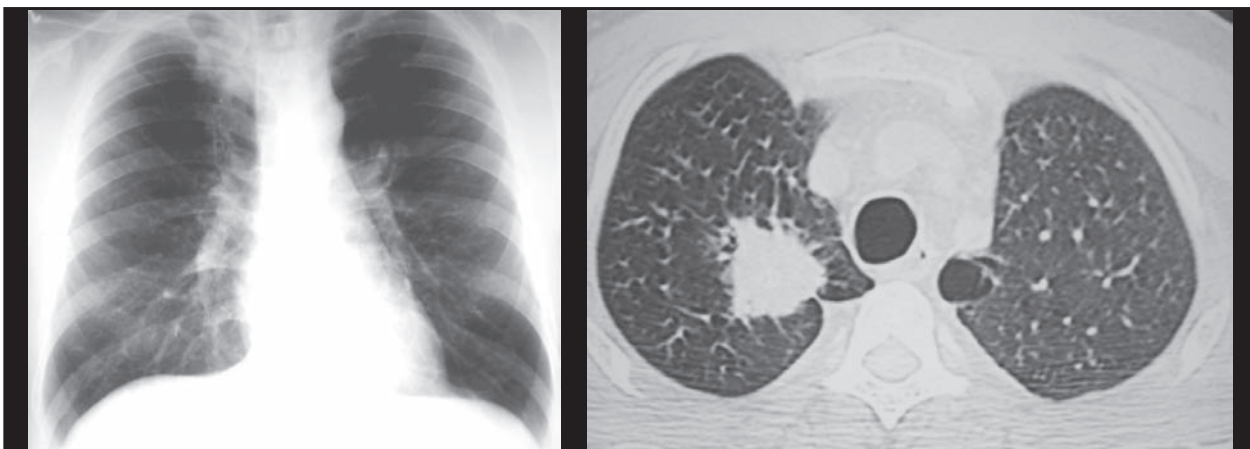


Figura 3 – CBA. Forma nodular única. Em A, radiografia de tórax em PA demonstra opacidade de aspecto nodular medindo cerca de 3 cm de diâmetro, localizada no lobo superior direito. Em B, Tomografia computadorizada de tórax registrada em janela de pulmão demonstra opacidade nodular com contornos espiculados no lobo superior direito e enfisema para-septal à esquerda.

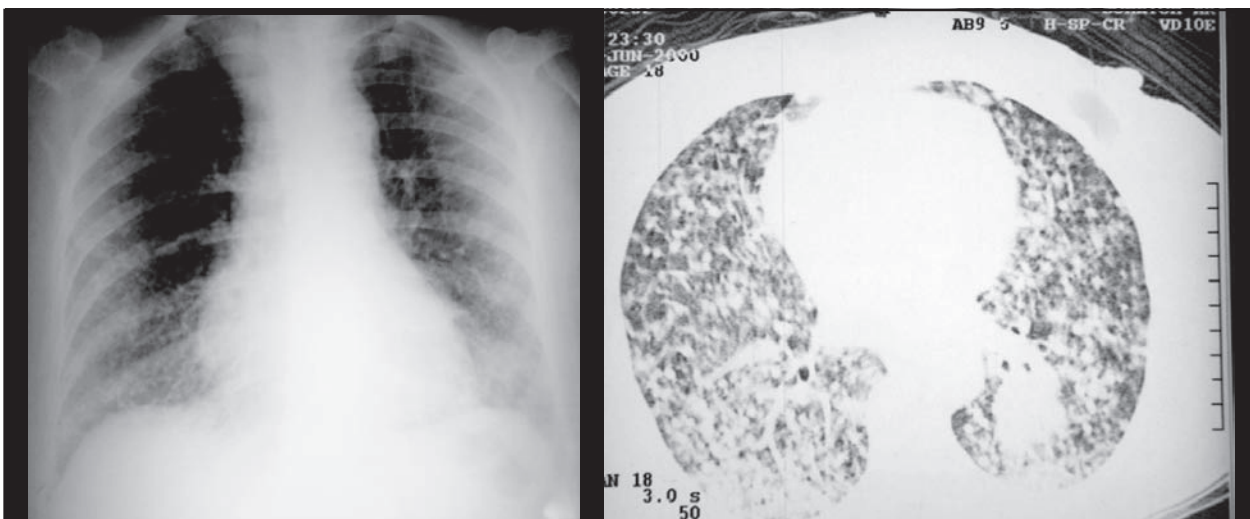


Figura 4 – CBA. Forma nodular difusa. Em A, observa-se radiografia de tórax em PA demonstrando padrão micronodular difuso. Em B, corte tomográfico registrado em janela de pulmão demonstrando nódulos difusamente distribuídos associado à opacidade basal esquerda.

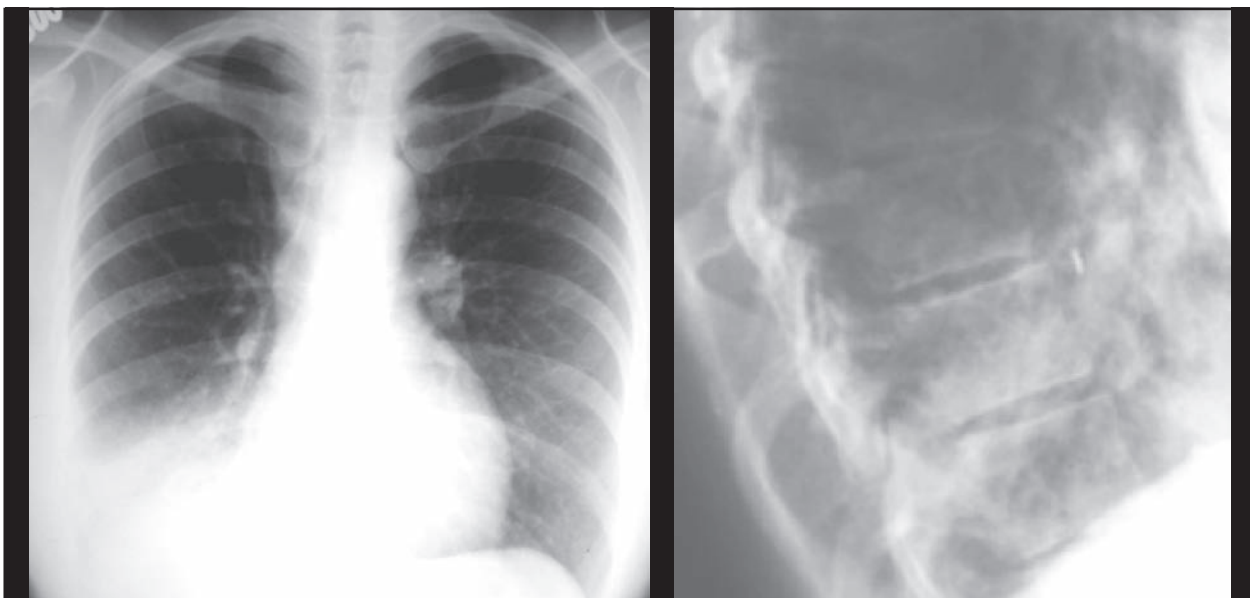


Figura 5 – CBA. Forma pneumônica. Radiografia em PA e perfil demonstrando opacidade parenquimatosa na base direita. Observar a presença de aerobroncograma no perfil.

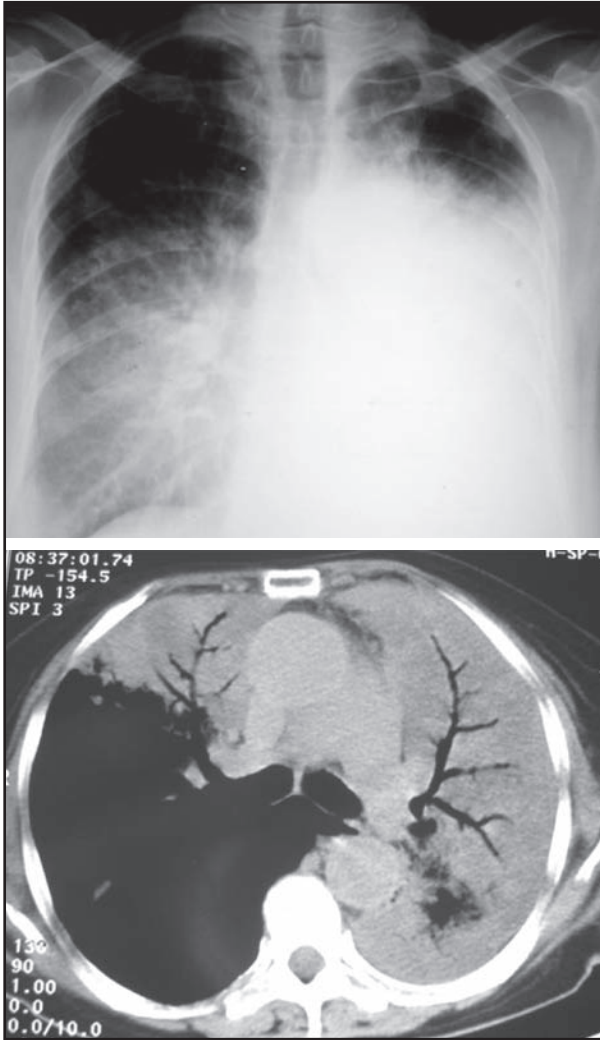


Figura 6 – CBA. Forma pneumônica bilateral. Em A, radiografia de tórax em PA demonstrando extensas opacidades parenquimatosas bilaterais. Em B, corte tomográfico no nível da carina, registrado em janela de mediastino, demonstrando aerobroncograma de permeio a opacidades bilaterais.

A possibilidade de formas de apresentação com múltiplas lesões envolvidas, como nódulos associados a áreas de consolidação e vidro fosco, tem sido relatada numa significativa proporção de casos. Lesões cavitárias são manifestações raras do CBA, sendo surpreendidas em menos de 10% dos casos.⁹ (Figura 7)

Do ponto de vista tomográfico, além das formas de apresentação citadas, são também descritas formas iniciais caracterizadas por opacidades do tipo vidro fosco, também designadas formas não sólidas.⁴

A tomografia por emissão de pósitron (PET scan), método de imagem eficaz na distinção de nódulos pulmonares benignos dos malignos, independente do tamanho do tumor, tem uma sensibilidade muito baixa para CBA, em relação a outros tipos de CNPC¹¹. Em pacientes nos quais a tomografia computadorizada mostra consolidação pneumônica ou padrão em vidro fosco, sugerindo CBA, frequentemente são encontrados resultados falso-negativos.¹²

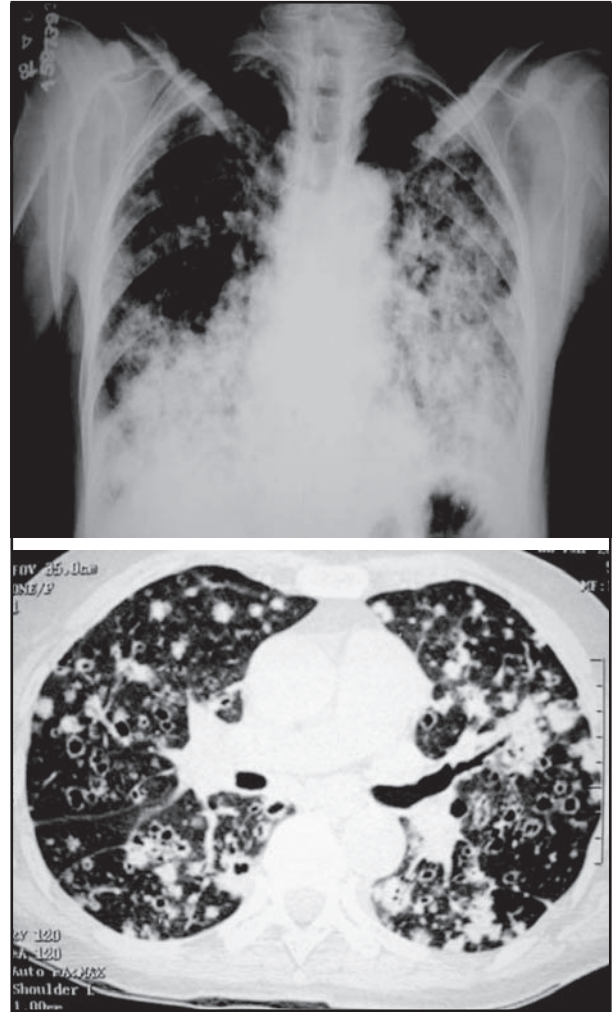


Figura 7 – CBA. Forma nodular múltipla escavada. Em A, radiografia de tórax infiltrado intersticial difuso com áreas de coalescência nas bases. Em B, tomografia computadorizada, registrada em janela parenquimatosa, demonstra múltiplos nódulos, alguns escavados, ao lado de inúmeras imagens císticas.

DIAGNÓSTICO

Os novos critérios para definição de CBA restringiram o diagnóstico definitivo às peças cirúrgicas, reque-rendo desta forma exame histológico da lesão inteira, ficando com diagnóstico de sugestivo, ou de compatibilidade, o estudo histopatológico e/ou citológico de material obtido através de biópsia transbrônquica ou por agulha. O adenocarcinoma de pulmão pode apresentar grande variedade de aspectos histológicos nas diversas áreas do mesmo tumor. Adenocarcinomas primários ou metastáticos podem exibir, na periferia do nódulo, uma infiltração do parênquima pulmonar circunjacente, semelhante ao CBA, com as células neoplásicas atapetando as paredes alveolares. Assim, o material de uma biópsia, fortuitamente, pode mostrar as características do CBA, enquanto a análise de diversas áreas da peça cirúrgica revelará áreas com outros padrões histológicos ou, ainda, evidente invasão, impedindo a confirmação de CBA como sugerido na biópsia. É impossível negar a possibilidade de invasão

pleural ou vascular na exiguidade do fragmento. O estudo imunohistoquímico da amostra pode esclarecer a natureza primária ou metastática do adenocarcinoma, mas não se o subtipo histológico é CBA.

TRATAMENTO

Cirurgia

Nos casos de CBA localizado, à semelhança do que ocorre no tratamento dos CNPC, a ressecção lobar e linfadenectomia mediastinal ipsilateral é o tratamento usualmente recomendado.

Embora haja sobrevida maior do que 90% nas ressecções menores, mesmo sublobares, nos casos de CBA puro, periférico e menor de 2cm, ressecções limitadas são indicadas somente para pacientes com reserva pulmonar pobre, que não possam tolerar lobectomia, ou nos casos de CBA multifocal.^{3,13}

Ressecção através de cirurgia vídeo-toracoscópica tem sido utilizada para CBA multifocal e tem mostrado resultados satisfatórios. Entretanto, o surgimento de novas lesões permanece como um problema.

Transplante pulmonar é uma possibilidade terapêutica no CBA multifocal avançado, tendo sido registrado sobrevida em cinco anos de 39%, em um estudo com 26 casos, e recidiva em 13 destes, sendo a maioria somente no pulmão transplantado.¹³

Quimioterapia

Estudos retrospectivos e prospectivos sugerem que portadores de CBA tratados com quimioterapia citotóxica têm sobrevida média maior que aqueles com outros tipos de CNPC. É amplamente aceito que CBA é menos quimiossensível que outros CNPC, o que não está claramente sustentado, devido ao pequeno número de estudos disponíveis na literatura.

Os dados são insuficientes para confirmar ou refutar se a sensibilidade dos CBA à quimioterapia é diferente de outros CNPC do pulmão.¹⁴

REFERÊNCIAS

1. Arenberg D. Bronchioloalveolar lung cancer. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. 2nd edicion. Chest 2007;132:306S-313S.
2. Zell JA, Ignatius Ou SH, Ziogas A, Anton-Culver, H. Epidemiology of bronchioloalveolar carcinoma: improvement in survival after release of the 1999 WHO classification of lung tumors. J Clin Oncol 2005;23:8396-405.
3. Raz DJ, Kim JY, Jablons, DM. Diagnosis and treatment of bronchiolcarcinoma. Curr Opin Pulm Med 2007;13:290-6.
4. Travis WD, Garg K, Franklin WA, et al. Evolving concepts in the pathology and computed tomography imaging of lung adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma. J Clin Oncol 2005;23:3279-87.
5. Gaeta M, Blandino A, Pergolizzi S, Mazziotti S, Caruso R et al. Patterns of recurrence of bronchioloalveolar cell carcinoma after surgical resection: a radiological, histological, and immunohistochemical study. Lung Cancer 2003;42:319-26.
6. Nanki N, Fujita J, Hojo S, et al. Evaluation of the clonality of multilobar bronchioloalveolar carcinoma of the lung. Am J Clin Oncol 2002;25:3:291-5.
7. Hamed R, Gianella G, Sondhi D, Wani AA, Lippmann ML. Bronchioloalveolar carcinoma A communit hospital's experience and literature review. Clinical Pulmonary Medicine 2006;13:301-6.
8. Patsios D, Roberts HC, Paul NS, et al. Pictorial review of the many faces of bronchioloalveolar cell carcinoma. Br J Radiol 2007;80:1015-23.
9. Barkley JE, Green MR. Bronchioalveolar carcinoma. J Clin Oncol 1996;14:2377-86.
10. Im JC, Han MC, Yu EJ, et al. Lobar bronchioloalveolar carcinoma: "angiograma sign" on CT scans. Radiology 1990;176:749-53.
11. Yap CS, Schiepers C, Fishbein MC, et al. FDG-PET imaging in lung cancer: how sensitive is it for bronchioloalveolar carcinoma? Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002;29:1166-76.
12. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histology characteristics and prognosis. Cancer 1995;75:2844-52.
13. Perrot M, Chernenko, S, Waddell TK et al. Role of lung transplantation in the treatment of bronchogenic carcinomas for patients with end-stage pulmonary disease. J Clin Oncol

Terapia molecular alvo-dirigida

Inibidores da tirosinoquinase do fator de crescimento epidérmico, como erlotinibe e gefitinibe, têm sido utilizados para câncer de pulmão não pequenas células, localmente avançado ou metastático, após falha de, pelo menos, um esquema quimioterápico prévio e tem demonstrado melhora na sobrevida, porém curta. Portadores de CBA têm taxas de resposta significativamente maiores que pacientes com histologia não CBA.¹⁵ Mutações dos receptores do fator de crescimento epidérmico são muito mais comuns em portadores de CBA que em outros tipos de câncer de pulmão. Pacientes asiáticos, mulheres e não fumantes tem taxas de resposta consistentemente mais altas.³

Novas terapias

Novas modalidades de tratamento estão sendo testadas nos pacientes com CBA avançado, como por exemplo a CG8123, que é uma vacina autóloga criada a partir de tecido tumoral de pacientes e modificada geneticamente para secretar fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF),¹⁴ bem como o bortezomibe, citotóxico que atua inibindo o proteassoma.

