

Editorial Editorial _____ **1**
Thiago Thomaz Mafort

Editor Convidado _____ **3**
Rafael Klas da Rocha Leal

Artigos Articles

Nódulo Pulmonar Solitário – manejo na pratica clínica _____ **5**
Rafael Klas da Rocha Leal

Cirurgia Torácica Robótica: O Desenvolvimento de uma Técnica _____ **11**
Anderson Nassar Guimarães, Marcio O. Lucas, Julio Cesar Pereira, Gustavo Gattas , Guilherme Dal Agnol

“O papel das órteses traqueais e brônquicas no tratamento do câncer de pulmão” _____ **15**
Luiz Felipe Júdice, Omar Moté Abou Mourad, Jesse Silveira Junior, Filipe Moreira de Andrade

Mutações drivers em câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC) _____ **23**
Clarissa Baldotto, Pedro Masson, Mauro Zukin, Luiz Henrique Araujo

Gefitinibe na Primeira Linha de Tratamento para o Câncer de Pulmão de não Pequenas Células _____ **29**
Marcelo Graziano Custodio, Flavia Maziero Andreghetto, Tatiana Lanças Camargo Pires, Marcelo Pereira Horacio, Roberto Gaspar Tunala

PET/TC em câncer de pulmão: indicações, achados e perspectivas futuras _____ **35**
Mayra Moreira, Roberta Hespanhol, Jose Leite

Ultrassom Endobrônquico (EBUS): Superando Desafios no Diagnóstico e Estadiamento do Câncer de Pulmão _____ **47**
João Pedro Steinhauser Motta, Leonardo Palermo Bruno

Instruções para autores Instructions for authors _____ **53**

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

DIRETORIA DA SOPTERJ – BIÊNIO 2015/2017

Presidente:

Gilmar Alves Zozin

Vice-Presidente:

Rogério Lopes Rufino Alves

Vice-Pres. Capital e Baixada Fluminense:

Mario Roberto de Oliveira

Vice-Pres. Niterói e Região dos Lagos:

Rodolfo Fred Behrsin

Vice-Pres. Região Serrana:

Paulo Cesar de Oliveira

Vice-Pres. Região Norte:

Luiz Guilherme Ferreira

Vice-Pres. Região Sul:

Selma de Oliveira Varela

Secretário Geral:

Mônica Flores Rick

Secretário Adjunto:

Eucir Rabello

Secretário de Assuntos Científicos:

Luiz Paulo Pinheiro Loivos

Secretário de Divulgação:

Rená Simões Geraldine Clemente

Tesoureiro:

Raphael Zanetti Monteiro da Silva

Presidente do Conselho Deliberativo:

Domenico Capone

Conselho Fiscal:

Cláudia Henrique da Costa

Pedro Cesar Fagundes

Valmir Sangalli Lucas

Departamentos:

Broncoscopia: Mauro Musa Zamboni

Cirurgia Torácica: Eduardo Haruo Saito

Defesa Profissional: Marcelo Magalhães Pegado

Edição (Revista Pulmão RJ): Thiago Thomaz Mafort

Pneumologia Pediátrica: Ana Alice Amaral Parente Ibiapina

Comissões:

Asma: Hisbello da Silva Campos

Câncer de Pulmão: Rafael Klas da Rocha Leal

Doenças Intersticiais: Eduardo Pamplona Bethlehem

Doenças da Pleura: Cyro Teixeira da Silva Júnior

Doenças Ocupacionais: Marcos Cesar Santos de Castro

DPOC: Arnaldo José Noronha Filho

Educação Médica Continuada: Anna Christina Pinho de Oliveira

Fisiopatologia: Ricardo Fraga de Lemos Barros

Imagem: Ricardo Kalil Laviola

Infecção: Alexandre Pinto Cardoso

Patologia Respiratória Relacionadas ao

Sono: Gunther Kissmann

Residência Médica: Analucia Abreu Maranhão

Tabagismo: Alberto José de Araújo

Tuberculose: Jorge Eduardo Pio

Terapia Intensiva: Rafael Pottes

Hipertensão Pulmonar: Renato Prado Abelha

SOPTERJ

Rua da Lapa, 120 – Grupos 301/302

Centro Rio de Janeiro RJ 20021-180

Fax: (21) 3852-3677

Email: sopterj@sopterj.com.br

Site: www.sopterj.com.br

Diagramação e arte:

Caíque Nunes

caiquenunes@gmail.com

EXPEDIENTE

Editor Chefe

Thiago Thomaz Mafort - MD, PhD
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Editor Convidado

Rafael Klas da Rocha Leal - MD
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

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

Bernardo Henrique Ferraz Maranhão - MD, MSc
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

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

Denise Duprat Neves - MD, PhD
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

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 Bethlem - 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

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

Jorge Luiz da Rocha - MD
Hospital Estadual Santa Maria - RJ

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

Luis Paulo Loivos - MD, MS
Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Marcelo Chalhoub Coelho Lima - MD, PhD
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - BA

Marcus Barreto Conde - MD, PhD
Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

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 Acatauassú 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, FRCPPath
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

Thiago Thomaz Mafort

Prezados colegas, é com grande alegria que publicamos este número da PulmãoRJ. O tema da presente edição é Câncer de Pulmão, patologia que aflige uma parcela considerável de nossa população e que está sempre presente nos consultórios dos pneumologistas e de colegas de outras especialidades.

O câncer de pulmão é o mais comum de todos os tumores malignos, com incidência crescente nos últimos anos. Sabemos que no momento do diagnóstico a maioria dos pacientes já apresentam doença a distância, o que aumenta nosso desafio para o diagnóstico precoce. Apesar disso, há novas opções terapêuticas disponíveis, tanto cirúrgicas como medicamentosas, que aumentam a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes. Neste número, estes temas estão sendo abordados por autores com experiência na avaliação e seguimento desta doença.

Espero que os artigos aqui apresentados possam contribuir para a formação dos profissionais de saúde e também que possam auxiliar na melhoria da assistência aos pacientes.

Agradeço ao Editor Convidado, Dr. Rafael Klas da Rocha Leal que trabalhou com afinco e qualidade na elaboração deste número. O agradecimento também se dirige a todos os autores que participaram da elaboração dos artigos, à diretoria da SOPTERJ e aos apoiadores deste número que seguem acreditando na PulmãoRJ como veículo de difusão do conhecimento médico.

O presente número será editado na forma impressa e on-line (assim como o número anterior). Assim, acreditamos que a disseminação do conhecimento se torna mais próxima dos médicos, demais profissionais de saúde e alunos de graduação de diversas áreas.

Em 2017 seguiremos apresentando temas de relevância em nossa sempre viva PulmãoRJ.

Thiago Thomaz Mafort

Editor-Chefe – Pulmão RJ

Apoiadores PulmãoRJ



Apoiadores SOPTERJ



Editor Convidado*Rafael Klas da Rocha Leal*

O câncer de pulmão é a principal causa de morte por neoplasia em ambos os sexos nos países desenvolvidos. No Brasil estimativas do Instituto Nacional do Câncer estimam cerca de 28.000 novos casos de câncer de pulmão apenas este ano.

Embora sabidamente o tabagismo seja o principal fator de risco para o desenvolvimento de câncer de pulmão vários estudos ao redor do mundo já demonstraram uma nítida mudança no perfil epidemiológico da doença com o acometimento cada vez mais frequente de mulheres em faixas etárias mais baixas e sem história de fumo.

Os últimos anos trouxeram avanços importantes, sobretudo no tratamento do câncer de pulmão com identificação de novos marcadores moleculares e desenvolvimento de drogas alvo. O tratamento personalizado passou a ser possível em muitos casos com perspectivas futuras promissoras.

A despeito destas conquistas, o câncer de pulmão continua sendo diagnosticado em fase avançada na maioria dos casos com impacto direto sobre a mortalidade. O desenvolvimento de novas técnicas como o ultrassom endobrônquico (EBUS) abriu novas janelas de possibilidades diagnósticas menos invasivas. Novas modalidades cirúrgicas como as ressecções por videotoroscopia e mais recentemente a cirurgias robóticas revolucionaram o tratamento cirúrgico do câncer de pulmão.

Nos consultórios médicos cresce a cada dia a incidência de nódulos pulmonares, sejam achados radiológicos ou frutos de programas de rastreamento. A correta avaliação e condução destas lesões é ponto fundamental na luta por diagnósticos precoces.

Por fim, é necessário entender que a abordagem ao câncer de pulmão deve envolver diversos profissionais, contando com a participação ativa e contínua do pneumologista, cirurgião de tórax, radiologista, oncologista, radioterapeuta e patologista.

O objetivo desta edição é revisar aos aspectos e trazer algumas novidades sobre o manejo multidisciplinar do câncer de pulmão.

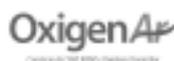
Rafael Klas da Rocha Leal

Editor Convidado

Apoiadores PulmãoRJ



Apoiadores SOPTE RJ



Artigo**Nódulo Pulmonar Solitário – manejo na prática clínica***Rafael Klas da Rocha Leal¹***Resumo**

O câncer de pulmão é um permanente desafio a todos aqueles que se dedicam ao tratamento de patologias pulmonares em função de sua alta mortalidade. O diagnóstico precoce é a peça fundamental para a mudança destas estatísticas.

Ao longo dos últimos anos muitos avanços foram percebidos em termos de tratamento, com terapias cada vez mais personalizadas, porém pouco se modificou nos métodos diagnósticos. Os programas de rastreamento, embora já sabidamente necessários, ainda não se solidificaram em torno de um modelo ideal e a ecoendoscopia (EBUS) também, infelizmente, não é uma realidade disponível para a maioria.

Entretanto os nódulos pulmonares são cada vez mais frequentes na prática diária. O reconhecimento das características clínicas e radiológicas associadas à malignidade é fundamental para o correto manejo destas lesões com identificação precoce dos casos suspeitos e menor exposição a métodos e procedimentos desnecessários.

Palavras-chave: nódulo pulmonar; câncer de pulmão; nódulo pulmonar solitário; tomografia computadorizada de tórax

Abstract

Lung cancer is a permanent challenge to all those dedicated to the treatment of pulmonary diseases due to the high mortality. Early diagnosis is the key to changing these statistics.

Over the last few years many advances have been perceived in terms of treatment, with increasingly personalized therapies, but little has changed in diagnostic methods. The screening programs, while already known to be necessary, have not yet solidified around an ideal model, and echoendoscopy (EBUS) is also, unfortunately, not a reality available to most.

However, pulmonary nodules are becoming more frequent in daily practice. The recognition of clinical and radiological features associated with malignancy is fundamental for the correct management of these lesions with early identification of suspected cases and less exposure to unnecessary methods and procedures.

Key points: pulmonary nodule; lung cancer; solitary pulmonary nodule; chest ct

1. Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

Endereço para correspondência: Hospital Universitário Pedro Ernesto (UERJ) - Boulevard 28 de setembro nº 77 – Vila Isabel - Rio de Janeiro (RJ)
CEP: 20551-030. Tel.: (21) 2868-8248

Email: rkrleal@gmail.com

Introdução

O nódulo pulmonar solitário (NPS) é definido como uma opacidade com menos de 3 centímetros no seu maior diâmetro e circundada por parênquima pulmonar. Estas opacidades não devem estar associadas a alterações pulmonares como aumento de linfonodos, atelectasias ou processos infecciosos.

Os possíveis diagnósticos diferenciais do NPS são vastos e incluem desde lesões benignas como granulomas residuais até neoplasias malignas. É exatamente este extremo da doença que devemos estar atentos para o diagnóstico precoce.

O câncer de pulmão atualmente representa a neoplasia com os maiores índices de mortalidade, mesmo não sendo o mais prevalente em nenhum dos sexos. Estudos mostram que a mortalidade geral por neoplasias de pulmão ao final de 5 anos é de 84%¹.

A ocorrência de nódulos pulmonares incidentais visualizados em tomografias realizadas por diferentes razões aumentou substancialmente nos últimos anos, decorrente da melhoria das imagens e do maior acesso ao método.

O "screening" para câncer de pulmão a partir do trabalho publicado pelo "National Lung Screening Trial (NLST)"² gerou um número ainda maior de NPS, tornando fundamental o melhor entendimento destas imagens. Os dados da literatura são variados mostrando que a incidência de nódulos pulmonares em exames de rastreamento pode flutuar entre 8% a 51%. Entre estes nódulos estima-se que a prevalência de tumores malignos seja entre 1% e 12%, dependendo da metodologia e, sobretudo da população estudada³⁻⁸.

O objetivo deste trabalho é abordar as diferentes características que possam sugerir malignidade frente a um NPS, auxiliando no manejo destas imagens na prática clínica diária.

Diagnósticos Diferenciais

Diante de uma opacidade pulmonar a primeira questão é definir se a imagem corresponde a um NPS. Lesões pleurais ou mediastinais podem simular um NPS, principalmente quando vistas na radiografia de tórax.

Os diagnósticos diferenciais do NPS são amplos e contemplam lesões inflamatórias / infecciosas, tumores benignos, malformações vasculares entre outras.

A tabela 1 lista os principais diagnósticos diferenciais que devem ser considerados na avaliação inicial de um NPS.

Diagnósticos diferenciais para os nódulos pulmonares solitários
Infeccioso:
Pneumonia
Granulomas (tuberculose, fungo)
Abscesso pulmonar
Vascular:
Malformação arteriovenosa
Infarto pulmonar
Aneurisma de artéria pulmonar
Inflamatório:
Nódulo reumatoide
Sarcoidose
BOOP
Congênito:
Atresia brônquica
Cisto broncogênico
Neoplásico:
Hamartoma (benigno)
Adenocarcinoma
Carcinoma epidermóide
Tumor carcinoide
Metástase pulmonar solitária
Miscelânea:
Atelectasia redonda
Linfonodo intrapulmonar
Impactação mucóide

Tabela 1. Diagnóstico diferencial dos nódulos pulmonares solitários

Avaliação Clínica Inicial

Na análise de um NPS, devem ser consideradas as características da lesão, como discutiremos mais adiante, e fatores clínicos preditores de malignidade. Dados como idade, história de tabagismo, exposição a agentes carcinogênicos, fibrose pulmonar, história de neoplasia na família e neoplasias prévias podem auxiliar na avaliação de risco inicial⁹.

Ao longo dos anos, diversos estudos propuseram modelos com variáveis clínicas e radiológicas com o intuito de determinar as lesões malignas. A "American College of Chest Physicians" recomenda em suas diretrizes a utilização de modelos validados¹⁰.

O consenso britânico¹¹ identificou trinta estudos, com diferentes metodologias, que avaliaram características clínicas e radiológicas relacionadas com malignidade. Foram identificados quatro critérios clínicos e cinco radiológicos, como sendo preditores de malignidade (tabela 2).

Deppen e cols publicaram um modelo denominado TREAT (*Thoracic Research Evaluation And Treatment*), incorporando variáveis como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e tomografia com emissão de pósitrons (PET-TC). Os fatores mais associados com malignidade, segundo este estudo, foram idade, tamanho da lesão, crescimento do nódulo, história prévia de câncer e atividade metabólica ao PET-TC¹².

Não existem na literatura estudos que comparem os nódulos pulmonares de acordo com a maneira como eles foram encontrados (protocolos de rastreamento x achados tomográficos). Desta forma a recomendação atual é para que os NPS sejam avaliados da mesma forma¹¹.

Características Preditoras de Malignidade	
Clinicas	Radiológicas
Idade	Diâmetro do nódulo
Tabagismo ou história de tabagismo	Bordas espiculadas
Carga tabágica	Localização nos lobos superiores
Neoplasia extra pulmonar prévia	Indentação pleural
	Tempo de dobra do volume < 400 dias*

* discutido mais adiante no texto.

Tabela 2. Características predictoras de malignidade dos NPS.

Radiografia do Tórax

A radiografia do tórax continua em muitas ocasiões, o primeiro exame de imagem a identificar um NPS. Entretanto a especificidade e a sensibilidade deste método são sabidamente inferiores quando comparada a tomografia computadorizada (TC) do tórax¹³⁻¹⁴.

Um dos motivos para o menor rendimento do método é a sobreposição de estruturas ósseas como costelas, clavículas e escápulas. As regiões hilares e próximas ao diafragma e coração também representam áreas de maior dificuldade na visualização dos nódulos.

Técnicas que utilizam programas para supressão de estruturas ósseas ou subtração de dupla energia além da detecção de nódulos auxiliada por computador são ferramentas utilizadas para aumentar a capacidade de diagnóstico de nódulos em radiografia de tórax¹⁵⁻¹⁶.

Quando um NPS é detectado em uma radiografia de tórax a existência de exames anteriores para análise evolutiva da lesão é de grande importância. A estabilidade de uma lesão sólida por um período superior a dois anos sugere benignidade. No entanto, a complementação do estudo com um TC de tórax (com contraste venoso, se possível) deve ser considerada em todos os casos suspeitos.

Tomografia Computadorizada

A tomografia de tórax deve ser o exame de escolha no segmento dos pacientes com NPS. Como mencionado anteriormente não é o objetivo deste trabalho discutir os diferentes formatos de rastreamento de câncer de pulmão, porém em todos os modelos a tomografia de tórax de baixa dose é o exame utilizado. Algumas características do NPS devem ser avaliadas em uma TC de tórax e serão discutidas a seguir.

Densidade do nódulo

Os nódulos pulmonares podem ser classificados em três categorias de acordo com sua densidade: nódulos sólidos (ou com densidade de partes moles), nódulos subsólidos (ou parcialmente sólidos) e os nódulos em vidro fosco. Esta divisão se faz necessária, pois estas lesões apresentam comportamento e risco de malignidade diferentes.

Dados da literatura mostram que uma lesão em vidro fosco apresenta uma chance muito superior de se tratar de uma lesão maligna quando comparada a um

nódulo sólido¹⁸.

Uma imagem em vidro fosco que não desaparece em tomografia de controle pode corresponder uma hiperplasia adenomatosa atípica. Esta anomalia é considerada uma lesão pré maligna, precursora do adenocarcinoma in situ.

No grupo dos nódulos em vidro fosco o surgimento de uma área mais densa de permeio ao vidro fosco é forte preditor de malignidade e impõe uma abordagem mais agressiva.

Calcificação em um NPS é classicamente associada a nódulos benignos. Existem quatro padrões de calcificação bem documentados: difusa, central, lamelar e em "pipoca". As três primeiras são associadas a infecções como tuberculose e histoplasmose, enquanto a última é mais relacionada aos hamartomas¹⁹. Embora seja raro um NPS com calcificação pode representar uma metástase de um tumor produtor de material ósseo como o osteosarcoma.

A presença de gordura no interior do NPS é ligada a tumores benignos (hamartomas), apesar de pacientes com liposarcoma ou tumores de células renais poderem apresentar metástases pulmonares isoladas com esta densidade. Outro diagnóstico diferencial em um contexto clínico compatível é a pneumonia lipóide²⁰.

Lesões sólidas com pequenos infiltrados em vidro fosco ao redor geralmente representam alterações benignas, associadas a processos inflamatórios e/ou infecciosos. O assim chamado sinal do halo pode raramente corresponder a áreas de hemorragia de tumores hipervasculares como os melanomas²¹.

Tamanho

O tamanho do NPS é uma informação importante que está diretamente relacionada com o risco de malignidade. Lesões com mais de três centímetros de diâmetro tem uma chance superior a 90% de serem malignas e não mais se enquadram na denominação de nódulo. Por outro lado imagens com menos de 5 mm ou volume inferior a 80 mm³ possuem risco menor que 1% de malignidade e de acordo com a literatura não necessitam de acompanhamento radiológico²²⁻²³. Estes dados, entretanto não devem ser aplicados em pacientes com neoplasia prévia, uma vez que a incidência de malignidade nesta população torna-se mais elevada.

Atualmente a medição do volume do nódulo tem se mostrado mais fidedigna que a simples medição de seu diâmetro. Diversos programas são capazes de calcular o volume do nódulo sem aumentar o tempo ou a dose de radiação do exame. Com a facilidade na mensuração do volume dos nódulos surgiu o conceito de tempo de dobra do volume (TDV). Este valor representa o tempo (expresso em dias) que um nódulo dobra seu volume. Devemos

lembrar que para ter seu volume dobrado é necessário um aumento de apenas 25% no diâmetro.

Nódulos com um TDV muito curto (em geral menos de 20 dias) possuem uma grande chance de serem lesões inflamatórias. O mesmo raciocínio vale para TDV longos, superiores a 730 dias. Um NPS que apresente um TDV na faixa intermediária deve ser considerado suspeito. Alguns estudos demonstraram que o TDV médio dos nódulos malignos é em torno de 100 dias²⁴⁻²⁵.

O TDV como parâmetro para auxiliar na detecção dos nódulos malignos deve ser utilizada com cautela nos NPS subsólidos ou nos nódulos em vidro fosco. Primeiro por ser mais difícil determinar o volume correto da lesão, uma vez que as bordas são menos precisas. Diversos estudos demonstraram que estas lesões apresentam velocidades de crescimento diferenciadas. Kakinuma e cols publicou um estudo prospectivo onde acompanhou 795 pacientes com 1229 nódulos subsólidos. Os resultados do trabalho mostraram que estes nódulos devem ser acompanhados por no mínimo 3 anos, considerando que 26% das lesões apresentou crescimento após este período com um TDV superior a 1000 dias²⁶.

Cavitações

As cavitações podem estar presentes tanto em nódulos benignos como tuberculose e infecções fúngicas como em lesões malignas.

Outros possíveis diagnósticos diferenciais benignos são pequenos abscessos pulmonares, nódulos ligados a doenças autoimunes e áreas de infarto pulmonar.

Quando associado a neoplasias malignas a cavitação ocorre por necrose da região central do nódulo. O tipo histológico de câncer de pulmão que mais apresenta cavitações é o carcinoma escamoso.

A espessura da parede da cavidade também deve ser observada. Paredes finas com menos de 5 mm são sugestivas de doença benigna, por outro lado paredes mais espessas (mais de 15 mm) sugerem nódulos malignos. Estes dados, porém, tem baixo valor preditivo e devem ser analisado com cautela dentro do contexto clínico do paciente²⁷.

Tomografia com Emissão de Pósitrons (PET)

O PET e, sobretudo o PET associado à TC (PET-TC) são opções de imagem já bastante difundidas e estudadas na literatura mundial. O método é baseado no uso de um radiofármaco (flúor-2-deoxy-D-glicose – FDG) que depois de injetado no corpo do paciente irá se concentrar de forma mais intensa onde houver maior metabolismo celular.

A captação focal do FDG é medida de forma semiquantitativa e expressa como o valor de SUV (*standardized uptake value*). Quanto maior o SUV de uma lesão

maior a atividade metabólica que ela apresenta.

Uma revisão de sete estudos prospectivos avaliando a acurácia do método para diagnóstico de nódulos pulmonares malignos encontrou sensibilidade de 79% a 100%, enquanto a especificidade pode variar entre 40 e 90%. Os autores sugerem que esta variação grande ocorreu essencialmente na seleção dos grupos estudados. Maior prevalência de doença granulomatosa, lesões em vidro fosco e nódulos menores que 1 cm foram elementos associados a menor acurácia²⁸.

As doenças granulomatosas, por apresentarem um intenso processo inflamatório representam uma fonte importante de resultados falsos positivos. Dado a alta prevalência de tuberculose e outras doenças como sarcoidose e histoplasmose, a simples presença de um nódulo positivo ao PET não deve ser sinônima de doença maligna.

Por outro lado existem causas possíveis de falsos negativos. A capacidade de resolução dos aparelhos atuais limita a utilização do PET em nódulos menores que 10 mm¹¹. Os tumores carcinoides são classicamente descritos como lesões não captantes ao PET. Nódulos subsólidos e principalmente os nódulos em vidro fosco são lesões possíveis de não serem captadas pelo PET mesmo se tratando de tumores malignos. Veronesi e cols em análise de uma coorte de 157 pacientes encontraram cinco dos seis nódulos em vidro fosco como sendo falsos negativos ao PET²⁹.

Conclusão

O manejo do NPS continua sendo um grande desafio na prática clínica diária. Modelos clínicos de avaliação de risco podem ajudar na avaliação inicial. A TC de tórax é o exame de maior impacto para avaliação do NPS e ultimamente o PET vem ganhando mais espaço na detecção precoce do câncer de pulmão. Estudos de farmacoeconomia sugerem que o PET é financeiramente justificável por diminuir a incidência de procedimentos desnecessários. Por fim, é necessário salientar que mesmo diante de todas as evidências, o diagnóstico de malignidade depende de patologia e que diante de um cenário de tratamentos personalizados e métodos diagnósticos menos invasivos todos os recursos disponíveis devem ser utilizados para a correta definição de um nódulo pulmonar solitário.

