

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 forrando 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.

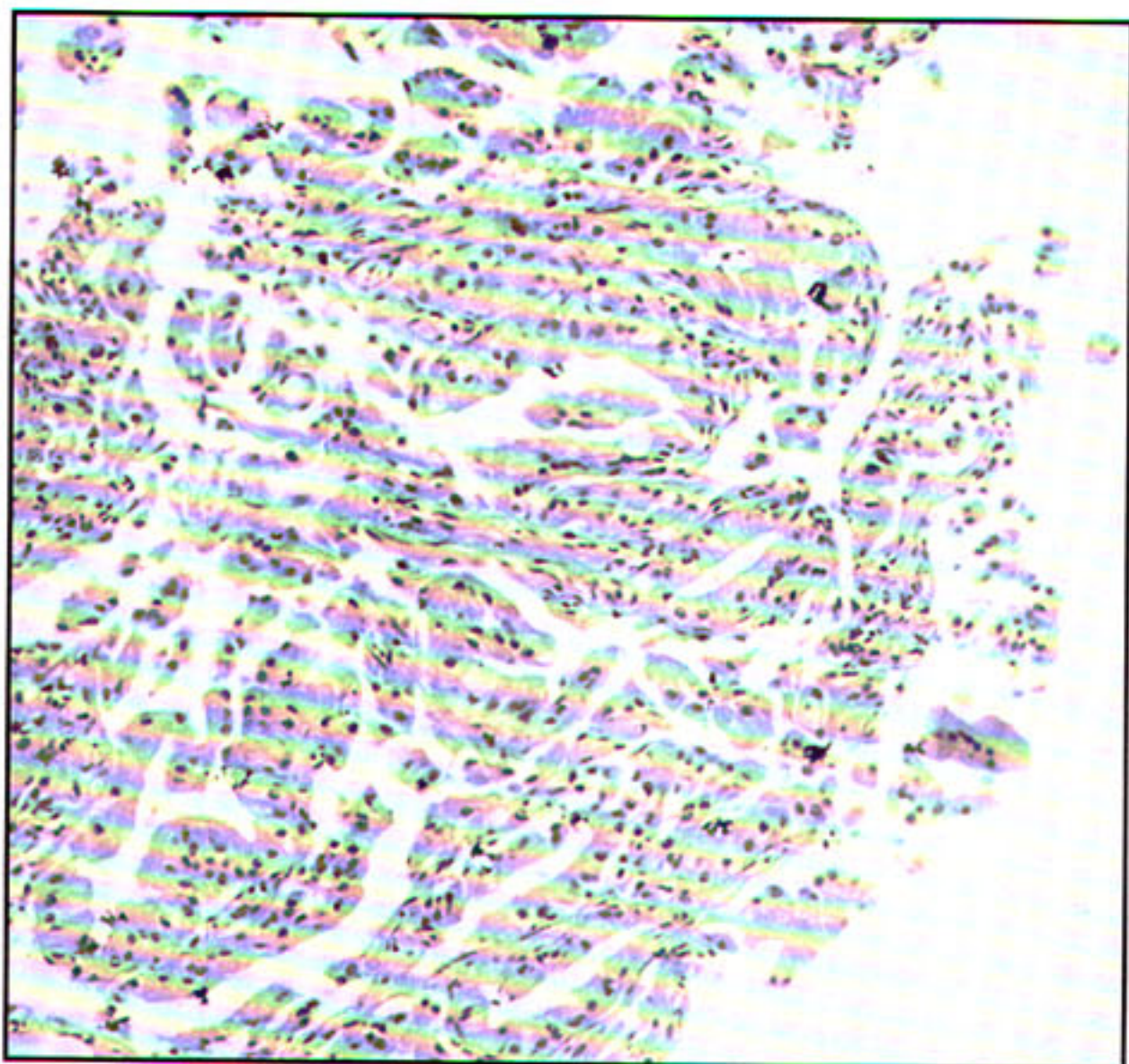


Figura 1 – CBA. Preservação da arquitetura pulmonar.