SOBREVIDA

A presença de qualquer aspecto CBA prediz aumento de sobrevida, quando comparado ao adenocarcinoma puro. Sobrevida de 100% em cinco anos no CBA puro, comparado a 75% no CBA misto e 52% no adenocarcinoma puro foi observada em um estudo.¹² Contudo, CBA com envolvimento pulmonar difuso e bilateral tem prognóstico sombrio, com sobrevida média de quatro meses.³ CBA multicêntrico estágio IV resultante de disseminação intrapulmonar tem prognóstico significativamente melhor que pacientes com CBA estágio IV como conseqüência de metástases à distância.

- 2004;22:4351-6.
14. Miller VA, Hirsch FR, Johnson DH. Systemic Therapy of advanced bronchioloalveolar cell carcinoma: challenges and opportunities. *J Clin Oncol* 2005;23:3288-93.
 15. Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, Li AR, Patel JD, Heelan RT et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J Clin Oncol* 2008;26:1472-8.

Artigo original

Estado atual do tratamento do câncer do pulmão não pequenas células (estádio I e II).

Treatment of stage I and stage II non-small cell lung cancer: state of the art.

Carlos Alberto Guimarães¹.

RESUMO

O tratamento cirúrgico é o procedimento de escolha para os pacientes com CPNPC estádios I e II. Recomenda-se a lobectomia, ao invés de uma ressecção limitada, se o paciente tem função pulmonar adequada. A quimioterapia adjuvante após ressecção completa de um CPNPC está indicada no estágio II, contra-indicada no estágio IA e permanece controversa no estágio IB. A radioterapia exclusiva é utilizada como modalidade primária naqueles pacientes, com CPNPC (estádios I e II), que recusam a operação ou que têm comorbidades que tornam a ressecção de elevado risco. Em geral, recomenda-se uma anamnese, um exame físico e telerradiografia do tórax a cada três ou quatro meses, nos primeiros dois anos; depois a cada seis meses até completar cinco anos e, então, uma vez por ano. Só se justifica realizar uma tomografia computadorizada uma vez por ano.

Descritores: neoplasias pulmonares, carcinoma broncogênico, carcinoma pulmonar células não pequenas, lesão numular do pulmão, carcinoma pulmonar células não pequenas/terapia, revisão.

ABSTRACT

Surgical treatment is the procedure of choice for patients with stages I and II NSCLC. Lobectomy is recommended rather than a more limited procedure if the patient has an adequate pulmonary reserve. Adjuvant chemotherapy after complete resection of NSCLC is accepted for stage II but is not indicated in stage IA and remains controversial for stage IB. Definitive RT is used as the primary treatment modality in patients with NSCLC (stage I-II) who refuse resection or have comorbid conditions that preclude safe resection. We suggest a history, physical examination, and chest x-ray every three to four months for the first two years, then every six months through year five, and annually thereafter. Chest CT scan is only justified once a year.

Keywords: lung neoplasms, carcinoma bronchogenic, carcinoma non-small-cell lung, coin lesion pulmonary, carcinoma non-small-cell lung/therapy, review.

CIRURGIA

Embora o valor da ressecção, nos estádios I e II, não tenha sido estabelecido por meio de ensaios clínicos randomizados, os resultados favoráveis relatados nas séries cirúrgicas e a infrequência da sobrevivência a longo prazo sem a operação, estabelece o tratamento cirúrgico como aquele de escolha, com taxa de sobrevivência de 47% em cinco anos.¹

A lobectomia é o tipo da operação aceita geralmente como o melhor procedimento, na fase inicial do CPNPC, pois é capaz de preservar a função pulmonar. Os tumores mais centrais podem tornar a lobectomia tecnicamente inexecutável; nesses casos, uma ressecção em manga, quando possível, é a melhor opção, quando comparada à pneumectomia, pois preserva a função e evita a morbiletalidade da ressecção total.

Uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (n = 2) e não randomizados (n = 19) avaliou a eficácia e a segurança da lobectomia por cirurgia torácica videoassistida (CTVA) no CPNPC em fase inicial. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a CTVA e a lobectomia aberta, em termos de fuga de ar prolongada, arritmia, pneumonia e letalidade operatória. Também não houve diferença significativa na recorrência locorregional (RR 0,64; IC 95%: 0,30 a 1,35). Sete estudos compararam a sobrevivência em cinco anos, mostrando que houve um benefício com a CTVA (RR 0,72; IC 95%: 0,45 a 0,97).²

A ressecção limitada ou sublobar tem sido empregada para tratar aqueles pacientes que não tolerariam uma lobectomia, em virtude da má função pulmonar, idade avançada ou grave comorbidade. Além disso, o

1. Professor Titular do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos. Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões. Editor Associado da Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões. Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica.

aprimoramento da CTVA facilitou o emprego das ressecções limitadas em pacientes selecionados.¹

A recorrência local após a ressecção em cunha parece ser maior do que com a segmentectomia. A lobectomia e a ressecção em cunha, nos pacientes acima de 71 anos, têm sobrevivência similar.³

Não há ainda um consenso sobre verdadeiro papel da ressecção limitada no estágio I, pois os estudos são retrospectivos – análise de banco de dados – ou prospectivos com pequenas amostras.

Em 2007, foi iniciado o estudo *A Phase III Randomized Trial of Lobectomy Versus Sublobar Resection for Small (≤ 2 CM) Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer*. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, que se encontra ainda em fase de recrutamento, com previsão de coleta final dos dados em 2012. O objetivo é comparar a sobrevivência livre de doença dos pacientes randomizados para serem submetidos à lobectomia ou à ressecção sublobar (segmentectomia ou ressecção em cunha). Os procedimentos podem ser realizados por toracotomia aberta ou por CTVA.⁴

A ressecção toracoscópica oncológica em pacientes acordados – anestesia peridural torácica – está em fase experimental, sendo utilizada nos casos de nódulos periféricos com diâmetro < 3 cm.⁵

Para o subgrupo de pacientes estágio IIB por invasão da parede torácica (cT3N0M0) está indicada a ressecção em bloco, com aproximadamente 40% de taxa de sobrevivência em cinco anos.

QUIMIOTERAPIA

Grande parte dos CPNPCs submetidos a uma ressecção completa recorrem e, em geral, à distância, sendo o “estadiamento” patológico o fator prognóstico mais importante para a probabilidade da recorrência.

Em 2008, o Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation Collaborative Group estudou 4.584 pacientes que receberam esquemas adjuvantes baseados em cisplatina. A revisão sistemática foi feita nos dados individuais dos pacientes, o que torna robusta a evidência dos resultados. Não houve benefício para o estágio IA (hazard ratio 1,40; IC 95%: 0,95 a 2,06), nem para o estágio IB (hazard ratio 0,93; IC 95%: 0,78 a 1,10). Houve benefício para o estágio II (hazard ratio de 0,83 com IC 95%: 0,73 a 0,95).⁶

Uma revisão sistemática, sobre o tratamento adjuvante – baseado em platina – do CPNPC, incluiu todos os ensaios clínicos randomizados fase III e revisões sistemáticas (inclusive o estudo LACE) publicadas de 1994 a 2007 (7.334 pacientes). Houve um benefício absoluto de 5,4% (IC 95%: 5,06 a 5,83, com NNT de 18), em favor da quimioterapia adjuvante ($n = 3.774$), nos estádios I e II. Houve um benefício absoluto de 3,8% (IC 95%: 3,41 a 4,23, com NNT de 26), em favor da quimioterapia adjuvante ($n = 1.888$), no estágio I.⁷

Uma revisão sistemática de seis ensaios clínicos randomizados japoneses (2.003 pacientes) comparou o tratamento adjuvante com UFT (uracila + tegafur)

com a operação exclusiva. O “estadiamento” era T1 em 1.308 (65,3%), T2 em 674 (33,6%) e N0 em 1.923 (96%). A sobrevivência em sete anos foi maior com UFT (76,5%) do que com cirurgia exclusiva (69,5%). O hazard ratio agregado foi de 0,74 (IC 95%: 0,61 a 0,88) favorável ao UFT.⁸

O JBR.10 é um importante ensaio clínico sobre quimioterapia adjuvante utilizando vinorelbina/cisplatina. Os pacientes ($n = 482$), com estágio IB (T2N0) ou II (T1-2N1) e ressecção completa, foram randomizados. A análise da sobrevivência – dados atualizados em julho de 2008 – continuou a mostrar benefício da quimioterapia somente no grupo de pacientes N1, com hazard ratio de 0,68 (IC 95%: 0,5 a 0,92). No subgrupo de pacientes N0, parece não haver benefício, com hazard ratio de 1,03 (IC 95%: 0,7 a 1,52).⁹

O papel da terapia alvo adjuvante (inibidores do receptor do fator de crescimento epitelial ou do fator de crescimento do endotélio vascular) está atualmente sob investigação.¹⁰

Em resumo, a quimioterapia adjuvante, após ressecção completa de um CPNPC, está indicada no estágio II, contra-indicada no estágio IA e permanece controversa no estágio IB.¹¹

A quimioterapia pré-operatória foi utilizada, em alguns ensaios clínicos, para tratar os pacientes com CPNPC ressecável. Não houve melhora consistente na sobrevivência global, nem na sobrevivência livre de doença.¹

RADIOTERAPIA

A radioterapia exclusiva convencional (radiação externa com dose total de 60-70 Gy, em 30-35 frações, durante 6-7 semanas, uma vez por dia) é utilizada como modalidade primária naqueles pacientes, com CPNPC (estádios I e II), que recusam a operação ou que têm comorbidades que tornam a ressecção de elevado risco. O controle local é obtido em 30-40% dos casos e a sobrevivência, em cinco anos, de aproximadamente 20%.^{1,12}

Uma revisão sistemática de ensaios clínicos mostrou que não há ensaios clínicos randomizados comparando a radioterapia radical com a radioterapia paliativa, nos pacientes clinicamente inoperáveis. Porém, a radioterapia radical parece oferecer maior sobrevivência do que o tratamento de suporte. Não se conhece ainda qual a melhor dose e a melhor técnica.¹

A radioterapia estereotáxica (60 Gy em três frações de 20 Gy) exige um planejamento muito preciso, a fim de que altas doses de radiação sejam direcionadas somente para o tumor.¹ No CPNPC estágio I, 85% dos casos têm controle local do tumor em dois anos.¹² Estudos controlados e randomizados precisam ser realizados para avaliar essa técnica.¹

A radioterapia hiperfracionada (a dose por fração é diminuída e a dose total é aumentada, com mais de uma aplicação por dia) pode ser mais eficaz que a ra-

dioterapia convencional. Um estudo comparou a radioterapia acelerada hiperfracionada contínua (1,5 Gy, três vezes por dia, durante 12 dias) com a radioterapia fracionada convencional (60 Gy em frações durante 30 dias). A sobrevivência no subgrupo de pacientes com estágio I ou IIA foi melhor (18% vs. 12%, em quatro anos) com a radioterapia acelerada hiperfracionada.¹

A irradiação com partículas carregadas pesadas (feixe de prótons ou íons de carbonos) tem sido empregada no estágio I do CPNPC.¹

A radioterapia pós-operatória começou a ser utilizada para prevenir a recorrência local. A taxa de recorrência local realmente diminuiu, mas a sobrevivência mostra resultados muito variáveis, por vezes, deletérios.

As diferenças das avaliações dos desfechos clínicos observados com a radioterapia adjuvante parecem relacionar-se com a técnica. A radioterapia pós-operatória reduz a possibilidade de recorrência locoregional, mas só está indicada, atualmente, quando as margens da ressecção são positivas.¹

ABLAÇÃO TUMORAL POR RADIOFREQUÊNCIA

A técnica consiste na colocação de um eletrodo em um sítio específico, a fim de causar destruição tisular – necrose de coagulação – focal com a energia térmica, a qual é gerada por um corrente elétrica alternada, na frequência de 460-500 kHz. A ablação é empregada, em CPNPC pequeno, com as mesmas indicações da radioterapia convencional.¹³

Estudo prospectivo (n = 33), sem controle, foi realizado em tumores com >3,5 cm, com análise por intenção de tratar. A sobrevivência global foi de 48% (IC 95%: 30-65%) após dois anos.¹⁴

CRIOABLAÇÃO

A crioablação para o CPNPC tem as mesmas indicações que a ablação por radiofrequência. Os mecanismos da destruição celular – colocação de uma sonda

na lesão pulmonar – são os efeitos diretos sobre as células tumorais, e os efeitos indiretos sobre a vascularização tumoral, com conseqüente necrose de coagulação do tumor. Esse tratamento experimental tem melhores resultados em tumores > 3 cm, localizados no terço externo do pulmão. Um trabalho, ainda não publicado, estudou 28 pacientes com CPNPC estágio I, não candidatos à cirurgia. A sobrevivência global, após dois anos, foi de 78%.¹⁵

SEGUIMENTO

O objetivo do seguimento pós-operatório, do tratamento cirúrgico do CPNPC, é a detecção precoce da doença recorrente ou de um segundo tumor primário. Não existem ensaios clínicos randomizados que demonstram que o seguimento rigoroso, após uma ressecção completa do CPNPC, aumenta a sobrevivência.

O seguimento deve ser mantido durante toda a vida. Contudo, como a maioria das recorrências são esperadas nos dois primeiros anos após a operação, admite-se que as consultas sejam mais frequentes nesse período.

Em geral, recomenda-se uma anamnese, um exame físico e telerradiografia do tórax a cada três ou quatro meses, nos primeiros dois anos; depois a cada seis meses até completar cinco anos e, então, uma vez por ano. Só se justifica realizar uma tomografia computadorizada uma vez por ano.¹

Estudos com baixo nível de evidência (retrospectivos e com pequeno número de pacientes) têm demonstrado que a tomografia por emissão de pósitrons, quando utilizada para detectar a recorrência tumoral, tem uma sensibilidade de 93%-100% e uma especificidade de 89%-92%. Esses dados sugerem que ela seria melhor do que a tomografia computadorizada para detectar a recorrência. Além disso, o SUV (*standard uptake value*) parece ser um fator prognóstico independente nos tumores recorrentes.¹⁶

REFERÊNCIAS

- West HJ, Vallières E, Schild SE, Jett JR, Ross ME. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Online 17.1; c2009. Management of stage I and stage II non-small cell lung cancer [acessado em 26 jun 2009]. Disponível em: http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=lung_ca/9791&selectedTitle=13~150&source=search_result
- Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(15):2553-62.
- Rami-Porta R, Tsuboi M. Sublobar resection for lung cancer. *Eur Respir J* 2009;33(2):426-35.
- ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda: ClinicalTrials.gov. Comparison of Different Types of Surgery in Treating Patients With Stage IA Non-Small Cell ; 2009 Jun 25 [acessado em 26 jun 2009]; [6 telas]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00499330?term=CALGB+140503&rank=1>
- Pompeo E, Mineo TC. Awake operative videothoracoscopic pulmonary resections. *Thorac Surg Clin* 2008;18:311-20.
- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, Dunant A, Torri V, Rosell R, Seymour L, Spiro SG, Rolland E, Fossati R, Aubert D, Ding K, Waller D, Le Chevalier T. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3552-9.
- Bria E, Gralla RJ, Raftopoulos H, Cupponea F, Milellaa M, Sperduti C, Carlini P, Terzoli E, Cognetti F, Giannarelli D. Magnitude of benefit of adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: Meta-analysis of randomized clinical trials. *Lung Cancer* 2009;63:50-7.
- Hamada C, Tanaka F, Ohta M, Fujimura S, Kodama K, Imaizumi M, Wada H. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4999-5006.
- Vincent MD, Butts C, Seymour L, Ding K, Graham B, Twumasi-Ankrah P, Gandara D, Schiller J, Green M, Shepherd F. Updated survival analysis of JBR.10: a randomized phase III trial of vinorelbine/cisplatin versus observation in completely resected stage IB and II non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 May 20 [acessado em 26 jun 2009];Suppl:7501. Disponível em: <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/7501>

10. Chhatwani L, Cabebe E, Wakelee HA. Adjuvant treatment of resected lung cancer. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:194-200.
11. Pirker R. Adjuvant chemotherapy in stage IB. *Lung Cancer*. 2009;64 Suppl 1:S7
12. De Ruyscher D. Radiotherapy with Curative Intent for Stage I and II Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung Cancer*. 2009;64 Suppl.1:S8-9.
13. Schirmang TC, Dupuy DE, Jett JR, Ross ME. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Online 17.1; c2009. Radiofrequency ablation of lung tumors. [acessado em 26 jun 2009]. Disponível em: http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=lung_ca/9791&selectedTitle=13~150&source=search_result
14. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, Suh R, Glenn D, Regge D, Helmlinger T, Gillams AR, Frilling A, Ambrogi M, Bartolozzi C, Mussi A. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol*. 2008 Jul;9(7):621-8
15. Moore W, Bilfinger TV, Jett JR, Ross ME. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Online 17.1; c2009. Cryoablation of lung tumors. [acessado em 26 jun 2009]. Disponível em:
16. Behzadi A, Ung Y, Lowe V, Deschamps C. The role of positron emission tomography in the management of non-small cell lung cancer. *Can J Surg*, 2009 Jun;52(3):235-42.