Referências

- American Cancer Society. What are the key statistics about lung cancer? Available at: <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-cell-lung-cancer-key-statistics>.
- Aberle DR, Adams AM, Beg CD, et al. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409.
- Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, et al. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:94S-107S.
- Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, et al. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute. *Chest* 2004;126:114-21.
- Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999;354:99-105.
- Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. Early lung cancer action project: annual screening using single-slice helical CT. *Ann N Y Acad Sci* 2001;952:124-34.
- Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA, et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:508-13.
- Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* 2003;226:756-61.
- Truong MT, Ko JP, Rossi SE, et al. Update in the evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Radiographics* 2014;34:1658-79.
- Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidencebased clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e93S-e120S.
- Callister MEJ, et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax* 2015;70:ii1-54.
- Deppen SA, Blume JD, Aldrich MC, et al. Predicting Lung Cancer Prior to Surgical Resection in Patients with Lung Nodules. *J Thorac Oncol* 2014;9:1477-1484
- Aberle DR, DeMello S, Berg CD, et al. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med* 2013;369:920-31.
- Doo KW, Kang EY, Yong HS, et al. Comparison of chest radiography, chest digital tomosynthesis and low dose MDCT to detect small ground-glass opacity nodules: an anthropomorphic chest phantom study. *Eur Radiol* 2014;24:3269-76.
- Schalekamp S, van Ginneken B, Koedam E, et al. Computer-aided detection improves detection of pulmonary nodules in chest radiographs beyond the support by bone-suppressed images. *Radiology* 2014;272:252-61.
- Szucs-Farkas Z, Schick A, Cullmann JL, et al. Comparison of dual-energy subtraction and electronic bone suppression combined with computer-aided detection on chest radiographs: effect on human observers' performance in nodule detection. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200:1006-13.
- Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA, et al. Detection of lung cancer through low dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancer. *Lancet Oncol* 2014;15:1342-50.
- Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, et al. CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:1053-7.
- Siegelman SS, Khouri NF, Scott WW Jr, et al. Pulmonary hamartoma: CT findings. *Radiology* 1986;160:313-7.
- Muram TM, Aisen A. Fatty metastatic lesions in 2 patients with renal clear-cell carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 2003;27:869-70.
- Shrot S, Schachter J, Shapira-Frommer R, et al. CT halo sign as an imaging marker for response to adoptive cell therapy in metastatic melanoma with pulmonary metastases. *Eur Radiol* 2014;24:1251-6.
- Foley PW, Hamaad A, El-Gendi H, et al. Incidental cardiac findings on computed tomography imaging of the thorax. *BMC research notes* 2010;3:326.
- Zhao YR, van Ooijen PM, Dorrius MD, et al. Comparison of three software systems for semi-automatic volumetry of pulmonary nodules on baseline and follow-up CT examinations. *Acta Radiol* 2014;55:691-8.
- Henschke CI, Yankelevitz DF, Yip R, et al. Lung cancers diagnosed at annual CT screening: volume doubling times. *Radiology* 2012;263:578-83.
- Revel MP, Merlin A, Peyrard S, et al. Software volumetric evaluation of doubling times for differentiating benign versus malignant pulmonary nodules. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:135-42.
- Kakinuma R, Noguchi M, Ashizawa K et al. Natural history of pulmonary subsolid nodules: A prospective multicenter study. *J Thorac Oncol* 2016;7:1012-1028
- Woodring JH, Fried AM. Significance of wall thickness in solitary cavities of the lung: a follow-up study. *AJR Am J Roentgenol* 1983;140:473-4.
- Chang CF, Rashtian A, Gould MK. The use and misuse of positron emission tomography in lung cancer evaluation. *Clin Chest Med* 2011;32:149-62
- Veronesi G, Bellomi M, Veronesi U, et al. Role of positron emission tomography scanning in the management of lung nodules detected at baseline computed tomography screening. *Ann Thorac Surg* 2007;84:959-66.



ONCOLOGIA GRUPO COI

Cuidado integral do diagnóstico ao tratamento.

Integral porque oferecemos tudo de que o paciente precisa. Integrado porque trabalhamos juntos de verdade. Cirurgiões, oncologistas, radio-oncologistas, patologistas, todos envolvidos em cada caso e sempre em busca de uma solução. É o cuidado e a força que seu paciente precisa para vencer essa luta.

Conheça todas as unidades do COI

grupocoi.com.br

- Barra I
- Barra II

- Botafogo I
- Botafogo II

- Niterói
- Nova Iguaçu



Apoiadores PulmãoRJ



Apoiadores SOPTE RJ



Artigo

Cirurgia Torácica Robótica: O Desenvolvimento de uma Técnica Thoracic Robotic Surgery: The Development of a technique

*Anderson Nassar Guimarães¹, Marcio O. Lucas²,
Julio Cesar Pereira², Gustavo Gattas², Guilherme Dal Agnol²*

Resumo

O artigo tem por objetivo trazer à luz aspectos da técnica Cirurgia Torácica Robótica, suas aplicações, detalhes que a tornam diferente das demais técnicas.

Aborda ainda a curva de aprendizado, evidenciando números considerados suficientes para que um cirurgião inicie sua prática.

A crescente adesão ao método é demonstrada em números e percentuais com base nos registros da AATS (*American Association of Thoracic Surgeons*)

É apresentado um comparativo de custo entre as variadas técnicas bem como um comparativo de resultados entre os 3 métodos existentes na prática da Cirurgia Torácica (Toracotomia, Videocirurgia e Cirurgia Robótica).

Descritores: Cirurgia Robótica; Indicações; Curva de Aprendizado; Custo-Benefício

Abstract

This article intends to highlight particular features of the Thoracic Robotic Surgery Technique, indications, and aspects that make RVATS an outstanding option t when it comes to precision, postoperative recovery and movement width within the Thorax.

RVATS adhesion experiences a growth in the United States in recent years with rates as high as 60% in the number of residents registered in training programs.

The learning curve differences and standards have also been studied taking into consideration many international centers data.

Further important aspects as cost effectiveness, limiting aspects, multidisciplinary team are mentioned.

Keywords: Robotic Thoracic Surgery; Indications; Learning Curve; Cost-effectiveness

1. Chefe do Departamento de Cirurgia Torácica do COI- Americas. Videotórax RJ. Cirurgião Torácico do Américas Medical City

2. Cirurgião Torácico do Departamento de Cirurgia Torácica do COI- Americas e da Videotórax RJ. Cirurgião Torácico do Américas Medical City

Introdução

A tecnologia robótica (RVATS) foi inicialmente aplicada à Cirurgia Torácica no início dos anos 2000 sendo a primeira Lobectomia para ressecção de uma lesão tumoral relatada em 2002 em Pisa – Itália pela Prof^a Franca Melfi.

Desde seu início a tecnologia foi aprimorada contando com equipamentos ainda mais modernos e sua utilização vem sendo disseminada pelo mundo.

Para que tenhamos uma ideia da proporção com que a adesão ao método acontece, dados da AATS (*American Association of Thoracic Surgeons*) mostravam existir, em 2014, 8 residentes treinados em RVATS nos Estados Unidos. Em 2015 esta mesma Associação registrava 20 residentes treinados na técnica, representando um aumento de 40% em apenas um ano.

Dados da *AHRQ HCUPnet Database* mostram que, se em 2009 a técnica representava 1% das ressecções nos Estados Unidos, em 2013 a RVATS já representava 11% das ressecções sendo que o acréscimo de 10% foi devido aos cirurgiões que aderiram à técnica robótica e que utilizavam previamente a Toracotomia em suas ressecções e não tiveram, nesta transição, qualquer experiência com VATS, o que pode confirmar a impressão de que a curva de aprendizado para a RVATS seja realmente menor do que aquela para a VATS.

Como todas as técnicas modernas a Cirurgia Robótica se deparou, em seu início, com questionamentos e resistência da mais diversa natureza que, paulatinamente, vêm sendo contornados à medida em que aumentam as casuísticas e surgem novos trabalhos científicos que estudam o tema.

As indicações da RVATS são basicamente as mesmas que as da técnica videoassistida.

Por contar com tecnologia 3D, e com braços articulados do tipo "endowrist", a técnica robótica permite uma visualização bastante melhor do campo operatório e uma manipulação com amplitude articular infinitamente superiores as oferecidas pelas demais técnicas.

Além da amplitude dos movimentos conferida pelos "endowrists" que exercem uma rotação ao longo de 7 diferentes eixos, há ainda a vantagem da filtração de tremores proporcionada pelo equipamento o que aumenta, sobremaneira, a segurança e a precisão do procedimento.

A RVATS facilita o acesso a regiões da cavidade torácica consideradas difíceis quando utilizamos as demais técnicas em virtude de restrições advindas da angulação de instrumental e do limite de comprimento do equipamento.

Essa característica permite, por exemplo, disseções de vasos e linfadenectomias mediastinais sensivelmente mais precisas e eficazes.

Há, atualmente, diversas mo-

dalidades de cirurgia robótica utilizando-se 3 ou 4 braços do equipamento e cada uma delas é adotada de acordo com a prática do cirurgião.

Fatores relevantes na adoção da técnica robótica são, dentre outros, a disponibilidade do equipamento e de treinamento adequado, a curva de aprendizado e, como não se pode deixar de mencionar, o custo.

O treinamento atualmente é oferecido, para a Cirurgia Torácica, nos Centros de Treinamento da *Intuitive Surgical Inc.* na Califórnia ou em Atlanta, na Georgia -USA, local aonde fizemos nossa preparação. O custo de treinamento algo elevado e o acesso limitado devem ser levados em conta quando da decisão pela adoção da técnica.

Em trabalho publicado em Janeiro de 2016 no *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Yamashita mostra claramente que é consenso entre os cirurgiões detentores das maiores experiências em Cirurgia Torácica Robótica que a curva de aprendizado da técnica é menor do que aquela da Cirurgia Videoassistida e vários deles citam números como 20 (Melfi et al e Gharagozloo) e 17 (Lee et al) procedimentos. Há ainda aqueles como Veronesi et al que acreditam que a curva de aprendizado seja menor do que 20 casos para o cirurgião já treinado em VATS.

Em nossa experiência, no Rio de Janeiro, achamos que a curva de aprendizado pode, sim, ser menor do que a necessária para a VATS, porém há questões de adaptação visual, tátil e de familiarização com o equipamento que podem nela exercer impacto.

Cerfolio e colaboradores no *Technologies and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery* em 2014 conclui que houve uma significativa redução da mortalidade em 30 dias e da necessidade de hemotransfusão nos pacientes operados pela técnica robótica quando comparados com aqueles operados por VATS ou por Toracotomia. A despeito da disparidade existente no número total de casos quando comparados entre si, este trabalho já evidencia uma tendência que deve ser olhada com bastante atenção, haja visto que os números, hoje já bastante positivos tendem a melhorar com a progressão da curva de aprendizado dos diversos grupos.

A Tabela 1 nos permite um melhor panorama do trabalho de Cerfolio et col.

Comparador	Braços Estudados (n)		
	Toracotomia(4,612)	VATS(5,913)	Robótica (181)
Internação (dias)	7.3 (<.0001) *	5.3 (<.0001)	3.2
Drenagem (dias)	4.8 (<.0001)	3.7 (.0005)	2.9
Mortalidade 30dias	2.0 (<.0001)	0.9 (<.0001)	0
Hemotransf. Pós-op %	7.8 (<.0001)	3.7 (.0019)	0
Fuga Aérea > 5 dias %	10.7 (.0419)	8.9 (NS) **	6.1
Hemotransf. Intra-op %	4.8 (<.0001)	1.3 (NS)**	0

Tabela 1. *Todos os p values são versus a técnica Robótica / ** Not statistically significant

Neste mesmo estudo, foi demonstrado que nos pacientes operados pela técnica robótica houve um menor tempo de permanência hospitalar e uma menor ocorrência de escape aéreo pós-operatório quando comparado com as demais técnicas.

Estes achados foram corroborados por Michael Kent et col, no *Annals of Thoracic Surgery* em 2014.

No que concerne ao custo dos procedimentos existe ainda questionamento em relação ao impacto final do custo do equipamento para a instituição que tende a ser amortizado gradativamente com o tempo. Conforme mostrado por Park e Raja Flores (*Memorial Sloan –Kettering Cancer Center*) no *Thoracic Surgery Clinics* em 2008, o custo de uma Lobectomia Pulmonar pela técnica RVATS, considerando-se toda a internação é maior do que o custo do mesmo procedimento pela técnica Videoassistida em uma diferença que oscila entre 3-4 mil dólares e menor do que as cirurgias realizadas por Toracotomia por uma diferença similar.

A análise detalhada deste trabalho nos mostra que a diferença no custo da técnica robótica deveu-se ao primeiro dia de internação, uma vez que é nesta data que são imputados os custos referentes ao equipamento.

Na análise de nossos casos até o momento, concluímos que o custo da Cirurgia realizada pela técnica robótica foi bastante similar ao das cirurgias realizadas por VATS, sendo acrescidos apenas da taxa referente a utilização do equipamento.

Como conclusão, gostaríamos de deixar a mensagem de que a Cirurgia Torácica Robótica já é mais um método largamente disponível em outros países e também no Brasil nos estados de São Paulo e Rio de Janeiro até o momento.

Não se pretende que seja a resolução de todos os casos, sabendo-se que, por um tempo, será ainda um método a que poucos cirurgiões e pacientes terão acesso, devido ao investimento a ser feito pela instituição em equipamento e treinamento de uma equipe multidisciplinar de profissionais e devido às restrições impostas pelas operadoras de saúde e pela atual conjuntura econômica.

Com todos estes "senões", é um método que se provou seguro, custo-efetivo e factível devendo, portanto, ser olhado com muita atenção e interesse por toda a comunidade de Pneumologistas e Cirurgiões Torácicos do Brasil.

Referências

1. Bernard J. Park MD, Raja Flores, MD – Cost Comparison of Robotic, Video-Assisted Thoracic Surgery and Thoracotomy Approaches to Pulmonary Lobectomy. *Thoracic Surg Clin* 18 (2008) 297-300
2. Schin-Ichi Yamashita, MD PHD, Yasuhiro Yoshida, MD PHD, Akinori Iwasaki, MD PHD *Annals of Thoracic and Cardiovasc Surgery* - Review Article -Jan 2016.
3. Farinar, Alexander S. MD;Cerfolio, Robert J. MD; et col. Comparing Robotic Lung Resection With Thoracotomy and Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Cases... *Technologies and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery* January/February 2014 vol. 9 - Issue 1: p 10-15



IRESSA[®] gefitinibe

O paciente em primeiro lugar.



1ª LINHA DE TRATAMENTO,
eficácia com qualidade de vida.¹⁻⁴

MELHOR PERFIL DE TOLERABILIDADE
em relação aos demais TKIs.⁵

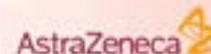
MENOR CUSTO DE TRATAMENTO
em relação aos demais TKIs.⁶

Referências Bibliográficas: 1. Kim ES et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372:1839-1848. 2. Shepherd FA et al. Prospective randomised 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;18:2095-2103. 3. Kim MG et al. Efficacy of gefitinib in inhibition of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase in symptomatic patients with non-small cell lung cancer. *JAMA* 2003;290:1921-1929. 4. Douillard N et al. Molecular predictors of outcomes with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small cell lung cancer: data from the randomized phase III INTEREST trial. *J Clin Oncol* 2013;31:744-752. 5. Baratto M, Menezes EE, Wilkerson J, Figg T. Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials. *Oncologist*. 2015 Apr;20(4):400-10. 6. OMD - Anvisa. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/web/infomed/leito-de-preco-de-medicamentos>. Acesso em 22 de Junho de 2015.

Iressa[®] (gefitinibe) comprimidos revestidos. Indicações: tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, que têm mutações de ativação do receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR) e tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, que receberam previamente quimioterapia ou que não são elegíveis para quimioterapia. Contraindicações: pacientes com conhecida hipersensibilidade grave ao gefitinibe ou aos outros componentes da fórmula. Cuidados e Advertências: Adferências: no tratamento de primeira linha para CPNPC avançado ou metastático, é recomendado que a avaliação da mutação de EGFR do tecido tumoral seja feita para todos os pacientes. Ao avaliar o status da mutação de um paciente, é importante que uma metodologia robusta e bem validada seja escolhida para minimizar a possibilidade de determinações falso-positivo ou falso-negativo. Doença intersticial pulmonar (DIP) que pode iniciar-se de forma aguda, foi observada em pacientes em uso de Iressa e alguns casos foram fatais. Se o paciente apresentar piora dos sintomas respiratórios como dispnéia, tosse e febre, Iressa deve ser interrompido e a investigação deve ser iniciada. Se a doença intersticial pulmonar for confirmada, Iressa deve ser descontinuado e o paciente deve ser tratado adequadamente. Foram observadas anormalidades de testes da função hepática (incluindo aumento de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e bilirrubina), raramente apresentadas como hepatite. Iressa deve ser usado com cautela na presença de alterações da função hepática de leve a moderada. Deve ser considerada a descontinuação em casos de alterações graves. Substâncias indutoras da atividade do CYP3A4 podem aumentar o metabolismo e diminuir as concentrações plasmáticas do gefitinibe. Portanto, o uso concomitante com indutores do CYP3A4 (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, barbitúricos ou ervas de São João) pode reduzir a eficácia do gefitinibe. Os pacientes devem ser aconselhados a procurar imediatamente orientação médica caso ocorra: diarreia grave ou persistente, náusea, vômito ou anorexia. Os pacientes que apresentam sinais e sintomas sugestivos de ceratite aguda ou grave, tais como inflamação ocular, lacrimejamento, sensibilidade à luz, visão turva, dor e/ou vermelhidão ocular devem ser encaminhados imediatamente para um oftalmologista. Se o diagnóstico de ceratite ulcerativa for confirmado, o tratamento com Iressa deve ser interrompido. Se os sintomas não desaparecerem ou se reaparecerem com a reintrodução de Iressa a interrupção permanente deve ser considerada. Gravidez: categoria D. Mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar a gravidez e mães que estejam amamentando devem ser orientadas a interromper a amamentação durante o uso de Iressa (outras informações vide bula completa do produto). Interações medicamentosas: A administração concomitante com rifampicina (potente indutora do CYP3A4) em voluntários sadios reduziu a AUC média de gefitinibe em 83% em relação a voluntários que não receberam rifampicina. A administração concomitante de itraconazol (inibidor do CYP3A4) resultou em aumento de 80% na AUC média de gefitinibe em voluntários sadios. Este aumento pode ser clinicamente relevante, uma vez que efeitos adversos estão relacionados à dose e à exposição. A administração concomitante de ranitidina em doses que causam elevações prolongadas do pH gástrico (≥ 5) resultou na redução da AUC média de gefitinibe em 47% em voluntários sadios. Elevações do INR (International Normalised Ratio) e/ou eventos de sangramento foram relatados em alguns pacientes em uso de varfarina. (para outras informações vide bula completa do produto). Reações adversas: As reações adversas mais frequentemente relatadas, ocorrendo em mais de 20% dos pacientes, são diarreia e alterações na pele (incluindo coarctação, acne, pele seca e prurido). As reações adversas normalmente ocorrem nos primeiros meses do tratamento e são, geralmente, reversíveis (outras reações adversas vide bula completa do produto). Posologia: um comprimido de 250 mg uma vez ao dia, por via oral, podendo ser administrado com ou sem a ingestão de alimentos, de preferência no mesmo horário todos os dias. Ajuste de dose: pacientes com diarreia de difícil controle ou com reações adversas cutâneas devido ao medicamento, podem ser controlados com sucesso com a interrupção do tratamento por até 14 dias consecutivos, reiniciando-se então com a dose de 250 mg (para outras informações vide bula completa do produto). Superdose: Não existe tratamento específico para o caso de superdose com Iressa. As reações adversas associadas a superdose devem ser tratadas sintomaticamente, em particular diarreia grave deve ser tratada como clinicamente indicado. Apresentação: Comprimidos revestidos de 250 mg, em embalagem com 30 comprimidos. USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS. VIA ORAL. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTEREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. Para maiores informações, consulte a bula completa do produto. www.astrazeneca.com.br Reg. MS - 1.1618.0236 (PE106_mn).

Contraindicações: pacientes com conhecida hipersensibilidade grave ao gefitinibe ou aos outros componentes da fórmula. **Interações medicamentosas:** A administração concomitante com rifampicina (potente indutora do CYP3A4) em voluntários sadios reduziu a AUC média de gefitinibe em 83% em relação a voluntários que não receberam rifampicina.

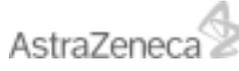
Material destinado aos profissionais da saúde



Apoiadores PulmãoRJ



Apoiadores SOPTERJ



Artigo

“O papel das órteses traqueais e brônquicas no tratamento do câncer de pulmão”

“Tracheal and bronchial prosthesis in the treatment of lung cancer”

Luiz Felipe Júdice¹, Omar Moté Abou Mourad², Jesse Silveira Junior³, Filipe Moreira de Andrade³

Resumo

Dentre as neoplasias malignas, excetuando-se o câncer de pele não melanoma, o câncer do pulmão é o primeiro ou segundo em incidência no Brasil, dependendo da região analisada. Em metade dos pacientes o diagnóstico é feito tardiamente (nos estágios III e IV) e nesta fase a terapêutica está voltada principalmente para o tratamento sintomático e a melhoria da qualidade de vida.

O índice de morbidade e mortalidade devido a complicações locais do câncer de pulmão é considerável; a grande maioria destes pacientes morre por complicações locais, sobretudo decorrentes de obstrução da via aérea. Este artigo discorre sobre a abordagem dessas obstruções - causa principal de morbidade e mortalidade nestes pacientes. Iniciaremos por uma revisão anatômica da via aérea, para em seguida discutir as principais formas de obstrução das vias aéreas por doença maligna. Aborda as diferentes técnicas utilizadas para esse fim: o desbridamento com pinças de biópsia e a dilatação endobrônquica, a ressecção das lesões com laser, eletrocautério, crioterapia ou a ponta do broncoscópio (*core out*) e a utilização de órteses de vias aéreas.

Enfatiza-se a importância da melhoria da qualidade de vida destes pacientes com a utilização destes métodos, aliviando a dispneia e diminuindo a ocorrência de pneumonias associadas à obstrução brônquica, com consequente aumento da sobrevida.

Ressalta que o manuseio dos pacientes com obstrução por invasão intraluminal ou por compressão extrínseca requer uma equipe multidisciplinar com experiência em broncoscopia flexível e rígida, que disponha de equipamentos apropriados e de suporte de terapia intensiva. Ressalta ainda da importância do envio precoce dos pacientes para tratamento especializado.

1. Professor Titular de Cirurgia Torácica do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense (HUAP-UFF), Niterói-RJ
2. Professor Assistente de Cirurgia Torácica. Chefe do Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense (HUAP-UFF), Niterói, RJ
3. Residente do Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense (HUAP-UFF), Niterói, RJ
4. Professor Adjunto de Cirurgia Torácica da Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa-MG; Professor Titular da Universidade Severino Sombra, Vassouras-RJ; Professor da Faculdade Governador Ozanam Coelho (FAGOC), Ubá-MG

Endereço para correspondência: Luiz Felipe Júdice- Av. Nelson de Oliveira e Silva 1480 – Pendotiba – Niterói – RJ - CEP 24.322.385

Tel/FAX – 21-26216239

Email: lfjudice@urbi.com.br

Introdução

O manejo dos pacientes com comprometimento respiratório secundário à obstrução da via aérea principal que pode se agravar na presença de doença parenquimatosa significativa, continua sendo um problema desafiador; sendo necessária uma persistente procura pelo melhor método de suporte, A asfixia decorrente da obstrução mecânica aguda ou progressiva é uma situação angustiante e dramática, e requer do médico, uma atitude imediata e eficaz^{1,2,3}.

O câncer do pulmão é o segundo tumor maligno mais frequente no sexo masculino (excluindo-se o câncer de pele não melanoma) e a principal causa de mortalidade por doença maligna no homem. É a causa mais frequente de mortalidade no sexo feminino embora seja somente o quarto mais frequente neste sexo.

As projeções do INCA em 2016 indicam a ocorrência de 28.220 novos casos de câncer de traqueia, brônquios e pulmões, com as maiores taxas brutas de incidências no Rio Grande do Sul (48,16), Santa Catarina (31,99) e no Paraná (24,14) por 100 mil habitantes.

Em metade dos pacientes o diagnóstico é feito tardiamente (nos estágios III e IV) e nesta fase a terapêutica está voltada principalmente para o tratamento sintomático e a melhoria da qualidade de vida.

Durante o texto iremos discorrer sobre as obstruções da via aérea causada por câncer localmente avançado, que é a causa principal de morbidade e mortalidade nestes pacientes.

O tratamento destas complicações obstrutivas tem papel importante na melhora da qualidade de vida destes pacientes aliviando a dispneia e diminuindo a ocorrência de pneumonias associadas à obstrução brônquica⁵.

Várias técnicas podem ser utilizadas para esse fim: o desbridamento e a dilatação endobrônquica, a ressecção das lesões com laser, eletrocautério, crioterapia ou a ponta do broncoscópio (*core out*), a braquiterapia endobrônquica, com ou sem utilização de próteses de vias aéreas^{1,2,3,16}.

A assistência aos pacientes com obstrução por invasão intraluminal ou por compressão extrínseca requer uma equipe multidisciplinar com experiência em broncoscopia flexível e rígida, que disponha de equipamentos apropriados e de suporte de terapia intensiva.