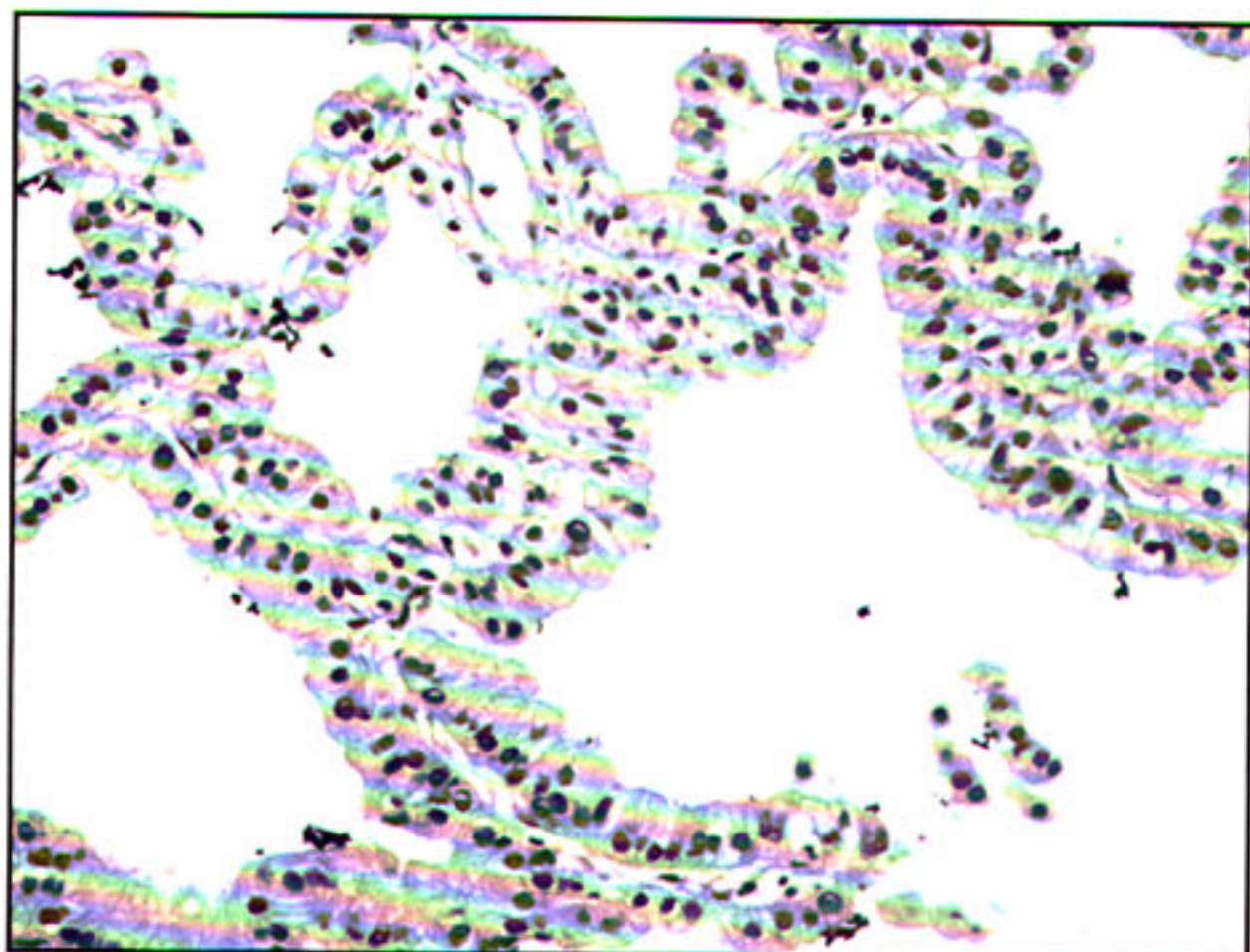


Figura 2 – Detalhe da foto anterior. Compatível com CBA não mucinoso

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 frequente 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 frequência, 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.