Artigo original

Tratamento do câncer de pulmão não pequenas células no estádio IIIA. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IIIA.

Paulo de Biasi Cordeiro¹.

RESUMO

O tratamento do câncer de pulmão no estádio IIIA ainda gera grande polêmica. Múltiplos esquemas terapêuticos têm sido propostos, sem vantagem para nenhum deles. Dentre as razões de tal polêmica estão as dificuldades para caracterizar grupos com sobrevidas semelhantes, pois o sistema de classificação atual ainda não permite esta separação. Tópicos pertinentes ao novo sistema de estadiamento, que será brevemente oficializado, são discutidos. São abordadas as estratégias de cuidado do paciente neste estádio, enfatizando a importância do tratamento multimodal e procurando caracterizar grupos de melhor sobrevida com indicação de resgate cirúrgico.

Descritores: câncer de pulmão estádio IIIA, tratamento multimodal, cirurgia de resgate.

ABSTRACT

There is no agreement in regard to treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. Multiple different treatment schemas have been used with no prevalence of anyone. Although a new international system for the classification of lung cancer has been published, the old one is still being used and generates confusion on grouping patients. The main differences among these groups are discussed. The article seeks to identify new strategies for the care of these patients, including multimodality treatment and salvage surgery.

Keywords: stage IIIA lung cancer, multimodality treatment, salvage surgery.

O câncer de pulmão é uma doença prevalente no Brasil, e a grande maioria dos casos é diagnosticada nos estágios mais avançados. Segundo estatísticas do Instituto Nacional de Câncer (INCA) no Brasil, cerca de 28.000 indivíduos serão acometidos, neste ano de 2009, a maior parte deles composta de homens.¹ Entretanto, um número crescente de mulheres tem adoecido de câncer de pulmão e, na verdade, a curva de incidência em mulheres é crescente, diferentemente daquela dos homens, que vem mostrando uma estagnação.² Em torno de 85% dos pacientes serão diagnosticados como portadores de adenocarcinoma, carcinoma epidermóide ou carcinoma de grandes células, o grupo assim chamado de "não pequenas células", em contraposição aos de pequenas células, habitualmente não passíveis de tratamento cirúrgico.

Segundo as observações internacionais, as características evolutivas do câncer de pulmão apenas tardiamente levam ao aparecimento de sintomas, consequentemente cerca de 2/3 dos pacientes apresenta-se

com doença avançada no momento do diagnóstico. Entretanto, no Brasil o quadro é pior, pois em um grupo de pacientes matriculados no INCA, durante um ano, apenas 11% deles eram aptos a receberem tratamento cirúrgico inicial, demonstrando assim a alta morbidade e letalidade desta doença, além de uma dificuldade de acesso ao sistema de saúde, confirmada pelo longo período de tempo transcorrido entre o aparecimento dos sintomas e a apresentação para cuidado no INCA.

Portanto, devemos dirigir esforços para o cuidado dos pacientes com doença avançada, entre os quais se incluem aqueles pertencentes ao estádio III.

ESTADIAMENTO E IMPLICAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS

Atualmente, a decisão terapêutica está ligada ao estadiamento, à condição clínica do paciente (função pulmonar, cardíaca e performance status) e ao diagnóstico histopatológico (DHP). Diferenças nítidas já são observadas entre os pacientes portadores de cada um dos tipos histológicos componentes do grupo não

1. Professor Titular de Cirurgia Torácica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF). Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões. Diretor do Hospital do Câncer do INCA. Membro da International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC).

pequenas células. Esta consideração tem uma implicação quanto ao tipo de método empregado para obter este DHP, pois, frequentemente, uma punção com agulha fina permite apenas um diagnóstico de "carcinoma não pequenas células", não sendo capaz de definir o subtipo e, muito menos, permitir a análise imunohistoquímica e dos marcadores biológicos que dirimirão a escolha do tratamento complementar com as novas drogas atualmente disponíveis.

De acordo com a classificação de 1997, no estágio III, dois grupos principais são encontrados: IIIA e IIIB.³ Em ambas as circunstâncias, um tratamento multimodal deve ser empregado, e isto inclui cirurgia, radio e quimioterapia. A nova classificação, que será publicada oficialmente ainda em 2009, modificou o estágio III, trazendo para o grupo IIIA pacientes anteriormente classificados como IIIB, em consequência da observação de uma melhor sobrevida, especialmente quando a inclusão no IIIB devia-se à extensão local do tumor caracterizado como T4, desde que não houvesse comprometimento linfonodal no mediastino. Portanto, o objeto deste capítulo será propor a terapêutica para os pacientes IIIA entendidos dentro da nova classificação.⁴

Tradicionalmente, segundo a classificação de 1997, o grupo IIIB incluía pacientes com derrame pleural ou pericárdico, que atualmente são classificados no estágio IV, tendo em vista o seu mau prognóstico. Portanto, atualmente, o estágio III reúne os pacientes com câncer de pulmão avançado locorregionalmente e que tem um prognóstico semelhante. Embora não seja o objetivo deste estudo, a caracterização do estadiamento envolve a realização de PET-CT, sempre que possível, e de uma mediastinoscopia, quando linfonodos maiores que um cm são identificados na TC preoperatória.

TERAPÊUTICA

Abordaremos cada uma das situações em separado.

Grupo IIIA - N2

Este é um grupo bastante heterogêneo, pois nele encontramos pacientes que podem ser ressecáveis, cirurgicamente ou não. Infelizmente, a nova classificação não propôs uma mudança para este grupo, em virtude da falta de homogeneidade observada nas séries incluídas no banco de dados de estudo. Considerando apenas o estadiamento patológico, três grupos podem ser identificados:

- N2 incidental (microscópico)
- N2 ressecável (pré-operatório)
- N2 grosseiro (extravasamento extracapsular)

Em decorrência desta heterogeneidade, uma grande polêmica existe, em relação ao tratamento dos pacientes pertencentes aos dois primeiros grupos. Tradicionalmente, a cirurgia era a primeira escolha. Porém, várias séries demonstraram que, com a cirurgia isolada, a sobrevida era muito ruim. Um estudo pioneiro do Memorial Sloan Kettering Cancer Center demonstrou sobrevida em cinco anos em torno de 30%, com cirur-

gia associada à quimioterapia de indução.⁵ Em seguida, vários estudos randomizados revelaram melhores resultados com esta abordagem.^{6,7} Entre os motivos citados encontravam-se:

- Redução no tamanho do tumor primário, com melhor controle local
- Taxas de resposta mais altas, em comparação àqueles do estágio IV
- Controle de micrometastases
- Melhor tolerância em relação à QT adjuvante

Posteriormente, novos estudos randomizados caracterizaram a superioridade da utilização de quimioradioterapia no préoperatório dos pacientes com câncer de pulmão estágio III, sendo hoje esta a abordagem preferida.⁸ Particularmente nos tumores de Pancoast, a quimioradioterapia é reconhecida como o tratamento de escolha antes da cirurgia, com resultados bastante animadores, da ordem de 35 a 40% de sobrevida aos cinco anos. Este estudo conseguiu substituir uma conduta com várias décadas de duração, que era a radioterapia isolada antes da cirurgia. Atualmente, mesmo pacientes com doença estável após a adjuvância devem ser operados, pois existe uma dissociação entre o aspecto radiológico, na reavaliação, e o resultado histopatológico.⁹

Uma ressalva importante deve ser feita ao grupo de pacientes que são submetidos à quimioradioterapia e necessitam de uma pneumonectomia direita. Este grupo, em um estudo com 429 pacientes, mostrou uma mortalidade exageradamente alta (26%), trazendo ceticismo a esta indicação.¹⁰

Entretanto, nos pacientes com tumores considerados marginalmente operáveis, ainda existe espaço para a quimioterapia neoadjuvante, particularmente naqueles com bom performance status. Nos tumores considerados IIIA devido à invasão direta do tumor ou pela presença de um nódulo satélite, anteriormente considerados como tumores mais avançados, a cirurgia deve ser empregada sempre que as condições clínicas permitirem. Nos pacientes com T4 por nódulo satélite sem doença mediastinal, a cirurgia seguida de quimioterapia adjuvante alcança sobrevida de quase 40%.¹¹ Nos pacientes com invasão mediastinal direta (T4-N0 ou N1), a quimioterapia ou quimioradioterapia de indução (preoperatória) parece ter valor, exceto se a cirurgia indicada for uma pneumonectomia, particularmente a direita. Uma série descrita no INCA mostrou que, entre 78 pneumonectomias por câncer, apenas uma fístula do coto brônquico foi observada do lado esquerdo e, mesmo assim, com resolução espontânea. Portanto, neste estágio, a ressecção radical, seja uma lobectomia ou a pneumonectomia, é o tratamento de escolha, apesar de nenhum estudo ter, ainda, comprovado a superioridade, em termos de melhor sobrevida, da dissecação mediastinal sistemática versus amostragem linfonodal. Entretanto, os resultados preliminares do estudo ACOSOG Z030 já demonstraram superioridade em relação à fidelidade no estadiamento, sem

aumento da morbidade cirúrgica.¹² Os resultados finais comparando a sobrevida nos dois grupos (esvaziamento versus amostragem) ainda são aguardados.

Uma situação freqüente, após cirurgia de ressecção do câncer pulmonar, é a caracterização de doença N2 apenas na peça operatória. Tradicionalmente, a radioterapia era sempre indicada para complementação terapêutica, porém em bases inteiramente empíricas. Uma metanálise (PORT: Post Operative Radiation Therapy) revelou, porém, que a radiação era deletéria nos pacientes N1, e não havia benefício comprovável nos N2.¹³ A partir deste estudo, a radioterapia pós-operatória caiu em desuso. A grande crítica feita a essa metanálise consistia na observação de que o estadiamento era apenas clínico, na maior parte das vezes, e os tratamentos oferecidos eram heterogêneos e antiquados. Estudos mais atuais, com tecnologia moderna, como radiação com intensidade modulada (IMRT - 3D), são esperados. Por outro lado, naqueles casos nos quais um comprometimento microscópico do limite brônquico, com presença de carcinoma in situ nas inclusões em parafina, é encontrado, a radioterapia pode ter papel importante, evitando a reoperação e oferecendo bons resultados. Da mesma forma, em pacientes estádio III com recidivas locais após cirurgia, quando uma nova ressecção não é possível, a radioterapia tem um papel importante. Esta situação pode ocorrer em até 30% dos pacientes submetidos à ressecção completa, e radiação seguida de quimioterapia deve ser considerada.

Grupo IIIA - T3 e T4

Cirurgia

Existem algumas situações nas quais a cirurgia pode oferecer benefício, mesmo no estádio III. Entre estas, estão os tumores classificados como T3N1, assim

classificados por terem invasão de parede ou extensão à via aérea proximal. Desde de que a mediastinoscopia comprove que não existe comprometimento dos linfonodos mediastinais, a cirurgia seguida de quimioterapia deve usada, sempre que possível. A remoção do pulmão em bloco com a parede, associada a um esvaziamento linfonodal mediastinal, mostra sobrevida próxima de 40% em cinco anos. A única exceção é o tumor de Pancoast, citado anteriormente, cuja melhor abordagem é com quimio e radioterapia pré-operatórias, e ressecção quando tecnicamente possível, mas com índices de sobrevida semelhantes. É importante recordar que estes pacientes devem sempre ser operados, exceto se for notada progressão de doença durante a quimioradioterapia, pois, mesmo com reavaliação tomográfica mostrando doença estável, pode existir resposta completa patológica.

Tumores mais avançados locorregionalmente podem eventualmente invadir estruturas vitais intratorácicas, como a veia cava e a carina traqueal. Nestes casos, a ressecção inicial, seguida de quimioterapia ou quimioterapia neoadjuvante, oferecem real possibilidade de cura, em torno de 28%, como revelaram séries da literatura.¹⁴ Vale ressaltar que é crucial a demonstração de ausência de comprometimento linfonodal no mediastino. Para tanto, todos devem ser submetidos a mediastinoscopia preoperatória.

Em conclusão, as séries publicadas demonstram que, mesmo no estádio IIIA, considerado avançado, ainda existe lugar para a cirurgia, e esta, associada à quimioterapia isolada ou em conjunto com a radioterapia, oferece taxas de sobrevida entre 20 a 38% em cinco anos. Portanto, a terapia multimodalidade deve ser exercitada no estádio IIIA.

REFERÊNCIAS

1. Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. INCA, 2007.
2. Rebelo, M. Coordenação Nacional de Prevenção e Vigilância do Câncer, CONPREV, INCA. Comunicação pessoal, maio de 2009.
3. Mountain, CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710.
4. Goldstraw, P, Crowley, J, Chansky, K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2:706.
5. Martini, N, Kris MG, Flehinger BJ, et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIa (N2) lung cancer: the Sloan-Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg* 1993;55(6):1365-73.
6. Rosell, R, Gómez-Codina, J, Camps, C et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small cell lung cancer : a 7 year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999;26:7.
7. Depierre, A, Milleron, B, Moro-Sibilot, D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:247.
8. Sugarbaker, DJ, Herndon, J, Kohman, LJ, et al. Results of cancer and leukemia group B protocol 8935. A multiinstitutional phase II trimodality trial for stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer. *Cancer and Leukemia Group B Thoracic Surgery Group. J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:473.
9. Rusch, VW. Management of Pancoast tumors. *Lancet Oncol* 2006;7(12):997-1005.
10. Albain, KS, Crowley, JJ, Turrisi AT, 3rd, et al. Concurrent Cisplatin, Etoposide, and Chest Radiotherapy in Pathologic Stage IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer: A Southwest Oncology Group Phase II Study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 2002;20:3454.
11. Nagai, K, Sohara, Y, Tsuchiya, R, et al. Prognosis of resected non-small cell lung cancer patients with intrapulmonary metastases. *J Thorac Oncol* 2007;2:282.
12. Allen, MS, Darling GE, Pechet TT, et al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *ACOSOG Z0030 Study Group. Ann Thorac Surg* 2006;81(3):1013-9.
13. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *PORT Meta-analysis Trialists Group. Lancet* 1998;352:257.
14. Borri, A, Leo, F, Veronesi, G et al. Extended pneumonectomy for non-small cell lung cancer: morbidity, mortality, and long-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134(5):1266-72.

Artigo original

Estado atual do tratamento cirúrgico do câncer de pulmão não pequenas células no estágio IIIB.

Current status of the surgical treatment of stage IIIB non-small cell lung cancer.

Rui Haddad¹.

RESUMO

O autor discute o estado atual do tratamento cirúrgico do câncer de pulmão não de pequenas células em estágio IIIB, à luz do novo estadiamento do câncer pulmonar (2009). Conclui que, com as mudanças no sistema e nos grupos de estadiamento, a cirurgia não tem papel no tratamento deste tipo de câncer no estágio IIIB.

Descritores: câncer de pulmão, tratamento cirúrgico, estágio IIIB, estadiamento.

ABSTRACT

The author discusses the current status of the treatment of stage IIIB non-small cell lung cancer according to the new staging system of lung cancer (2009). In conclusion the author states that surgery has no role in the treatment of stage IIIB lung cancer in the new staging system and new groups.

Keywords: lung cancer, surgery, stage IIIB, staging.

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão (CP) é doença prevalente e de alta taxa de mortalidade. O tratamento e o prognóstico (percentuais de probabilidade de cura) dependem do estágio da doença, e a maioria dos casos é diagnosticada em estágios avançados. Os estágios em que se pode oferecer a maior taxa de cura, e que incluem o tratamento cirúrgico, são os estágios I e II.

O CP tem sua suspeita diagnóstica usualmente feita, diante de um achado radiológico em pacientes que se submeteram a exames de imagem do tórax por outras causas, ou seja, é um achado incidental. Os pacientes são usualmente assintomáticos nos estágios iniciais.

A cirurgia tem papel importante na cura do câncer de pulmão. No entanto, grande parte dos pacientes com essa doença não é candidata a tratamento cirúrgico.

O ESTÁGIO IIIB E O NOVO SISTEMA DE ESTADIAMENTO (2009)

De tempos em tempos, é feita revisão nas regras de estadiamento dos tumores, para melhor agrupar lesões com prognósticos semelhantes. A definição atual (2009) de estágio IIIB é a seguinte:¹ tumor pulmonar T4 N2 M0 ou T1-4 N3 M0. A definição atual de T4 também sofreu modificações, enquanto as defini-

ções de N2 e N3 permaneceram as mesmas. T4 atualmente é o tumor de qualquer tamanho que invade mediastino, coração, grandes vasos, traquéia, nervo laríngeo recorrente, esôfago, corpo vertebral, carina, ou que apresenta nódulo ou nódulos tumorais em outro lobo, mas no mesmo pulmão. É essa a definição que utilizaremos neste capítulo. Note-se que o paciente com derrame pleural ou pericárdico maligno, anteriormente classificado como T4, passou a M1a na classificação atual.

CIRURGIA NO ESTÁGIO IIIB

O tratamento do CP no estágio IIIB, de acordo com a classificação atual, é eminentemente não cirúrgico. No entanto, para que se chegue ao diagnóstico de que uma lesão é realmente T4 ou N3 podem ser necessários procedimentos invasivos. O estadiamento clínico por tomografia computadorizada ou por ressonância magnética tende a superestimar envolvimento vascular, por exemplo, e subestimar o envolvimento ganglionar. A avaliação cirúrgica pode ser melhor que a avaliação clínica e radiológica, nestas situações. A toracotomia pode ser melhor que a toracoscopia para avaliação de envolvimento vascular ou mediastinal. Levando em consideração que uma toracotomia exploradora deve ser evitada, sempre que pos-

1. Membro Titular da Academia Nacional de Medicina. Professor Titular de Cirurgia Torácica da Escola Médica de Pós-graduação da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio). Professor Associado do Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Secretário Geral da Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica (2009-2011).

sível, nestes pacientes, outros exames, além dos exames de imagem citados acima, podem ser importantes nesta situação. Envolvimento cardiovascular e mediastinal podem ser muito bem avaliados por angiografia, ecografia transesofágica e até por pneumotórax diagnóstico, que pode ser útil em casos selecionados. Envolvimento do esôfago pode ser visto idealmente por ultra-sonografia endoscópica, que pode mostrar com clareza o grau de penetração tumoral na parede do esôfago. Se a lesão for profunda, a esofagoscopia é suficiente para demonstrá-la. É importante salientar que lesões que invadem a adventícia do esôfago e da aorta podem ser ressecadas sem maiores problemas técnicos. Mediastinoscopia, vídeo-mediastinoscopia e, mais recentemente, ultra-sonografia transbrônscópica (EBUS) com biópsia em tempo real podem ser de grande ajuda no estadiamento linfonodal. A vídeo-toracoscopia também pode ser usada para biopsiar linfonodos que não estão ao alcance da mediastinoscopia e da mediastinotomia anterior.