A discussão com equipe multidisciplinar para eleição dos pacientes a serem submetidos a abordagem broncoscópica se faz necessária para definição de conduta a fim de uma abordagem mais célere o possível.

Pretendemos aqui revisar a anatomia da traqueia e dos brônquios, descrever as principais formas de obstrução das vias aéreas por doença maligna bem como as diversas formas de abordagem dessas lesões, ressaltando os aspectos relevantes quando da utilização de próteses.

Revisão Anatômica

A traqueia inicia-se na borda inferior da cartilagem crinoide (ao nível da sexta vértebra cervical), possuindo entre 11 e 13 cm no adulto. Estende-se pelo pescoço e pelo mediastino até a carina, que se encontra ao nível do ângulo manubrioesternal anteriormente, e à borda inferior de T4 posteriormente.

Tem relação estreita com o arco da aorta e o ligamento arterioso, estruturas topograficamente importantes na avaliação das lesões traqueobrônquicas. A vascularização da traqueia se faz a partir de suas paredes laterais. Desse modo, é possível dissecar o órgão em sua porção anterior e posterior, sem prejuízo à sua irrigação sanguínea. A dissecação de sua parede lateral incorre no risco de desvascularização, com possibilidade de necrose e estenose traqueal.

O brônquio principal direito mede cerca de 2,5cm de comprimento e é mais calibroso e verticalizado em relação ao brônquio principal esquerdo, o qual mede entre 3 e 4 cm de comprimento. No mediastino, a traqueia localiza-se posteriormente à artéria braquicefálica e à veia cava superior. Sua parede anterolateral esquerda fica em contato com a aorta ascendente, o arco da aorta e o nervo laríngeo recorrente esquerdo que corre no sulco traqueoesofágico por quase toda sua extensão.

A carina encontra-se imediatamente posterior ao átrio esquerdo, o brônquio principal esquerdo cruza anteriormente o esôfago e a coluna vertebral e passa sob o arco da aorta em direção ao pulmão esquerdo e o brônquio principal direito localiza-se posterior à artéria pulmonar direita e é cruzado superiormente pelo arco da veia ázigos.

Um aspecto de grande relevância cirúrgica e endoscópica é o fato de, no jovem, a traqueia apresentar cerca de metade de sua extensão no pescoço e metade no mediastino. Entretanto, com o envelhecimento, o órgão se torna progressivamente mais horizontalizado, ficando, no idoso, quase exclusivamente intratorácico².

Apesar das várias definições para a expressão "via aérea central", neste artigo ela será classificada como traqueia, carina, brônquio principal direito e esquerdo e brônquio intermediário com o objetivo de permitir uma abordagem prática e objetiva do assunto.

Aspectos Clínicos e Diagnóstico

Na avaliação inicial do paciente, além dos sinais e sintomas da doença primária e das comorbidades, aqueles pacientes com obstrução das vias aéreas apresentam desde dispneia, geralmente com piora progressiva, tosse, sibilos, estridor, hemoptise e pneumonia distal, até obstrução brônquica.

Na avaliação complementar, devemos considerar a radiografia de tórax em incidência pósterio-anterior e perfil, a radiografia penetrada e a tomografia computado-

rizada (TC), com reconstrução².

Subjetivamente avaliar os paciente com critérios pré-determinados (escalas) de uso comum como o *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG²¹) para avaliação do *performance status* e o *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORT QLQ-C30) desde que adaptados ao idioma local, nos fornecem padrões indiretos para avaliação subsequente dos pacientes.

Em nosso uso rotineiro percebemos que a avaliação do fluxo de pico (*peak flow*) pode ajudar na sugestão da gravidade da obstrução, mas sem dúvida, a broncoscopia é o exame padrão ouro na avaliação dessas lesões.

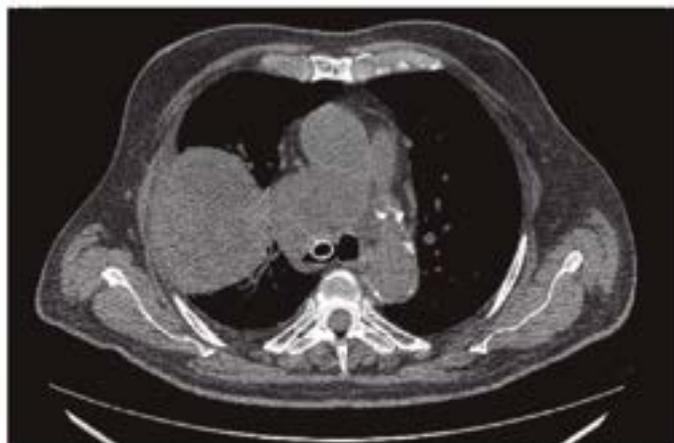
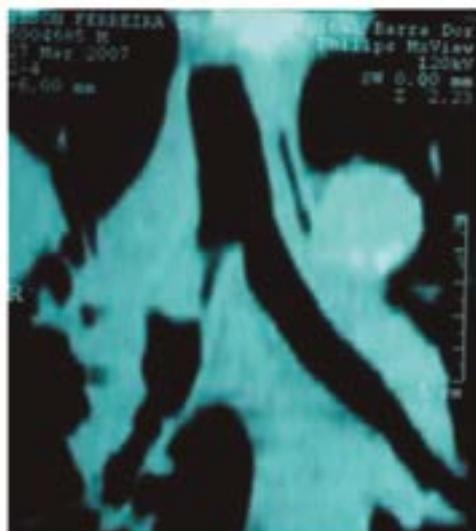


Figura 1. A- TC de tórax com reconstrução mostrando lesão vejetante ocluindo 90% da luz do brônquio principal direito. B- TC após ressecção endoscópica e colocação de stent

A tomografia computadorizada realizada com os aparelhos multi-slice (Figuras 1) com secções mais finas permitem as reconstruções nos planos sagital, coronal e axial e ainda a realização da broncoscopia virtual.

Se o paciente não se apresenta com um quadro de obstrução aguda de via aérea, a TC é de grande utilidade na avaliação da obstrução, no planejamento terapêutico e na mensuração dos diâmetros e comprimentos da via aérea, que serão importantes na escolha do tipo de pró-



Figura 2. Broncoscópio rígido de fabricação nacional, composto de A - tubos de inserção de diversos calibres com possibilidade de telescopagem; B e C cabo e manopla escamoteáveis; D - Acessório de ventilação e trabalho.

tese a ser utilizada, caso esta seja a opção terapêutica escolhida. Os comprimentos avaliados são em relação a estruturas fixas, como as cordas vocais e a carina, além do comprimento local da obstrução, seja uma compressão extrínseca ou invasão tumoral.

A broncoscopia é um exame essencial para avaliação e acompanhamento e planejamento terapêutico dos pacientes com obstrução da via aérea.

Na broncoscopia utiliza-se grande variedade de equipamentos (broncoscópios rígidos, flexíveis, pediátricos), o que permite analisar a condição anatômica da via aérea central, estabilizar a ventilação em casos críticos de obstrução, definir a extensão, gravidade e complexidade da estenose e,

por fim, avaliar o resultado obtido e a relação da obstrução com

as estruturas anatômicas. Na Figura 2 podemos observar um set de broncoscopia rígida de fabricação nacional, enquanto a Figura 3 mostra a foto endoscópica de uma lesão vejetante ocluindo totalmente a luz do brônquio principal esquerdo invadindo a carina e o brônquio principal direito.

A figura 4 mostra em A mostra a técnica de desobstrução brônquica utilizando a pinça de biópsia e em B a técnica de tunelização (*core out*).



Figura 3. Lesão causando oclusão total do brônquio principal esquerdo e parcial do brônquio principal direito

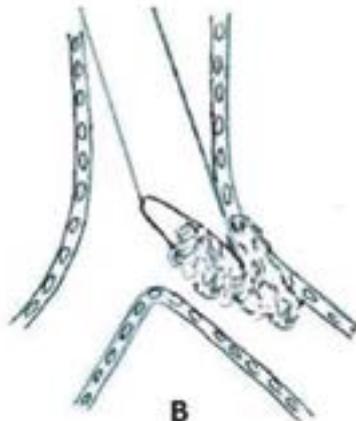


Figura 4. A - Utilização da pinça de biópsia para ressecção endoscópica
B - Demonstração da técnica de tunelização (core out)

Etiologia das lesões obstrutivas malignas da via aérea central

A obstrução pode ser secundária a tumores primitivos da traqueia, os quais são pouco frequentes e habitualmente diversos dos tumores que têm origem no epitélio brônquico. São eles: o carcinoma epidermoide o carcinoma adenoide cístico; o carcinoma mucoepidermoide o tumor carcinoide e tumor miofibroblástico inflamatório. Dos tumores que têm origem no epitélio brônquico o câncer de pulmão é o mais frequente. O carcinoma escamoso é o mais frequente causador de obstrução de vias aéreas.

A obstrução também pode ocorrer por tumores de outra localização como os tumores da tireoide, os tumores da cabeça e pescoço, os tumores do esôfago e os tumores metastáticos (do rim, do cólon, da mama e ainda o melanoma)¹.

Tratamento endoscópico

A obstrução da via aérea central por câncer do pulmão está associada ao surgimento de dispneia, tosse, hemoptise, produção de muco elevada, estridor, hipoxemia e pneumonia obstrutiva com mortalidade elevada.

A radioterapia externa tem sido considerada o tratamento de escolha para os pacientes com lesões inoperáveis, mas os resultados são efetivos em apenas 25% dos pacientes. Parece, portanto que o tratamento local endoscópico representa a melhor alternativa^{6,7,8,9}. Não obstante, quando há invasão da via aérea pelo tumor, a radioterapia inicialmente leva a um edema local, que pode cursar com obstrução completa. Nesses casos, a ressecção endobrônquica e/ou inserção de uma órtese de via aérea. Atualmente alguns trabalhos demonstrando que os pacientes levam em torno de 5-7 meses para retornar ao sintomas pré abordagem endoscópica^{5,6,8,16,17}.

Várias são as técnicas utilizadas para este fim. Enumeramos a seguir as que julgamos mais importantes:

Eletrocautério

Trata-se da aplicação de corrente elétrica de alta

frequência que tem a propriedade de coagular e vaporizar o tecido na árvore traqueobrônquica. Embora venha sendo usado em medicina desde a década de 30, seu uso em endoscopia respiratória é um pouco mais recente e resultou, sobretudo do desenvolvimento de equipamentos mais eficientes e ponteiros adequados ao uso endoscópico.

Tem custo bem menor que o laser. Avanços recentes permitiram seu uso sem contato da ponta do eletrodo com o tecido à maneira do YAG laser. A técnica usa o gás argônio ionizado que age como condutor elétrico permitindo o efeito de cautério sem que a ponteira toque o tecido. O jato de gás funciona ainda como um soprador do sangue da área cauterizada permitindo melhor visão do campo operatório^{6,8}. Importante ressaltar que durante os procedimentos de endoscopia respiratória invasiva, o paciente geralmente é ventilado com uma concentração de oxigênio acima de 21% (concentração de oxigênio do ar, no nível do mar). Ressalta-se que não podemos utilizar o eletrocautério em um ambiente com alta concentração desse gás, pelo risco de combustão e, desse modo, antes de utilizarmos o eletrocautério, o paciente deve ser ventilado por com ar ambiente com o objetivo de diminuir a concentração de O₂ na via aérea.

Laser

O laser mais utilizado é o YAG laser que pode ser usado tanto com o equipamento flexível quanto com o equipamento rígido e a escolha depende do treinamento do operador. Esta técnica é melhor no controle do sangramento durante o procedimento.

O fato de permitir o uso com equipamento flexível tem a vantagem de poder ser utilizado com mais facilidade nos pacientes que estão em ventilação mecânica.

Plasma de Argônio (APC)

Consiste no uso de gás de Argônio Ionizado por uma descarga de alta voltagem, a alta voltagem é conduzida pelo gás levando a coagulação da região próxima a saída do gás(plasma). Mais utilizado quando há o acometimento da traqueia e brônquio principal. A indicação para o uso do plasma, quando a necessidade de controle de hemorragia traqueobrônquica e granulomas por *stent's* prévios. A melhora dos sintomas tende a ser imediata.

Crioterapia

O uso da crioterapia envolve o uso de substâncias com uma temperatura extremamente baixa afim de destruição local de tecidos viáveis seu uso é mais recente que os anteriores, com efeito mais demorado que a eletroterapia, laser ou APC. sua ação demanda uma nova abordagem broncoscópica após algumas horas.

Terapia fotodinâmica

Trata-se da utilização do laser após a administração de uma substância (fotoporfirina) que promove a foto sensibilização das células, que em contato com o laser formando radicais tóxicos que resultam na morte celular⁸.

Trata-se de método caro e que não tem efeito imediato.

As terapias como o eletrocautério, o laser, a crioterapia e a terapia fotodinâmica são utilizadas apenas nas lesões restritas a luz traqueobrônquica. As Compressões extrínsecas a princípio não devem ser abordadas com essas técnicas.

Não existe um consenso sobre qual fator define ou sugere o tipo de técnica utilizada para o tratamento inicial da obstrução maligna da via aérea com ou sem o uso de *stent*. Chhajed et al em sua experiência reportam que no primeiro ano não ocorreu alteração dependente do tipo de abordagem com laser, *stent* ou a combinação dos métodos, mas o uso do laser teve uma significativa influência nas obstruções mais distais ao brônquio principal^{2,3}.

Braquiterapia

É uma forma de tratamento local com radioterapia. Não tem efeito imediato.

Órteses

Em primeiro lugar é necessário esclarecer uma confusão que se estabelece com frequência quanto a designação destes dispositivos.

Prótese ou prótese é um dispositivo que substitui, no todo ou em parte, um órgão (Pró = "na frente", pró = "junto a", "sobre", "próximo" e *thésis*, do verbo *títhemi*, colocar, acrescentar).

Órtese é um dispositivo de ajuda externa, destinado a suplementar ou a corrigir uma função deficiente (Orthos = "reto, correto"). Órtese vem da nomenclatura médica francesa, não está dicionarizado, mas é utilizado na legislação da Previdência Social¹⁰.

As órteses respiratórias apresentam vantagens ou desvantagens de acordo com o tipo, o método de inserção e o material. Entretanto, a prótese ideal deve apresentar as seguintes características: fácil inserção e remoção e difícil deslocamento, ser biocompatível, permitir a mobilização de secreções e ter baixo custo^{2,6,7}.

Atualmente, não existe uma órtese que, sozinha, apresente todas as qualidades ideais. Assim, o conheci-

mento do mecanismo obstrutivo em cada paciente e a experiência na utilização dos diferentes tipos de órteses permitem a escolha mais adequada a cada caso.

A compressão extrínseca ou da submucosa é uma indicação clássica do uso das órteses respiratórias, como em tumores sem indicação cirúrgica e que comprimem a via aérea^{8,9,11,12}.

Em pacientes com obstrução tumoral, geralmente realiza-se a ressecção endoscópica do tumor. Nos casos em que há recidiva ou persistência de obstrução, mesmo após a ressecção inicial, as próteses endoluminais podem ser uma boa opção⁸⁻¹³.

Nos casos de necessidade de estabilização da via aérea durante radioterapia, a prótese é utilizada quando há uma lesão vegetante endobrônquica ou uma compressão extrínseca, devido à grande possibilidade de obstrução pelo edema que ocorre durante a fase inicial da radioterapia.

Nos casos de fístula traqueoesofágica, não há indicação cirúrgica, e a órtese de via aérea geralmente é associada a uma órtese esofágica, para tratamento paliativo, o que diminui o desconforto do paciente e a ocorrência de pneumonia aspirativa¹⁵.

A escolha do tipo e do tamanho da órtese é uma tarefa difícil, devendo-se considerar: a anatomia, o comprimento e o diâmetro da obstrução.

Existem três tipos de órteses respiratórias: as de silicone, as metálicas auto-expansíveis e ainda as órteses mistas. Estas últimas são compostas de silicone com arcos de aço na parede imitando as cartilagens (Freitag) ou de silicone com malha de polipropileno na parede (Poliflex)^{2,4}. Na Figura 5, observa-se diferentes tipos de órteses traqueais.

As órteses de silicone têm necessidade de broncoscopia rígida e de anestesia geral para sua inserção. Têm maior facilidade para seu ajuste, sua retirada e recolocação, mas, por outro lado têm maior potencial de migração. Pode-se ajustar seu comprimento de acordo com a lesão de cada paciente. Não permite a penetração de tumores em sua luz, têm baixa reatividade tecidual e conseqüente menor formação de granulomas. Por outro lado, sua adaptação à tortuosidade da via aérea é difícil. Perde-se o mecanismo ciliar no seu trajeto, com conseqüente acúmulo de secreção.

Os autores participaram de um estudo multicêntrico liderado pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) com o objetivo de validar a utilização, pelo SUS, de uma órtese de silicone desenvolvida no HCPA e, fabricada no Rio Grande do Sul.

O Tubo em T de Montgomery também representa uma opção de órtese na via aérea. Tem a desvantagem de necessitar de uma traqueostomia para seu posicionamento correto, e está restrito à traqueia. Embora exista uma opção de tubo em Y. Por outro lado é uma órtese

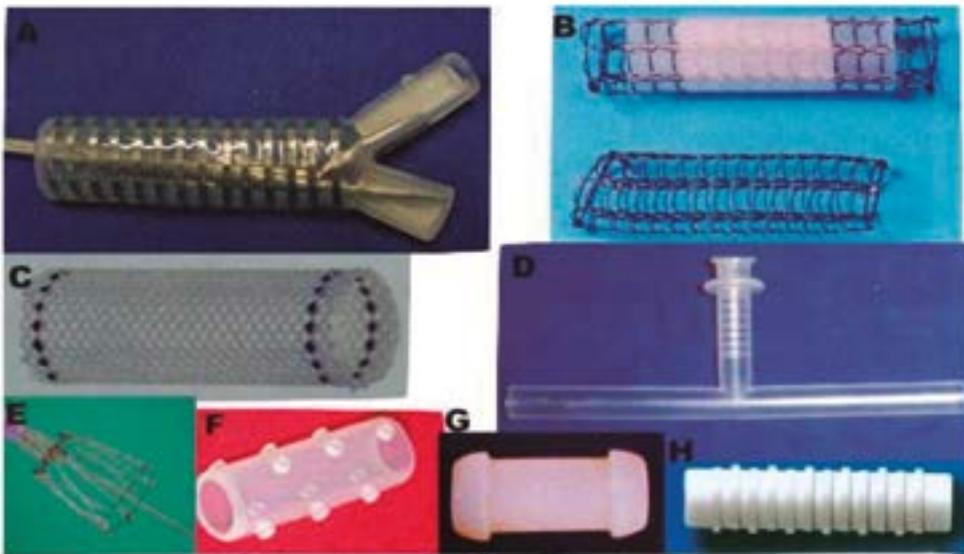


Figura 5. A – Órtese de Freitag; B- Órtese metálica-nitinol coberta e descoberta; C – Órtese poliflex (silicone e malha); D- Tubo T; E- Órtese de Gianturco; F- Órtese de Dumon ; G- Órtese de Hood; H- Órtese HCPA-1.

atenuado com o uso de órteses metálicas revestidas. Tem menor possibilidade de erosão da parede e custo mais elevado. Seu uso não é recomendado em doenças benignas.

No Serviço adotamos o fluxograma abaixo descrito na Figura 7^{3,16,17}.

A retirada das órteses metálicas, embora possível, é extremamente difícil e traumática, e é realizada por secção por parte da malha e “arranca-

mais conhecida, de difícil migração requerendo broncoscopia rígida para sua inserção. A Figura 6 mostra uma Tomografia de uma paciente com adenocarcinoma de pulmão com comprometimento ganglionar mediastinal e compressão extrínseca da traqueia distal e a mesma paciente após a inserção de uma órtese em Y.

mento” por broncoscopia rígida.

As órteses metálicas são consideradas por muitos autores como permanentes, não recomendando sua utilização em doenças benignas.

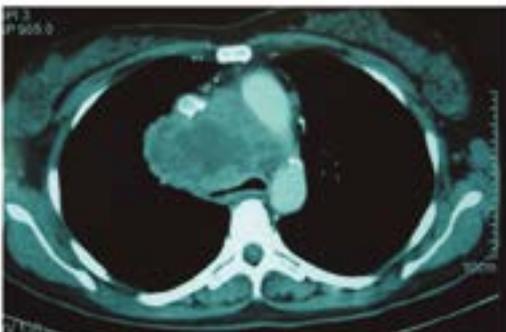


Figura 6. A - TC de paciente com,enfisema grave, carcinoma de pequenas células com metástase linfonodal mediastinal e compressão da traquéia e brônquios principais; B – TC com reconstrução , do mesmo paciente após colocação de stent bifurcado modelo Freitag.

Resultados e complicações

Como em muitos outros procedimentos, os bons resultados dependem da seleção dos pacientes submetidos à colocação das órteses. Dependem, também, nas doenças malignas, do tipo histológico e da localização da lesão, mais do que do tipo de órtese utilizada.

As órteses metálicas auto-expansíveis podem ser inseridas por broncoscopia flexível e sedação, requerem a utilização de fluoroscopia durante sua inserção para correto posicionamento. Sua inserção é relativamente fácil, mas de difícil reposicionamento e retirada. A migração é rara. Por outro lado, ao contrário da órtese de silicone, permite a invasão tumoral pela malha metálica. Essa característica é atenuada com o uso das próteses metálicas recobertas. Ela se adapta melhor à tortuosidade da via aérea, preserva o mecanismo mucociliar, embora esse efeito seja



Figura 7. Fluxograma da abordagem do paciente com obstrução da via aérea, excluídos os casos de obstrução por corpo estranho.
Fonte: Adaptado de Grillo RC (1)

Cerca de 90 a 96% dos pacientes submetidos à broncoscopia terapêutica (inclusive a utilização de órteses, ressecções broncoscópicas e dilatações) apresentam resultados satisfatórios ou excelentes¹⁵.

As lesões da traqueia distal, aquelas próximas aos brônquios principais e lobares apresentam os piores resultados.

Os problemas mais frequentes do uso das órteses são: a migração, a obstrução por secreções e por tecido de granulação, a invasão tumoral, a infecção traqueal ou brônquica, a perfuração da parede e a fratura da órtese. O padrão-ouro para a identificação das complicações é a broncoscopia. Estudos recentes têm demonstrado que a TC *multi-slice* é de grande ajuda nessas ocasiões, e que ela se aproxima da acurácia da endoscopia respiratória.

As órteses de vias aéreas são de utilização cada vez mais frequente na prática médica. Embora sua inserção, retirada e acompanhamento devam ser realizados por equipe especializada¹⁸.

O médico cirurgião deve conhecer os modelos mais utilizados e suas principais complicações, assim como relacionar o tipo e uso da prótese com a localização da área da via aérea acometida, por exemplo, o uso do *stent* em y de Dumon (Novatech, França) é mais utilizada para lesões localizadas em carina principal, ou associação de lesões em brônquios esquerdo ou direito, os *stents* em y são mais difíceis de migrarem (complicação mais comum)¹⁸. A maioria das complicações com dificuldade ventilatória aguda relacionadas às órteses pode ser estabilizada temporariamente, até que a equipe de referência seja contatada e realize o tratamento definitivo.

O uso das órteses respiratórias evita as pneumonias pós-obstrução e permite a continuação da terapia oncológica adequada.

O manuseio dos pacientes com obstrução das vias aéreas principais requer: experiência no manuseio do equipamento de endoscopia rígida e flexível e flexibilidade na aplicação das técnicas e dos materiais disponíveis.

