

Artigo original

Estadiamento não invasivo do carcinoma de pulmão não pequenas células.

Noninvasive staging of non small cell lung cancer.

Mauro Zamboni¹.

RESUMO

O estadiamento do câncer do pulmão é importante porque tanto as opções de tratamento como o prognóstico diferem, significativamente, de acordo com ele. Alguns exames de imagem, incluindo a TC do tórax e o PET, são utilizados para o estadiamento não invasivo. O conhecimento das características de cada um é crítico na tomada de decisão. O PET é mais sensível que a TC do tórax na avaliação dos linfonodos mediastinais. Se a avaliação clínica para doença metastática é negativa, a probabilidade de se encontrar metástases é baixa. TC do tórax é útil na avaliação anatômica, mas sua acurácia em distinguir linfonodos malignos dos benignos é pobre. PET é mais sensível e mais específico do que o TC do tórax para o estadiamento mediastinal. Com ambos os exames, os achados anormais devem ser confirmados através da biópsia.

Descritores: TC do tórax, câncer do pulmão, mediastino, metástases, não invasivo, tomografia por emissão de positrons, estadiamento.

ABSTRACT

Correctly staging lung cancer is important because the treatment options and the prognosis differ significantly by stage. Several noninvasive imaging studies including chest TC scanning and positron emission tomography (PET) scanning are available. Understanding the test characteristics of these noninvasive staging studies is critical to decision making. PET scanning is more accurate than CT scanning in the evaluation of mediastinal lymph nodes. CT scanning has limited ability either to rule in or exclude mediastinal metastasis. If the clinical evaluation in search of metastatic disease is negative, the likelihood of finding metastasis is low. CT scanning of the chest is useful in providing anatomic detail, but the accuracy of chest CT scanning in differentiating benign from malignant lymph nodes in the mediastinum is poor. PET scanning has much better sensitivity and specificity than chest CT scanning for staging. With either test, abnormal findings must be confirmed by tissue biopsy to ensure accurate.

Keywords: CT scan, lung cancer, mediastinum, metastases, noninvasive, positron emission tomography, staging.

INTRODUÇÃO

Após termos estabelecido o diagnóstico, cito ou histopatológico, em pacientes com alta suspeição clínica para o câncer do pulmão, e sendo estes pacientes candidatos ao tratamento cirúrgico, o próximo passo é determinar a extensão da doença ou o estadiamento, pois isto terá impacto direto no tratamento e no prognóstico. O estadiamento para os pacientes candidatos à ressecção cirúrgica se aplica mais para os portadores de carcinoma do pulmão do tipo não pequenas células; enquanto para o carcinoma de pequenas células ele é mais simplificado, sendo classificado como doença localizada ou extensa.

A base para o estadiamento do câncer do pulmão é o sistema TNM,^{1,2} por demais conhecido de todos e cujo detalhamento extrapola o escopo deste capítulo.

O novo estadiamento, revisto e atualizado, pode ser visto no trabalho de Rami-Porta, *et al.*³ Do ponto de vista prático, o envolvimento neoplásico dos linfonodos do mediastino, o fator N do estadiamento, é que determina a conduta terapêutica e o prognóstico dos casos.

Os pacientes nos estádios IA, IB, IIA e IIB podem se beneficiar com o tratamento cirúrgico. Pacientes nos estádios IIIA, IIIB e IV quase nunca preenchem os critérios para o tratamento cirúrgico. O papel atual da quimioterapia neoadjuvante para pacientes selecionados com estágio IIIA permanece controverso.

O estadiamento pode ser usado na previsão da sobrevida e para orientar nosso paciente para o tratamento mais apropriado. Mesmo os pacientes com doença ressecável e no estágio I, potencialmente curável, têm sobrevida em 5 anos de apenas 50%. Aproxima-

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

damente 60% das recorrências do câncer do pulmão são devidas às micrometástases que já existem no momento do diagnóstico, mas que não são detectáveis, neste momento, através dos exames diagnósticos disponíveis. Pacientes com doença clinicamente no estágio II (T1N1M0 ou T2N1M0) apresentam sobrevida em 5 anos, após a cirurgia, de 30%. No estágio clínico IIIA, a sobrevida em 5 anos é de 17% e no estágio IIIB é de somente 5%.² Estes pacientes são geralmente tratados com a associação de quimio e radioterapia. A sobrevida em 5 anos para os pacientes no estágio clínico IV é praticamente nenhuma, e a doença nesta fase deve ser tratada com quimioterapia ou cuidado paliativo.