TRATAMENTO DO CÂNCER PULMONAR LOCALMENTE AVANÇADO

Quando nos propomos a tratar câncer de pulmão localmente avançado, vários cuidados têm que ser tomados:²

- 1- Evitar superestadiar a lesão e, com isso, a tragédia de se fazer tratamento paliativo, ao invés do tratamento curativo em doença curável.
- 2- Evitar subestadiar a lesão e, com isso, uma toracotomia não terapêutica que pode, além de acrescentar morbidade, atrasar o tratamento apropriado.

Temos que ter em mente que o câncer de pulmão T3 deve ser ressecado rotineiramente, se for N0-N1 e M0, em pacientes com boas condições clínicas para a cirurgia. Já os tumores T4 devem ser ressecados muito seletivamente, também se N0-N1 e M0, levando-se em consideração as características do paciente (baixa idade e ausência de co-morbidades), os fatores biológicos do tumor e a experiência do cirurgião para realizar cirurgias mais radicais. Isso torna, nesta situação, fundamental o diagnóstico de doença ganglionar, N2 ou N3, e o diagnóstico de doença M1, que, em última análise, são os objetivos primordiais do estadiamento clínico.

Em suma, a seleção de pacientes com CP em estágio localmente avançado deve incluir RMN cerebral, PET/CT para estadiamento extratorácico e estadiamento mediastinal, por cirurgia ou por EBUS, rotineiramente. O objetivo final é a ressecção completa da lesão.

REFERÊNCIAS

1. Carvalho L, Cardoso E, Nunes H, Baptista V, Gomes A, Couceiro P. Projecto de estadiamento do cancro do pulmão pela IASLC: Estudo comparativo entre a 6.ª edição TNM em vigor e a 7.ª edição proposta. *Rev Port Pneumol* 2009;XV(1):67-76.
2. Wood D. Cirurgia do câncer avançado do pulmão (T3/T4). Conferência no Tórax-2009 – Congresso Brasileiro de Cirurgia Torácica, Curitiba, Maio de 2009.
3. Cetinkaya E, Turna A, Yildiz P, Dodurgali R, Bedirhan MA, Gurses

Cetinkaya e cols.³ mostraram que, no estágio IIIB, 48% dos pacientes foram superestadiados no estadiamento clínico, quando comparados ao estadiamento patológico. Com isso, concluíram que tumores T4 clínicos limitados não constituem contra-indicação cirúrgica formal, pois um percentual elevado destes pacientes é superestadiado no pré-operatório.

Não estamos falando especificamente de cirurgia para IIIB ou T4, mas sim do alto risco de assumir que todos estes pacientes estão fora de possibilidades cirúrgicas, baseados apenas em critérios clínicos e radiológicos.

Quando consideramos pacientes em estágio IIIB ou T4 para ressecção cirúrgica, temos que ter em mente sempre a alta probabilidade de ressecção completa. Isso é feito pelo uso racional dos métodos de imagem (CT, RMN, cintigrafia, ultra-sonografia, ecoendoscopia), endoscópicos (broncofibroscopia, EBUS e esofagoscopia) e cirúrgicos (mediastinoscopia, mediastinotomia parasternal, vídeo-toracoscopia). O envolvimento linfonodal pode ser avaliado por PET/CT, com confirmação por avaliação cirúrgica do mediastino ou por EBUS.

Como devem ser operados apenas os pacientes N0-N1 e M0, pouco sobra do estadiamento IIIB para o cirurgião. Pacientes nesta situação que apresentam nódulo satélite (em outro lobo e homolateral) e envolvimento limitado de uma das seguintes estruturas: carina, grandes vasos, corpo vertebral, traquéia, coração e esôfago podem ser selecionados para cirurgia, no entanto não são IIIB pela nova classificação. Considera-se contra-indicação absoluta o derrame pleural maligno, mas conforme foi dito anteriormente, essa apresentação não é mais T4 ou IIIB, mas M1a.

Jett e cols.,^{4,5} em trabalhos de 2003 e 2007, citam que em tumores malignos do pulmão estadiados como IIIB pelo antigo sistema de estadiamento (ainda em voga nesta data, mas que será substituído pelo sistema novo ainda em 2009), não são cirúrgicos os pacientes em estágio IIIB com metástases ganglionares N2 ou N3. Apenas os pacientes com comprometimento N1 (de acordo com o estadiamento de 1986) poderiam ser beneficiados com tratamento combinado de radio-quimioterapia e cirurgia.

CONCLUSÃO

Os casos incluídos na classificação IIIB no novo estadiamento do câncer de pulmão não de pequenas células (T4 N2 M0 ou T1-4 N3 M0), com boas condições clínicas, são tratados atualmente com quimioterapia e radioterapia, sem cirurgia.

- A e Yilmaz V. Comparison of clinical and surgical-pathologic staging of the patients with non-small cell lung carcinoma. *Eur J Cardiothor Surg* 2002;22(6):1000-5.
- Jett JR, Scott WJ, Rivera MP, Sause WT. Guidelines on treatment of Stage IIIB non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;123(1):221S-225S.
- Jett JR, Schild SE, Keith RL, Kesler KA. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IIIB. *Chest* 2007;132:266S-276S.

Artigo original

Tratamento do câncer de pulmão não-pequenas células estágio IV. Treatment of stage IV non small cell lung cancer.

Clarissa Seródio Baldotto¹, Ivan Moreira Junior², Carlos Gil Ferreira³.

RESUMO

O câncer de pulmão não-pequenas células é uma doença de alta prevalência, sendo a maior causa de mortalidade oncológica no mundo. Ainda hoje, apesar da realização de diversos estudos sobre o assunto, este quadro segue praticamente inalterado. Neste trabalho, faremos uma breve revisão sobre o tratamento sistêmico do câncer de pulmão não-pequenas células metastático, destacando seu momento atual e citando algumas perspectivas futuras.

Descritores: tratamento, câncer, pulmão, metastático.

ABSTRACT

Non-small-cell lung cancer is a highly frequent disease, being the main cause of cancer death worldwide. Despite the great amount of researches and publications about this disease, the prognostic remains dismal. In the present article we intend to make a brief review of current systemic treatment of metastatic non-small-cell lung cancer, describing some future perspectives.

Keywords: treatment, cancer, lung, metastatic.

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC) ainda é o responsável pela maior causa de mortalidade por neoplasia no mundo. Isto se deve a características biológicas do tumor e ao fato de que grande parte dos pacientes são diagnosticados com doença avançada, incurável. São classificados como estágio IV os pacientes com doença metastática (acometimento de outros lobos pulmonares ou doença extratorácica). Os pacientes de estágio IIIB com derrame pleural maligno são tratados da mesma forma. No novo estadiamento de CPNPC, eles passarão a ser classificados como estágio IV.¹

O tratamento do CPNPC estágio IV é fundamentalmente paliativo, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida e o tempo de sobrevida do paciente. A abordagem é multidisciplinar e envolve o uso de drogas antineoplásicas (que serão mais bem descritas abaixo) e, eventualmente, radioterapia e procedimen-

tos cirúrgicos paliativos. O suporte clínico adequado é muito importante no manejo destes pacientes. Muitos avanços surgiram nos últimos anos. Atualmente, a decisão terapêutica se baseia nas características clínicas do paciente, principalmente o PS (*performance status*), no tipo histológico do tumor e, algumas vezes, em características moleculares. Apesar destes avanços, a sobrevida mediana do CPNPC estágio IV ainda é pobre (5% em 5 anos).

TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA

O uso de quimioterapia paliativa teve início na década de 70, com regimes que não geravam impacto na sobrevida global. Com o surgimento da cisplatina, vários estudos, que comparavam quimioterapia com o melhor suporte clínico, passaram a demonstrar melhora de sobrevida. Pelo menos três metanálises concluíram que a quimioterapia baseada em platina proporciona aumento de sobrevida para pacientes com CP-

1. Staff do Serviço de Oncologia Clínica do Instituto Nacional do Câncer (INCA). Membro do Grupo de Oncologia Torácica (GOT) da Clínica Oncologistas Associados (OAL), RJ.

2. Residente de Oncologia Clínica do Instituto Nacional do Câncer (INCA). Membro do Grupo de Oncologia Torácica (GOT) da Clínica Oncologistas Associados (OAL), RJ.

3. Chefe do Serviço de Pesquisa Clínica do Instituto Nacional do Câncer (INCA). Membro do Grupo de Oncologia Torácica (GOT) da Clínica Oncologistas Associados (OAL), RJ.

Trabalho realizado no Grupo de Oncologia Torácica (GOT) da Clínica Oncologistas Associados (OAL), RJ.

Endereço para correspondência: Clarissa Seródio Baldotto. Rua Barão de Lucena, 48, Sala 1, Botafogo, CEP 22246-020, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
E-mail: cbaldotto@gmail.com.

NPC e bom PS. A mais recente avaliou 2714 pacientes em 16 ensaios clínicos e mostrou diferença de 29% versus 20% de sobrevida global em 1 ano.² A combinação de dois agentes quimioterápicos, embora aumente a toxicidade, proporciona maior taxa de resposta e sobrevida, se comparada ao uso de agente isolado.

Em seguida, vários estudos questionaram se haveria uma combinação ideal de quimioterápicos. A mais importante publicação comparou quatro principais esquemas (cisplatina/paclitaxel, cisplatina/docetaxel, cisplatina/gencitabina e carboplatina/paclitaxel), mostrando taxas de sobrevida similares.³ A conclusão foi que nenhum regime oferecia alguma vantagem específica. Recentemente, foi publicado um grande estudo fase III, que comparou dois regimes quimioterápicos: cisplatina/gencitabina versus cisplatina/pemetrexede. A sobrevida mediana dos grupos também foi igual. Entretanto, em uma análise de subgrupo pré-planejada, foi visto que os pacientes com adenocarcinoma apresentavam ganho de sobrevida significativamente maior, quando expostos à combinação com pemetrexede. O contrário foi observado no subgrupo de carcinoma epidermóide.⁴ A partir desta publicação, várias evidências vem apontando para maior atividade do pemetrexede em subtipos não-escamosos, tornando-se a base para a tendência atual de individualizarmos a escolha do tratamento levando em conta o subtipo histológico.

O benefício do uso de três agentes quimioterápicos nunca foi demonstrado. Entretanto, a adição de uma nova classe de drogas, um agente antiangiogênico, aos esquemas de quimioterapia, evidenciou incremento na sobrevida em duas publicações recentes.^{5,6} No estudo ECOG 4599, o uso de bevacizumabe (anticorpo monoclonal, inibidor do fator de crescimento do endotélio vascular) junto à combinação de carboplatina/paclitaxel trouxe pequeno, mas significativo, aumento da sobrevida global em pacientes com adenocarcinoma. Houve, entretanto, aumento da toxicidade. O estudo FLEX também avaliou recentemente outra droga com alvo molecular, o cetuximabe (inibidor do fator de crescimento epidérmico - EGFR), combinado a quimioterapia.⁷ Foi demonstrado aumento da sobrevida global (11,3 vs 10,1 m). Infelizmente, nenhum destes estudos conseguiu identificar características clínicas ou moleculares que determinem maior chance de benefício com o tratamento. (Tabela 1)

Atualmente, a duração do tratamento também é alvo de debates. Tradicionalmente, a utilização de mais de quatro ciclos de quimioterapia não trazia benefício. No Congresso Anual da Sociedade Americana de

Oncologia (ASCO) de 2009, as apresentações de três trabalhos envolvendo terapia de manutenção (com drogas com melhor perfil de toxicidade) sugeriram que prolongar o tratamento até a progressão pode aumentar a sobrevida.⁸⁻¹⁰

Tabela 1- Principais esquemas de quimioterapia para tratamento de primeira linha do CPNPC estágio IV.

Cisplatina 75 mg/m ² IV (D1) e Gencitabina 1250 mg/m ² IV (D1, D8) a cada 21 dias
Carboplatina AUC=6 IV (D1) e Paclitaxel 200 mg/m ² IV (D1) a cada 21 dias
Cisplatina 75 mg/m ² IV (D1) e Docetaxel 75 mg/m ² IV (D1) a cada 21 dias
Cisplatina 75 mg/m ² IV (D1) e Pemetrexede 500 mg/m ² IV (D1) a cada 21 dias
Carboplatina AUC=6 IV (D1), Paclitaxel 200 mg/m ² IV (D1) e Bevacizumabe 15 mg/kg IV (D1) a cada 21 dias

TRATAMENTO DE SEGUNDA E TERCEIRA LINHAS

Atualmente, três drogas são aprovadas para tratamento, após falha da terapia de primeira linha: dois quimioterápicos e um agente com alvo molecular. O docetaxel (na dose de 75 mg/m²) foi a primeira droga a mostrar ganho de sobrevida.¹¹ Em seguida, o pemetrexede foi aprovado, com resultados de sobrevida não inferiores ao docetaxel e melhor perfil de toxicidade.¹² Análises retrospectivas destes estudos também sugerem maior benefício para adenocarcinoma com o uso do pemetrexede. A última droga, o erlotinibe (inibidor do fator de crescimento epidérmico, com atividade anti tirosina quinase) também é aprovada como terceira linha.¹³ O estudo do erlotinib trazia o dado de que esta droga teria maior atividade no subgrupo de mulheres com adenocarcinoma (principalmente tipo bronquioloalveolar), não-fumantes e asiáticas. No último Congresso da ASCO, foi apresentado o estudo asiático IPASS, que usou o gefitinibe (droga com mecanismo de ação semelhante ao erlotinibe) em primeira linha, somente em mulheres não-fumantes, comparada a quimioterapia. O dado interessante foi que o fenótipo não parece ser o mais importante. A presença de mutações específicas no gene do EGFR (que são mais prevalentes nesta população) foi o fator determinante para resultados superiores com o uso do gefitinibe.

Embora os números relativos à sobrevida dos pacientes com CPNPC ainda sejam desapontadores, a quantidade de pesquisas é crescente. Os dados recentes, sugerindo a possibilidade de direcionar a terapia a características moleculares específicas, são encorajadores.

REFERÊNCIAS

1. Goldstraw P, Crowley JJ. The International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Project on Lung Cancer. *J Thor Oncol* 2006;1:281-6.
2. NSCLC meta-analyses collaborative group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis

of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008;26:4617.

3. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-8.
4. Scagliotti G, Purvish P, Von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J,

- Manegold C, et al. Phase III study of pemetrexed plus cisplatin versus gemcitabine plus cisplatin in chemo-naïve patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-51.
5. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel – carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-50.
 6. Reck M, Von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V et al. Phase III trial of Cisplatin plus gemcitabine with either Placebo or Bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009;27:1227-34.
 7. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, Von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, et al. cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomized phase III trial. *Lancet* 2009;373:1525-31.
 8. Belani CP, Brodowicz T, Ciuleanu J, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed (Pem) plus Best Supportive care (BSC) versus Placebo (Plac) plus BSC: A randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2009;27:18s(abstr 8000).
 9. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S, Szczesna A, Juhász E, et al. SATURN: A double-blind, randomized, phase III study of maintenance erlotinib versus placebo following non-progression with first-line platinum-based chemotherapy in patients with advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 2009;27:15s(abstr 8001).
 10. Miller VA, O'Connor P, Soh C, Kabbinavar F. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2009;27:18s(abstr 8002).
 11. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095-103.
 12. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, Von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589-97.
 13. Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, Huan Tan E, Hirsh V, Thongprajert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32.
 14. Fukuoka M, Wu Y, Thongprasert S, Yang C, Chu D, Saijo N, et al. Biomarker analyses from a phase III, randomized, open-label, first-line study of Gefitinib (G) versus Carboplatin/Paclitaxel (C/P) in clinically selected patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2009;27:15s(abstr 8006).

Artigo original

Tratamento do câncer de pulmão não pequenas células – situações especiais.

Treatment of non small cell lung cancer – special situations.

Walter Roriz de Carvalho¹.**RESUMO**

Este capítulo se refere a pacientes que apresentam características particulares de câncer de pulmão não pequenas células que necessitam de considerações especiais.

Descritores: tumor de Pancoast, tumores múltiplos do pulmão, metástase cerebral e adrenal.

ABSTRACT

This chapter addresses patients who have particular forms of non-small cell lung cancer that require special considerations.

Keywords: Pancoast tumor, multiple lung cancers, brain and adrenal metastasis.