Referências

1. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2015
2. Grillo HC. Surgery of the trachea and bronchi. Hamilton (Canada): BC Decker; 2004.
3. Grillo HC. Development of tracheal surgery: a historical review. Part 2: treatment of tracheal diseases. *Ann Thorac Surg.* 2003; 75(3): 1039-1047.
4. Stephens KE, Wood DE. Bronchoscopic management of central airway obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 119(2): 289-296.
5. MS/INCA/ Estimativa de Câncer no Brasil, 2016, <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>
6. Lee P, Kupeli E, Mehta AC. Airway stents. *Clin Chest Med.* 2010; 31(1): 141-150.
7. Casal RF. Update in airway stents. *Curr Opin Pulm Med.* 2010; 16(4): 321-328.
8. Lee P, Kupeli E, Mehta AC. Therapeutic bronchoscopy in lung cancer. Laser therapy, electrocautery, brachytherapy, stents and photodynamic therapy. *Lung Cancer.* 2002; 23(1): 241-256.
9. Andrade FM, Abou Mourad OM, Judice LF, Carvalho-Filho ABCB, Schau B, Carvalho ACG. Endotracheal inflammatory pseudotumor: the role of interventional bronchoscopy. *Ann Thorac Surg.* 2010; 90(3): e36-37.
10. <http://usuarios.cultura.com.br/jmrezende>
11. Furukawa K, Ishida J, Yamaguchi G, Usuda J, Tsutsui H, Saito M, Konaka C, Kato H. The role of airway stent placement in the management of tracheobronchial stenosis caused by inoperable advanced lung cancer. *Surg Today.* 2010; 40(4): 315-320.
12. Chin CS, Little V, Yun J, Weiser T, Swanson SJ. Airway stents. *Ann Thorac Surg.* 2008; 85(2): S792-796.
13. Judice LF, Abou Mourad O, Andrade F. Estadiamento invasivo do mediastino no câncer de pulmão. *Pulmão RJ.* 2009; 18(4): S29-32.
14. Andrade FM, Abou Mourad OM, Judice LF. The revised tumor-node-metastasis staging system for lung cancer: changes and perspectives. *J Bras Pneumol.* 2010; 36(5): 317-320.
15. Ross AF, Ferguson JS. Advances in interventional pulmonology. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009; 22(1): 11-17.
16. Órteses Traqueobrônquicas em Doenças Malignas e Benignas. *Pulmão RJ.* 2014; 23(1): 25-30.
17. Abou Mourad O, Judice LF, Andrade FM. As Próteses Respiratórias e o Cirurgião. *PROACI – Programa de Atualização em Cirurgia.* 2011; 7(2): 9-40.
18. Jones LM, Mair EA, Fitzpatrick TM, Lyon RD, Feuerstein IM. Multidisciplinary airway stent team: a comprehensive approach and protocol for tracheobronchial stent treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2000; 109(10 Pt1): 889-898.
19. Murgu, Septimiu Dan ; Egressy, Katarine ; Laxmanan, Balaji ; Doblare, Guillermo ; Ortiz-Comino, Rosamaria ; Hogarth, D Kyle; Central Airway Obstruction: Benign Strictures, Tracheobronchomalacia, and Malignancy-related Obstruction Chest, August 2016, Vol.150(2), pp.426-41
20. Mahmood, Kamran ; Wahidi, Momen M. ; Thomas, Samantha ; Argento, Angela Christine ; Ninan, Neil A. ; Smathers, Emily C. ; Shofer, Scott L.; Therapeutic Bronchoscopy Improves Spirometry, Quality of Life, and Survival in Central Airway Obstruction;
21. Liberman, Moishe; Cleaning the pipes before changing the furnace: Endoscopic patient optimization before major therapeutic intervention in lung cancer;The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, September 2016, Vol.152(3), pp.e69
22. Peng, Meng-Ting; Sequential Assessments of the Eastern Cooperative Oncology Group Performance Scale Enhance Prognostic Value in Patients With Terminally Ill Cancer Receiving Palliative Care - American journal of hospice & palliative medicine [1049-9091] ano:2016 vol:33 fasc:5 pág:471 -476
23. Pandey K, Vaidya PJ, Kate AH, Chavhan VB, Jaybhaye P, Patole K, et al. Bronchoscopic and surgical management of rare endobronchial tumors. *J Can Res Ther* 2016;12:1093-7

Apoiadores PulmãoRJ



Apoiadores SOPTE RJ



Artigo

Mutações *drivers* em câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC)

Clarissa Baldotto¹, Pedro Masson^{1,2}, Mauro Zukin¹, Luiz Henrique Araujo^{1,2}

Resumo

O câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) foi durante muito tempo descrito como uma única doença. A partir do maior conhecimento dos mecanismos de carcinogênese e dos avanços da biologia molecular, foram identificados subtipos moleculares específicos. Essas alterações moleculares são consideradas condutoras (*drivers*), quando são capazes de guiar o comportamento clínico dos tumores. Com esse conhecimento novas drogas foram desenvolvidas, capazes de inibir a ativação dessas proteínas mutantes. O primeiro exemplo de sucesso foi visto com os inibidores de tirosina quinase de EGFR, em pacientes com a presença de mutações específicas nesse gene. A partir daí muitas outras alterações vem sendo descritas e deparamo-nos com os benefícios clínicos impressionantes da medicina de precisão.

Descritores Câncer de pulmão, terapia alvo, mutações driver.

Abstract

Non-small cell lung cancer has long been described as a unique disease. Since the last advances and better understanding of carcinogenesis mechanisms and molecular biology, specific molecular subtypes have been identified. These alterations are considered drivers, when they guide tumor clinical behavior. After driver mutations identification, new drugs have been developed to inhibit the activation of these mutant proteins. The first successful example was seen with tyrosine kinase EGFR inhibitors in patients with positive specific mutations in this gene. After this discovery many other molecular subtypes have been described and are resulting on these impressive clinical benefits from precision medicine.

Keywords: Lung cancer, targeted therapy, driver mutations

1. Instituto COI de Educação e Pesquisa

2. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva

Endereço para contato: Av. das Américas, 6205 Loja E Barra da Tijuca Rio de Janeiro- RJ cep:22793-080

Email: clarissabaldotto@grupocoi.com.br

Introdução

Por décadas a classificação dos tumores de pulmão não-pequenas células era realizada exclusivamente através de análise histológica. Adenocarcinoma, carcinoma escamoso e carcinoma de grandes células são os subtipos histológicos mais frequentes e, portanto, os mais relevantes. Apesar de refletir algumas características clínicas da doença, essa subdivisão não possuía real impacto preditivo, ou seja, não era capaz de ser usada como ferramenta para uma terapia personalizada.

Mais recentemente, após o desenvolvimento das técnicas de sequenciamento genômico e de métodos de avaliação de alteração moleculares como expressão, amplificação e fusão gênica, fomos capazes de identificar subgrupos de alterações moleculares responsáveis por determinados fenótipos tumorais, que guiam o comportamento clínico desses tumores (Figura 1).

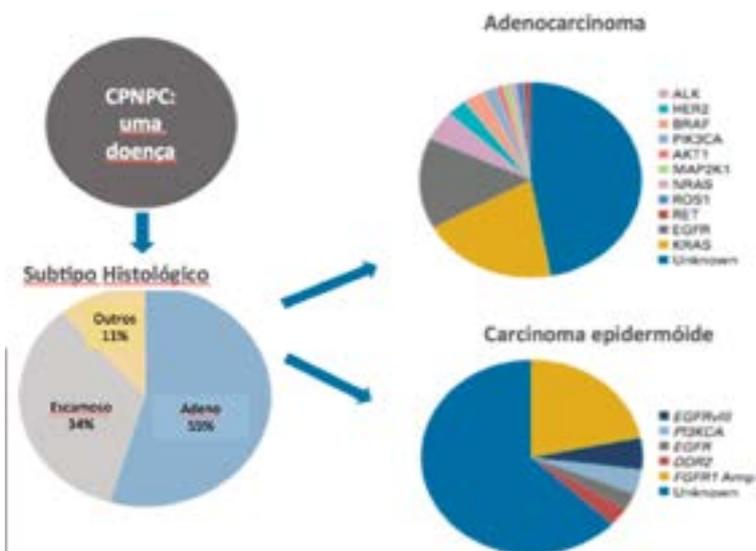


Figura 1. Evolução da classificação histológica e molecular do câncer de pulmão não pequenas células

Exemplo claro desse fato se dá pela detecção e pelo amplo uso de mutações condutoras (*drivers*) na classificação e tratamento dessa doença¹. Mutações *drivers* são alterações genéticas que quando presentes são diretamente responsáveis pela ativação constitutiva de cascatas de sinalização intracelular, que induzem proliferação e invasão. Ou seja, essas mutações são necessárias para o surgimento do fenótipo maligno. Além do mais, as mutações *drivers* conferem uma dependência biológica em que as proteínas mutantes geradas tornam-se fundamentais para a manutenção da sobrevivência dessas células malignas. Outra característica relevante dessas alterações genéticas é o seu caráter exclusivo. Quando uma determinada mutação *driver* é detectada usualmente ela é única. Dependência biológica e caráter exclusivo fazem com que as mutações *drivers* ser tornem bons biomarcadores para seleção de pacientes para terapias alvo².

Com o desenvolvimento de drogas inibidoras da porção tirosina quinase dessas proteínas mutantes, de-

paramo-nos com os benefícios clínicos impressionantes da medicina de precisão. Drogas inibidoras da proteína mutante do receptor do fator de crescimento epidérmico (*EGFR*) foram um dos primeiros exemplos do uso da terapia alvo em CPNPC. Pacientes com CPNPC metastático que carregavam a mutação no *EGFR*, além de possuir características clínicas distintas (mais comum em pacientes com adenocarcinoma, do sexo feminino, não tabagistas e de etnia asiática), apresentaram taxas de resposta e sobrevida livre de progressão (SLP) duplicada com a exposição a essas terapias³. Posteriormente à descoberta das mutações no *EGFR*, diversas outras foram descritas, cada uma com diferentes características clínicas, prognósticas e preditivas de respostas a determinadas drogas alvo (Tabela 1)⁴. A seguir detalharemos algumas das principais alterações moleculares em câncer de pulmão, e seu impacto na prática clínica.

EGFR (Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico)

Um subgrupo de pacientes com câncer de pulmão pode apresentar determinadas mutações somáticas no gene que codifica o *EGFR*. Nessa população, o uso de inibidores de tirosina quinase (TKI) de *EGFR* é um dos exemplos mais bem sucedidos nos últimos tempos da chamada terapia-alvo.

Depois de tratar aleatoriamente pacientes com CPNPC avançado com TKI, com resultados positivos porém semelhantes aos da quimioterapia, observamos que um subgrupo de pacientes com fenótipo específico (mulheres, asiáticas, não-fumantes, com adenocarcinoma) vinha obtendo respostas mais expressivas⁵. A partir desse pressuposto, um

estudo clínico de fase 3, enriquecido com essas características clínicas, foi capaz de demonstrar que havia uma especificidade no genótipo, mutações no gene de EGFR, que se traduzia em maior benefício com o tratamento com TKI de *EGFR*⁶. Diante dessa descoberta, passamos aos estudos que selecionavam pacientes com a mutação do EGFR e comparamos com a então terapia padrão (quimioterapia baseada em platina). O resultado foi significativamente melhor para o TKI. Estávamos diante de um novo padrão no tratamento desses pacientes, um novo paradigma. Passamos a selecionar os pacientes não só baseados no tipo histológico, ou pelo fenótipo, mas a partir de agora priorizando o genótipo.

A prevalência dessas mutações pode variar de, aproximadamente, 15% na população ocidental até 60% em população asiática. Há diferentes tipos de mutação de EGFR. As mais comuns, que conferem sensibilidade aos TKIs são as deleções do exon 19 e a inversão L858R do exon 21. Diversos estudos de fase III, prospectivos,

Tabela 1. Principais mutações *drivers* identificadas associadas a terapias- alvo

Eventos <i>drivers</i>	Terapia alvo possível	Prevalência em CPNPC
EGFR	Erlotinibe Gefitinibe Afatinibe	9-51%
ALK	Crizotinibe	4-6%
ROS1	Crizotinibe	1-2%
BRAF V600E	Vemurafenibe Dabrafenibe	2-3%
Amplificação MET, mutação Exon 14 MET	Crizotinibe	3-4%
RET	Cabozatinibe	1-2%
HER2	Trastuzumabe Afatinibe	1-2%

Fonte: Adaptado de www.nccn.org versão 4.2016 (1)

randomizados, compararam TKI versus quimioterapia baseada em platina no tratamento de primeira linha de pacientes com mutação de *EGFR* e mostraram maior taxa de resposta (TR) e de SLP com o uso de TKIs. Os principais estudos clínicos estão representados na Tabela 2.

Apesar de uma excelente resposta inicial, os pacientes sempre desenvolvem resistência aos TKIs. Os mecanismos de resistência começaram a ser elucidados. O mais comum é a presença de uma mutação secundária de resistência, observada em até 60% dos casos, quando há uma substituição da metionina pela treonina na posição 790 (T790M), no exon 20. Na tentativa de neutralizar esse mecanismo, uma nova geração de TKIs foi desenvolvida e o Osimertinib é o principal exemplo dessa estratégia. Esta droga teve sua aprovação acelerada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) baseado em estudo de fase II com 253 pacientes mostrando TR de 61% e SLP aproximada de 10 meses. Resultados muito superiores aos obtidos com quimioterapia padrão¹⁴. A *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) preconiza que todos os pacientes com mutação ativadora do *EGFR* expostos a um TKI de primeira ou segunda gerações e que tenham apresentado progressão de doença, em vigência do

mesmo, sejam rebiopsiados e/ou submetidos a biopsia líquida para investigação do mecanismo adquirido de resistência à droga. Na ausência dessa mutação, o tratamento de escolha passa a ser de quimioterapia com platina.

ALK e ROS-1

Dentre as alterações moleculares que são condutoras (*drivers*) de carcinogênese e passíveis de terapia-alvo

destacam-se as translocações dos genes ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) e ROS-1. Aproximadamente 4% dos pacientes com Adenocarcinoma de pulmão apresentam uma inversão no cromossomo 2, que aproxima a terminação 5' do gene EML4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4) da terminação 3' do gene ALK, resultando no oncogene de fusão EML4-ALK. Desde sua descoberta, outros genes parceiros da fusão com ALK também foram identificados. Essa alteração é mais frequente em indivíduos não fumantes, mais jovens e com adenocarcinoma.

Pacientes com câncer de pulmão avançado e ALK positivo possuem alta sensibilidade aos inibidores de tirosina quinase de ALK. Estudos clínicos de fase 3 compararam a eficácia do crizotinibe, um inibidor de tirosina quinase de ALK de 1ª geração, com a quimioterapia padrão. O estudo PROFILE 1007 mostrou ganho de SLP, TR e qualidade de vida para pacientes que já haviam falhado a quimioterapia de primeira linha¹⁵. E o estudo PROFILE 1014 mostrou os mesmos resultados em pacientes virgens de tratamento¹⁶. O ganho de sobrevida global não pôde ser demonstrado, provavelmente pelo alto índice de cruzamento nos estudos.

Tabela 2. Principais estudos com inibidores de tirosina quinase de EGFR em pacientes com mutação de EGFR

Estudo	Droga	Taxa de Resposta (EGFR TKI vs QT)	SLP (m) (EGFR TKI vs QT)
IPASS ⁷	Gefitinibe	71% vs 47%	9,5 vs 6,3 m (HR=0,48)
NEJSG002 ⁸	Gefitinibe	74% vs 31%	10,8 vs 5,4 m (HR=0,30)
WITOG3405 ⁹	Gefitinibe	62% vs 32%	9,2 vs 6,3 m (HR=0,49)
EURTAC ¹⁰	Erlotinibe	58% vs 15%	9,7 vs 5,2 m (HR=0,37)
OPTIMAL ¹¹	Erlotinibe	83% vs 36%	13,1 vs 4,6m (HR=0,16)
LUX-LUNG 3 ¹²	Afatinibe	56% vs 23%	11,1 vs 6,9 m (HR=0,58)
LUX-LUNG 6 ¹³	Afatinibe	67% vs 23%	11,0 vs 5,6 m (HR=0,28)

EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico); TKI (inibidor de tirosina quinase); QT (quimioterapia); SLP (sobrevida livre de progressão)

Apesar dos bons resultados, todos os pacientes desenvolvem resistência ao crizotinibe após alguns meses de tratamento. Alguns dos mecanismos que levam à falha terapêutica já foram identificados, como mutações secundárias (ex: L1196M, G1269A), amplificação de ALK e alterações em outras vias como EGFR, IGF1-R (insulinlike growth

factor-1 receptor) e KIT. Desde o desenvolvimento clínico do crizotinibe, novos inibidores de ALK foram identificados, como o ceritinibe e o alectinib, sendo utilizados no momento da falha ao crizotinibe. Estudo clínico recente de fase 3, em população asiática, sugeriu que o alectinib possa ser superior ao crizotinibe em pacientes virgens de tratamento¹⁷.

ROS-1 também é um receptor de tirosina quinase que atua como condutor de carcinogênese em 1-2 % dos pacientes com CPNPC, quando seu gene sofre uma translocação com outros genes (ex: CD74). As características clínicas são semelhantes às dos pacientes com ALK translocado. Trata-se de uma alteração molecular também altamente sensível ao crizotinibe. Um estudo clínico com esta droga foi conduzido com 50 pacientes politratados e portadores de translocação de ROS1, mostrando alta TR e SLP¹⁸.

Outras alterações moleculares

Outras alterações *drivers* em CPNPC podem ser classificadas como alterações de receptores de membrana ou de proteínas intracitoplasmáticas. Entre os receptores estão RET, HGFR e ERBB2, enquanto BRAF se destaca como proteína citoplasmática. Em CPNPC, as translocações de RET foram inicialmente descritas em 2011, envolvendo *KIF5B* (*kinesin family member 5B*) como parceiro. Subsequentemente, *CCDC6*, *NCOA4* e *TRIM33* foram descritos como parceiros de *RET*. Assim como as fusões de ALK e ROS1, fusões de RET predominam em não-tabagistas e na histologia adenocarcinoma, com uma frequência global em torno de 1% a 2% em CPNPC¹⁹. Resultados preliminares de cabozantinibe – um TKI com múltiplos alvos e atividade anti-RET – mostraram uma elevada taxa de resposta em pacientes com translocações de RET. Outros agentes em testagem neste cenário incluem sorafenibe, sunitinibe, vandetanibe e ponatinibe. Dados mais recentes têm sugerido que a resposta aos inibidores possa depender do parceiro de RET, com maior benefício nas fusões envolvendo *CCDC6* e menor com *KIF5B*.

O receptor do fator de crescimento de hepatócitos (do inglês *hepatocyte growth factor receptor* ou HGFR) é um receptor com atividade tirosina quinase codificado pelo gene *MET* e tem papel fundamental no desenvolvimento embrionário pulmonar. Este alvo ganhou importância com a descoberta recente de mutações em sítios de *splicing* em adenocarcinomas pulmonares. Estas mutações levam à perda da codificação do exon 14 e previnem o receptor de se ligar a enzimas com atividade E3 ligase e, por conseguinte, bloqueia a sua degradação. As mutações de perda do exon 14 de *MET* acontecem em aproximadamente 4% dos adenocarcinomas pulmonares e têm sido testadas como biomarcador de sensibilidade aos inibidores de HGFR, como crizotinibe. Dados preliminares de um estudo de fase I (Profile 1001) demonstra-

ram uma taxa de resposta de 44% e controle de doença de 94% com crizotinibe em CPNPC²⁰.

Um outro receptor de interesse é o ERBB2 (também conhecido como *human epidermal growth factor receptor 2* [HER2]/neu), membro da família erbB de receptores juntamente com *EGFR*. Mutações de ERBB2 foram identificadas em aproximadamente 2% dos casos, representadas por inserções no exon 20 ao redor do códon 776. Estas inserções ocorrem predominantemente em mulheres, não-tabagistas, com histologia adenocarcinoma. Estudos baseados em séries de casos sugerem que trastuzumabe pode ser ativo em adenocarcinomas pulmonares que apresentam mutações de *ERBB2*²¹. Ademais, inibidores irreversíveis contra ERBB2 e EGFR como neratinibe, dacomitinibe e afatinibe se mostraram promissores em estudos pré-clínicos e ensaios clínicos iniciais.

Entre os efetores intracelulares se destacam as proteínas da família RAF, serina/treonina cinases que podem ser ativadas por mutações pontuais. *BRAF* é o membro mais comumente mutado em câncer de pulmão, em aproximadamente 3% dos casos. Dabrafenibe – um inibidor específico contra a forma mutada V600E de *BRAF* – apresentou uma taxa de resposta promissora da ordem de 40% em um estudo de fase 2 envolvendo pacientes com adenocarcinoma pulmonar que apresentava esta mutação. Mais recentemente, uma combinação de dabrafenibe e trametinibe levou a uma taxa de resposta de 63% e uma taxa de controle de doença de 79% em pacientes com CPNPC acometidos por mutações tipo V600E em *BRAF*²². A duração mediana de resposta foi de 9 meses, dados superiores àqueles encontrados com monoterapia.

Conclusão

O desenvolvimento da biologia molecular propiciou enormes avanços no tratamento do CPNPC. Hoje a terapia-alvo é uma realidade, trazendo benefícios para um grande número de pacientes. Entretanto, a totalidade das drogas alvos desenvolvidas até hoje são ativas em alterações moleculares detectadas quase que exclusivamente no subtipo histológico adenocarcinoma. Na realidade, mais da metade dos CPNPC ainda não tiveram mutações *drivers* identificadas. Desta forma, esperamos que o conhecimento crescente sobre os mecanismos de carcinogênese, aliado a adaptações nos desenhos de estudos clínicos possam continuar descobrindo novos alvos e principalmente tratamentos menos tóxicos e mais precisos.

Referências

- Sequist LV, Heist RS, Shaw AT, et al. Implementing multiplexed non-small-cell lung cancers into routine clinical practice. *Ann Oncol* 2011;22(12):2616–24.
- Barlesi F, Blons H, Beaur-Faller M et al. Biomarkers (BM) France: Results of routine EGFR, HER2, KRAS, BRAF, PI3KCA mutations detection and EML4-ALK gene fusion assessment on the first 10,000 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts). 2013 ASCO annual Meeting abstract #8000.
- Rosell R, Moran T, Queralt C, et al; Spanish Lung Cancer Group Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009;361:958–967.
- NCCN Clinical Practice Guidelines. Non-Small-Cell Lung Cancer Version 4.16. www.nccn.org (acesso em 03/10/2016).
- Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T et al. Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:123-132
- Mok TS, Wu YL, et al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361:947-57
- Tony S. Mok, Yi-Long Wu, et al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361:947-57
- Tetsuya Mitsudomi, Satoshi Morita, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG 3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:121-
- Makoto Maemondo, Akira Inoue, et al. Gefitinib or Chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362:2380-88
- Caicun Zhou, Yi-Long Wu, et al. Erlotinib versus Chemotherapy as first line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG – 0802): a multicenter, open-label, randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12:735-42
- Rafael Rosell, Enric Carcereny, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EUR-TAC): a multicenter, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:239-46
- Lecia V. Sequist, James Chih-Hsin Yang, et al. Phase 3 study of Afatinib or Cisplatin plus Pemetrexed in patients with metastatic Lung Adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31:3327-34
- Yi-Long Wu, Caicun Zhou, et al. Afatinib versus Cisplatin plus Gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-LUNG 6): an open-label, randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2014; 15231-22
- Pasi A. Janne, James Chih-Hsin Yang, et al. AZD9291 in EGFR Inhibitor-Resistant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:1689-99.
- Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368:2385.
- Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371:2167.
- Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, Reckamp KL. Brigatinib (BRG) in patients (pts) with crizotinib (CRZ)-refractory ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): First report of efficacy and safety from a pivotal randomized phase (ph) 2 trial (ALTA). *J Clin Oncol* 2016; 34S: ASCO #9007.
- Shaw AT, Ou SH, Bang YJ et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(21):1963.
- Wang R. et al. RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(35): 4352-9.
- Drilon A. et al. Efficacy and safety of crizotinib in patients (pts) with advanced MET exon 14-altered non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2016; 34, 2016 (suppl; abstr 108).
- Gatzemeier U. et al. Randomized phase II trial of gemcitabine-cisplatin with or without trastuzumab in HER2-positive non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 19-27.
- Planchard D. et al. An open-label phase II trial of dabrafenib (D) in combination with trametinib (T) in patients (pts) with previously treated BRAF V600E-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC; BRF113928). *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr 107).

Apoiadores PulmãoRJ



Apoiadores SOPTE RJ



Artigo

Gefitinibe na Primeira Linha de Tratamento para o Câncer de Pulmão de não Pequenas Células

Gefitinib as Non-Small Cell Lung Cancer First Line Treatment

Marcelo Graziano Custodio¹, Flavia Maziero Andreghetto², Tatiana Lanças Camargo Pires³, Marcelo Pereira Horacio⁴, Roberto Gaspar Tunalá⁵

Resumo

Introdução: os inibidores de tirosina quinase (TKIs - tyrosine kinase inhibitor) são o tratamento de primeira linha no câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutação do EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico - epidermal growth factor receptor). Esta revisão compara o tratamento do CPNPC com o gefitinibe, um TKI de primeira geração, versus o tratamento quimioterápico.

Método: foi realizada revisão de literatura com palavras-chave relevantes e análise descritiva dos resultados.

Resultados: os pacientes com CPNPC e mutação do EGFR apresentaram melhora da sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de resposta objetiva (TRO) e taxa de controle da doença (TCR) em relação à quimioterapia citotóxica. A taxa de eventos adversos graves, eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento e os que levaram à redução de dose foram menores com o gefitinibe. O gefitinibe também foi relacionado à melhora da qualidade de vida.

Conclusão: o uso do gefitinibe em primeira linha no tratamento do CPNPC com mutação EGFR demonstrou superioridade de eficácia, segurança e qualidade de vida, quando comparado ao tratamento quimioterápico.

Descritores: câncer de pulmão de não pequenas células, gefitinibe, TKI, EGFR

Abstract

Introduction: tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are the first line treatment for EGFR (epidermal growth factor receptor) mutated non-small cells lung cancer (NSCLC) locally advanced or metastatic. The aim of this review is to compare the treatment of NSCLC with the first-generation EGFR-TKI gefitinib versus chemotherapy.

Methods: a review of the literature was performed using relevant keywords and descriptive analysis of the results.

Results: patients with NSCLC and EGFR mutation showed improved progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) compared cytotoxic chemotherapy. The rate of serious adverse events, adverse events leading to discontinuation of treatment and that led to dose reduction were lower with gefitinib. Quality of life improvement was also related to the treatment with gefitinib.