ESTADIAMENTO NÃO INVASIVO DO MEDIASTINO

O estadiamento é uma parte crítica da avaliação de todo paciente portador de câncer do pulmão. A definição do envolvimento dos linfonodos do mediastino pela neoplasia é o que determina a ressecabilidade da doença. Habitualmente, o estadiamento clínico do mediastino é realizado através de exames de imagem não invasivos.

Geralmente, os pacientes com câncer do pulmão podem ser separados em quatro grupos, de acordo com as características radiológicas encontradas. A definição de cada um destes grupos é particularmente útil para se definir a melhor estratégia para a utilização dos exames invasivos. O primeiro grupo engloba os pacientes com infiltração do mediastino que envolve vasos e vias aéreas e, dessa maneira, os linfonodos discretamente envolvidos não podem ser avaliados ou mensurados. Nestes casos, o envolvimento mediastinal é geralmente definido e aceito com base, exclusivamente, nos estudos radiológicos. No segundo grupo, estão os pacientes com linfonodos mediastinais aumentados e que podem ser medidos. Nestes pacientes, o comprometimento linfonodal do mediastino é suspeito e deve ser confirmado. Os últimos 2 grupos englobam pacientes com mediastino normal. A presença de um tumor central, ou doença N1 suspeita, sugere um comprometimento N2 ou N3 relativamente alto, em torno de 20% a 25%, independente do tamanho do linfonodo. Entretanto, a confirmação diagnóstica é mandatória. No último grupo, isto é, o dos pacientes com lesões periféricas, estágio I, a chance do comprometimento mediastinal é baixa e geralmente não necessitamos de confirmação posterior.

O tamanho normal de um linfonodo mediastinal geralmente aceita é de ≤ 1 cm no seu menor eixo, na TC do tórax. A infiltração mediastinal está presente quando existe a presença de tecido anormal no mediastino, com forma e densidade diferente das dos linfonodos, geralmente irregulares e com formas bizarras. Neste caso, é difícil definir aumentos discretos no tamanho deles e impossível medi-los. Ocorre geralmente quando múltiplos linfonodos se fundem, formando como se fosse uma única massa, tornando seus limites

impossíveis de serem definidos. Nestas ocasiões, pode haver, inclusive, envolvimento dos vasos ou outras estruturas do mediastino. Finalmente, a distinção entre tumor central e periférico não está ainda bem definida, mas a maioria dos autores considera como periféricos aqueles situados nos 2/3 externos dos pulmões.

Os exames mais comumente utilizados no estadiamento não invasivo do mediastino, como já anteriormente dito, são os exames de imagem: radiografia do tórax, TC do tórax e PET.

RADIOGRAFIA DO TÓRAX

A maioria das neoplasias pulmonares é identificada, inicialmente, através da radiografia do tórax. Em alguns situações, o comprometimento mediastinal já está nela, bem visível. Por exemplo, a presença de linfadenomegalia grosseira, localizada no mediastino contralateral ou em suas regiões superiores (fossas supraclaviculares), pode ser considerada evidência adequada de doença metastática, excluindo a necessidade de outros exames. Isto é particularmente verdadeiro se o paciente encontra-se em mal estado geral, ou não tenha nenhuma perspectiva terapêutica. Entretanto, recomenda-se que a confirmação cito ou histopatológica seja realizada, sempre que possível, através do método menos invasivo. A radiografia do tórax tem baixa sensibilidade para avaliar o comprometimento mediastinal nos pacientes com câncer do pulmão e, com frequência, outros métodos são necessários para comprovação do envolvimento linfonodal do mediastino.

TC DO TÓRAX

A TC do tórax é o exame mais utilizado na avaliação mediastinal dos pacientes com câncer do pulmão. Nestes casos, é fundamental que o exame seja realizado com a injeção do contraste venoso: ajuda na definição dos linfonodos, na distinção entre as estruturas vasculares e os linfonodos e na avaliação da invasão mediastinal nos tumores centrais. Deve ser realizado em todos os pacientes com neoplasia pulmonar.