TUMORES DE PANCOAST

São tumores localizados no ápice do pulmão, invadindo as estruturas da porção apical da parede torácica (primeira e/ou segunda costelas ou seu perióstio, ramos inferiores do plexo braquial, cadeia simpática, ou vasos subclávios). Podem ser classificados em tumores dos compartimentos anterior, médio ou posterior, conforme sua relação com a inserção dos músculos escaleno anterior e médio na primeira costela. Não há obrigatoriedade da presença de dor no membro superior para o diagnóstico de tumor de Pancoast.¹ Muito raramente, o quadro clínico e radiológico pode ser causado por uma lesão benigna (granulomas ou infecções fúngicas); assim, antes de iniciar qualquer modalidade de tratamento, é recomendado que se obtenha o diagnóstico cito ou histológico da lesão, e, pela sua localização, o melhor método consiste no emprego da punção percutânea da massa. O adenocarcinoma é o tipo histológico presente em aproximadamente 2/3 destes tumores, sendo o carcinoma escamoso responsável pelo 1/3 restante. A fibrobroncoscopia tem rendimento diagnóstico abaixo de 30%, explicável pela localização periférica do tumor. A punção percutânea da lesão, com agulha fina ou cortante, apresenta o melhor rendimento para se obter o diagnóstico cito ou histológico. A radiografia do tórax, em PA e perfil, mos-

tra a tumoração ocupando a porção apical do pulmão, mas só permite confirmar a invasão das estruturas do estreito superior do tórax e o envolvimento linfonodal mediastinal em casos avançados. A ressonância magnética nuclear é o método de imagem de escolha para avaliar a extensão do tumor de Pancoast e suas relações com as estruturas adjacentes (corpos vertebrais, vasos subclávios e plexo braquial).² A mediastinoscopia deve ser realizada em todos os pacientes candidatos ao tratamento cirúrgico, independente dos achados nos exames de imagem do mediastino, uma vez que o achado de doença N2 constitui importante fator prognóstico negativo. Historicamente, o tumor de Pancoast tem sido tratado com a associação de radioterapia de indução, seguida de ressecção cirúrgica, que deve incluir a lobectomia superior, toracectomia e linfadenectomia mediastinal; a análise de sobrevida mediana com esta forma de tratamento em diversas publicações mostra ser de 22 meses, com uma sobrevida em 5 anos de 27%. Um estudo multistitucional prospectivo fase II, com 111 pacientes N0 e N1, SWOG 9416, empregando indução com quimio e radioterapia seguida de ressecção cirúrgica,³ mostrou mortalidade hospitalar de 2%, ressecção R0 e R1 em 91% dos pacientes, sobrevida mediana de 33 meses (de 71 meses se R0) e sobrevida global em 5 anos de 41% (de 53% se R0).

1. Livre Docente pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da UFRJ. Membro Emérito do Colégio Brasileiro de Cirurgiões. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica. Membro da *European Society for Thoracic Surgeons*.

Pacientes com tumor de Pancoast não candidatos para tratamento com finalidade curativa devem ser tratados com radioterapia paliativa.

TUMORES T4N0-1M0

A maioria dos pacientes com tumores T4 tem também comprometimento linfonodal mediastinal. Estes pacientes devem ser tratados com quimiorradioterapia. Há um grupo muito raro e selecionado de pacientes não N2 que podem ser avaliados para tratamento cirúrgico. Este subgrupo inclui pacientes com bom PS e: 1) tumor satélite no mesmo lobo ou; 2) envolvimento da carina traqueal ou; 3) envolvimento da veia cava superior pelo tumor.

Estes pacientes necessitam de um estagiamento rigoroso, que exclua a possibilidade da existência de metástases mediastinais ou extratorácicas, incluindo tomografia computadorizada do tórax e abdome superior e PET-TC integrado; a mediastinoscopia cervical deve ser realizada, mesmo que os métodos de imagem não sugiram doença mediastinal (pela possibilidade de resultados falso-negativos). Os relatos com maior número de pacientes T4 operados se referem ao envolvimento da carina traqueal, em que foi realizada a pneumectomia direita com ressecção da carina.

O subgrupo A não apresenta maior dificuldade cirúrgica, pois o tratamento é uma ressecção pulmonar com linfadenectomia mediastinal.

Os subgrupos B e C constituem os casos mais complexos: após o estagiamento rigoroso que mostre ser a lesão ressecável R0, devem ser operados por equipes treinadas para este tipo de cirurgia. Nos poucos relatos cirúrgicos com este tipo de cirurgia, a mortalidade hospitalar variou de 7% a 29% e a sobrevida média em 5 anos foi de 28%.⁴

Nos casos não ressecáveis, o tratamento paliativo em pacientes com PS 0 ou 1 e sem derrame pleural neoplásico é feito com quimioterapia + radioterapia.⁵

TUMORES MÚLTIPLOS DO PULMÃO

Não é infrequente, com a utilização mais rotineira da tomografia computadorizada no estagiamento dos pacientes com câncer de pulmão, a descoberta de outro(s) nódulo(s) nos pulmões. Por vezes nódulos não vistos nos exames de imagem são diagnosticados durante a toracotomia. Este foco secundário pode representar um segundo tumor primário, uma metástase hematogênica, uma lesão benigna ou um linfonodo intrapulmonar não neoplásico. O termo “nódulo satélite” é utilizado para definir um tumor sincrônico, no mesmo lobo e com o mesmo tipo histológico do tumor primário. A distinção clínica entre estas possibilidades é difícil, principalmente entre um segundo tumor primário pulmonar e uma metástase do primeiro tumor, quando o tipo histológico é o mesmo. Esta mesma dificuldade se apresenta quando um tumor metacrônico surge tempos após a ressecção bem sucedida

de um tumor pulmonar. Uma diferenciação baseada na apresentação clínica do paciente (Quadro 1) tem a vantagem de facilitar a definição do tratamento mais adequado.⁶

Quadro 1 – Diferenciação baseada na apresentação clínica do paciente.

<p>a. Nódulo satélite de tumor primário: mesmo tipo histológico mesmo lobo do tumor primário ausência de metástases sistêmicas</p> <p>b. Múltiplos tumores pulmonares MESMO TIPO HISTOLÓGICO: SINCRÔNICOS tumores em lobos diferentes NO ausência de metástases sistêmicas MESMO TIPO HISTOLÓGICO com intervalo +4 anos entre tumores: METACRÔNICOS ausência de metástases sistêmicas HISTOLOGIA DIFERENTE: SINCRÔNICOS OU METACRÔNICOS histologia diferente ou características genéticas moleculares diferentes ou origens separadas em focos de carcinoma <i>in situ</i></p> <p>c. Metástases pulmonares hematogênicas mesmo tipo histológico múltiplas metástases hematogênicas presença de doença N2-3 ou menos de 2 anos do diagnóstico do tumor primário</p>

TRATAMENTO

Nos nódulos satélites e nos tumores sincrônicos no mesmo lobo, o tratamento é realizado pela ressecção pulmonar (lobectomia) e linfadenectomia mediastinal.

Nos tumores sincrônicos em outro lobo, o tratamento consiste na lobectomia da lesão maior e lobectomia ou ressecção menor da lesão menor, dependendo da função respiratória.⁷ Quando o paciente apresenta dois tumores sincrônicos, deve ser realizada uma pesquisa para afastar a possibilidade de ambas lesões serem metástases de um tumor extratorácico. A sobrevida média em 5 anos é de 33%.

Os tumores metacrônicos têm incidência de 1 a 4% por paciente, por ano; 2/3 deles podem ser ressecados, mesmo que a primeira ressecção tenha sido uma pneumectomia. Nestes pacientes, devem sempre ser realizados estagiamento mediastinal invasivo e pesquisa de doença extratorácica, que, se positivos, contraindicam a ressecção da lesão. A ressecção preferencial nestes pacientes é sublobar.⁸ A sobrevida média em 5 anos é de 36%, mesmo que o segundo tumor seja estágio IA.

Nas metástases pulmonares hematogênicas, pode ser avaliada a possibilidade de quimioterapia, embora com pouca chance de resultados favoráveis.

METÁSTASE CEREBRAL

A presença de metástase cerebral no CPNPC tem prognóstico desfavorável; a sobrevida mediana destes pacientes, quando tratados apenas com corticosteróides, é de dois meses, e quando tratados com irradiação cerebral, varia de três a seis meses. Frequentemente estes pacientes apresentam também outros locais com metástases.⁹ Em um subgrupo menos numeroso com estágio IV, o cérebro é o único local de metástase (por vezes uma só). Nestes pacientes, é válido avaliar a ressecção da lesão primária e da metástase cerebral, com finalidade potencialmente curativa, após um estagiamto rigoroso que não mostre doença mediastinal ou extratorácica, e que os cirurgiões considerem ser possível a ressecção R0 de ambas lesões. O tratamento da lesão cerebral pode ser realizado por ressecção cirúrgica, ou por ablação com radiocirurgia, seguida da ressecção do tumor pulmonar. A radioterapia cerebral pós-operatória tem mostrado benefícios insuficientes e conflitantes. A quimioterapia adjuvante também ainda não mostrou sua eficácia. Os resultados mostram maior benefício nas metástases cerebrais metacrônicas.

METÁSTASE ADRENAL

Do mesmo modo que na metástase cerebral, a metástase adrenal única, sem evidência de doença disseminada, pode, em casos selecionados, ser submetida à ressecção do tumor pulmonar e da adrenalectomia, com uma sobrevida em cinco anos de 23,3%, considerando as lesões sincrônicas e metacrônicas, e de 38%,

considerando apenas as lesões metacrônicas; nestas últimas, o intervalo livre de doença maior do que seis meses é fator prognóstico favorável.¹⁰ A quimioterapia ou radioterapia adjuvantes no leito da adrenal não mostram resultados confiáveis.

INVASÃO DE PAREDE TORÁCICA

Nos tumores de pulmão com invasão da parede torácica, se não houver sinais de irressecabilidade ou contraindicação para a cirurgia, o tratamento de escolha é a ressecção pulmonar, linfadenectomia mediastinal e ressecção da parede torácica, incluindo um arco costal acima e abaixo da(s) costela(s) comprometida(s). Quando a ressecção inclui toda a parede, a sobrevida em cinco anos é de 50% e é de 33%, quando se realiza apenas a pleurectomia parietal.¹¹ A invasão dos planos mais profundos do que a pleura parietal exige a realização da toracectomia. Quando a invasão da parede não é grosseira, pode ser difícil identificar com precisão a extensão da invasão; nestes casos, deve-se realizar a toracectomia, que não aumenta a morbidade e a mortalidade. A sobrevida é maior quando o comprometimento da parede está limitado à pleura parietal, casos de N0 e ressecção R0. A sobrevida em cinco anos varia, nos poucos trabalhos publicados, de 22% a 67%, para R0.¹² Para R1 ou R2, a sobrevida é limitada, com a quimioterapia e a radioterapia adjuvantes não mostrando qualquer impacto na sobrevida. No paciente N2 na avaliação inicial, o tratamento recomendado consiste na associação de quimioterapia e radioterapia exclusivas.

REFERÊNCIAS

1. Dartevelle P, Macchiarini P. Resection of superior sulcus tumors. In Kaiser LR, Kron IL, Spray TL eds. *Mastery of Cardiothoracic Surgery*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998. p.257-65.
2. Barcellos MG. Estadiamento radiológico do câncer de pulmão. In: *Pneumologia - Diagnóstico e Tratamento*. Zamboni M, Pereira CAC (eds.). São Paulo: Atheneu, 2006. p.596-603.
3. Rusch VW. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:634(abst 2548).
4. Regnard J, Perrotin C, Giovannetti R, et al. Resection of tumors with carinal involvement: technical aspects, results and prognostic factors. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1841-6.
5. Okawara G, Mackay Ja, Evans WK. Management of unresected stage III non small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol* 2006;1:377-93.
6. Shen KR, Meyers BF, Lerner JM, Jones DR. Special treatment issues in lung cancer. *ACCP Evidence-based clinical practice guidelines* (2nd edition). *Chest* 2007;132:290S-305S.
7. Vasteenkiste JF, DeBelie B, Deneffe GJ, et al. Practical approach to patients presenting with multiple synchronous suspect lung lesions: a reflection on the current TNM classification based on 54 cases with complete follow-up. *Lung Cancer* 2001;34:169-75.
8. Battafarano RJ, Force SD, Meyers BF, et al. Benefits of resection for metachronous lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:836-42.
9. Detterbeck FC, Bleiweis MS, Ewend MG. Surgical treatment of stage IV non-small cell lung cancer. In Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Roseman JG, eds. *Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician*. Philadelphia: WB Saunders, 2001. p.326-38.
10. Mercier O, Fadel E, de Perrot M, et al. Surgical treatment of solitary adrenal metastasis from non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:136-40.
11. Downey RJ, Martini N, Rusch V W. Extent of chest wall invasion and survival in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999;68:188-93.
12. Chapelier A, Fadel E, Macchiarini P, et al. Factors affecting long-term survival after en-bloc resection of lung cancer invading the chest wall. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:513-8.

Artigo original

Linfangite Carcinomatosa. Lymphangitic Carcinomatosis.

Mauro Zamboni¹.

RESUMO

Os pulmões estão entre os mais comuns locais para metástases de uma grande quantidade de neoplasias. A maioria das metástases pulmonares aparece na radiografia do tórax como lesões nodulares. A disseminação intersticial da neoplasia que se dissemina através dos linfáticos pulmonares é conhecida como linfangite carcinomatosa (LC). A LC não é incomum e constitui aproximadamente 7% das metástases pulmonares. A LC comumente não é diagnosticada e, com frequência, é confundida com outras doenças intersticiais pulmonares. As alterações radiológicas incluem infiltrados lineares, dirigindo do hilo para as porções mais periféricas dos pulmões e pleura, com nódulos e vidro fosco. Linfadenomegalia hilar e mediastinal, além de derrame pleural, podem estar presentes. As manifestações respiratórias da LC, tais como tosse, falta de ar e cansaço, podem não responder ao tratamento clínico com antitussígenos. Geralmente a evolução da LC é lenta. Este trabalho discute os achados clínicos e radiológicos relacionados à LC e disponibiliza informações importantes sobre o diagnóstico, o diagnóstico diferencial e a avaliação prognóstica. A LC frequentemente acomete pacientes com tumores primários dos pulmões, mama, intestino, estômago, entre outros. Maior atenção deve ser dada ao diagnóstico de LC naqueles pacientes com lesões intersticiais pulmonares, como as descritas acima, e que, além disso, não melhoram seus sintomas respiratórios com a medicação habitual e apresentam progressão lenta e continuada. O prognóstico da LC é pobre.

Descritores: linfangite carcinomatosa, câncer do pulmão, metástases.

ABSTRACT

The lungs are among the most common sites for metastases from a multitude of cancers. The majority of pulmonary metastases appear nodular on radiologic images. Interstitial spread of tumor through pulmonary lymphatics, also known as pulmonary lymphangitic carcinomatosis (PLC), is not uncommon and constitutes approximately 7% of pulmonary metastases. It is easy to be misdiagnosed as other pulmonary interstitial diseases. The changes of imaging included linear and radiating appearances from the hilum to the outer part even extending to the pleura with nodules, ground-glass opacity of the lung. Enlargement of lymph nodes in mediastinum and pleural effusion can be frequently identified. Respiratory manifestations of PLC, such as coughing, panting, dyspnea, and so on, could not be cured by anti-spasm treatment.

The changes of imaging in other pulmonary interstitial disease group included irregular linear or reticular appearances, enlargement of lymph nodes in the mediastinum and hilum, and extrapulmonary manifestations like pleural effusion were not observed. Respiratory manifestations, such as coughing, panting, dyspnea, and so on, could be cured by anti-spasm treatment. Moreover, the development of PLC was relatively slow.

This study was to discuss the clinical features of PLC, and provide experience information for diagnosis, differentiated diagnosis, and evaluation of prognosis of PLC. LC often occurs in patients with primary carcinoma in lung, breast, large intestine, stomach, and so on. More attention should be paid to the diagnosis of PLC in patients who have pulmonary interstitial lesions as described above, and whose respiratory symptoms could not be relieved by anti-spasm treatment and developed progressively. The prognosis of PLC is poor.

Keywords: lymphangitic carcinomatosis, lung cancer, metastasis.

1. Pneumologista do Grupo de Oncologia Torácica do HC I – INCA/MS. Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF).

INTRODUÇÃO

O termo **linfangite carcinomatosa** (LC) foi utilizado, pela primeira vez, em 1873, por Troisier, para descrever a infiltração difusa dos linfáticos dos pulmões por células malignas.¹ Entretanto, a primeira comunicação das alterações patológicas que ocorrem nesta condição foi publicada em 1823, pelo médico francês Gabriel Andral,² em seu principal trabalho, *Précis d'anatomie pathologique*.