Conclusion: the use of gefitinib as first-line treatment of EGFR mutated NSCLC showed improved efficacy, safety and quality of life when compared to chemotherapy.

Keywords: non-small cell lung cancer, gefitinib, tki, EGFR

1. MD MSc MBA - AstraZeneca Brasil;

2. PhD - AstraZeneca Brasil;

3. MSc PhD - AstraZeneca Brasil;

4. MD MSc PhD - AstraZeneca Brasil;

5. MD MBA - AstraZeneca Brasil.

Endereço para correspondência: Rod. Raposo Tavares, km 26,9, Cotia - SP - 06707-000 – Brasil - 11-3737-4476

Email: marcelo.custodio@astrazeneca.com

Introdução

De acordo com a Agência Internacional para Pesquisa em Câncer da OMS, o câncer de pulmão é a neoplasia mais incidente em todo o mundo (excetuando-se o câncer de pele não melanoma), com estimativa de 1,8 milhão de casos novos no ano de 2012¹. Dados do Programa Americano de Vigilância e Epidemiologia mostram que, embora haja tendência de redução do número de novos casos e da mortalidade pelo câncer de pulmão, esta ainda é a neoplasia mais incidente no Estados Unidos, com estimativa de 222.520 casos novos em 2010, sendo responsável pelo maior número de mortes por câncer (estimativa de 157.300 mortes em 2010)^{2,3}.

No Brasil, dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimam, para o ano de 2016, 17.330 novos casos de câncer de traqueia, brônquios e pulmões entre homens e 10.890 entre mulheres. Estes 28.220 novos casos de câncer de pulmão o tornam a quarta neoplasia mais incidente no país (a segunda do sexo masculino e a quarta do sexo feminino, excetuando-se os casos de câncer de pele não melanoma)¹. Com relação ao número de óbitos, é a neoplasia responsável pela maior mortalidade, com 24.490 (14.811 homens e 9.679 mulheres) mortes⁴.

Segundo Caires-Lima et al. (2012), 83% dos diagnósticos de câncer de pulmão são realizados em estádios avançados, sendo 12% no IIIb e 71% no IV, quando o tratamento cirúrgico curativo já não é mais factível⁵. Aproximadamente 85% dos casos de câncer de pulmão são do tipo não-pequenas células (CPNPC) e, destes, 44% são classificados histologicamente como adenocarcinoma³.

O tratamento quimioterápico baseado em platina para pacientes com CPNPC avançado (estadiamento clínico IIIB e IV) e com índice de desempenho (*performance status*/PS) adequado resulta em aumento da sobrevida sem deterioração da qualidade de vida¹, sendo este o tratamento considerado padrão para tais casos⁶⁻⁸. Entretanto, um platô de atividade das combinações de quimioterápicos parece ter sido atingido com a demonstração da não superioridade de esquemas com três agentes versus esquemas com dois agentes⁹.

Nos últimos anos, novos alvos terapêuticos, agentes e regimes de tratamento têm sido empregados no tratamento do câncer de pulmão avançado. A terapia alvo, utilizada nos casos onde há mutações específicas, têm resultado em ganhos de sobrevida livre de progressão e de qualidade de vida. Os Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (*Epidermal Growth Factor Receptors/EGFR*) são receptores transmembrana que podem ser ativados por diferentes ligantes (EGF, anfiregulina, epiregulina, TGF- α , etc). Após a ativação do receptor pelo ligante, há a formação de dímeros do EGFR (homodimerização ou heterodimerização) com a consequente ativação de vias de sinalização intracelulares, que podem resultar em proliferação celular, bloqueio de mecanismos apoptóticos,

ativação de mecanismos de invasão e metastatização, além de efeitos secundários como a indução de angiogênese¹⁰. Deste modo, o EGFR tem demonstrado importante papel na carcinogênese de diversas neoplasias, dentre elas o CPNPC¹¹.

Em diretriz publicada pelo NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) em 2016, o tratamento de primeira linha do CPNPC abrange vários esquemas de quimioterapia combinando cisplatina ou carboplatina (+ paclitaxel ou docetaxel ou gencitabina ou etoposido ou vimbastina ou vinorelbina ou pemetrexede)¹². Os anticorpos monoclonais bevacizumabe e cetuximabe em combinação com quimioterapia também fazem parte dos esquemas de tratamento de primeira linha do CPNPC. A classe de inibidores da tirosina quinase ou TKIs (dentre eles o gefitinibe, o erlotinibe e o afatinibe) é indicada na primeira linha de tratamento de pacientes com CPNPC com mutação de EGFR, que está presente em cerca de 21,6% dos pacientes brasileiros com adenocarcinoma¹³. O crizotinibe, outro inibidor de quinase, está indicado como primeira linha de tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células com ALK positiva¹².

O gefitinibe é uma pequena molécula TKI, que atua competitivamente com a adenosina trifosfato (ATP) na ligação ao domínio intracelular da porção tirosina quinase do EGFR, suprimindo a sua autofosforilação e consequente sinalização em cascata da via de transdução de sinal do EGFR¹⁴. O uso de TKI é considerado o padrão-ouro para o tratamento de primeira linha do CPNPC avançado ou metastático com mutações ativadoras no gene do EGFR¹².

O objetivo desta revisão é compilar as evidências científicas disponíveis até o momento sobre a eficácia e a segurança do uso do gefitinibe em primeira linha neste perfil de pacientes, comparando com o tratamento quimioterápico.

Estratégia de busca

Para a revisão da literatura, foi realizada uma busca bibliográfica nas bases de dados Pubmed/MEDLINE de estudos que avaliaram o uso do gefitinibe no tratamento do CPNPC avançado (estadiamento clínico IIIB e IV) com mutação de EGFR até junho de 2016. As buscas bibliográficas foram direcionadas para estudos clínicos randomizados, revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados com meta-análise e estudos fase III e fase IV com gefitinibe, com relevante nível de evidência científica da *Oxford University*¹⁵. A revisão foi estruturada conforme disposto na Tabela 1.

Um revisor realizou a busca, selecionando os artigos inicialmente pelo título e/ou resumo e, a seguir, a leitura do artigo completo, caso este fosse pertinente ao tema de interesse. Foram selecionados três ensaios clínicos randomizados fase 3 comparando o gefitinibe com a quimioterapia citotóxica (Mok 2009¹⁶, Maemondo 2010¹⁷,

Tabela 1. Estruturação para elaboração da revisão

População	Pacientes com CPNPC avançado (estadiamento clínico IIIB e IV) com mutação de EGFR sem tratamento prévio.
Intervenção (tecnologia)	Molécula: Gefitinibe; Nome comercial: Iressa®
Tratamento Comparador	Quimioterapia citotóxica
Parâmetros	Eficácia (sobrevida global, sobrevivida livre de progressão da doença) Segurança (eventos adversos)
Tipo de estudo	Ensaios clínicos fase III ou IV, revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados com meta-análise.

Tabela 2. Resultados das buscas por estudos de gefitinibe em CPNPC

	Citações encontradas	Citações excluídas	Citações incluídas
Pubmed/Medline	233	222	11

Tabela 3. Estudos clínicos de gefitinibe no CPNPC com mutação de EGFR

Estudo	Tipo de estudo	População	Comparador	Resultados
Mok TS et al. 2009 ¹¹	Ensaio clínico randomizado	Pacientes orientais com adenocarcinoma de pulmão não fumantes ou com tabagismo leve anterior virgens de tratamento	Qt citotóxica (carboplatina + paclitaxel)	Desfecho primário: SLP. Desfechos secundários: SG, TRO, qualidade de vida, redução de sintomas, segurança e perfil de EAs
IPASS (Iressa Pan-Asia Study)	Fase 3	Grupo gefitinibe, n=609; grupo Qt, n=608		As taxas de SLP em 12 meses foram de 24,9% com gefitinibe e 6,7% com Qt. No subgrupo de pacientes com EGFRm (n=261), a SLP foi significativamente mais longa com gefitinibe (HR para progressão ou morte = 0,48; IC 95% = 0,36 – 0,64; p<0,001). Os EAs graus 3, 4 ou 5 mais comuns com gefitinibe foram diarreia (3,8%), neutropenia (3,7%), rash ou azne (3,1%) e anemia (2,2%). Com Qt, os EAs graus 3, 4 ou 5 mais comuns foram neutropenia (67,1%), leucopenia (35%), anemia (10,6), neurotoxicidade (4,9), neutropenia febril (2,9%), anorexia (2,7%) e vômitos (2,7%). Em relação à avaliação de qualidade de vida, mais pacientes com gefitinibe do que com Qt apresentariam melhora relevante de qualidade de vida, aferida pelos escores de FACT-L (OR = 1,34; IC 95% = 1,06 – 1,69; p<0,01) e TOI (OR = 1,78; IC 95% = 1,40 – 2,28; p<0,001).
Moimondo M et al. 2010 ¹²	Ensaio clínico randomizado	Pacientes com CPNPC avançado com EGFRm virgens de tratamento	Qt citotóxica (carboplatina + paclitaxel)	Desfechos primários: SLP; segurança. Desfecho secundário: SG
NEA002 Study	Fase 3	Grupo gefitinibe, n=115; grupo Qt, n=115		A SLP (mediana) foi maior no grupo tratado com gefitinibe (10,8 vs. 5,4 meses; HR=0,30; IC 95% 0,22-0,41; p<0,001). A TRO do grupo gefitinibe foi de 73,7% vs. 30,7% no grupo Qt (p<0,0001). Não houve diferença de SG entre os grupos: mediana de 30,5 meses para gefitinibe e de 23,6 meses para Qt (p=0,31). O risco de EAs grau ≥ 3 foi maior no grupo tratado com Qt (71,7% vs. 41,2%; p<0,001). Dentre os EAs grau ≥ 1, diarreia (0,9% vs. 0%), fadiga (2,6% vs. 0,9%), rash cutâneo (5,3% vs. 2,7%), pneumonite (2,6% vs. 0%) e elevação de transaminases (26,3% vs. 0,9%) foram mais comuns no grupo gefitinibe, enquanto perda de apetite (6,2% vs. 5,3%), neuropatia sensorial (6,2% vs. 0%), artralgia (7,1% vs. 0,9%), neutropenia (65,5% vs. 0,9%), anemia (5,3% vs. 0%) e trombocitopenia (3,5% vs. 0%) foram mais frequentes no grupo Qt.
Mitsudomi T et al. 2010 ¹³	Ensaio clínico randomizado	Pacientes com CPNPC com EGFRm virgens de tratamento	Qt citotóxica (cisplatina + docetaxel)	Desfechos primários: SLP; segurança. Desfecho secundário: SG
WJTO3405 (West Japan Thoracic Oncology Group)	Fase 3	Grupo gefitinibe, n=88; grupo Qt, n=89		A SLP mediana foi superior no grupo gefitinibe (9,2 meses vs. 6,3 meses; HR= 0,489; IC 95% 0,336-0,720; p<0,0001) e o tipo de mutação de EGFR não foi preditivo de benefício com gefitinibe. O risco de EAs de grau ≥ 3 foram infrequentes, à exceção de elevação de aspartato aminotransferase (16% no braço gefitinibe vs. 1,1%), elevação de alanina aminotransferase (27,6% no braço gefitinibe vs. 2,2%), neutropenia (84% no braço quimioterapia vs. 0%) e anemia (17% no braço Qt vs. 0%). A incidência de doença intersticial pulmonar no grupo gefitinibe foi de 2,3%.
Douillard JY et al. 2014 ¹⁴	Ensaio clínico aberto	106 pacientes caucasianos com CPNPC EGFRm	-	Desfecho primário: TRO. Desfechos secundários: TCD, SLP, SG e segurança/tolerabilidade.
IFUM (IRESSA Follow Up Measure)	Fase 4	estádio IIIA, IIIB e IV tratados com gefitinibe em 1ª linha		A TRO foi de 69,8% (IC 95% = 60,5 – 77,7), a TCD foi de 90,6% (IC 95% 83,5 – 94,8), a mediana de SLP foi de 9,7 meses (IC 95% 8,5 – 11,0) e a SG mediana foi de 19,2 meses (27% de maturidade). Os EAs mais comuns graus 3 e 4 foram diarreia (3,7%) e pneumonia (2,8%).

EA: evento adverso; EGFRm: mutação EGFR; FACT-L: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung; IC: intervalo de confiança; HR: hazard ratio; OR: odds ratio; Qt: quimioterapia; SG: sobrevivida global; SLP: sobrevivida livre de progressão; TCD: taxa de controle da doença; TOI: Trial Outcome Index; TRO: taxa de resposta objetiva

Mitsudomi 2010¹⁸) e um estudo clínico fase 4 de braço único (Douillard 2014¹⁹) no tratamento de primeira linha de pacientes com CPNPC avançado com mutação de EGFR e sete meta-análises de estudos selecionados (Gao 2012²⁰, Wang 2012²¹, Haaland 2014²², Haspinger 2015²³, Burotto 2015²⁴, Zheng 2016²⁵ e Greenhalgh 2016²⁶) para a revisão da literatura. As citações excluídas foram feitas por duplicidade, artigos que não preenchiam os critérios de inclusão estabelecidos para a revisão da literatura e artigos que não tinham relação com o tema da revisão da literatura. Os resultados das buscas estão resumidos na Tabela 2.

Resultados

Os principais resultados dos estudos selecionados para a revisão da literatura estão mostrados na Tabela 3.

Discussão

Com relação à avaliação de eficácia, o uso de gefitinibe demonstrou superioridade, quando comparado à quimioterapia citotóxica em pacientes de diferentes etnias com CPNPC e mutação EGFR em relação à sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de resposta objetiva (TRO) e taxa de controle da doença (TCR). Para reiterar a eficácia do gefitinibe, nos casos de metástase cerebral o uso de TKI também mostrou superioridade ao ser associado à radioterapia. Ao avaliar SLP para deleções do éxon 19 e mutações L858R do éxon 21, os resultados favoreceram o gefitinibe, com hazard ratio de 0,40 (IC 95%, 0,29-0,55) e 0,53 (IC 95%, 0,38-0,76) em relação à quimioterapia, respectivamente²³.

O tratamento de CPNPC com gefitinibe demonstrou superior perfil de segurança quando comparado à quimioterapia citotóxica, embora o perfil de eventos ad-

Tabela 4. Meta-análises de estudos de gefitinibe no CPNPC com mutação de EGFR

Estudo	População	Comparador	Resultados
Gao et al. 2012 ²⁰	8 estudos, com 2021 pacientes com CPNPC com EGFRm virgens de tratamento	Qt citotóxica	Os pacientes tratados com TKI em primeira linha apresentaram SLP de 9,5 meses vs. 5,9 meses com Qt (HR = 0,37; IC 95% = 0,27-0,52; p < 0,001). A TRO com TKI foi de 66,60% vs. 30,62% com Qt (RR = 5,68; IC 95% = 3,17-10,18; p < 0,001). Os dados compilados de HR para SG não mostraram diferenças entre os pacientes com CPNPC com mutação de EGFR tratados com gefitinibe ou com Qt (HR=0,97; IC 95%, 0,78-1,20; p=0,78).
Wang F et al. 2012 ²¹	7 estudos, com 4856 pacientes com CPNPC com EGFRm virgens de tratamento	Qt citotóxica	Comparado com Qt, o gefitinibe foi mais eficaz em pacientes selecionados: HR para SLP (gefitinibe vs. Qt) foi de 0,43 (IC 95%, 0,32-0,58; p<0,001) para os pacientes com mutação de EGFR tratados com gefitinibe e 0,71 (IC 95%, 0,60-0,83; p<0,001) para os pacientes com histologia tumoral adenocarcinoma. A SG foi maior no grupo de pacientes tratados com gefitinibe no subgrupo de pacientes com histologia tumoral adenocarcinoma (HR=0,89; IC 95%, 0,81-0,99; p=0,03). Essa melhora não foi encontrada no grupo de pacientes com mutação de EGFR (HR=0,87; IC 95%, 0,68-1,12; p=0,28).
Haaland B et al. 2014 ²²	8 estudos com 1799 pacientes com CPNPC com EGFRm virgens de tratamento	Qt citotóxica	Comparado com a Qt, o gefitinibe foi mais eficaz em pacientes selecionados: HR para SLP (gefitinibe vs. Qt) foi de 0,44 (IC 95%, 0,31-0,63); OR para TRO (gefitinibe vs. Qt) foi de 4,1 (IC 95%, 2,7-6,3) e OR para TCD foi de 2,1 (IC 95%, 1,3-3,5). Nas meta-análises indiretas entre os TKIs, não houve diferença entre eles para SLP.
Haspinger ER et al. 2015 ²³	9 estudos com 1774 pacientes com CPNPC avançado e com EGFRm virgens de tratamento	Qt citotóxica	A SLP foi maior com gefitinibe em comparação com Qt, com HR de 0,43 (IC 95%, 0,32-0,56); a TRO foi maior com o gefitinibe do que com Qt, com HR de 2,45 (IC 95%, 2,03-2,95). Ao avaliar SLP para deleções do éxon 19 e mutações L858R, separadamente, os resultados favoreceram o gefitinibe, com HR de 0,40 (IC 95%, 0,29-0,55) e 0,53 (IC 95%, 0,38-0,76), respectivamente. Não houve diferença de resposta para SLP entre os três TKIs avaliados (gefitinibe, erlotinibe e afatinibe). Comparações indiretas de segurança entre os TKIs, demonstraram RR para diarreia entre gefitinibe e afatinibe de 0,29 (IC 95% = 0,20 - 0,41), RR de rash entre gefitinibe e afatinibe de 0,41 (IC 95% = 0,25 - 0,65).
Burotto AF et al. 2015 ²⁴	31 estudos com 12132 pacientes com CPNPC avançado ou metastático EGFRm	Braço sem TKI (Qt ou placebo)	O OR para TRO de gefitinibe em relação ao controle foi de 1,68 (IC 95% = 1,44-1,96) e para SLP foi de 0,46 (IC 95% = 0,45-0,47). O OR de taxa de EAs que levaram à descontinuação foi de 0,69 (IC 95% = 0,55-0,85) para gefitinibe em relação ao controle e o OR de EAs que levaram à redução de dose foi de 0,58 (IC 95% = 0,47-0,72) para gefitinibe em relação ao controle.
Zheng MH et al. 2016 ²⁵	7 estudos com 622 pacientes com CPNPC e metástase cerebral submetidos a WBRT	WBRT + erlotinibe ou gefitinibe vs. WBRT apenas ou com Qt	A adição de erlotinibe ou gefitinibe aumenta a TRO da WBRT (OR = 2,16; IC 95% = 1,35 - 3,47; p = 0,001), taxa de remissão de SNC (OR = 6,06; IC 95% = 2,57 - 14,29; p < 0,0001), TCD (OR = 3,34; IC 95% = 1,84 - 6,07; p < 0,0001), SG (HR = 0,72; IC 95% = 0,58 - 0,89; p = 0,002) e taxa de sobrevida após 1 ano (OR = 2,43; IC 95% = 1,51 - 3,91; p = 0,0002). Em relação aos EAs graus 3 e 4, houve diferença em relação ao rash (OR = 7,96; IC 95% = 2,02 - 31,34; p = 0,003) e mielossupressão (OR = 0,19; IC 95% = 0,07 - 0,51; p = 0,0010).
Greenhalgh J et al. 2016 ²⁶	19 estudos com 2317 pacientes com CPNPC EGFRm estágio IIB ou IV, virgens de tratamento	Qt citotóxica	A análise de 2 estudos, envolvendo 491 pacientes que receberam gefitinibe (IPASS e NEJSG), demonstrou benefício de SLP em relação à Qt (HR = 0,39; IC 95% = 0,32 - 0,48). Em análise de 4 estudos (First-SIGNAL, IPASS, NEJSG e W/TOG3405) a TRO favoreceu o gefitinibe em relação à Qt (RR = 1,87; IC 95% = 1,60 - 2,19; I2 = 58%). Em relação à qualidade de vida, o gefitinibe foi superior à Qt, com maior proporção de pacientes com aumento dos escores FACT-L total (FACT-L total = 70,2% vs. 44,5%; OR 3,01; IC 95% = 1,79 - 5,07), TDI (TDI = 70,2% vs. 38,3%; OR = 3,96; IC 95% = 2,33 - 6,71) e LCSS (LCSS = 75,6% vs. 53,9%; OR = 2,70; IC 95% = 1,58 - 4,62).

EA: evento adverso; EGFRm: mutação do EGFR; FACT-L: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung; IC: intervalo de confiança; HR: hazard ratio; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; OR: odds ratio; Qt: quimioterapia; RR: risco relativo; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; TCD: taxa de controle da doença; TDI: Trial Outcome Index; TRO: taxa de resposta objetiva; WBRT: whole brain radiotherapy

versos seja distinto¹⁷. Os eventos adversos graus ≥ 3 mais comuns da classe de TKIs, foram diarreia e rash cutâneo e com quimioterapia foram neutropenia e anemia.

Em relação à qualidade de vida, o tratamento com gefitinibe foi superior à quimioterapia, melhorando a proporção de pacientes com aumento dos escores avaliados^{16,26}.

Nenhuma das meta-análises que avaliou os diferentes TKIs (gefitinibe, erlotinibe e afatinibe) demonstrou diferença de eficácia entre eles^{22-24,26}. Comparações indi-

retas de segurança entre gefitinibe e afatinibe demonstraram risco relativo (RR) para diarreia de 0,29 (IC 95% = 0,20 – 0,41) e RR para rash de 0,41 (IC 95% = 0,25 – 0,65), favorecendo o gefitinibe²³.

Assim, conclui-se que o uso do gefitinibe no tratamento de primeira linha de pacientes com CPNPC avançado com mutação EGFR se mostrou superior à quimioterapia citotóxica, com bom perfil de segurança e benefícios em relação à qualidade de vida. Não houve diferença de eficácia entre gefitinibe, erlotinibe e afatinibe.

Referências

1. GLOBOCAN 2012 (International Agency for Research on Cancer - World Health Organization). Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> - acessado 26/04/2016.
2. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/, based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site. [database on the Internet] - acessado 15/06/2016.
3. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010 Sep-Oct; 60(5):277-300.
4. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf> - Acessado em 26/04/2016.
5. Caires-Lima R, Takahashi TK, Mak MP, et al. Referral of lung cancer patients to specialized clinical oncology care: Instituto do Cancer do Estado de Sao Paulo 2010-2011. *J Thorac Oncol.* 2012 Jul; 7(7) Suppl 2:111.
6. D'Addario G, Felip E. Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2009 May; 20 Suppl 4:68-70.
7. Ettinger DS, Akerley W, Bepler G, et al. Non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010 Jul; 8(7):740-801.
8. Azzoli CG, Baker S, Jr, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 20; 27(36):6251-66.
9. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA.* 2004 Jul 28; 292(4):470-84.
10. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med.* 2008 Mar 13; 358(11):1160-74.
11. Dahabreh IJ, Linardou H, Kosmidis P, et al. EGFR gene copy number as a predictive biomarker for patients receiving tyrosine kinase inhibitor treatment: a systematic review and meta-analysis in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2011 Mar; 22(3):545-52.
12. NCCN Guidelines – Version 4.2016. Non-Small Cell Lung Cancer. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.asp. [database on the Internet] - acessado 15/06/2016.
13. de Melo AC, Karen de Sá V, Sternberg C, et al. Mutational Profile and New IASLC/ATS/ERS Classification Provide Additional Prognostic Information about Lung Adenocarcinoma: A Study of 125 Patients from Brazil. *Oncology.* 2015; 89(3):175-86.
14. Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ, et al. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Feb 10; 25(5):587-95.
15. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 2a edição revisada e ampliada. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/elaboracao_pareceres_tecnico_cientifico.pdf. Acessado em 27 de junho de 2016.
16. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009 Sep 3; 361(10):947-57.
17. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010 Jun 24; 362(25):2380-8.
18. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010 Feb; 11(2):121-8.
19. Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, et al. First-line gefitinib in Caucasian EGFR mutation-positive NSCLC patients: a phase-IV, open-label, single-arm study. *Br J Cancer.* 2014 Jan 7; 110(1):55-62.
20. Gao G, Ren S, Li A, et al. Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR: A meta-analysis from six phase III randomized controlled trials. *Int J Cancer.* 2012 Sep 1; 131(5):E822-9.
21. Wang F, Wang LD, Li B, et al. Gefitinib Compared with Systemic Chemotherapy as First-line Treatment for Chemotherapy-naive Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012 Aug; 24(6):396-401.
22. Haaland B, Tan PS, de Castro G Jr, et al. Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. *J Thorac Oncol.* 2014 Jun; 9(6):805-11.
23. Haspinger ER, Agustoni F, Torri V, et al. Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015 May; 94(2):213-27.
24. Burotto M, Manasanch EE, Wilkerson J, et al. Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials. *Oncologist.* 2015 Apr; 20(4):400-10.
25. Zheng MH, Sun HT, Xu JG, et al. Combining Whole-Brain Radiotherapy with Gefitinib/Erlotinib for Brain Metastases from Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2016; 2016:5807346.
26. Greenhalgh J, Dwan K, Boland A, et al. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 May 25;5: CD010383.