Vários critérios, na TC do tórax, têm sido utilizados na definição do comprometimento mediastinal. O critério mais utilizado é a medida do linfonodo - ≥ 1 cm no seu menor eixo. Entretanto, outros critérios têm sido utilizados: 1) maior eixo ≥ 1 cm; 2) menor eixo $\geq 1,5$ cm; 3) menor diâmetro ≥ 1 cm mais a evidência de necrose central ou rompimento da cápsula; 4) menor eixo ≥ 2 cm independente da morfologia do linfonodo. A sensibilidade e a especificidade de cada um deles depende do critério utilizado.^{4,5}

A TC do tórax é, claramente, um método imperfeito para o estadiamento, mas continua sendo o melhor deles para a avaliação anatômica do mediastino. Ela geralmente orienta quais os linfonodos devem ser acessados através das técnicas invasivas, e por isso é uma ferramenta fundamental no diagnóstico do câncer do pulmão. A escolha dos linfonodos a serem

biopsiados, assim como a escolha do método mais apropriado (punção aspirativa com agulha transbrônquica, transtorácica ou transesofágica, mediastinoscopia ou procedimentos maiores), tipicamente são definidos através dos achados da TC do tórax. Entretanto, a limitação da TC do tórax na avaliação dos linfonodos mediastinais fica evidente, diante do fato de que 5% a 15% dos pacientes com neoplasia pulmonar com estágio clínico T1N0 (estádio I clínico) tem seus linfonodos positivos, quando acessados através da biópsia.⁶

Com base nos dados atuais disponíveis, relacionados à TC do tórax para avaliação dos linfonodos mediastinais, em pacientes com câncer do pulmão, dois pontos merecem ser destacados. Primeiro, aproximadamente 40% de todos os linfonodos considerados malignos, utilizando os critérios da TC do tórax, são realmente benignos.⁷ Segundo, aproximadamente 20% de todos os linfonodos considerados benignos, pelos critérios da TC do tórax, são realmente malignos. Em resumo, não existe um tamanho do linfonodo à TC do tórax capaz de definir, com exatidão, seu comprometimento neoplásico. Os linfonodos aumentados e suspeitos devem ser biopsiados. Por isso, a TC do tórax não deve ser utilizada isoladamente no estadiamento mediastinal dos pacientes com câncer do pulmão. Apesar disso, a TC do tórax tem papel inequívoco no estadiamento do mediastino dos pacientes com neoplasia pulmonar.^{6,8} A TC do tórax, no estudo do mediastino, dá orientação para a localização e o método preferencial de acesso para a biópsia. Além disso, pacientes com baixa probabilidade de envolvimento metastático mediastinal (i.e., tumores T1, pequenos e periféricos), e sem evidência de linfadenomegalia mediastinal à TC do tórax, não necessitam de estadiamento invasivo previamente à cirurgia. Portanto, a TC do tórax com contraste, incluindo o abdome superior (para a avaliação do fígado e adrenais), deve ser realizada em todos os pacientes com câncer de pulmão elegíveis para tratamento. Nos pacientes com linfonodos mediastinais > 1 cm, observados na TC e sem evidência de doença metastática, o comprometimento metastático deve ser afastado, antes do tratamento do tumor primário.

PET

O PET é a modalidade de exame por imagem baseada na atividade metabólica das células tumorais. As células neoplásicas do câncer do pulmão têm avidéz pela glicose e um alto nível de glicólise, comparativamente com as células normais.⁹ Dessa forma, a glicose marcada acumula-se nos locais com células neoplásicas. Portanto, o PET está baseado na função metabólica da célula, mais do que na sua anatomia. Um SUV (standard uptake value) < 2,5 usualmente é utilizado como ponto de corte para a normalidade, mas esta medida pode variar com os diferentes aparelhos. Uma vez que o PET torna evidente as células com maior atividade metabólica, não somente as células