A LC acomete mais os homens (60%) do que as mulheres. É mais freqüente nos pacientes mais jovens, entre os 40 e os 49 anos, e está associada à maioria das neoplasias. Em 50% dos casos, os pacientes queixam-se de sintomas respiratórios como a primeira evidência de sua doença neoplásica. A LC caracteriza-se, clinicamente, pelo rápido surgimento de dispnéia progressiva e tosse. A dor torácica, pleurítica, a fraqueza muscular e a cianose também podem estar presentes.³⁻⁶ Às vezes estes sintomas precedem àqueles causados pela neoplasia primária. A hemoptise pode estar presente, especialmente quando a LC está associada ao câncer do pulmão.^{5,6}

PATOGÊNESE

A disseminação metastática tumoral para a cavidade torácica usualmente se manifesta como depósitos tumorais pulmonares únicos ou múltiplos, linfadenomegalia mediastinal ou derrame pleural. Isto é o que acontece em 30-40% dos pacientes.⁷ Entretanto, somente 6-8% dos pacientes com metástases pulmonares desenvolverão LC. Esta se caracteriza pelo envolvimento difuso dos linfáticos pulmonares por células neoplásicas.^{7,8}

Os tumores malignos mais freqüentemente associados à LC são: os da mama (33%); estômago (29%), pulmões (17%), pâncreas (4%), próstata (3%); colo uterino (3%) e cólon (2%).⁹ Os adenocarcinomas são os tumores que mais comumente cursam com LC.⁸

ALTERAÇÕES MACROSCÓPICAS

Macroscopicamente, a LC é reconhecida por um rendilhado fino de linhas claras, bem definidas, na superfície dos pulmões. Isto representa a infiltração dos linfáticos pleurais e é mais evidente nas bases pulmonares. Ao corte dos órgãos, estas linhas branco-acinzentadas são proeminentes, estendendo-se do hilo para as regiões sub pleurais, com espessamento fibroso interlobar, peribrônquico e perivascular, e ocasionalmente nódulos também são observados. Os linfáticos preenchidos por células tumorais podem alcançar até 3 mm de diâmetro.⁹⁻¹¹ (Figura 1)

ALTERAÇÕES MICROSCÓPICAS

Microscopicamente, os linfáticos peribrônquicos e perivasculares estão dilatados pela presença, em seu interior, das células neoplásicas e, também, devido às

alterações fibróticas associadas. Êmbolos tumorais intravasculares e endoarterite obliterante das arteríolas pulmonares, com até 2 mm de diâmetro, são comumente encontrados.^{9,11} Estas alterações geralmente estão associadas: em somente 1/3 dos casos observa-se o comprometimento linfático isolado; em 50% das vezes está associado a embolia tumoral endoarterial e em 2/3 dos casos, associado a endarterite obliterante. As arteríolas com menos de 400 µm de diâmetro geralmente estão completamente ocluídas, enquanto que nos vasos maiores, com 400 800 µm, a obstrução é parcial.¹² (Figura 2 e 3)

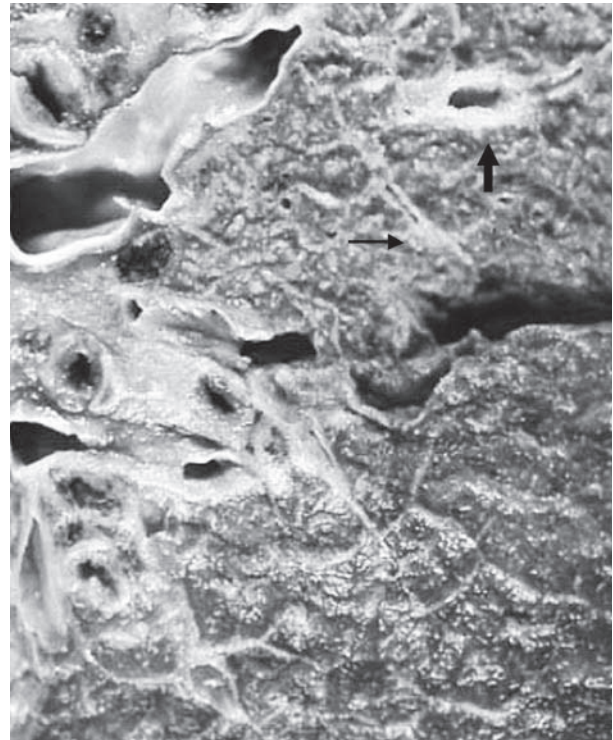


Figura 1 - Observe linhas poligonais acentuando o septo interlobular. O parênquima do lóbulo mostra proeminência dos feixes broncovasculares melhores observados na metade superior da imagem (seta preta fina). Um brônquio, no canto superior da foto, tem sua parede muito espessada (seta preta espessa). Os linfonodos escurecidos estão parcialmente substituídos por tecido esbranquiçado.

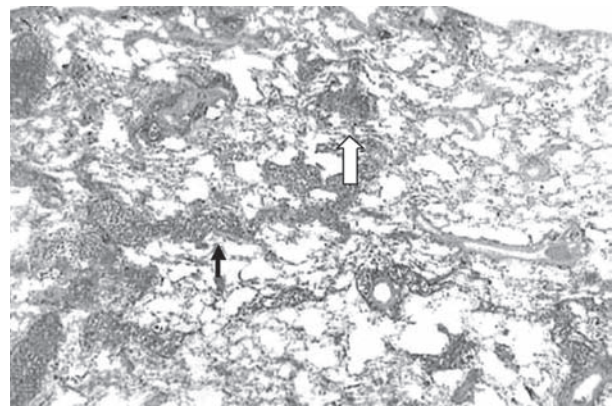


Figura 2 - Corte histológico mostrando septos interlobulares (seta preta) e broncovasculares espessados (seta branca).



Figura 3 - A imagem acima mostra um trombo arterial recanalizado parcialmente com restos celulares em 2 de seus novos lumens (setas pretas). Ao redor, existem linfáticos dilatados e preenchidos com células anormais. Observa-se também fibrose perivascular.

MECANISMO DE DISSEMINAÇÃO

A maneira como as células neoplásicas se disseminam, levando à LC permanece obscura, embora dois mecanismos tenham sido aventados. O primeiro deles sugere que os êmbolos tumorais se disseminam por via hematogênica, causando a endarterite obliterante. Posteriormente, as células tumorais ultrapassam a parede vascular, comprometendo os linfáticos perivascularares. O outro mecanismo aventado sugere a permeação linfática retrógrada e a embolização pelas células malignas.¹³

DIAGNÓSTICO

Para o diagnóstico da LC, os métodos utilizados incluem a radiografia do tórax, a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) dos pulmões, a prova de função respiratória e as biópsias pulmonares percutânea, transbroncoscópica e à céu aberto.

RADIOGRAFIA DO TÓRAX

As anormalidades encontradas na radiografia do tórax, secundárias à LC, foram inicialmente descritas há 80 anos atrás, quando se observou uma acentuação do que seriam os vasos pulmonares comprometidos pela infiltração neoplásica.¹⁴ Observou-se também, nesta ocasião, pequenas opacidades nodulares que pensou tratar-se de linfáticos preenchidos por células malignas. Muitos anos depois, Trapnell¹⁵ realizou detalhado estudo sobre as alterações radiológicas encontradas em pacientes com LC. O achado mais comum foi a presença de nódulos em 95% dos pacientes. Em 50% dos pacientes, o autor observou a presença de opacidades pulmonares difusas, linfadenomegalia hilar e derrame pleural. Os achados descritos por ele foram: linhas A de Kerley (55%); linhas B de Kerley (30%); nódulos < 1 cm (95%); opacidades difusas (65%);

linfadenomegalia hilar (40%); derrame pleural (55%); opacidades > 1 cm (30%) e espessamento cissural (45%). (Figura 1) Yang e Lin¹⁶ sugeriram 4 padrões característicos à radiografia do tórax, relacionados com a LC: tipo 1 – opacidades lineares difusas e progressivas com aspecto reticular, em ambos os pulmões, sem linfadenomegalia hilar; tipo 2 – sombras lineares progressivas, irradiando-se a partir das linfadenomegalias hilares bilaterais; tipo 3 – opacidades lineares localizadas, irradiando dos hilos, comprometendo ambos os pulmões, com ou sem linfadenomegalia hilar; tipo 4 – presença de massas pulmonares e surgimento posterior de opacidades uni ou bilaterais, irradiando-se a partir de hilos aumentados de volume. Apesar destes estudos, 50% dos casos de LC apresentam-se com a radiografia do tórax normal.^{10,15} (Figura 4)

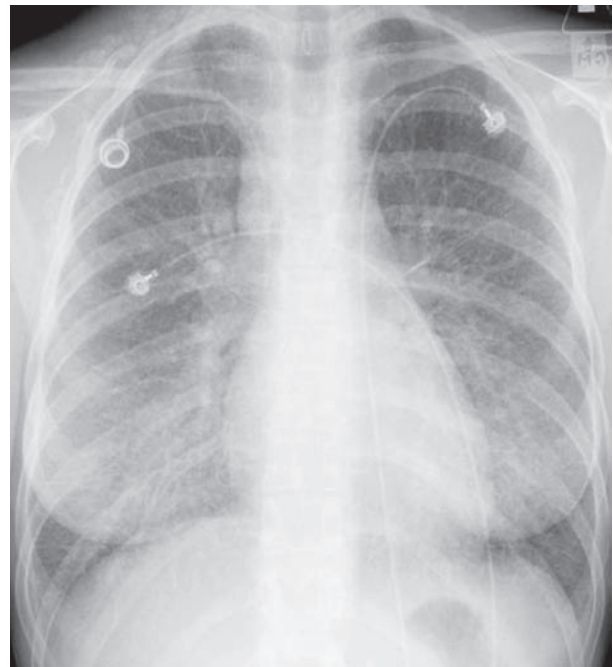


Figura 4 - Radiografia do tórax em PA mostrando opacidades lineares que acometem o lobo inferior direito. Estas opacidades se projetam da superfície pleural e são a ela perpendiculares, com 1-2 cm de extensão. As opacidades lineares com esta morfologia representam espessamento septal interlobular (linhas B de Kerley).

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO TÓRAX

Marchiori e colaboradores¹⁷, em trabalho publicado em 2000, demonstraram a utilidade da TCAR do tórax no diagnóstico da LC. Seu trabalho correlacionou os achados tomográficos com os resultados dos estudos anátomo-patológicos, em pacientes com LC. Os autores descreveram que o aspecto mais freqüentemente observado na TCAR dos pacientes com LC foi o espessamento de septos interlobulares, ou das bainhas broncovasculares, visto em todos os pacientes estudados, de forma lisa ou nodular, correspondendo anatomopatologicamente ao acúmulo de células neoplásicas

dentro dos vasos linfáticos. Outras alterações observadas foram nódulos, variando de 3 a 10 mm, principalmente em topografia pleural (62,5%) e cissural (50%), nos septos interlobulares (75%), nas bainhas broncovasculares (37,5%), nas regiões centrolobulares (62,5%), ou parenquimatosas (50%), por vezes confluindo na superfície pleural, formando pseudoplaças. Estas lesões nodulares também eram causadas por crescimento de células tumorais dentro dos vasos linfáticos. Outros aspectos observados foram derrame pleural (62,5%) e ausência de distorção parenquimatosa. Estes achados também foram descritos no trabalho de Ikezoe e colaboradores,¹⁸ em 1995, e também por Gurney.¹⁹ (Figura 5, 6, 7 e 8).

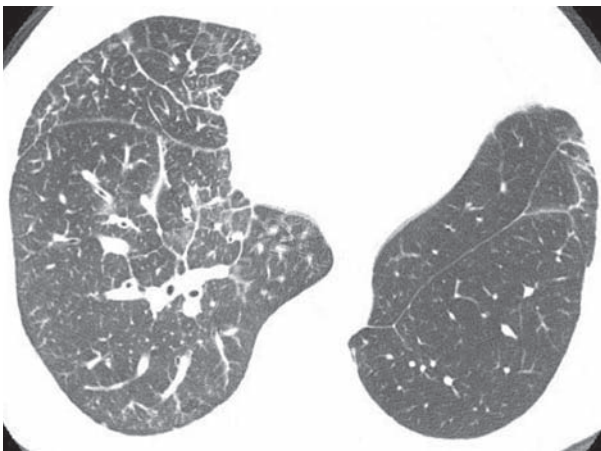


Figura 5 - TCAR mostra espessamento septal interlobular e broncovascular.

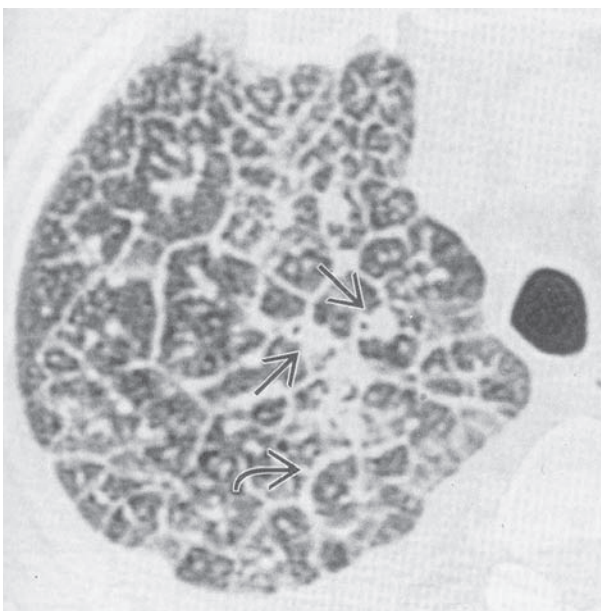


Figura 6 - TCAR mostrando acentuado espessamento dos feixes broncovasculares (setas) com espessamento irregular dos septos interlobulares (seta curva).

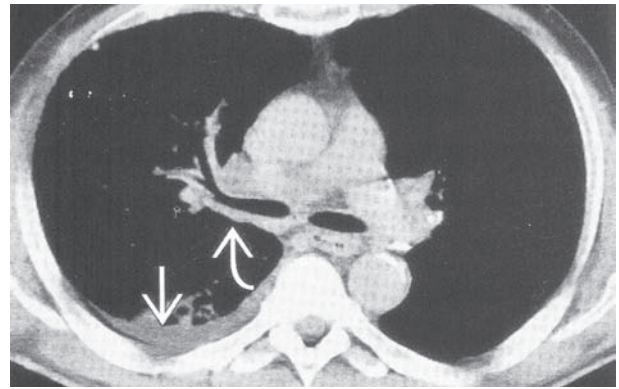


Figura 7 - TC do tórax do mesmo paciente da figura anterior mostrando pequeno derrame pleural direito (seta) e linfadenomegalia à direita com espessamento da parede do brônquio do lobo superior direito (seta curva).

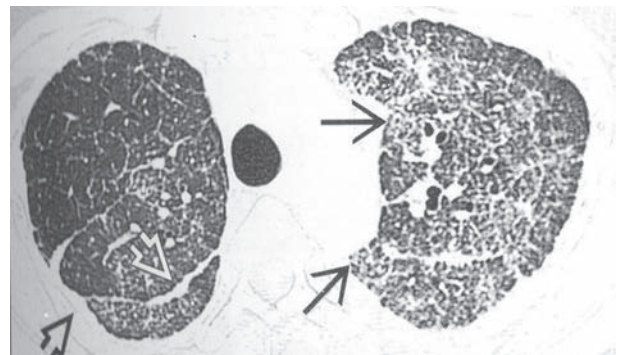


Figura 8 - TCAR mostrando espessamento dos septos interlobares e múltiplos nódulos centrolobulares (setas) e espessamento da cissura (seta aberta).

CITOLOGIA E BIÓPSIAS

O diagnóstico definitivo da LC necessita, geralmente, da biópsia pulmonar a céu aberto. Entretanto, esta é uma técnica invasiva, para um grupo de pacientes que já possuem a função pulmonar comprometida. Por isso, métodos diagnósticos menos invasivos podem ser mais vantajosos para a definição diagnóstica nestes pacientes. A biópsia percutânea por agulha é capaz de definir o diagnóstico em até 90% dos casos, quando existe doença pulmonar difusa. Entretanto, nestes casos, o risco de pneumotórax não é desprezível, e pode ocorrer em 13% a 51%.²⁰ Uma técnica alternativa e com bom rendimento é a biópsia transbroncoscópica.²¹

PROVA DE FUNÇÃO RESPIRATÓRIA

A prova de função respiratória pode estar alterada na LC. Isto pode ser causado, tanto pelo envolvimento da membrana alveolo-capilar pelo tumor, quanto pelo edema intersticial secundário ao comprometimento da drenagem linfática. As alterações mais comuns são: diminuição da capacidade vital, do volume residual, da capacidade pulmonar total e da capacidade de difusão do monóxido de carbono. A hipoxia comumente acompanha estas alterações.^{10,22}

REFERÊNCIAS

1. Troisier E. Cancer de l'estomac; cancer secondaire des poumons. Lymphangitis pulmonaires généralisée. Bull Soc Anat de Paris 1873;48:834-6.
2. Andral G. Précis d'anatomique pathologique. Paris: Chez Gabon

- 1929;2:44.
3. Wu TT. Generalised lymphatic carcinosis ("lymphangitis carcinomatosa") of the lungs. *J Pathol Bact* 1936;43:61-76.
 4. Mendeloff AI. Severe asthmatic dyspnea as the sole presenting symptom of generalized endolymphatic carcinomatosis. *Ann Intern Med* 1945;22:386-97.
 5. Hauser TE, Steer A. Lymphangitic carcinomatosis of the lungs: six case reports and a review of the literature. *Ann Intern Med* 1851;34:881-8.
 6. Bruce DM, Heys SD, Eremin O. Lymphangitis carcinomatosa: a literature review. *J. R. Coll. Surg. Edinb* 1996;41:7-13.
 7. Abrams HJ, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma, analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer* 1950;3:74-85.
 8. Minor GR, A clinical and radiologic study of metastatic pulmonary neoplasms. *J Cardiovasc Surg* 1950;20:34-42.
 9. Harold JT. Lymphangitis carcinomatosa of the lungs. *Quart J Med* 1952;21:353-60.
 10. Goldsmith HS, Bailey HD, Callahan EL, Beattie EJ. Pulmonary lymphangitic metastases from breast carcinoma. *Arch Surg* 1967; 94:483-8.
 11. Jonower ML, Blennerhassett JB. Lymphangitic spread of metastatic cancer to the lung. *Radiology* 1971;101:267-73.
 12. Morgan AD. The pathology of subacute cor pulmonale in diffuse carcinomatosis of the lungs. *J Pathol Bac* 1949;61:75-84.
 13. Mooi W. Common Lung Cancers in Spencer's Pathology of the Lung. Ed. P.S. Hasleton. 5th edition. McGraw-Hill, 1996. p.1009-64.
 14. Assmann H. In: Die klinische Röntgendiagnostik der inneren Erkrankungen. 4th ed. Leipzig: F.C.W.Vogel, 1929.
 15. Trapnell DH. Radiological appearance of lymphangitis carcinomatosa of the lung. *Thorax* 1964;19:251-60.
 16. Yang S, Lin C. Lymphangitic carcinomatosa of the lungs. The clinical significance of its roentgenologic classification. *Chest* 1972;62:179-87.
 17. Marchiori E, Kavakama J, Sales AR, Capelozzi VL, Valiante PM, Capone D, Moraes HP. Linfangite carcinomatosa: correlação da tomografia computadorizada de alta resolução com a anatomopatologia. *Rev Imagem* 2000;22:1-5.
 18. Ikezoe J, Gowin JD, Hunt KJ, Marglin SI. Pulmonary Lymphangitic Carcinomatosis: Chronicity of Radiographic Findings in Long-Term Survivors. *AJR* 1995;165:49-52.
 19. Gurney JW. Lymphangitic Carcinomatosis. In *Diagnostic Imaging. Chest*. 1st Ed. Amyrsis – USA. 2006. p.l. 2. 52 - l. 2. 55.
 20. Youmans GR, DeGroot WJ, Marschall R, Morretin, Derick JR. Needle biopsy of the lung in diffuse parenchymal disease. *Am J Surg* 1970; 120:637-43.
 21. Aranda C, Sidhu G, Sasso LA, Adams FV. Transbronchial lung biopsy in the diagnosis of lymphangitis carcinomatosa. *Cancer* 1978;42:1995-8.
 22. Emergil C, Zsoldos S, Heinemann HO. Effect of metastatic carcinoma to the lung on pulmonary function in man. *Am J Med* 1964;36:382-94.