ONCOLOGIA GRUPO COI

Cuidado integral do diagnóstico ao tratamento.

Integral porque oferecemos tudo de que o paciente precisa. Integrado porque trabalhamos juntos de verdade. Cirurgiões, oncologistas, radio-oncologistas, patologistas, todos envolvidos em cada caso e sempre em busca de uma solução. É o cuidado e a força que seu paciente precisa para vencer essa luta.

Conheça todas as unidades do COI

grupocoi.com.br

- Barra I
- Barra II

- Botafogo I
- Botafogo II

- Niterói
- Nova Iguaçu



Apoiadores PulmãoRJ



Apoiadores SOPTE RJ



Artigo de Revisão

PET/TC em câncer de pulmão: indicações, achados e perspectivas futuras

PET/CT in lung cancer: indications, findings and future perspectives

Mayra Moreira¹, Roberta Hespanhol², Jose Leite³

Resumo

A utilização do PET-CT com FDG rapidamente se tornou uma importante ferramenta para a melhor caracterização de nódulo pulmonar solitário e no manejo do câncer de pulmão. A sensibilidade e especificidade desta modalidade não invasiva são maiores em comparação a outras técnicas de imagens convencionais, como a tomografia computadorizada. As vantagens e as limitações do método já estão bem estabelecidas, contudo, novas considerações da aplicabilidade estão sendo analisadas. Este artigo objetiva sintetizar os princípios básicos, indicações e perspectivas futuras do PET-CT na determinação de nódulo pulmonar solitário e no manejo do câncer de pulmão.

Descritores: nódulo pulmonar solitário, câncer de pulmão, FDG-PET/CT, PET/CT

Abstract

FDG PET-CT has quickly become an important tool to better characterize solitary pulmonary nodule and for the management of lung cancer. The sensitivity and specificity of this non-invasive technique is superior compared to others conventional imaging, like computed tomography. The advantages and limitations of the PET-CT are well established, however, new considerations of its application are being analyzed. This article aims to summarize the basic principles, indications and future perspectives of PET-CT in determining the solitary pulmonary nodule and the lung cancer management.

Keywords: solitary pulmonary nodule, lung cancer, FDG-PET / CT, PET / CT

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

1. Mestranda, Programa de Pós-Graduação em Radiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Médica Nuclear assistente dos serviços de PET-CT da Clínica de Diagnóstico por Imagem (CDPI) e de medicina nuclear do Hospital Naval Marcílio Dias, Rio de Janeiro (RJ), Brasil
2. Médica Nuclear assistente dos serviços de PET-CT da Clínica de Diagnóstico por Imagem (CDPI) e da Clínica de Medicina Nuclear Vilela Pedras, Rio de Janeiro (RJ), Brasil
3. Médico Nuclear, Msc, Coordenador dos serviços de PET-CT da Clínica de Diagnóstico por Imagem (CDPI), do Hospital Américas e do Hospital Unimed-RIO, Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Introdução

O câncer de pulmão é o mais comum de todos os tumores malignos e apresenta um aumento de 2% ao ano na sua incidência mundial. A doença representa uma importante causa de mortalidade no mundo. No Brasil, a estimativa de novos casos é de 28.220, sendo 17.330 homens e 10.890 mulheres, e o número de mortes em 2013 foi de 24.490, sendo 14.811 homens e 9.675 mulheres, conforme dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA).

O PET-CT comparado a outros métodos de imagens convencionais não invasivos, tem se mostrado o mais determinante no manejo dos pacientes com câncer de pulmão³⁻⁵. Esta modalidade diagnóstica integra a tomografia por emissão de pósitrons com 18 F-fluordesoxiglicose (FDG-PET) com a tomografia computadorizada (TC). A combinação permite caracterizar o nódulo pulmonar solitário (NPS) indeterminado tanto através de uma análise morfológica (tamanho, densidade, contorno, etc.) como funcional (presença ou não de metabolismo glicolítico), além de contribuir no estadiamento oncológico de pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão, especialmente no que tange a detecção de envolvimento nodal mediastinal e extratorácico da doença.

Custo Efetivo

O impacto deste método no estadiamento inicial do câncer de pulmão reduz em torno de 30% as cirurgias com intenção curativa, por identificar metástase à distância não vistas através de outros métodos (TC, ressonância magnética, cintilografia óssea, etc.) (figura 1). Por último, o PET-CT apresenta um papel de extrema importância no monitoramento do tratamento de pacientes com câncer de pulmão, por permitir uma avaliação mais precoce e precisa e determinar se a terapêutica está sendo bem sucedida ou não.

Sabendo da limitação dos recursos financeiros da maioria dos sistemas de saúde, como o do nosso próprio país, é preciso ter o discernimento de como melhor alocar os investimentos na determinação de um estadiamento oncológico mais preciso em pacientes com câncer de pulmão (fator prognóstico mais importante da doença, conforme o *American Joint Committee on Cancer*), afim de definir o melhor e mais custo/efetivo tratamento^{1,2,6}.

Pelo exposto, desde de 2014 tanto o nódulo pulmonar solitário quanto o câncer de pulmão não pequenas células, tem o PET-CT como exame de cobertura obrigatória para os beneficiários, de acordo com a Agência Nacional de Saúde Complementar (ANS).

Interpretação das Imagens

A reprodutibilidade dos achados metabólicos aliados a interpretação visual do observador, é realizada através da análise semiquantitativa do metabolismo da glicose radiomarcada com 18F ou valor padronizado de captação máxima, mais conhecido pela sigla SUVmax^{12,13}. Estudos constantes correlacionam o valor do SUVmax

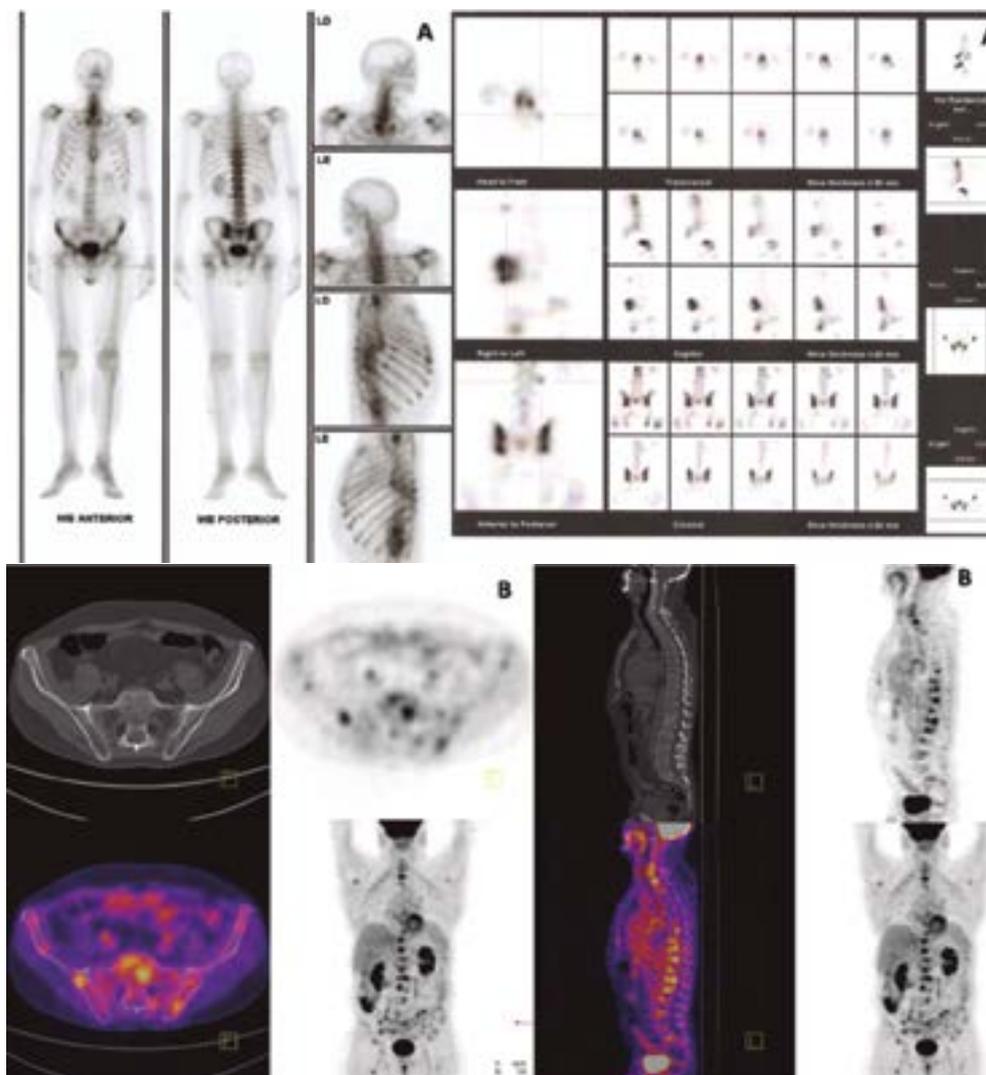


Figura 1. Avaliação de resposta ao tratamento de quimiorradioterapia em paciente com câncer de pulmão. Imagens superiores (A) mostram cintilografia óssea sem alterações sugestivas de malignidade. Imagens inferiores do PET-CT (B) mostram surgimento da hipercaptação do radiofármaco em múltiplas metástases ósseas, sem expressão morfológica evidente.

com o risco de malignidade e mostram que nódulos malignos apresentam SUVmax maior do que os benignos (9.7 ± 5.5 vs. 2.5 ± 2.5 ; $P < 0.01$). Além disso, o NPS que não exibem SUVmax ou apenas baixa captação (SUVmax $< 1,25$) são frequentemente associados a histologia benigna, representando um alto valor preditivo negativo do método, não sendo necessário uma abordagem mais invasiva deste nódulo^{10,18} (figura 2, 3).

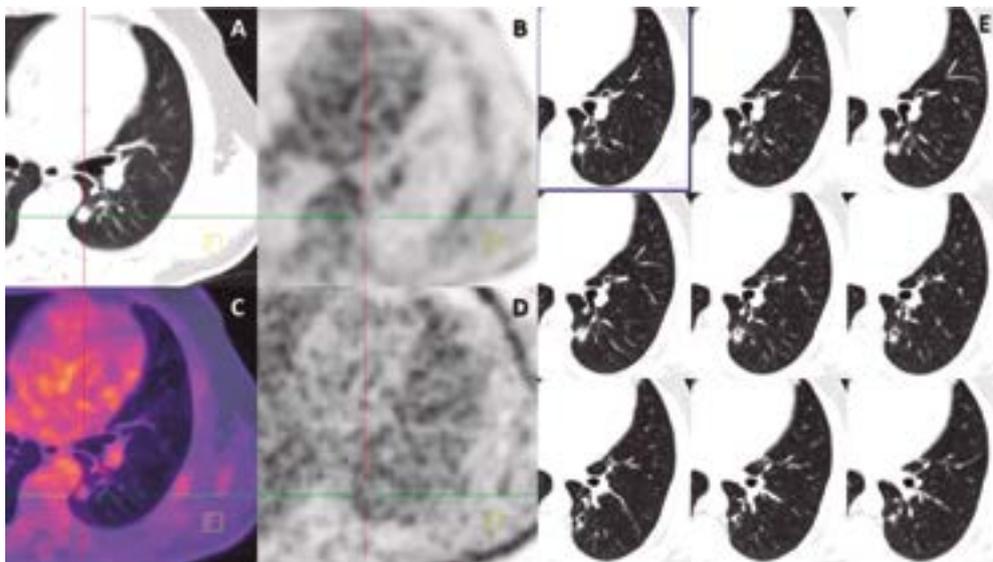


Figura 2. À direita (E) cortes axiais da TC de alta resolução e em inspiração máxima mostram cortes axiais de nódulo pulmonar com densidade de partes moles, espiculado e com foco de cavitação de permeio. Apenas pela TC, é um nódulo com características muito suspeitas de malignidade. À esquerda, temos os cortes axiais deste nódulo através do PET-CT (A – corte TC, B – corte PET com correção de atenuação, C - Fusão PET-CT, e D (corte PET sem correção de atenuação), mostrando que não há atividade metabólica da glicose marcada neste nódulo. A patologia confirmou se tratar de um granuloma inativo.

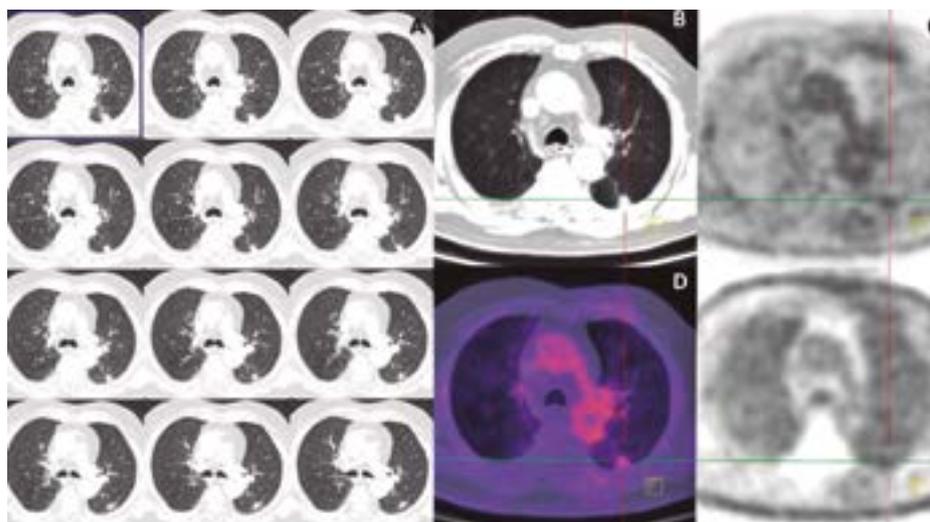


Figura 3. Achado incidental de um NPS irregular e com densidade de partes moles em lobo inferior esquerdo (cortes axiais da TC em inspiração máxima à esquerda em A) e respectivas imagens do PET-CT à direita (B,C,D,E) evidenciam que não há expressão metabólica deste nódulo. Um achado da TC em A conhecido como banda parenquimatosa em cauda de cometa sugere o diagnóstico de atelectasia redonda.

Limitações do FDG/PET-CT

As limitações do exame são encontradas nos casos de tumores com tipos histológicos caracterizados por baixa captação de glicose, envolvimento secundário cerebral e nos casos associados a processos inflamatórios/infecciosos. Os resultados falso-negativos são associados a tumores bem diferenciados com baixo metabolismo glicolítico, como por exemplo o adenocarcinoma lepidico (antigo carcinoma bronquíolo alveolar), tumor carcinoide e lesões menores que 1 cm de diâmetro¹⁴ (figura 4). Os resultados falso-positivos (figura 5, 6) são frequentemente relacionados a processos infecciosos/inflamatórios (tuberculose, sarcoidose, histoplasmose e granulomatose de Wegner)-(figura 9).

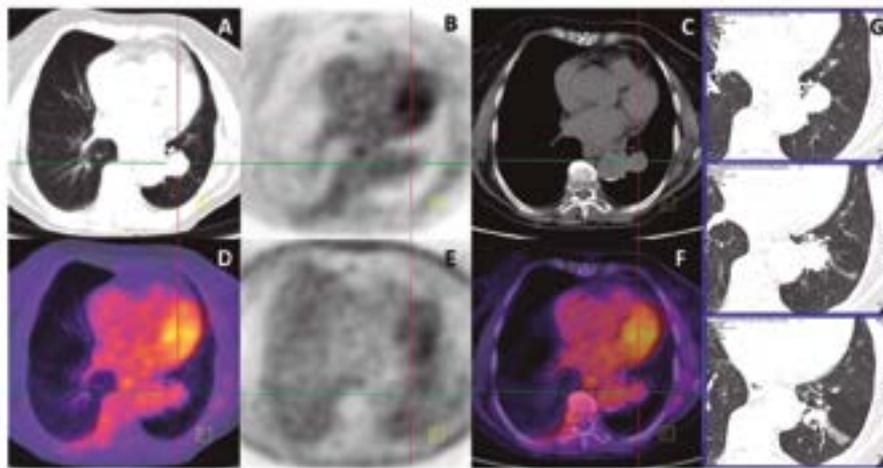


Figura 4. Tumor carcinóide. A e G séries tomográficas da lesão no maior eixo axial visualizada na janela do pulmão e C na janela do mediastino. B e E imagens corrigidas e não corrigidas respectivamente. D e F fusão mostrando ausência da captação do radiotracer.

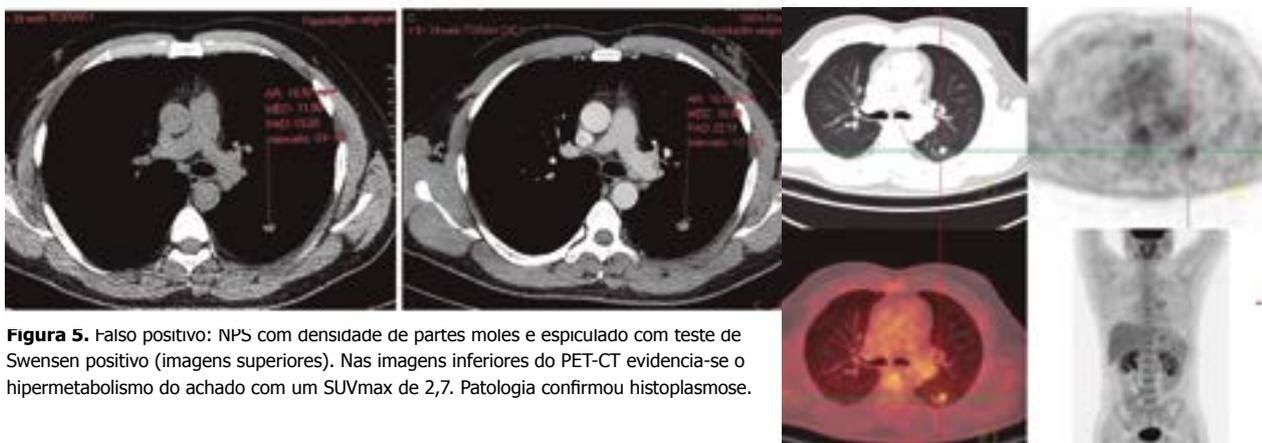


Figura 5. Falso positivo: NPS com densidade de partes moles e espiculado com teste de Swensen positivo (imagens superiores). Nas imagens inferiores do PET-CT evidencia-se o hipermetabolismo do achado com um SUVmax de 2,7. Patologia confirmou histoplasmose.

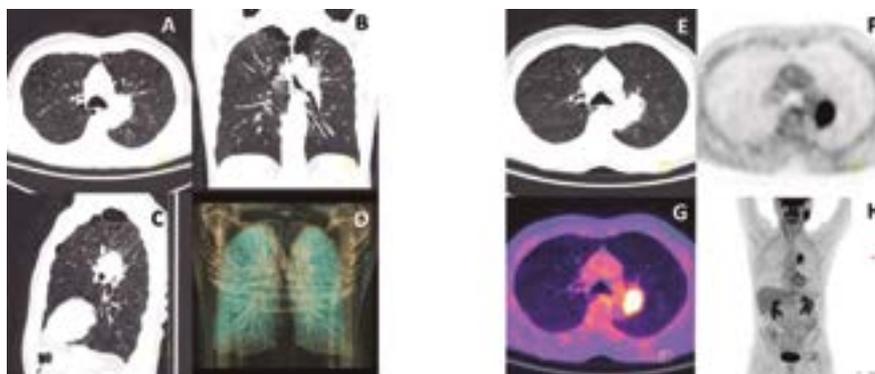
Nódulo Pulmonar Solitário

Identificação

Nódulo pulmonar solitário (NPS) é definido como uma opacidade radiológica única, arredondada, bem delimitada, inferior a 3 cm, completamente cercado por parênquima pulmonar normal, não associado a outras alterações, como atelectasia, linfadenopatia, pneumonia ou derrame pleural.

Nos EUA, recomenda-se o uso da tomografia computadorizada de tórax com baixa dose de radiação para rastrear pacientes com alto risco para câncer de pulmão¹⁵. A metodologia mostra sensibilidade de 96% e especificidade baixa (cerca de 50%) na caracterização do NPS⁷⁻⁹.

O desafio de determinar a natureza do NPS deve-se a grande diversidade de diagnósticos diferenciais. A definição clássica de nódulo pulmonar solitário indeterminado, lesão possivelmente maligna, refere-se a nódulos



Exame Macroscópico

Registro: Patologia RJ C 8497 (2016) Biopsia Bronquica - Material representado por dois fragmentos irregulares de tecido pardo elástico medindo em conjunto 0,4cm. 1B / 2F / TI

Diagnóstico

Biopsia bronquica - Dois fragmentos de parênquima pulmonar com acúmulo de fibras hialinas espessas e justapostas substituindo parcialmente os alvéolos e com mínimo processo inflamatório. Quadro histopatológico sugestivo de granuloma hialinizante do pulmão. É forçoso o diagnóstico diferencial com outras lesões nodulares não neoplásicas.

Figura 6. Paciente tabagista, com NPS, sólido e espiculado em situação justa-hilar à esquerda vista a TC (A, B, C, D e E). O PET-CT (F, G, H) mostra tratar-se de uma lesão muito ávida pela glicose radiomarcada, com SUVmax de 11,0, altamente suspeito de malignidade. Entretanto, a patologia mostrou-se tratar de um falso-positivo (granuloma hiliarizante).

pulmonares que não preenchem critérios radiológicos típicos de benignidade^{21,22} (figura 6).

Determinação do NPS com PET/CT

O FDG-PET/CT é a modalidade de escolha para a investigação de NPS indeterminado¹¹. Aconselha-se a realização de PET-CT em casos específicos, conforme organograma abaixo (figura 7).

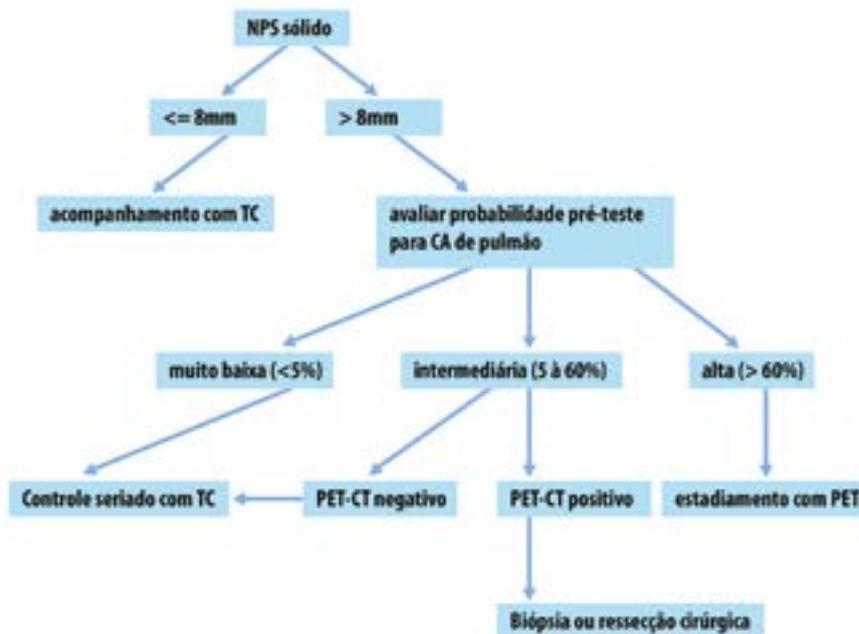


Figura 7. Organograma de investigação de NPS pela ACCP (American College of Chest Physicians)

O PET não está indicado para NPS < 8 mm, conforme o guideline americano, ou <10mm no guideline francês. Este limite deve-se ao risco considerável de achados falso-negativos em lesões pequenas, devido ao efeito de volume parcial e pelo "borramento" causado pelos movimentos respiratórios durante a aquisição da imagem PET. Nesses casos, não só o valor do SUVmax deve ser levado em conta, mas também a experiência clínica do médico que lê o PET é muito importante. Como regra geral, NPS subcentimétricos que exibem metabolismo glicolítico (mesmo com baixo valor de SUVmax, ex. <1,25) devem

ser valorizados, especialmente dentro de um contexto de um paciente de alto risco.

Entretanto, na última década, com a significativa melhora da resolução espacial dos sistemas PET-CT mais modernos, mesmo NPS subcentimétricos tem sido melhor caracterizados. A primeira meta-análise de Gould et. Al¹⁶ e mais recentemente com o estudo de Cronin et al¹⁷, reportou uma sensibilidade de 95%, especificidade de 82%, valor preditivo positivo de 91% e valor preditivo negativo de 90% em nódulos de 8-10mm. Nos últimos anos, novas técnicas de reconstrução das imagens incluindo *point spread function*, *time of flight*, bem como maior sensibilidade de detecção de radioação do paciente através de detectores digitais mostram resultados ainda melhores.