neoplásicas, mas também processos granulomatosos benignos e outras doenças inflamatórias, as infecções podem resultar num PET positivo. O tamanho da lesão também é um fator limitante, sendo que o limite inferior de resolução, para os aparelhos atuais, varia entre 7 a 10 mm.^{10,11} Adicionalmente, tumores malignos de baixo grau e bem diferenciados, como o carcinoma bronquíolo alveolar e o tumor carcinóide, embora se tratando de neoplasias malignas, não captam a glicose marcada.¹² Inúmeros estudos, nos últimos anos, vêm demonstrando a utilidade do PET na avaliação do mediastino, em pacientes com câncer do pulmão. Deve-se notar, porém, que o PET primariamente é um exame metabólico e tem uma resolução anatômica limitada. Mais comumente, ele é mais capaz de identificar estações nodais do que linfonodos individualizados. A TC fornece maior detalhamento anatômico, mas perde na avaliação funcional do PET. O PET nos dá, ainda, um benefício adicional, que é o estudo do corpo inteiro. Habitualmente, o estadiamento extratorácico do câncer do pulmão inclui cintigrafia óssea, TC do tórax e abdome superior, ou ressonância magnética (RM). O PET nos dá informações sobre o tumor primário no pulmão, bem como das possíveis metástases intra e extratorácicas, em um único estudo. A exceção é a definição das metástases cerebrais. Embora o cérebro seja ávido pela glicose marcada, as metástases cerebrais não o são. O PET é capaz de identificar metástases à distância em 1% a 8% dos casos, em pacientes assintomáticos no estágio clínico I, e em 7% a 18%, em pacientes no estágio II. Resumindo, o PET é mais sensível e mais específico do que a TC do tórax na avaliação dos linfonodos mediastinais, e nos dá importantes informações a respeito da presença de doença metastática fora do tórax. O PET é capaz de identificar, melhor do que a TC, os linfonodos mediastinais anormais e que devem ser biopsiados. Por isso, o PET tem cada vez mais importância na avaliação dos pacientes com câncer do pulmão.

Alguns estudos¹³ demonstraram que a acurácia do PET no mediastino é dependente do tamanho do linfonodo identificado pela TC do tórax. Ele é mais sensível quando a TC identifica linfonodos mediastinais aumentados de tamanho.¹³ O PET é menos sensível quando os linfonodos estão normais na TC do tórax. A TC do mediastino é falso negativa em aproximadamente 20% dos pacientes com linfonodos de tamanho normal, mas com comprometimento neoplásico. Também o PET é falso negativo em 20% dos pacientes com linfonodos de tamanho normal, mas positivo para malignidade. Concluindo, o PET é o melhor exame de imagem não invasivo na avaliação do mediastino dos pacientes com câncer do pulmão. Achados anormais do mediastino, no PET, orientam os locais apropriados para as biópsias. Ele é um estudo de corpo inteiro e oferece a informação adicional relacionada com os possíveis locais de metástases extratorácicas.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (RM) PARA O ESTADIAMENTO DO MEDIASTINO

Assim como a TC, a RM é um estudo anatômico. Os resultados da RM são semelhantes aos da TC. Entretanto, ela pode ser superior à TC na avaliação da disseminação intratorácica do câncer do pulmão em algumas situações, como a invasão mediastinal direta pelo tumor, da parede torácica, do diafragma ou do corpo vertebral. Ela é particularmente útil na avaliação do tumor de Pancoast, no estudo de suas relações com as estruturas mediastinais, vasculares, ósseas e do plexo braquial.^{14,15}

PESQUISA DE METÁSTASES À DISTÂNCIA

Os locais mais comumente afetados pelas metástases do câncer do pulmão são: adrenais, fígado, cérebro e ossos.¹⁶

Habitualmente, não investigamos rotineiramente a presença de metástases à distância, nos pacientes com câncer do pulmão. Deverão ser investigados para doença à distância, aqueles pacientes com neoplasia pulmonar e com sinais ou sintomas clínicos sugestivos de doença metastática à distância. São eles: emagrecimento > 10% do peso corporal habitual; dor óssea localizada; cefaléia, síncope, síndrome de hipertensão intracraniana; linfadenomegalia > 1cm de diâmetro; rouquidão, síndrome da veia cava superior; hepatomegalia; sinais neurológicos focais; papiledema; massa de partes moles; hematócrito < 40%, nos homens, e < 35%, nas mulheres; fosfatase alcalina, gama GT, TGO e cálcio elevados.