Artigo original

Atualização no tratamento do câncer de pulmão tipo pequenas células.

Update in the treatment of Small Cell Lung Cancer.

Mauro Zukin^{1,2,3}, Rodrigo Dienstmann^{1,2,4,5}, Luis Henrique Araújo^{1,2,4}.

RESUMO

Durante as últimas três décadas, os avanços no tratamento do câncer de pulmão tipo pequenas células (CPPC) foram modestos, e ocorreram principalmente na doença estagiada como limitada (DL). O CPPC se distingue do câncer de pulmão não de pequenas células pelo seu rápido crescimento e pelo desenvolvimento precoce de metástases. Embora considerado altamente sensível à quimioterapia, usualmente recai e torna-se refratário em um a dois anos.

Descritores: câncer de pulmão pequenas células, revisão, tratamento.

ABSTRACT

During the past three decades, treatment progress in small cell lung cancer has been modest and mainly achieved in patients staged as having limited disease. Small cell lung cancer (SCLC) is distinguished from non-small cell lung cancer by its rapid doubling time, high growth fraction, and the early development of widespread metastases. Although considered highly responsive to chemotherapy and radiotherapy, SCLC usually relapses and becomes refractory to treatment within one to two years.

Keywords: small cell lung cancer, revision, treatment.

INTRODUÇÃO

Durante as últimas três décadas, os avanços no tratamento do câncer de pulmão tipo pequenas células (CPPC) foram modestos, e ocorreram principalmente na doença estagiada como limitada (DL). Três marcas foram alcançadas: 1) a adição da radioterapia à quimioterapia; 2) a demonstração de que a radioterapia precoce, comparada com a tardia, é superior; e 3) a radioterapia profilática do crânio (PCI) aumenta a sobrevida.¹ Cada uma dessas inovações contribuiu para a melhora da sobrevida em cinco anos na DL. Ao contrário da DL, os avanços na doença extensa (DE) foram modestos. Entretanto, recentemente foi demonstrado que PCI também tem benefício no tratamento da DE.

A melhor forma de fazer a radioterapia ainda não está equacionada, e a definição do volume alvo, dose, fração e tempo da radioterapia tem sido motivo de diversos estudos clínicos. O desenvolvimento de novas

estratégias com quimioterapia, como a introdução dos inibidores da topoisomerase I, entre eles o irinotecano e topotecano, expandiu o armamentário terapêutico.^{2,3} Ao contrário do câncer de pulmão não de pequenas células, a introdução de drogas com alvo molecular, como inibidores de tirosina-quinase e antiangiogênicos, não trouxe um impacto significativo no CPPC.

O CPPC é uma doença muito sensível à quimioterapia e radioterapia. Entretanto, sua principal marca é a tendência a se tornar resistente. Apesar de uma taxa de resposta inicial alta, incluindo muitas respostas completas, a vasta maioria dos pacientes apresenta recidiva e óbito em função da doença.⁴

Décadas de poucos estudos clínicos e resultados ruins devem estimular novas linhas de pesquisa e redefinir novas estratégias, ao invés de refinar as já existentes. Este capítulo revisa as estratégias atuais de tratamento do CPPC e futuras direções.⁵

1. Clínicas Oncológicas Integradas (COI), Grupo de Oncologia Torácica.

2. Instituto Nacional de Câncer (INCA), Grupo de Oncologia Torácica.

3. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCI-C).

4. Instituto Nacional de Câncer (INCA), Serviço de Pesquisa Clínica.

5. Hospital dos Servidores do Estado Rio de Janeiro (HSE-RJ).

Endereço para correspondência: Mauro Zukin. Praça da Cruz Vermelha, 23, 8º andar, Oncologia Clínica, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

E-mail: maurozukin@coinet.com.br.

TRATAMENTO DA DOENÇA LIMITADA

Panorama

O tratamento padrão da DL é a combinação, que consiste de quatro a seis ciclos de quimioterapia, associado à radioterapia torácica e profilaxia do crânio (PCI), nos pacientes que obtiveram resposta.

A combinação de etoposide e cisplatina (EP) associada à radioterapia é a mais utilizada, observando-se uma sobrevida mediana de 18 a 24 meses. Em geral, resposta objetiva de 70-90% e resposta completa de 45-75% são alcançadas. Sobrevida global (SG) em 5 anos de 20% pode ser alcançada em pacientes de melhor prognóstico.² Em pacientes com contra-indicação ao uso de cisplatina, o uso de carboplatina pode ser considerado.

A PCI é utilizada nos paciente resposta completa ou quase completa, reduzindo em 50% o risco de metástase cerebral em dois a três anos. Além disso, há uma melhora considerável da sobrevida livre de progressão e global, sem que haja uma piora na função neurocognitiva, quando comparado com pacientes que não fizeram PCI.¹

A radioterapia torácica reduz significativamente a taxa de falha intratorácica e aumenta a SG. Tradicionalmente, uma dose baixa de radioterapia (45-50Gy) é utilizada, uma vez que a sensibilidade é alta. Um estudo importante utilizou radioterapia acelerada, encontrado resultados mais positivos, mas devido à complexidade dessa técnica, essa estratégia não vem sendo utilizada.

Estudos Atuais de Radio e Quimioterapia

Uma recente revisão de seis grandes estudos randomizados, que analisaram a combinação de platina a radioterapia, apresenta os melhores resultados e conclui que o início precoce da radioterapia, até 30 dias do início da quimioterapia, é um fator prognóstico importante para aumento da sobrevida, obtendo-se SG em 5 anos de mais 20%. Entretanto, o início precoce da radioterapia aumenta a toxicidade esofagiana. O controle local não parece ser influenciado pela precocidade do tratamento radioterápico.⁶

Cirurgia na Doença Limitada

O papel da cirurgia após a quimioterapia foi avaliado em um estudo com 23 pacientes com DL. A taxa de recidiva local foi de 17% e à distancia de 52%, com sobrevida mediana de 24 meses. Os pacientes com resposta patológica completa tiveram uma melhor sobrevida.⁷

A ressecção cirúrgica é uma opção em pacientes selecionados que apresentam uma doença limitada bem definida (nódulo solitário), sem tipo histológico conhecido, enquanto apresenta um papel limitado quando há doença mediastinal.

TRATAMENTO DA DOENÇA EXTENSA

Panorama

O tratamento do CPPC-DE é basicamente paliativo. Com o tratamento quimioterápico atualmente disponível, as taxas de resposta ficam na ordem de

40 a 80%, sendo completa em 30% dos casos. Contudo, sobrevida mediana é de apenas 7 – 11 meses, e menos de 5% dos pacientes estão vivos em 2 anos. Pacientes que se apresentam com baixa performance status, comorbidades significativas, metástases em sítios como fígado e sistema nervoso central, além de elevação de lactato desidrogenase sérica, possuem prognóstico pior.⁸

O regime de tratamento standard inclui a combinação de etoposide e platina (EP). Habitualmente, prefere-se o uso de carboplatina no paciente com comorbidades significativas e cisplatinas, quando a performance status (PS) do paciente for bom. Estudos comparando essas drogas sugerem eficácia similar, mas efeitos colaterais menores com carboplatina.⁹ Contudo, outros regimes de tratamento mais antigos mostraram desfechos comparáveis com EP, em termos de sobrevida no CPPC-DE, entre eles ciclofosfamida, adriamicina e vincristina (CAV), ifosfamida, carboplatina e etoposide (ICE), e ciclofosfamida, adriamicina e etoposide (CAE).⁸

Quimioterapia é frequentemente administrada por quatro a seis ciclos. Apesar de não ser estabelecida à duração ideal do tratamento, a administração por tempo superior a seis meses não aumentou a sobrevida.¹⁰ Estudos que avaliaram a manutenção de quimioterápico em monoterapia, após resposta ao tratamento inicial com EP, entre eles topotecan, não mostram vantagem em sobrevida global.¹¹ Além disso, o uso de regimes alternados ou seqüenciais com drogas sem resistência cruzada também não melhora significativamente os resultados do tratamento.⁸

Não há evidência de diferença em taxa de resposta ou sobrevida global em pacientes idosos, quando comparado a jovens. Contudo, os esquemas tradicionais apresentam maior toxicidade, necessidade de redução de dose e descontinuação do tratamento. Habitualmente, não se justifica mudança no regime quimioterápico em idosos com boa performance status, o que comprovadamente piora a sobrevida. Deve-se ficar atento para complicações infecciosas neste subgrupo de pacientes.⁸

Estudos Atuais de Inibidores de Topoisomerase

Um estudo frequentemente citado, desenvolvido pelo Japanese Cooperative Oncology Group em 2002, figura como uma exceção na longa lista de estudos negativos em quimioterapia para CPPC-DE.¹² Este estudo foi interrompido precocemente (com 154 dos 230 pacientes planejados) por análise interina, mostrando vantagem significativa com a combinação de irinotecano e cisplatina (IP) sobre EP (SG mediana de 12,8 versus 9,4 meses; sobrevida em 2 anos de 19,5% versus 5,9%).¹² Em função do pequeno número de pacientes randomizados e de características distintas de biologia tumoral e farmacogenética entre asiáticos e ocidentais, os resultados tiveram que ser comprovados em estu-

dos subseqüentes. Pelo menos quatro destes estudos compararam regimes diversos contendo IP versus EP, e não encontraram diferença significativa nos desfechos de resposta ou sobrevida (Tabela 1).^{13,14,15,16} Alguns estudos demonstram aumento significativo em taxa de resposta completa com o uso de irinotecano (15% versus < 7%).^{13,15} Estes regimes apresentam menor

mielotoxicidade e maior toxicidade gastrointestinal, e são atualmente considerados alternativas eficazes ao standard EP.^{12,14,16}

Outro regime com inibidor de topoisomerase I, topotecano oral e cisplatina (TC), foi comparado com EP. Também não foram encontradas diferenças significativas em resposta ou sobrevida (Tabela 1).¹⁷

Tabela 1 – Estudos randomizados que comparam esquemas com inibidores de topoisomerase I e platina com etoposide e platina em primeira linha de câncer de pulmão pequena células doença extensa.

Autor	Quimioterapia		Sobrevida mediana		Taxa de resposta		
	Pacientes	Inib Topo I	Etoposide	Inib Topo I	Etoposide	Inib Topo I	Etoposide
Noda <i>et al.</i>	154 pacientes	I 60 D1/D8/D15	E 100 D1-3	SG	9,4 meses*	RG	68%
	Fase III	Cis 60 D1 4/4 sem	Cis 80 D1 3/3 sem	12,8 meses		84%	
Schmittl <i>et al.</i>	70 pacientes	I 50 D1/D8/D15	E 140 D1-3	SLP	6 meses	RG	59%
	Fase II	Carbo AUC5 4/4 sem	Carbo AUC5 3/3 sem	9 meses		67%	
Hanna <i>et al.</i>	331 pacientes	I 65 D1/D8	E 120 D1-3	SG	10,2 meses	RG	48%
	Fase III	Cis 30 D1/D8 3/3 sem	Cis 60 D1 3/3 sem	9,3 meses		44%	
Hermes <i>et al.</i>	209 pacientes	I 175 D1	E(o) 120 D1-5	SG	7,1 meses	RC	7%
	Fase III	Carbo AUC4 3/3 sem	Carbo AUC4 3/3 sem	8,5 meses		17%	
Natale <i>et al.</i>	645 pacientes	I 60 D1/D8/D15	E 100 D1-3	SG	8,9 meses	RG	55%
	Fase III	Cis 60 D1 4/4 sem	Cis 80 D1 3/3 sem	9,7 meses		59%	
Eckardt <i>et al.</i>	784 pacientes	T(o) 1,7 D1-5	E 100 D1-3	SG	9,3 meses	RG	69%
	Fase III	Cis 60 D1 3/3 sem	Cis 80 D1 3/3 sem	9 meses		63%	

Carbo: carboplatina; Cis: cisplatina; D: dia; E: etoposide; I: irinotecano; Inib Topo I: inibidores de topoisomerase; (o): oral; RC: resposta completa; RG: resposta global; sem: semanas; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; T: topotecano.

* $p < 0,05$

Estudos Recentes

A utilização de agentes quimioterápicos habitualmente utilizados em câncer de pulmão não de pequenas células, como gencitabina ou pemetrexed, em combinação com platina, não melhorou significativamente os resultados do tratamento.^{18,19} Ademais, a inclusão de um terceiro agente ao esquema clássico EP foi avaliada em estudo de fase III, avaliando etoposide e cisplatina com ou sem paclitaxel. Além de aumento significativo de toxicidade renal e neurológica, o número de mortes tóxicas triplicou (6,5% versus 2,4%).²⁰ Contudo, estudo que avaliou a adição de paclitaxel a etoposide e carboplatina, quando comparado a vincristina, etoposide e carboplatina, observou aumento significativo na SG (12,5 versus 11,7 meses, $p = 0,03$). Estes resultados devem ser comprovados em estudos subseqüentes.²¹

Amrubicina é uma antraciclina sintética com atividade de inibição de topoisomerase II. Estudos de fase II mostram taxa de resposta de 50 a 76% e sobrevida

mediana na ordem de 11 meses.²² Em segunda linha, há eficácia comparável a topotecano e estudos de fase III já estão em andamento.²³ Mielossupressão e anorexia parecem ser as toxicidades mais significativas. Outra droga em avaliação é picoplatina, uma platina desenhada racionalmente para reverter resistência a outras platinas. Estudos preliminares mostram taxas de resposta na ordem de 10%, e estabilização de doença em até 50% dos pacientes com doença refratária a primeira linha com EP.²⁴ Temozolomida, um agente alquilante oral não clássico com penetração em sistema nervoso central, alcançou respostas anedóticas em pacientes com CPPC avançado.²⁵

O uso de agentes anti-angiogênicos em CPPC vem sendo explorado recentemente. Até o momento, o único estudo de fase III concluído que avalia esses agentes, especificamente talidomida associada à quimioterapia standard, não demonstrou aumento significativo na taxa de resposta ou sobrevida.²⁶ Estudos de

fase II que avaliam a adição de bevacizumab (anticorpo monoclonal contra fator de crescimento do endotélio vascular – VEGF) à quimioterapia também não mostram resultados promissores.²⁷

Outra estratégia investigada foi à adição de obli-mersen, um inibidor da proteína anti-apoptótica bcl-2, ao tratamento com EP. Bcl-2 está expressa em até 90% dos CPPC e parece estar relacionado à resistência à quimioterapia. Contudo, estudo de fase II mostrou inferioridade desta combinação, em relação à terapia padrão.²⁸

Estudos importantes em andamento incluem comparação de amrubinica e platina, e também topotecano endovenoso e platina, versus terapia standard (EP). Diversos novos agentes alvo moleculares estão sendo estudados em fase II, mas, até o momento, nenhum mecanismo de ação ou bloqueio específico de via molecular parece ter importância definitiva na progressão da doença e, dessa forma, os agentes não mostram mudanças significativas nos desfechos avaliados. Estudos com sorafenib, sunitinib e vorinostat estão em fase preliminar.

Radioterapia Craniana Profilática

Estudo recente de fase III contribuiu para a mudança no tratamento dos pacientes com CPPC-DE que não apresentam progressão de doença com tratamento quimioterápico de primeira linha. Foram randomizados 286 pacientes para irradiação craniana profilática (com doses biologicamente equivalentes, variando de 25 a 39 Gy) ou observação. Houve redução significativa na taxa de progressão em sistema nervoso central, em 1 ano (40% versus 15%), e aumento na SG, de 5,4 meses para 6,7 meses. Não houve diferença significativa entre os grupos no funcionamento cognitivo ou emocional durante o seguimento.¹

Com relação ao uso de irradiação craniana profilática em pacientes com CPPC doença limitada e resposta completa ao tratamento padrão, metanálise de sete estudos randomizados comprova redução significativa de incidência de metástases cerebrais em 3 anos (de 59% para 33%) e aumento absoluto de 5% na sobrevida em 3 anos (de 15% para 20%).²⁹ A questão da dose da radioterapia foi avaliada em estudo de fase III, com 720 pacientes com CPPC doença limitada. Neste estudo, a dose de 25 Gy foi associada a maior sobrevida e menor risco de recidiva pulmonar, quando comparado à dose maior, de 36Gy. Não há explicação óbvia para estes achados.³⁰

TRATAMENTO DA RECAÍDA

Panorama

Aproximadamente 80% dos pacientes com DL, e virtualmente todos os pacientes com DE, vão eventualmente apresentar recidiva. Nesta situação, a doença é comumente caracterizada como sensível à quimioterapia, quando a progressão de doença ocorreu após 3 ou

mais meses do término do tratamento primário; como resistente à quimioterapia, se a progressão ocorreu até 3 meses; ou como refratária, se houve progressão em vigência do tratamento inicial. Uma vez recidivada a doença, a SG mediana é de apenas 2 a 3 meses sem tratamento específico, porém pode ultrapassar 6 meses, com linhas subsequentes de quimioterapia. Melhor PS, doença inicial limitada e boa resposta ao tratamento inicial são fatores de melhor prognóstico.