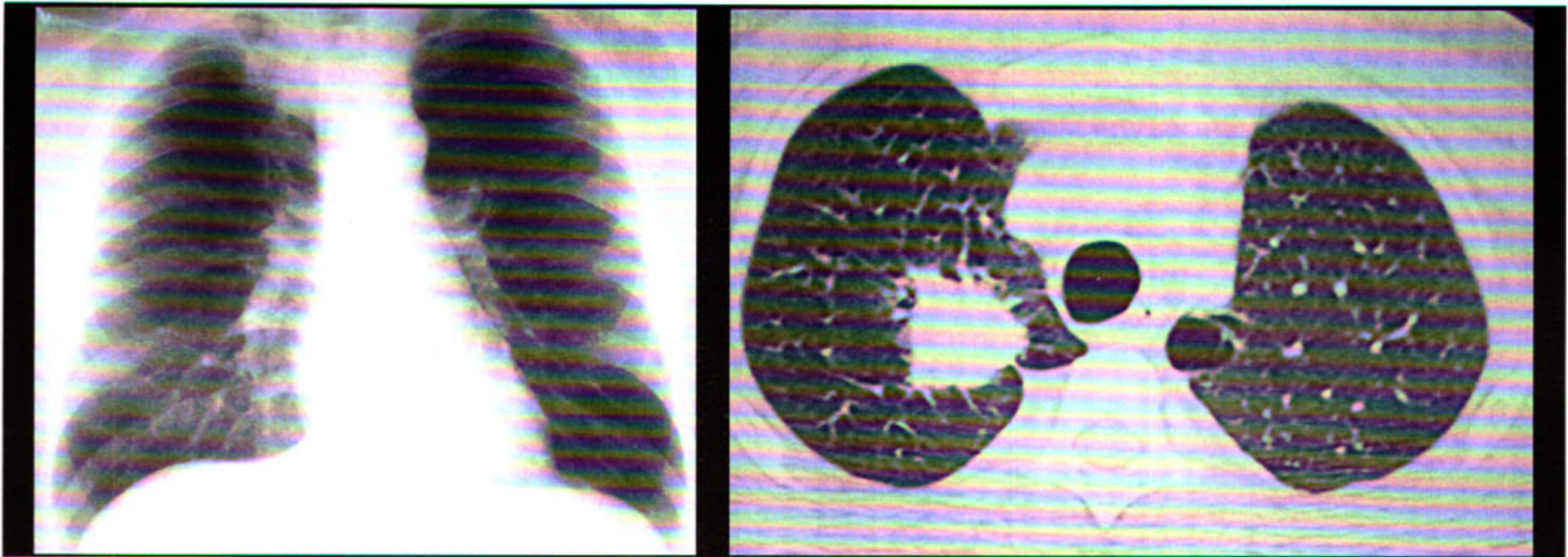


Figura 3 – CBA. Forma nodular única. Em A, radiografia de tórax em PA demonstra opacidade de aspecto nodular medindo cerca de 3 cm de diâmetro, localizada no lobo superior direito. Em B, Tomografia computadorizada de tórax registrada em janela de pulmão demonstra opacidade nodular com contornos espiculados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

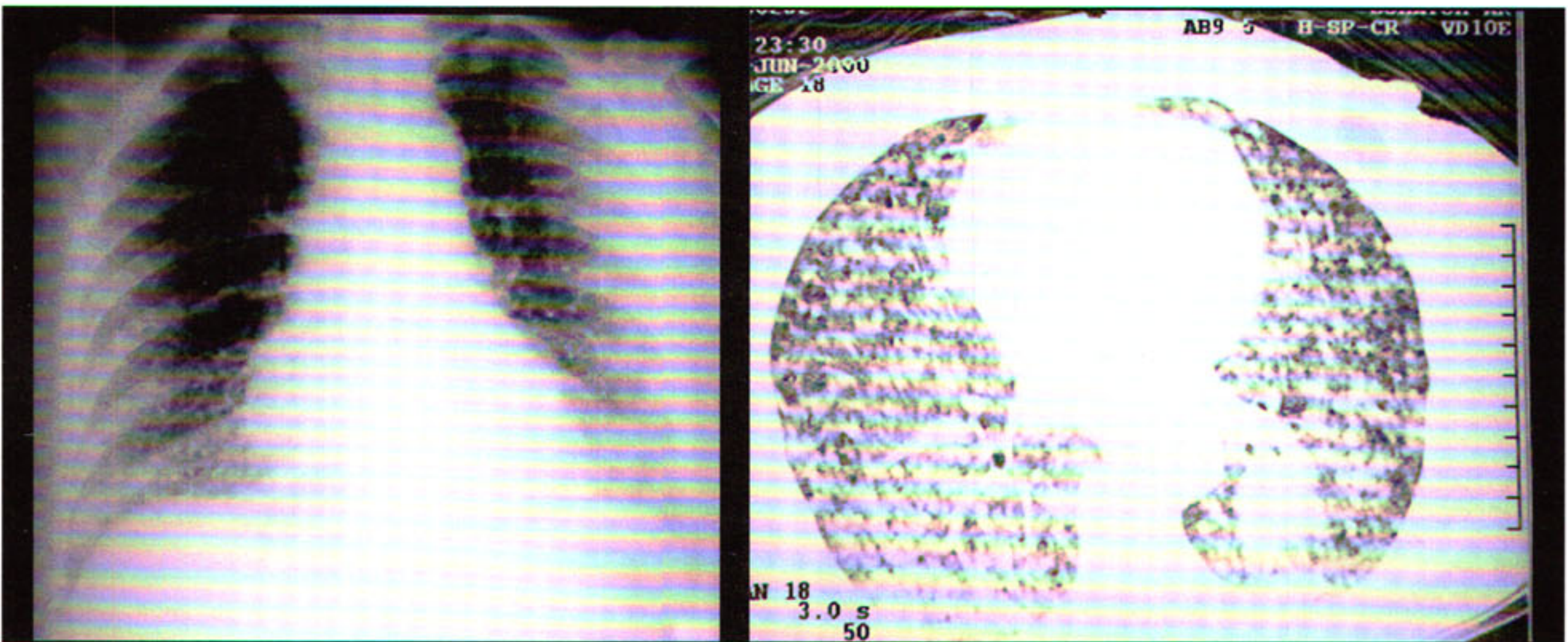


Figura 4 – CBA. Forma nodular difusa. Em A, observa-se radiografia de tórax em PA demonstrando padrão micronodular difuso. Em B, corte tomográfico registrado em janela de pulmão demonstrando nódulos difusamente distribuídos associado à opacidade basal esquerda.