O PET talvez seja o exame de mais utilidade para a detecção de metástases à distância, para os pacientes portadores de neoplasia pulmonar, apesar de sua limitação na avaliação das metástases cerebrais. De todo modo, ele é capaz de identificar metástases insuspeitas em 10% a 20% dos casos de pacientes com neoplasia pulmonar.^{17,18}

REFERÊNCIAS

1. Moutain CF. A new international system for staging lung cancer. *Chest* 1986;89(suppl):2255-2335.
2. Moutain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111:1710-7.
3. Rami-Porta R; Crowley JJ, Goldstraw P. The Revised TNM Staging System for Lung Cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009;15:4-9.
4. Bollen E, Goei R, Hof-Gootenboer B, et al. Interobserver variability and accuracy of computed tomography assessment of nodal status in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1994;58:158-62.
5. Ratto GB, Frola C, Cantoni S, et al. Improving clinical efficacy of computed tomography scan in the preoperative assessment of patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:416-25.
6. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Pretreatment evaluation of non-small lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:320-32.
7. McLoud T, Bourgoign P, Greenberg R, et al. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1992;182:319-23.
8. British thoracic Society, society of Cardiothoracic Surgeons of GB, Ireland Working Party. Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001;56:89-106.
9. Nolop K, Rhodes C, Brudin L, et al. Glucose utilization in vivo by human pulmonary neoplasms. *Cancer* 1987;60:2682-9.
10. Pieterman RM, van Putten JWG, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med* 2000;343:254-61.
11. Gupta NC, Graeber GM, Bishop HÁ. Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (1 cm) lymph node, intermediate (1 to 3cm) and large (> 3cm) lymph nodes lesions. *Chest* 2000;117:773-8.
12. Detterbecker FC, Falen S, Rivera MP, et al. Seeking a home for a PET: part 2. Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the staging of patients with suspected lung cancer. *Chest* 2004;125:2300-8.
13. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:879-92.

À luz do conhecimento, e de acordo com as atuais diretrizes internacionais para o manejo do câncer do pulmão, as recomendações atuais para a investigação de doença à distância são: a) pacientes com neoplasia de pulmão e com sinais e/ou sinais relacionados acima; b) caso algum sinal ou sintoma esteja presente, a investigação deve ser direcionada a ele, escolhendo-se o melhor exame, por exemplo, TC/RM do crânio + PET ou cintigrafia óssea + TC do abdome; c) a investigação de rotina de doença metastática extratorácica (RM/TC do crânio + PET ou cintigrafia óssea + TC abdome) deve ser realizada nos pacientes nos estádios clínicos IIA e IIIB, mesmo com a investigação clínica negativa; d) pacientes com exames de imagem sugestivos de doença metastática não devem ser excluídos, imediatamente, do potencial tratamento cirúrgico, sem a confirmação cito ou histopatológica da lesão.

CONCLUSÃO

A TC do tórax é útil na avaliação anatômica detalhada do tumor do pulmão, e sua relação com as estruturas locais, especialmente os linfonodos mediastinais. Infelizmente, a impossibilidade da TC diferenciar entre linfonodos malignos e benignos é um fator limitante, mas, de forma nenhuma, invalida o exame. O PET nos dá informações funcionais da atividade tecidual, e é mais sensível e mais específico do que a TC do tórax para o estadiamento mediastinal. A história e o exame clínico são fundamentais na avaliação da doença à distância, e não deve ser menosprezado em detrimento dos exames sofisticados. Caso sejam negativos, é desnecessária a realização de TC, PET, cintigrafias, etc. Caso a história clínica e o exame físico sugiram a presença de doença metastática à distância, então os exames específicos deverão ser realizados. Nem toda anormalidade observada nos diferentes exames de imagem são lesões neoplásicas. Isso indica que, muito frequentemente, a natureza destas lesões deve ser confirmada através de biópsias.

14. Heelan R, Demas B, Caravelli J, et al. Superior sulcus tumors: CT and MR imaging. *Radiology* 1989;170:637-41.
15. Manfredi R, Pirroni T, Bonomo L, et al. Accuracy of computed tomography and magnetic resonance imaging in staging bronchogenic carcinoma. *MAGMA* 1996;4:257-62.
16. Silvestri G, Littenberg B, Colice G. the clinical evaluation for detecting metastatic lun cancer: a meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:225-30.