Estudos Atuais

Em geral, para pacientes que receberam CAV (ciclofosfamida, doxorubicina e vincristina) na primeira linha, o tratamento de resgate é a combinação de etoposide e carboplatina, com taxas de resposta objetiva de 30% a 40%. Entretanto, atualmente, a maioria dos pacientes recebe combinação EP na primeira linha. Neste caso, o tratamento de segunda linha com CAV tem taxa de resposta de apenas 15%.³¹

Um estudo de fase III comparou esquema de CAV versus topotecano intravenoso, na dose de 1,5 mg/m² durante cinco dias, em ciclos a cada 21 dias. Foram incluídos 211 pacientes que falharam, pelo menos, 60 dias após término da primeira linha e que tinham PS ≤ 2. A taxa de resposta foi de 24,3% versus 18,3% (p = 0,28), o tempo livre de progressão foi de 13,3 semanas versus 12,3 semanas (p = 0,552) e a SG foi de 25 semanas versus 24,7 semanas (p = 0,795), para topotecano e CAV, respectivamente. A taxa de benefício clínico foi maior para o grupo que recebeu topotecano (p < 0,05). O tratamento com topotecano foi mais bem tolerado, com taxa de neutropenia grau IV de 37,8% versus 51,4%, com CAV.³² Estes resultados levaram à aprovação de topotecano intravenoso pelo FDA (Food and Drug Administration), quando passou a ser considerado o tratamento padrão em segunda linha para pacientes previamente tratados com esquema baseado em platina. O esquema semanal de topotecano venoso (4 mg/m²) foi avaliado em estudos de fase II e, aparentemente, está associado a menor taxa de mielotoxicidade.³³

A formulação oral de topotecano está disponível em centros americanos, e se mostrou superior ao melhor tratamento de suporte.³⁴ Cento e quarenta e um pacientes considerados inelegíveis para o tratamento intravenoso foram submetidos a randomização, em um estudo de fase III, para receber topotecano oral, na dose de 2,3 mg/m²/dia durante cinco dias a cada 3 semanas, ou tratamento de suporte. Neste estudo, a SG mediana foi de 25,9 semanas e 13,9 semanas, com topotecano oral e tratamento suportivo, respectivamente (p = 0,01). Os pacientes tratados com topotecano tiveram taxa de resposta de 7% e taxa de doença estável de 44%.³⁵ Um outro estudo de fase III comparou a formulação oral e intravenosa de topotecano em 304 pacientes com CPPC recidivado.³⁶ Os braços foram semelhantes, em termos de eficácia e de toxicidade. A taxa de resposta foi de 18% versus 22%, e a SG me-

diana foi de 33 versus 35 semanas, para o tratamento oral e intravenoso, respectivamente.

Pacientes com doença sensível à quimioterapia tem maior chance de responder ao tratamento de segunda linha, com taxas de resposta de até 25%. No subgrupo de pacientes com intervalo livre de progressão de 6 meses ou mais, após a primeira linha, o retratamento com as mesmas drogas pode levar a taxas de resposta de 50% a 67%.³⁷

REFERÊNCIAS

1. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;357:664-72.
2. Ciombor KK, Rocha Lima CM. Management of small cell lung cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2006;7:59-68.
3. Ferraldeschi R, Baka S, Jyoti B et al. Modern management of small-cell lung cancer. *Drugs* 2007;67:2135-52.
4. Lally BE, Urbanic JJ, Blackstock AW et al. Small cell lung cancer: have we made any progress over the last 25 years? *Oncologist* 2007;12:1096-104.
5. Murray N, Turrisi AT. A review of first-line treatment for small-cell lung cancer 3rd. *J Thorac Oncol* 2006;1:270-8.
6. De Ruysscher D, Pijls-Johannesma M, Vansteenkiste J et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006;17:543-52.
7. Veronesi G, Scanagatta P, Leo F et al. Adjuvant surgery after carboplatin and VP 16 in respectable small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:131-4.
8. Langer SW, Sorensen M. Treatment of small cell lung cancer. In: Hansen, HH. *Lung Cancer Therapy Annual 6*. Informa Healthcare USA, New York, 2009; pages 91-113.
9. Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Ann Oncol* 1994;5:601-7.
10. Hanna NH, Sandier AB, Loehrer PJ et al. Maintenance daily oral etoposide versus no further therapy following induction chemotherapy with etoposide plus ifosfamide plus cisplatin in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group randomized study. *Ann Oncol* 2002;13:95-102.
11. Schiller JH, Adak S, Cella D et al. Topotecan versus observation after cisplatin plus etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: E7593 – a phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:2114-22.
12. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:85-91.
13. Schmittl A, Fisher von WL, Sebastian M et al. A randomized phase II trial of irinotecan plus carboplatin versus etoposide plus carboplatin treatment in patients with extended disease small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 663-7.
14. Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/ cisplatin with etoposide/ cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2038-43.
15. Hermes A, Bergman B, Bremmes R et al. A randomized phase III trial of irinotecan plus carboplatin versus etoposide plus carboplatin in patients with small cell lung cancer, extensive disease (SCLC-ED): IRIS study. *J Clin Oncol* 2007;25: abstract 7523.
16. Natale RB, Lara PN, Chansky K et al. A randomized phase III trial comparing irinotecan/ cisplatin (IP) with etoposide/ cisplatin (EP) in patients with previously untreated extensive stage small cell lung cancer (E-SCLC). *J Clin Oncol* 2008;26: abstract 7512.
17. Eckardt JR, von Pawel J, Papai Z et al. Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/ cisplatin versus irinotecan/ cisplatin as treatment for chemotherapy-naïve patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2044-51.
18. Socinski MA, Weissman C, Hart LL, et al. Randomized phase II trial of pemetrexed combined with either cisplatin or carboplatin in untreated extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4840-7.
19. Hesketh PJ, Chansky K, Israel V et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with previously untreated extensive stage small cell lung cancer: Southwest Oncology Group Study 9718. *J Thorac Oncol* 2007;2:440-4.
20. Niel HB, Herndon JE, Miller AA et al. Randomized phase III intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 9732. *J Clin Oncol* 2005;23:3752-9.
21. Reck M, von Pawel J, Macha HN et al. Randomized phase III trial of paclitaxel, etoposide, and carboplatin versus carboplatin, etoposide, and vincristine in patients with small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1118-27.
22. Yana T, Negoro S, Takada M, et al. Phase II study of amrubicin in previously untreated patients with extensive-disease small cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG) study. *Invest New Drugs* 2007;25:253-8.
23. Inoue A, Sugawara S, Yamazaki K, et al. Randomized phase II trial comparing amrubicin with topotecan in patients with previously treated small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Study Group Trial 0402. *J Clin Oncol* 2008;26:5401-6.
24. Karlin DA, Breitz H, Baker G. A phase 2 study of picoplatin monotherapy for patients with small cell lung cancer (SCLC) who have resistant or refractory disease or have relapsed within 180 days of completing first-line, platinum-containing chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2007;2:5424-425.
25. Kouvaris JR, Miliadou A, Kouloulis VE, et al. Phase II study of temozolomide and concomitant whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases from solid tumors. *Onkologie* 2007;30:361-6.
26. Pujol JL, Breton JL, Gervais R, et al. Phase III double-blind, placebo-controlled study of thalidomide in extensive-disease small-cell lung cancer after response to chemotherapy: An intergroup study FNCLCC cleo04 IFCT 00-01. *J Clin Oncol* 2007;25:3945-3951.
27. Sandler A, Szwaric S, Dowlati A, et al. A phase II study of cisplatin plus etoposide plus bevacizumab for previously untreated extensive stage small cell lung cancer (E3501): A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25: abstract 7564.
28. Rudin CM, Salgia R, Wang X, et al. Randomized phase II Study of carboplatin and etoposide with or without the bcl-2 antisense oligonucleotide oblimersen for extensive-stage small-cell lung cancer: CALGB 30103. *J Clin Oncol* 2008;26:870-6.
29. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. Cranial irradiation for preventing brain metastases of small cell lung cancer in patients in complete remission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD002805.

30. Le Pécoux C, Dunant A, Senan S et al. 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;10:467-74.
31. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. Cranial irradiation for preventing brain metastases of small cell lung cancer in patients in complete remission. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD002805.
32. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the South-eastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992;10:282-91.
33. 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;17:658-67.
34. Shipley DL, Hainsworth JD, Spiegel DR et al. Topotecan: weekly intravenous (IV) schedule similar to standard 5-day IV schedule as second-line therapy for relapsed small cell lung cancer (SCLC) – A Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *J Clin Oncol* 2006;24: abstract 7083.
35. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5441-7.
36. Eckardt JR, Von Pawel J, Pujol JL et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2086-92.
37. Vincent M, Evans B, Smith I. First-line chemotherapy rechallenge after relapse in small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988;21:45-8.

CARACTERÍSTICAS DA REVISTA

A Pulmão RJ, ISSN 1415-4315, órgão oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOPTERJ), é uma revista cujo objetivo é a divulgação de trabalhos científicos que contribuam para um melhor entendimento de todos os aspectos referentes às Ciências Pneumológicas. Trata-se de uma publicação trimestral, registrada na base de dados LILACS da BIREME e na Excerpta Medica, distribuída a todos os sócios da SOPTERJ e demais Sociedades Regionais de Pneumologia, bem como às bibliotecas das Faculdades de Medicina e dos maiores hospitais do país.

INSTRUÇÕES PARA OS AUTORES

Os textos, em português, devem ser encaminhados por e-mail para <pulmaorj@gmail.com>, utilizando o editor de texto Word, versão 6.0 ou superior, digitados em espaço duplo, com letra de tamanho 12, fonte do tipo *Arial*, margens de 2,5 cm e numeração desde a primeira página. Textos em outros idiomas somente serão aceitos quando os autores forem estrangeiros ou, se brasileiros, estiverem radicados no exterior.

CATEGORIAS E FORMA DOS TEXTOS

Artigos originais

Devem descrever uma investigação original com um texto que não deve ultrapassar 20 páginas. Toda abreviatura utilizada, na primeira vez em que for empregada no texto, deve aparecer entre parênteses em seguida à sua definição. As unidades de medidas devem seguir o sistema internacional. O artigo original deve apresentar as páginas de título, de resumo e de *abstract*, bem como as tabelas, as figuras e as referências bibliográficas em folhas separadas, com seus conteúdos dispostos como é mostrado a seguir:

Página de título (página 1)

A página de título, numerada como página 1, deve conter o título do trabalho (não excedendo 100 caracteres em português e inglês e apenas com a primeira letra maiúscula) e um *running title* (título resumido não excedendo 50 caracteres e também com apenas a primeira letra maiúscula). A seguir devem ser colocados os nomes dos autores (obedecendo aos critérios para autoria), com seus números sobrescritos, listados abaixo com suas respectivas afiliações. Deve constar também o local de realização, conflito de interesses e órgão financiador da pesquisa, se houver. O nome do autor para quem a correspondência deve ser enviada deve estar claramente assinalado e acompanhado do endereço completo, incluindo o código de endereçamento postal (CEP), o telefone (com o código de área) e o e-mail.

Resumo (página 2)

Resumo em português, de forma estruturada, com

introdução, metodologia, resultados e conclusão, dividido em quatro parágrafos com cada uma destas informações (*Ann Intern Med* 1987;106:598-604), com texto não ultrapassando 250 palavras. Ao final da página, listar o máximo de seis *descritores* (palavras-chaves), não necessariamente iguais às palavras do título, de acordo com os descritores em saúde ou *Medical Subjects Headings (Mesh)*. Consulte os termos em <<http://decs.bvs.br/>>.

Abstract (página 3)

Esta folha deve conter a versão em inglês do resumo do trabalho dividido da mesma forma, no caso, *Introduction, Methodology, Results e Conclusion*, além das *key words* de acordo com *Mesh*. Consulte <www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>.

Texto (a partir da página 4)

O texto deve ser disposto na seguinte ordem:

Introdução: curta e incluindo o objetivo do trabalho.

Metodologia: incluindo o desenho do estudo, definições, considerações éticas em trabalhos envolvendo humanos e a análise estatística utilizados.

Resultados: numa seqüência lógica, sem necessidade de repetir os dados de tabelas e gráficos, mas enfatizando ou resumindo os dados importantes.

Discussão: destaque para os dados importantes, correlacionando-os aos conhecimentos já estabelecidos. Comente as limitações e méritos do estudo e conclua com recomendações.

Agradecimentos: se houver

Referências: recomendamos o sistema seqüencial, onde as citações são numeradas na ordem de aparecimento no texto e listadas nesta mesma ordem ao final. O número de cada citação deve aparecer sobrescrito em fonte do mesmo tamanho que o restante do texto (*Arial* 12), sem parênteses e após pontuação, se houver. As regras para as referências devem seguir o "Estilo Vancouver", conforme definidas pelo *International Committee of Medical Journal Editors (Ann Intern Med* 1997; 126:36-47). Evitar incluir material não publicado e comunicações pessoais; se absolutamente necessárias, descrever no corpo do texto. O formato geral consiste no último sobrenome do(s) autor(es) com a primeira letra maiúscula, espaço, iniciais dos prenomes em letras maiúsculas (sem espaço entre elas). Quando houver mais de um autor, seus nomes são separados por vírgula. Quando o número de autores for maior que seis, apenas os seis primeiros devem ser listados, seguidos de *et al.* O(s) nome(s) do(s) autor(es) são seguidos de: ponto, do título do trabalho, ponto, do nome do periódico (com sua abreviação padronizada internacionalmente e sem destaque tipográfico) seguido do ano da publicação, ponto e vírgula, do volume, dois pontos (caso seja suplemento ou número, colocar entre parênteses antes dos dois pontos), do número da

primeira página e da última, separados por um hífen, omitindo os dígitos duplicados. Exemplo: Cummings SR, Lillington GA, Richard RJ. Estimating the probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. *Am Rev Respir Dis* 1986;134: 449-52. Atente ao uso do espaço, demonstrado na referência acima. Outros exemplos, incluindo livros, capítulos de livros, trabalhos em congressos ou conferências, publicações em meios eletrônicos, entre outras, podem ser vistos em <www.icmje.org> ou <http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html> ou *JAMA* 1993;269:2282-6.

Tabelas, gráficos, desenhos e fotografias:

Devem ser enviados em páginas ou arquivos separados, tendo no corpo do texto sua referência de entrada (título e/ou legenda, numeradas em algarismos arábicos). As tabelas podem vir em formato Excel ou Word: fonte *Arial* tamanho 9, títulos e dados com apenas a primeira letra maiúscula. Os gráficos e desenhos em formato tiff ou jpg, de preferência com qualidade superior a 150 dpi. Nas fotografias, o título do trabalho e o nome do primeiro autor devem constar no verso.

Revisões, atualizações e como eu faço.

Serão realizadas a convite do Conselho Editorial, mas também poderão ser consideradas para publicação, se de grande interesse. O texto deve ter no máximo 25 páginas, 4 figuras ou gráficos e 50 referências. A formatação da folha de título, da folha de referências e das figuras deve seguir o modelo do Artigo Original. Resumo e abstract são obrigatórios e com o máximo de 150 palavras.

Relato de casos, diagnóstico por imagem, endoscópicos, métodos gráficos ou patológicos.

Devem conter um máximo de 5 páginas, 4 ilustrações, 5 autores e 15 referências. A formatação da folha de título, do resumo, do *abstract*, da folha de referências e das figuras deve seguir o modelo do Artigo Original. Entretanto o resumo, e portanto o *abstract*, não deve ultrapassar 150 palavras, com o máximo de seis descritores ou palavras-chaves. Consentimentos para descrição do caso e uso de imagens devem ser obtidos.

Cartas à redação

Serão consideradas cartas comentando ou criticando matéria publicada anteriormente no *Pulmão RJ* ou referentes a algum tema relacionado às Ciências Pneumológicas, que seja de interesse, a critério do Conselho Editorial. A carta deve conter até 3 páginas

e o número máximo de 5 referências. As respostas dos autores, quando pertinentes, devem obedecer às mesmas regras.

Outras contribuições

Resumo crítico a artigos ou resumos publicados em outros meios, livros ou *sites*, opiniões, publicações em duplicata ou secundárias (artigos publicados em outra revista, especialmente se em outro idioma), entre outras contribuições, serão avaliadas pelo Conselho Editorial. Quando necessário ou se solicitadas, uma cópia do artigo original, bem como uma autorização do Editor da revista, devem acompanhar o material enviado para publicação.

AVALIAÇÕES DOS ARTIGOS

Os trabalhos científicos que se enquadrarem nas características editoriais da revista serão avaliados para publicação por pelo menos dois revisores, especialistas na área de conhecimento do artigo, que permanecerão anônimos. Um especialista no assunto pode ser sugerido pelos autores para a revisão. O parecer final será sempre do Conselho Editorial. Os dados e as interpretações contidos no manuscrito não serão retidos, copiados, publicados ou utilizados sem a permissão dos autores. No caso da aceitação do artigo ser condicionada a modificações, estas devem ser realizadas pelos autores no prazo de 15 dias. As provas tipográficas serão realizadas pela Redação, caso os autores não indiquem o contrário. Uma vez que o artigo seja aceito pelo Conselho Editorial, os autores devem enviar uma carta, assinada por **todos** os autores, transferindo os direitos autorais do texto (indicar o título do trabalho) para a SOPTERJ e assinalando de forma clara sua categoria (exemplo: artigo original, relato de caso, etc.). Os autores devem informar ainda que não estão submetendo o artigo a outro periódico e que o mesmo não foi publicado anteriormente, no todo ou em parte. Em caso de publicação semelhante, enviar cópia do artigo e informações sobre o local e o andamento do processo da outra publicação. A responsabilidade por conceitos emitidos nos artigos é exclusiva de seus autores. Os autores receberão uma cópia da revista e seu artigo em formato eletrônico (*.pdf). Permitida a reprodução total ou parcial dos artigos, desde que mencionada a fonte.

Entre em contato conosco por e-mail em caso de dúvidas sobre qualquer um destes pontos.

Os textos devem ser encaminhados, por correio ou e-mail, para:

Agnaldo José Lopes

Editor da revista

Rua da Lapa, 120, salas 301/302, Centro, CEP: 20021-180, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

e-mail: pulmaorj@gmail.com