O uso do PET é controverso em casos de nódulos em vidro fosco ou com densidade mista. Isso porque quando esses nódulos são malignos, em geral não exibem metabolismo glicolítico ou o exibem de forma tênue, sendo assim em tese, uma causa de falso-negativo (figura 8). Entretanto, uma

opacidade em vidro fosco ou com aparente densidade mista que exibe muito metabolismo glicolítico (SUVmax alto) provavelmente está relacionada a um processo inflamatório.

A utilização do PET está bem definida para a avaliação complementar de nódulos ≥ 8mm. Em pacientes com lesão pulmonar e baixo SUVmax, pode-se optar por um controle tomográfico evolutivo. Por outro lado, pacientes com SUVmax elevado (alto risco de malignidade) necessitam prosseguir a investigação para confirmação patológica¹⁰⁻¹³. Contudo, o PET deve ser incluído numa

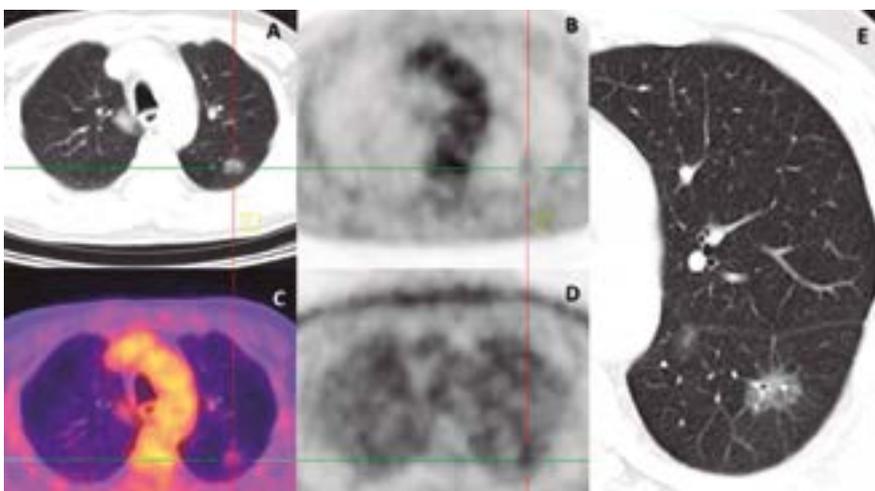


Figura 8. Opacidade nodular espiculada e com atenuação em vidro fosco (A e E), sem exibir captação do radiotraçador (B, C e D). Histopatologia comprovou adenocarcinoma lepidico.

estratégia mais ampla na caracterização do NPS, levando em consideração outros aspectos, como o tamanho, o tempo de duplicação das dimensões, a sua morfologia, a densidade e também a suspeição clínica de malignidade. Há vários achados tomográficos, bem definidos na literatura, que são altamente sugestivos de processos benignos, como: hamartoma típico, atelectasias reversíveis e calcificações¹⁸ (figura 9).

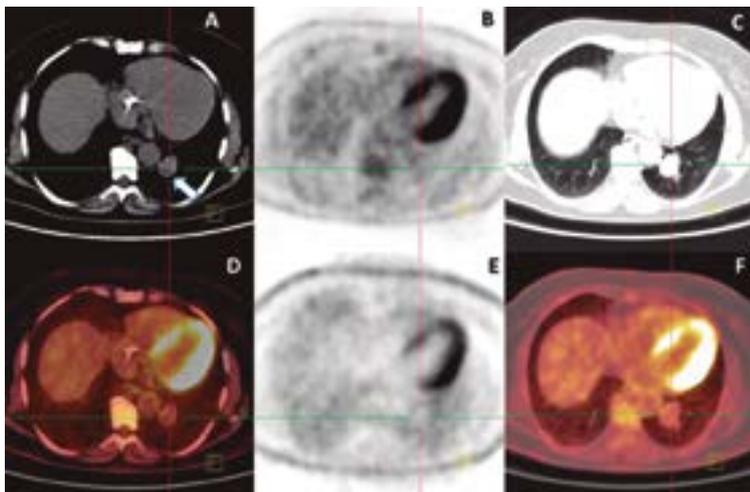


Figura 9. Hamartoma: NPS, bem delimitado (A e C), com densidade de partes moles, mas contendo foco de gordura (seta em A) e sem metabolismo glicolítico (B, E, D e F).

Câncer de Pulmão Não Pequenas Células (CPNPC)

Em até 90% de todos os casos de câncer de pulmão, a análise histológica identifica o tumor como CPNPC¹⁹, que também apresenta um pior prognóstico, com uma sobrevida global em 5 anos em torno de 15%. Infelizmente, na maioria dos pacientes a doença é diagnosticada em estágios avançados (III-IV). O diagnóstico precoce (estágio I-II) e um estadiamento preciso são a chave para o sucesso do tratamento²⁰.

Estadiamento

O FDG-PET/CT é capaz de revelar anormalidades funcionais que precedem danos estruturais. Atualmente, o impacto desse método, no estadiamento do paciente é maior que 30% em comparação aos métodos convencionais. Isso significa que o PET identificará metástases à distância não vistas nos outros métodos de imagem, evitando assim uma cirurgia ou radioterapia estereotóxica com intenção curativa desnecessária²⁰ (figura 10).

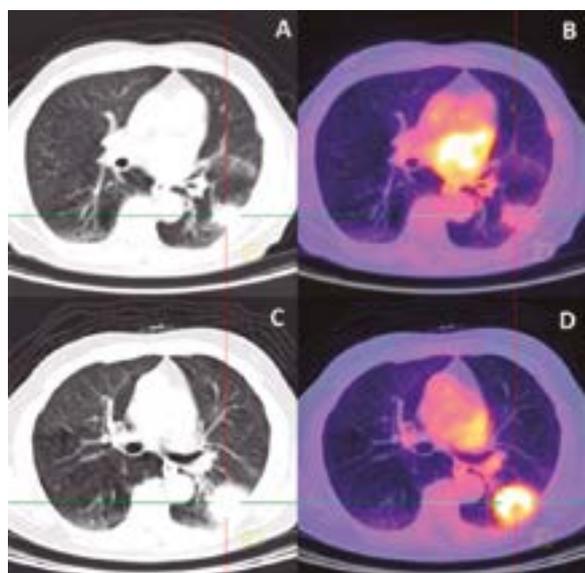


Figura 10. Paciente de 81 anos, com resposta metabólica completa após radioterapia estereotóxica. A e B pós radioterapia mostrando ausência de metabolismo glicolítico na lesão tratada; C e D lesão virgem de tratamento, com alta avididez pela glicose radiomarcada

Lesão primária

A avaliação do tumor primário pelo PET-CT nem sempre oferece informações sobre o potencial de ressecabilidade tumoral. A TC de tórax é o exame de escolha para identificar as margens da lesão e a ressonância magnética (RM) pode oferecer informações adicionais como o envolvimento de estruturas vasculares ou viscerais adjacentes. O PET-CT é útil na diferenciação de tecido tumoral e atelectasia, auxiliando no planejamento do plano da radioterapia.

Acometimento Nodal

A determinação precisa da existência do envolvimento nodal mediastinal é essencial para definir o tratamento. A cirurgia curativa é a primeira escolha para os pacientes que não apresentam acometimento mediastinal ou que são classificados como N1 (linfonodos peribrônquicos ou região hilar ipsilateral). No pacientes N2 (linfonodos mediastinais ipsilateral ou subcarinal) a cirurgia é controversa e normalmente são realizadas após terapia neoadjuvante (figura 11).

A meta-análise publicada em 2014, mostrou que a sensibilidade e especificidade do PET-CT para avaliar envolvimento mediastinal foi de 77,4% e 90% respectivamente²³. Em outra meta-análise, envolvendo 1.122 pacientes com T1-T2, N0, baseado no estadiamento com PET-CT, mostrou que o valor preditivo negativo para o envolvimento de linfonodos N2 foi de 93%²⁴.

Embasado nesta última meta-análise e em outras revisões, recentemente a Sociedade Europeia de Oncologia Médica recomendou que não é necessária a realização de procedimentos invasivos para complementação citológica ou patológica (mediastinoscopia ou aspiração por agulha transtraqueal, transbrônquica ou transesofágica), se não houver hipermetabolismo nodal detectado no PET-CT. Exceto nos seguintes casos: diâmetro da lesão primária > 3 cm, tumor central, linfonodo em estação N1 com menor eixo axial > 1 cm identificado na TC ou positivo ao PET²⁵.

Já o valor preditivo positivo do PET-CT para o acometimento mediastinal ser moderado (10-13% de falsos positivos) e diante das consequências potenciais que isso traz ao manejo desta doença, a avaliação histológica deve sempre ser discutida, principalmente para excluir possíveis estes resultados falso-positivos.

Doença Metastática

A importância do PET-CT na avaliação de doença metastática oculta para tecidos moles, linfonodos à distância, ossos e acometimento visceral (pulmão fígado, glândula adrenal e etc.) está bem definida e particularmente contribui para a redução de toracotomias

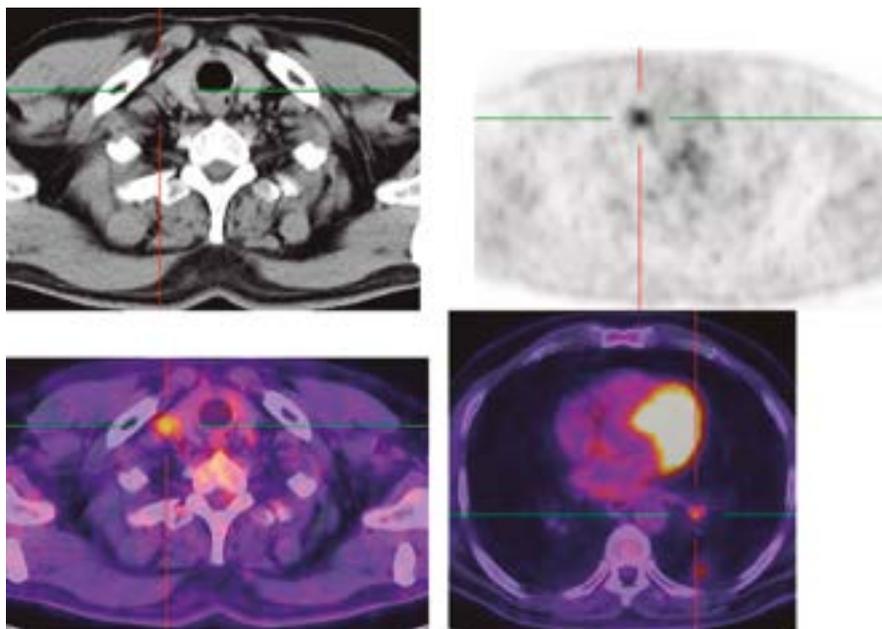


Figura 11. Linfonodo supraclavicular metastático contralateral a lesão pulmonar primária. Lesão única, de dimensões habituais, hipermetabólica.

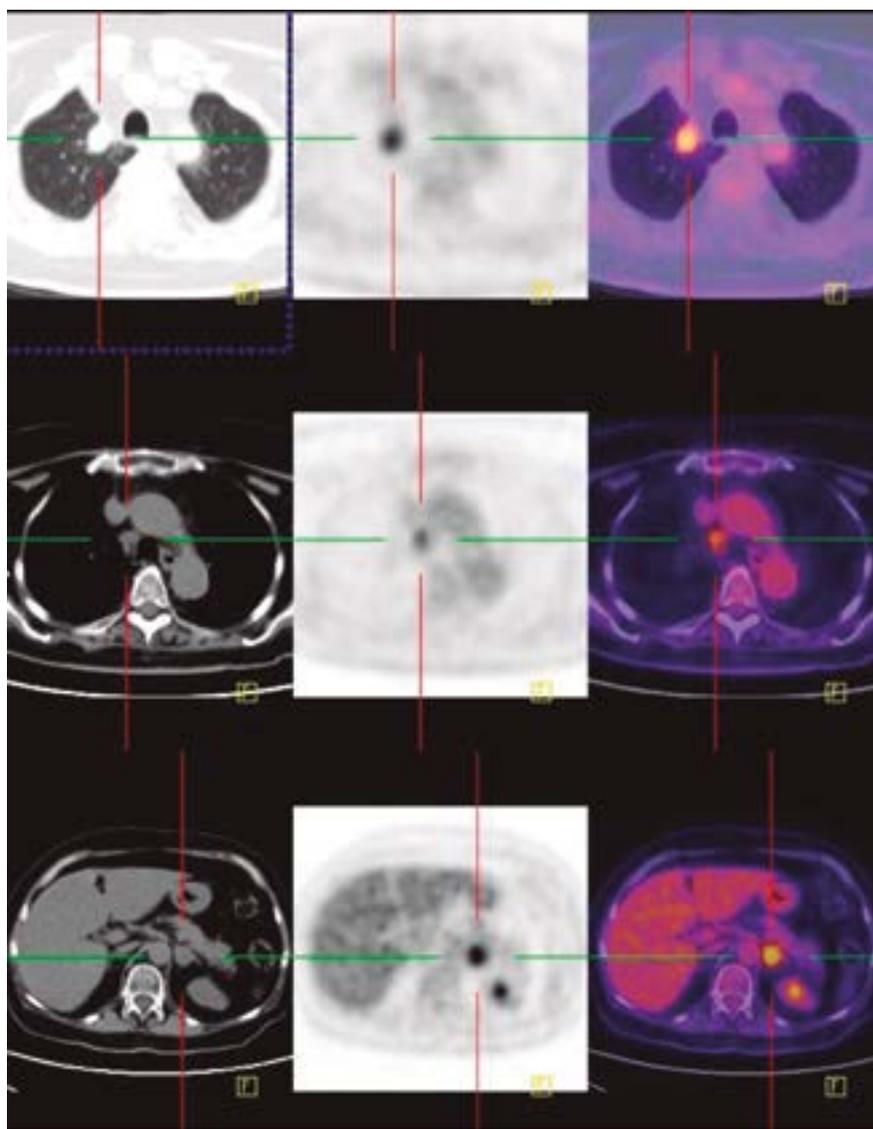


Figura 12. Acometimento secundário da glândula adrenal esquerda. Imagens superiores da lesão primária, intermediária do acometimento nodal mediastinal e inferior evidenciando uma intensa captação do radiotraçador no espessamento nodular da haste medial da adrenal esquerda.

desnecessárias²⁷ (figura 12). O estudo que incluiu 780 pacientes reportou uma sensibilidade e especificidade de 93% e 96% respectivamente²⁶.

Para a detecção de metástases cerebrais, é necessário complementar a investigação com estudo de ressonância magnética, devido a intensidade elevada da captação fisiológica do radiotraçador no cérebro o que diminui a acurácia deste método.

Na doença metastática única ou oligometastática deve-se considerar a confirmação histopatológica da doença, já que a captação do FDG pode não estar relacionada a processo neoplásico ou mesmo se tratar de um segundo tumor primário^{31,32} (figura 13).

Avaliação de resposta ao tratamento instituído

Os pacientes com estagio IB -IIIA, apresentam um ganho na sobrevida com a quimioterapia neoadjuvante³³. A capacidade de avaliação de resposta ao tratamento instituído com o PET-CT é significativa, tendo em vista que as alterações funcionais podem ocorrer antes das morfológicas, tanto na fase precoce (depois do 2-3 ciclo de quimioterapia) quanto no final do tratamento (figura 14). Usualmente, a resposta tumoral satisfatória na neoadjuvância evidencia uma redução de, ao menos 50% da intensidade de captação do radiotraçador (SUVmax) na lesão primária após o término de quimioterapia. Isso não só tem relação com uma melhor sobrevida livre de doença e global, como também tem relação com o grau de resposta patológica da lesão primária.

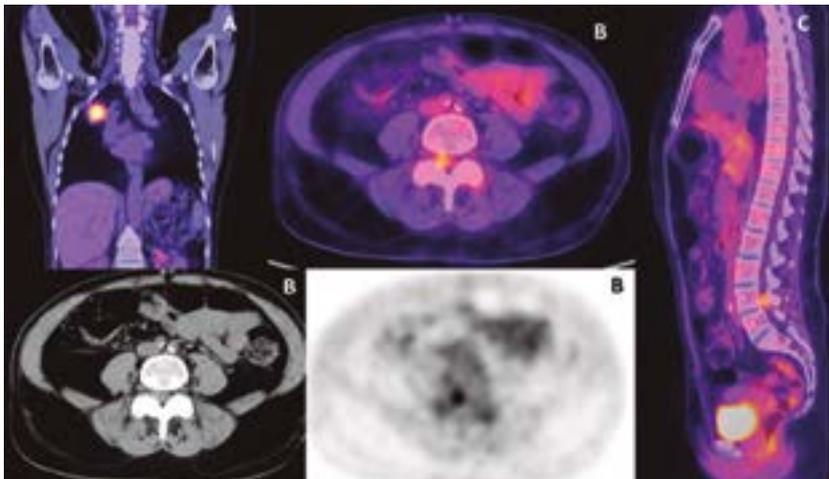


Figura 13. PET-CT em estadiamento inicial com metástase única em leptomeninge ao nível lombar. A lesão primária B corte axial com hipercaptção focal do radiotraçador no canal medular em correspondência a pequeno tecido com densidade de partes moles. C lesão medular da coluna lombar vista no eixo sagital.

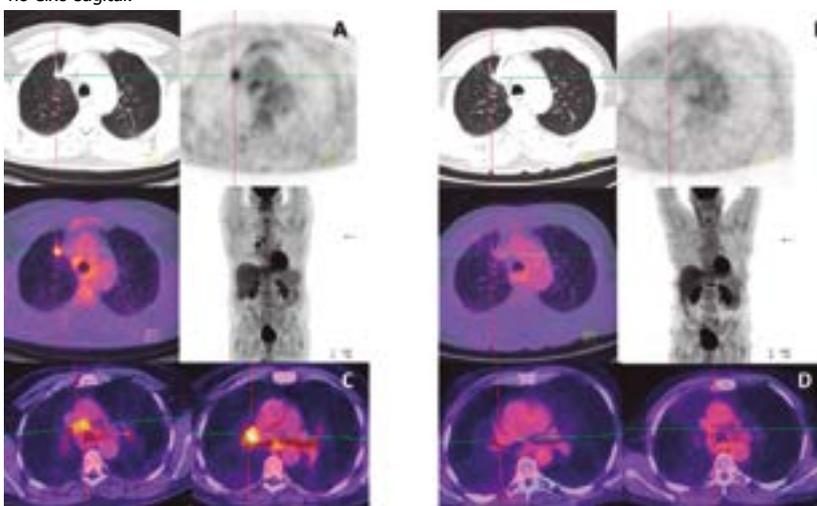


Figura 14. Resposta metabólica completa em paciente com CPNPC, E-IIIa. A mostra imagens do estadiamento com PET-CT, enfatizando a lesão primária e B logo após término da quimioterapia. C acometimento nodal hilar e subcarinal e D resposta nodal pós tratamento.

Recentemente, a publicação da fase 2 de um estudo prospectivo, publicado na NEOSCAN trail³⁴, usou o PET para adaptar a quimioterapia neoadjuvante em fase precoce. Nesse estudo, o tratamento foi adaptado para os pacientes que apresentaram redução do SUVpeak (SUVaverage de cada ROI de uma pequena região de interesse, centrada no ROI com captação mais intensa) da lesão primária em mais de 35%, depois do segundo ciclo de quimioterapia. O estudo demonstrou que a mensuração da resposta metabólica do FDG-PET pode ser usada para avaliar o impacto de novas drogas. Com o PET-FDG é possível uma análise precoce da efetividade de terapias alvo, como é o caso dos inibidores da tirosina quinase do EGFR³⁵.

O PET-CT também pode ser usado para avaliar a resposta da quimiorradioterapia concomitante (figura 15). Em um estudo com 28 pacientes tratados com radioterapia concomitante, a mudança relativa da glicólise total da lesão (TLG) depois de duas semanas de tratamento com 20Gy foi um achado preditor da sobrevida livre de progressão de doença³⁶. A persistência de captação depois do término de radioquimioterapia está associado ao pior controle local da doença ($P < 0.001$)³⁷.

Na avaliação do monitoramento terapêutico da doença metastática, o PET-CT é rotineiramente indicado (figura 15). Como esperado, o exame tem sido incluído na revisão dos critérios de RECIST 1.1 (critérios de avaliação de resposta nos tumores sólidos).

Reestadiamento

A recidiva é um fenômeno comum da história natural da doença, que ocorre numa proporção variável entre os pacientes (20% - 80%) e determina a sobrevida. O PET-CT tem sido aplicado com sucesso no diagnóstico da recorrência de doença, com a mesma base do estadiamento, podendo detectar doença residual em tecido cicatricial ou estruturas de outra forma insuspeitas. Entretanto o PET-CT não é recomendado pelos guidelines para seguimento/vigilância dos pacientes com CPNPC.

Perspectivas Futuras

Recentemente outros parâmetros, além do SUVmax, estão sendo utilizados para refletir a agressividade do tumor: o volume metabólico ativo do tumor (MTV) e a glicólise total da lesão ($MTV \times SUVaverage = TLG$). Em um grupo com 254 pacientes o autor demonstrou que o MTV é um fator preditivo, independente, da sobrevida global²⁸. Apesar do agravamento e da mortalidade serem maiores nos pacientes que apresentam MTV e TLG maior, ainda não há valores de corte precisos para estabelecer o valor preditivo prognóstico do PET-CT²⁹. Portanto, o valor prognóstico de mortalidade dos parâmetros quantitativos (SUVmax, MTV e TLG) permanecem questionáveis. Na atualidade, é consenso universal, que o PET-CT apresenta valor prognóstico na acurácia do estadiamento.

Novos radiotraçadores, além do FDG, estão sendo estudados com o intuito de ampliar as aplicações e a eficácia do método. O 18F-fluoro-3'-deoxy-3'-I-fluorothymidine (18F-FLT), reflete a proliferação celular e mostrou resultados satisfatórios na avaliação da resposta precoce ao tratamento instituído, com maior sensibilidade que o FDG. O PET com DOTATATE-Ga⁶⁸ tem mostrado melhores resultados na avaliação do tumor pulmonar neuroendócrino que o FDG e mostra sensibilidade e especificidade superiores a cintilografia com 111In-DTPA-Octreotide³⁰.

Há ainda, outros traçadores que fornecem informações diversas, como o metabolismo de aminoácidos

(11C-metionina), angiogênese (peptídeos RGD), hipóxia (18F-fluoromisonidazol e 64Cu-ATSM) e metabolismo de colina (11C-colina e 18F-fluorocolina)³⁷.

Estes novos traçadores podem refletir uma melhor avaliação do comportamento tumoral e da toxicidade terapêutica, podendo contribuir no aprimoramento das terapias individualizadas. Como exemplo, já é notório o potencial do PET-CT em determinar a eficácia precoce da terapia alvo (figura 16,17) que bloqueia o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Contudo, há necessidade do desenvolvimento de estudos para novas aplicações na prática clínica.

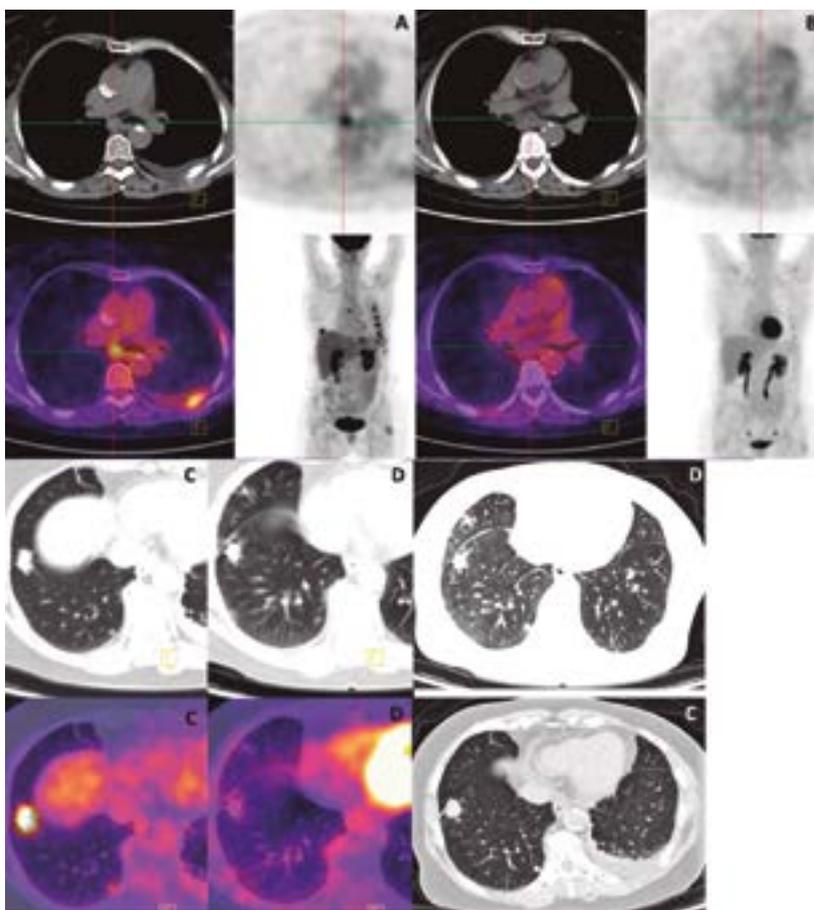


Figura 15. Excelente resposta metabólica após quimiorradioterapia concomitante, paciente E-III-A. A e C imagens do estadiamento, B e D imagens pós tratamento. É interessante notar neste caso o expressivo descolamento entre os achados metabólicos do PET (resposta completa por ausência de captação do radiofármaco) e como a resposta morfológica foi pífia (praticamente não houve redução das dimensões da lesão pulmonar primária e do linfonodo subcarinal).