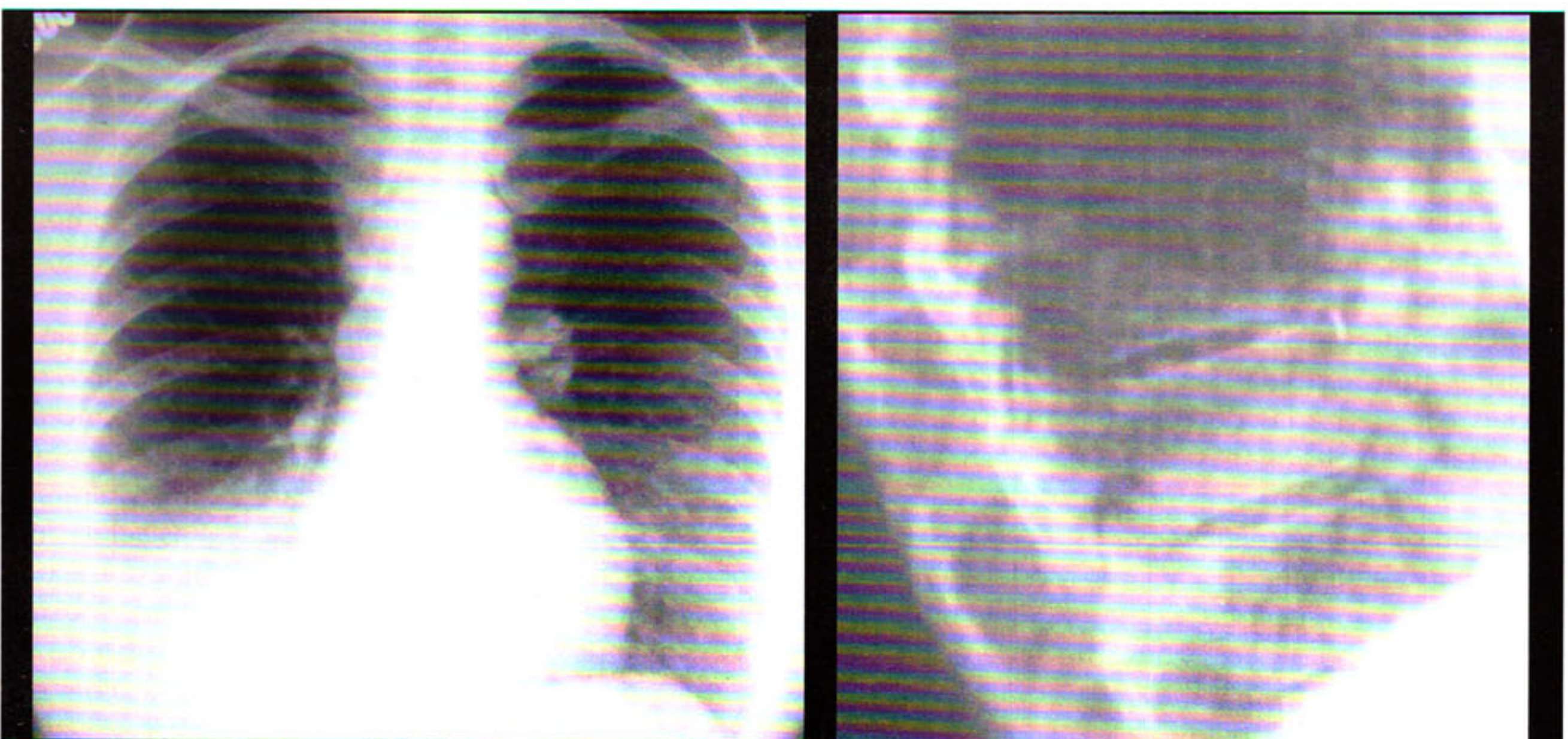


Figura 5 – CBA. Forma pneumônica. Radiografia em PA e perfil demonstrando opacidade parenquimatosa na base direita. Observar a presença de aerobroncograma no perfil.

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 edition. 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 bronchiolocarcinoma. 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 community 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. Bronchioloalveolar carcinoma. J Clin Oncol 1996;14:2377-86.
10. Im JC, Han MC, Yu EJ, et al. Lobar bronchioloalveolar carcinoma: "angiogram 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 consequência de metástases à distância.

- 2004;22:4351-6.
14. Miller VA, Hirsch FR, Johson DH. Systemic Therapy of advanced bronchioloalveolar cell carcinoma: challenges and opportunities. *J Clin Oncol* 2005;23:3288-93.
 15. Iler 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.