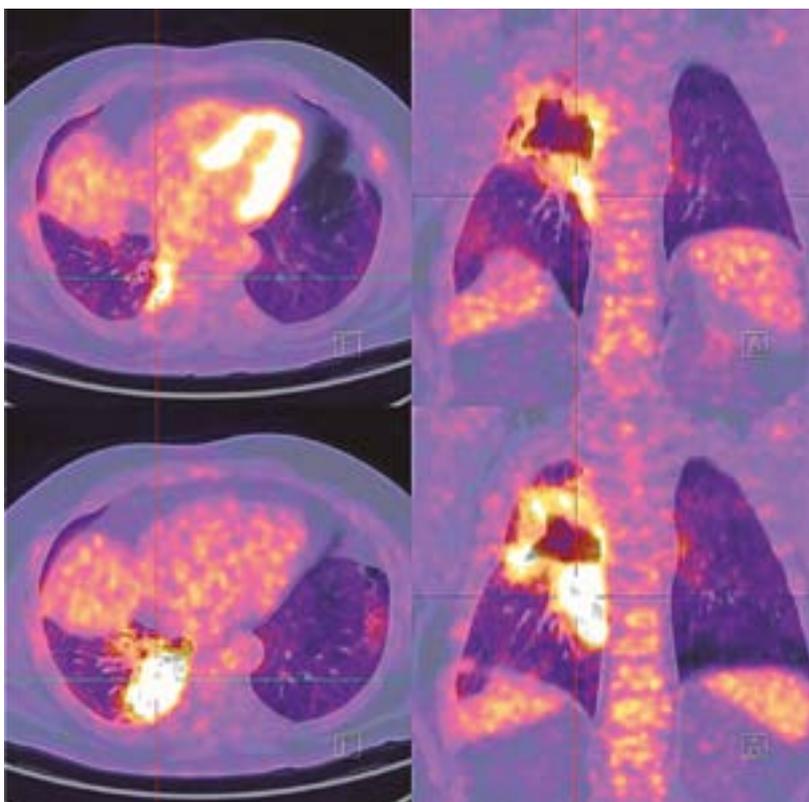


Figura 16. Resposta precoce significativa após terapia com Erlotinibe. Imagens superiores pós tratamento, realizadas 1 mês após as imagens inferiores de estadiamento, mostrando expressiva redução do metabolismo glicolítico da formação expansiva pulmonar direita cavitada.

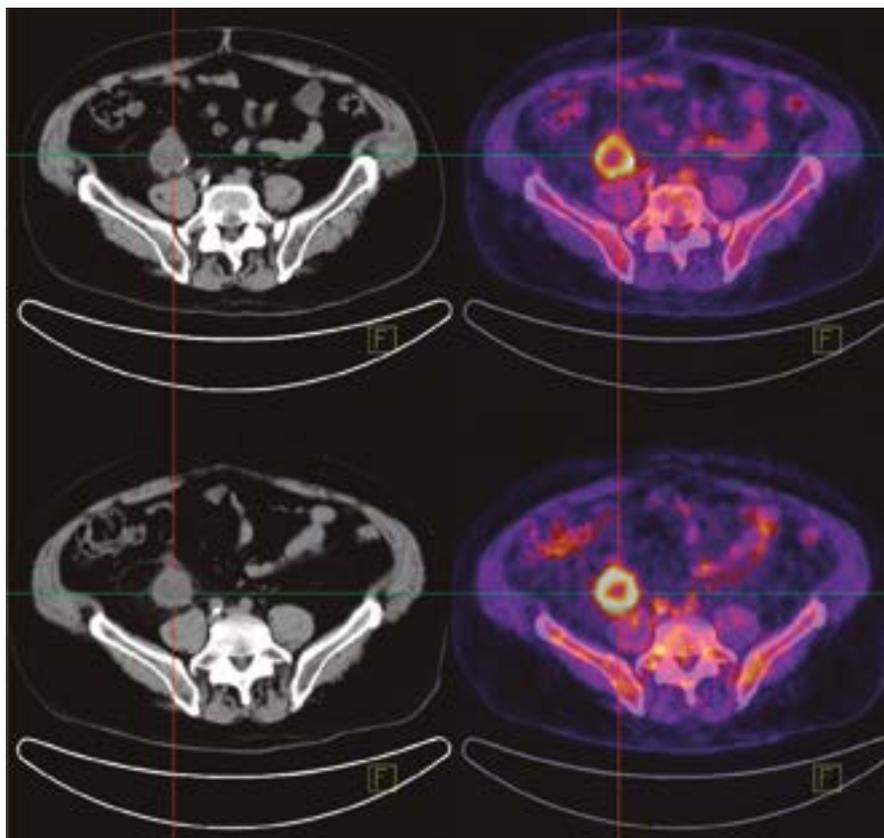


Figura 17. Mesmo paciente da figura 15. Imagens superiores mostrando importante redução do metabolismo glicolítico do implante na fossa ilíaca direita. Avaliação de resposta precoce após uso de Erlotinibe. Imagens superiores realizadas 1 mês após as imagens inferiores. Notar que apesar dos sinais de resposta tumoral pelo PET-FDG, não houve redução das dimensões pela TC.

Referências

1. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA [cited 2015 Jan 24]. Tipos de Câncer: Pulmão. <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pulmao/definição>.
2. Bordoni R. Consensus conference: multimodality management of early – and intermediate – stage non small cell lung cancer. *Oncologist*. 2008; 13:945-953.
3. Hicks RJ, Kalff V, MacManus MP, et al. 18F-FDG PET/CT provides high-impact and powerful prognostic stratification in staging newly diagnosed non-small cell lung cancer. *J Nucl Med*. 2001;42:1596-1604.
4. Vansteenkiste J, Fischer BM, Doooms C, Mortensen J, Positron-emission tomography in prognostic and therapeutic assessment of lung cancer: systematic review. *Lancet Oncol*. 2004;5:531-540.
5. MacManus MP, Hicks RJ, The use of positron emission tomography (PET) in the staging/evaluation, treatment, and follow-up of patients with lung cancer: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72:1298-1306.
6. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225-49.
7. Patel VK, Naik SK, Naidich DP, Travis WD, Weingarten JA, Lazzaro R, et al. A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part1: radiologic characteristics and imaging modalities. *Chest* 2013;143:825–39.
8. Patel VK, Naik SK, Naidich DP, Travis WD, Weingarten JA, Lazzaro R, et al. A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part 2: Pretest probability and algorithm. *Chest* 2013;143:840–6.
9. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Sloan JA, Sykes AM, et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* 2003;226:756-61.
10. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: A meta-analysis. *JAMA* 2001;285:914-24.
11. Kim SK, Allen-Auerbach M, Goldin J, Fueger BJ, Dahlbom M, Brown M, et al. Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions. *J Nucl Med* 2007;48:214-20.
12. Boellaard R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *J Nucl Med* 2009;50(Suppl 1):11S-20S.
13. Nahmias C, Wahl LM. Reproducibility of standardized uptake value measurements determined by 18F-FDG PET in malignant tumors. *J Nucl Med* 2008;49:1804-8.
14. Cuaron J, Dunphy M, Rimner A. Role of FDG-PET scans in staging, response assessment, and follow-up care for non-small cell lung cancer. *Front Oncol*. 2013;2:208. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2012.00208>.
15. Deterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143 [e78S–92S].
16. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001; 258: 914-24.
17. Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM, Carlos RC, Solitary pulmonary nodules: meta-analytic comparison of cross sectional imaging modalities for diagnosis of malignancy. *Radiology* 2008; 246:772-82.
18. Groheux D, et al. FDG PET-CT for solitary pulmonary nodule and lung cancer: Literature review. *Diagnostic and Interventional Imaging* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2016.06.020>.
19. Takeuchi S, Khiewvan B, Fox PS, Swisher SG, Rohren EM, Bassett RL Jr, et al. Impact of initial PET/CT staging in terms of clinical stage, management plan, and prognosis in 592 patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(5):906-14. [http:// dx.doi.org/10.1007/s00259-013-2672-8](http://dx.doi.org/10.1007/s00259-013-2672-8).
20. Pinilla, I.; Gómez León, N. The usefulness of PET/CT in lung cancer. *Radiologia* 2009, 51, 248–260.
21. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med*.2003;348:2535-42.

22. MacMahon H, Austin JHM, Gamsu G, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society [Editorial]. *Radiology*. 2005;237:395-400.
23. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E, Zamora J, Abaira V, Roqué I, et al. PET-CT for assessing mediastinal lymphnode involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD009519.
24. Wang J, Welch K, Wang L, Kong F-MS. Negative predictive value of positron emission tomography and computed tomography for stage T1-2N0 non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Lung Cancer* 2012;13:81-9.
25. Eberhardt WEE, De Ruyscher D, Weder W, Le Péchoux C, DeLeyn P, Hoffmann H, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2015;26:1573-88.
26. Li J, Xu W, Kong F, Sun X, Zuo X. Meta-analysis: accuracy of 18FDG PET-CT for distant metastasis staging in lung cancer patients. *Surg Oncol* 2013;22:151-5.
27. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Larsen S, Loft A, Bertelsen A, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med* 2009;361:32-9.
28. Ohri N, Duan F, Machtay M, Gorelick JJ, Snyder BS, Alavi A, et al. Pretreatment FDG-PET metrics in stage III non-small cell lung cancer: ACRIN 6668/RTOG 0235. *J Natl Cancer Inst* 2015;107.
29. Im HJ, Pak K, Cheon GJ, Kang KW, Kim SJ, Kim IJ, et al. Prognostic value of volumetric parameters of (18)F-FDG PET in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:241-51.
30. Srirajaskanthan, R.; Kayani, I.; Quigley, A.M.; Soh, J.; Caplin, M.E.; Bomanji, J. The role of 68Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on 111In-DTPA-octreotide scintigraphy. *J. Nucl. Med.* 2010, 51, 875-882.
31. Lardiniois D, Weder W, Roudas M, von Schulthess GK, Tutic M, Moch H, et al. Etiology of solitary extrapulmonary positron emission tomography and computed tomography findings in patients with lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6846 -53.
32. Gregory DL, Hicks RJ, Hogg A, Binns DS, Shum PL, Milner A, et al. Effect of PET/CT on management of patients with non small cell lung cancer: results of a prospective study with 5 year survival data. *J Nucl Med* 2012; 53:1007-15.
33. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2014; 383:1561-71.
34. Chaff JE, Dunphy M, Naidoo J, Travis WD, Hellman M, Woo K, et al. Adaptive neoadjuvant chemotherapy guided by (18)F-FDG PET in resectable non-small cell lung cancer: the NEOSCAN trial. *J Thorac Oncol* 2016; 11:537-44.
35. Van Gool MH, Aukema TS, Schaake EE, Rijna H, Codrington HE, Valdés Olmos RA, van Pel R, et al. Timing of metabolic response monitoring during erlotinib treatment in non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2014; 55: 1081-6.
36. Usmanij EA, de Geus-Oei LF, Troost EGC, Peters-Bax L, van der Heijden RHF, Kaanders JHAM, et al. 18FDG PET early response evaluation of locally advanced non-small cell lung cancer treated with concomitant chemoradiotherapy. *J Nucl Med* 2013; 54: 158-34.
37. Markovina S, Duan F, Snyder BS, Siegel BA, Machtay M, Bradley JD, Regional lymph node uptake of [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer undergoing definitive chemoradiation therapy: results of the ACRIN 6668/RTOG 0235 trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3832-30.
38. 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;52(3):235-42.

IRESSA[®] gefitinibe

O paciente em primeiro lugar.



1ª LINHA DE TRATAMENTO,
eficácia com qualidade de vida.¹⁻⁴

MELHOR PERFIL DE TOLERABILIDADE
em relação aos demais TKIs.⁵

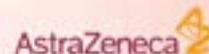
MENOR CUSTO DE TRATAMENTO
em relação aos demais TKIs.⁶

Referências bibliográficas: 1. Kim ES et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372:1839-1848. 2. Shepherd FA et al. Prospective randomised 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;18:2095-2103. 3. Kim MG et al. Efficacy of gefitinib in inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase in symptomatic patients with non-small cell lung cancer. *JAMA* 2003;290:1921-1929. 4. Douillard N et al. Molecular predictors of outcomes with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small cell lung cancer: data from the randomised phase III INTEREST trial. *J Clin Oncol* 2013;31:744-752. 5. Baratto M, Menezes EE, Wilkerson J, Figg T. Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials. *Oncologist*. 2015 Apr;20(4):400-10. 6. OMD - Anvisa. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/web/infomed/leito-de-preco-de-medicamentos>. Acesso em 22 de Junho de 2015.

Iressa[®] (gefitinibe) comprimidos revestidos. Indicações: tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, que têm mutações de ativação do receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR) e tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, que receberam previamente quimioterapia ou que não são elegíveis para quimioterapia. Contraindicações: pacientes com conhecida hipersensibilidade grave ao gefitinibe ou aos outros componentes da fórmula. Cuidados e Advertências: Aderências: no tratamento de primeira linha para CPNPC avançado ou metastático, é recomendado que a avaliação da mutação de EGFR do tecido tumoral seja feita para todos os pacientes. Ao avaliar o status da mutação de um paciente, é importante que uma metodologia robusta e bem validada seja escolhida para minimizar a possibilidade de determinações falso-positivo ou falso-negativo. Doença intersticial pulmonar (DIP) que pode iniciar-se de forma aguda, foi observada em pacientes em uso de Iressa e alguns casos foram fatais. Se o paciente apresentar piora dos sintomas respiratórios como dispnéia, tosse e febre, Iressa deve ser interrompido e a investigação deve ser iniciada. Se a doença intersticial pulmonar for confirmada, Iressa deve ser descontinuado e o paciente deve ser tratado adequadamente. Foram observadas anormalidades de testes da função hepática (incluindo aumento de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e bilirrubina), raramente apresentadas como hepatite. Iressa deve ser usado com cautela na presença de alterações da função hepática de leve a moderada. Deve ser considerada a descontinuação em casos de alterações graves. Substâncias indutoras da atividade do CYP3A4 podem aumentar o metabolismo e diminuir as concentrações plasmáticas do gefitinibe. Portanto, o uso concomitante com indutores do CYP3A4 (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, barbitúricos ou ervas de São João) pode reduzir a eficácia do gefitinibe. Os pacientes devem ser aconselhados a procurar imediatamente orientação médica caso ocorra: diarreia grave ou persistente, náusea, vômito ou anorexia. Os pacientes que apresentam sinais e sintomas sugestivos de ceratite aguda ou grave, tais como inflamação ocular, lacrimejamento, sensibilidade à luz, visão turva, dor e/ou vermelhidão ocular devem ser encaminhados imediatamente para um oftalmologista. Se o diagnóstico de ceratite ulcerativa for confirmado, o tratamento com Iressa deve ser interrompido. Se os sintomas não desaparecerem ou se reaparecerem com a reintrodução de Iressa a interrupção permanente deve ser considerada. Gravidez: categoria D. Mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar a gravidez e mães que estejam amamentando devem ser orientadas a interromper a amamentação durante o uso de Iressa (outras informações vide bula completa do produto). Interações medicamentosas: A administração concomitante com rifampicina (potente indutora do CYP3A4) em voluntários sadios reduziu a AUC média de gefitinibe em 83% em relação a voluntários que não receberam rifampicina. A administração de itraconazol (inibidor do CYP3A4) resultou em aumento de 80% na AUC média de gefitinibe em voluntários sadios. Este aumento pode ser clinicamente relevante, uma vez que efeitos adversos estão relacionados à dose e à exposição. A administração concomitante de ranitidina em doses que causam elevações prolongadas do pH gástrico (≥ 5) resultou na redução da AUC média de gefitinibe em 47% em voluntários sadios. Elevações do INR (International Normalised Ratio) e/ou eventos de sangramento foram relatados em alguns pacientes em uso de varfarina. (para outras informações vide bula completa do produto). Reações adversas: As reações adversas mais frequentemente relatadas, ocorrendo em mais de 20% dos pacientes, são diarreia e alterações na pele (incluindo coarctação, acne, pele seca e prurido). As reações adversas normalmente ocorrem nos primeiros meses do tratamento e são, geralmente, reversíveis (outras reações adversas vide bula completa do produto). Posologia: um comprimido de 250 mg uma vez ao dia, por via oral, podendo ser administrado com ou sem a ingestão de alimentos, de preferência no mesmo horário todos os dias. Ajuste de dose: pacientes com diarreia de difícil controle ou com reações adversas cutâneas devido ao medicamento, podem ser controlados com sucesso com a interrupção do tratamento por até 14 dias consecutivos, reiniciando-se então com a dose de 250 mg (para outras informações vide bula completa do produto). Superdoses: Não existe tratamento específico para o caso de superdose com Iressa. As reações adversas associadas a superdoses devem ser tratadas sintomaticamente, em particular diarreia grave deve ser tratada como clinicamente indicado. Apresentação: Comprimidos revestidos de 250 mg, em embalagem com 30 comprimidos. USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS. VIA ORAL. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTEREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. Para maiores informações, consulte a bula completa do produto. www.astrazeneca.com.br Reg. MS - 1.1618.0236 (P0E06_mii).

Contraindicações: pacientes com conhecida hipersensibilidade grave ao gefitinibe ou aos outros componentes da fórmula. **Interações medicamentosas:** A administração concomitante com rifampicina (potente indutora do CYP3A4) em voluntários sadios reduziu a AUC média de gefitinibe em 83% em relação a voluntários que não receberam rifampicina.

Material destinado aos profissionais da saúde



Apoiadores PulmãoRJ



Apoiadores SOPTERJ



Artigo

Ultrassom Endobrônquico (EBUS): Superando Desafios no Diagnóstico e Estadiamento do Câncer de Pulmão

João Pedro Steinhauser Motta¹, Leonardo Palermo Bruno²

Resumo

Os corretos diagnósticos e estadiamento do câncer de pulmão são verdadeiros desafios na prática clínica diária do pneumologista e do cirurgião de tórax. O surgimento de técnicas endoscópicas minimamente invasivas como o ultrassom endobrônquico (EBUS) e a técnica de aspiração transbrônquica por agulha fina guiada por ultrassom endobrônquico (EBUS-TBNA) vem mudando significativamente a abordagem da neoplasia pulmonar. Desde sua descrição na literatura médica há cerca de uma década, inúmeros trabalhos, incluindo ensaios clínicos controlados, revisões sistemáticas e metanálises têm demonstrado a importância do método. A propagação da técnica de EBUS-TBNA pelo mundo e sua incorporação por serviços de referência em pneumologia no Rio de Janeiro e no Brasil torna importante uma revisão atual das características técnicas do procedimento e dados relevantes da literatura sobre o tema.

Descritores: câncer de pulmão, estadiamento mediastinal, ultrassom endobrônquico, transbrônquica por agulha fina

Abstract

The correct diagnosis and staging of lung cancer are real challenges in the daily clinical practice of the pulmonologist and the chest surgeon. The emergence of minimally invasive endoscopic techniques such as endobronchial ultrasound (EBUS) and the endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration technique (EBUS-TBNA) have significantly changed the approach of pulmonary neoplasia. Since its description in the medical literature about a decade ago, countless studies, including controlled clinical trials, systematic reviews and meta-analyses have demonstrated the importance of the method. The spread of the EBUS-TBNA technique throughout the world and its incorporation by pneumology referral services in Rio de Janeiro and Brazil makes it important to have a current review of the technical characteristics of the procedure and relevant literature data on the subject.

Keywords: lung cancer, mediastinal staging, endobronchial ultrasound, endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration

Introdução

O surgimento do ultrassom endobrônquico (EBUS) e da técnica de aspiração transbrônquica por agulha fina guiada por ultrassom endobrônquico (EBUS-TBNA) vem mudando significativamente a abordagem da neoplasia pulmonar^{1,2}. Desde sua descrição na literatura médica há cerca de uma década³, inúmeros trabalhos, incluindo ensaios clínicos controlados, revisões sistemáticas e meta-análises^{4,5,6} têm demonstrado a importância do método. A propagação da técnica de EBUS-TBNA pelo mundo e sua incorporação por serviços de referência em pneumologia no Rio de Janeiro e no Brasil torna importante uma revisão atual das características técnicas do procedimento e dados relevantes da literatura sobre o tema.

Descrição da aparelhagem EBUS e técnica de EBUS-TBNA: O aparelho de EBUS é um vídeo-broncoscópio híbrido que possui um transdutor convexo de ultrassom linear acoplado à extremidade distal (Figura 1). O processamento de imagem é executado por um processador de ultrassom associado a uma processadora de vídeo-broncoscopia comum, o que permite uma visão broncoscópica direta das vias respiratórias (luz branca) associada a uma imagem de ultrassonografia em tempo real.



Figura 1. EBUS – tubo de inserção e transdutor convexo de ultrassom
- EBUS: ultrassom endobrônquico

Durante o procedimento, guiado pela imagem da luz branca, o examinador pode se situar anatomicamente dentro da árvore traqueobrônquica. Ao encostar a sonda convexa na parede é possível visualizar pela imagem ultrassonográfica estruturas adjacentes, possibilitando a identificação e caracterização de linfonodos, vasos e massas nessa região. Através do uso de color-doppler é possível diferenciar estruturas vasculares. Para a punção da estrutura desejada introduz-se no canal de trabalho do EBUS uma agulha de calibre 22 ou 21G acoplada a uma

seringa com vácuo na sua extremidade proximal (Figura 2). Após identificação da estrutura em questão aciona-se a agulha, o que permite uma punção com visualização ultrassonográfica em tempo real (Figura 3). Ao final da punção retrai-se a agulha e o material contido no interior desta é utilizado para realização de esfregaços em lâminas de citopatologia e/ou transferidos para recipiente com solução fixadora para confecção de bloco celular. O material também pode ser aproveitado para análise microbiológica e molecular se necessário. A mesma agulha pode ser utilizada para diferentes punções no mesmo paciente. O examinador deve sempre iniciar as punções linfonodais pelo linfonodo mais distante da lesão primária em questão, partindo em seguida para linfonodos mais próximos. Assim, possíveis linfonodos N3 devem ser punccionados antes de linfonodos N2, que por sua vez devem ser punccionados antes de linfonodos N1. Tal estratégia evita um sobre-estadiamento devido a uma eventual contaminação da agulha com células neoplásicas oriundas de outro linfonodo, o que poderia influenciar negativamente a conduta terapêutica do paciente em questão.

Revisão de literatura: A primeira publicação sobre o uso da técnica de EBUS-TBNA completou uma década em 2013. O trabalho dinamarquês "*Preliminary Experience with a New Method of Endoscopic Transbronchial Real Time Ultrasound Guided Biopsy for Diagnosis of Mediastinal and Hilar Lesions*" foi publicado na revista Thorax em 2003³. Krasnik e colegas descreveram o resultado de exames experimentais realizados em 11 pacientes, tendo punccionado um total de 15 linfonodos. Foram identificadas células malignas em 13 linfonodos e células benignas nos outros 2. Não houve complicações relacionadas ao procedimento.

O ano de 2006 foi marcado por importantes publicações capitaneadas pelo grupo de Heidelberg e o grupo de Yasufuku. O estudo conduzido por Herth "*Real-Time Endobronchial Ultrasound Guided Transbronchial Needle Aspiration for Sampling Mediastinal Lymph Nodes*"⁷ tinha como objetivo primário o número de biópsias linfonodais corretas. Foram punccionados 572 linfonodos de um total de 502 pacientes; com uma sensibilidade de 94%, especificidade de 100% e valor preditivo positivo de 100%. Yasufuku e colegas realizaram estudo prospectivo⁸ comparando EBUS-TBNA, a tomografia com emissão de pósitrons (PET-CT) e a tomografia computadorizada (TC) para o estadiamento mediastinal de pacientes com neoplasia pulmonar. Os resultados do estudo demonstraram maior sensibilidade (92% X 80% X 76%) e especificidade (100% X 70% X 55%) da técnica de EBUS-TBNA em comparação aos outros métodos, respectivamente. Aprofundando-se nesse sentido, Herth propôs-se estudar o uso da técnica de EBUS-TBNA em pacientes em estágio clínico I para câncer de pulmão, levando em consideração



Figura 2. Agulha de EBUS-TBNA

EBUS-TBNA: aspiração transbrônquica por agulha fina guiada por ultrassom

o resultado da TC de tórax (ausência de linfonodos maiores de que 1cm) e do PET-CT (ausência de atividade metabólica anormal mediastinal)⁹. Pacientes com alta suspeição clínica de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) foram submetidos a EBUS-TBNA e subsequentemente estadiados cirurgicamente. De 97 pacientes com CPNPC confirmados cirurgicamente foram punccionados um total de 156 linfonodos. Malignidade foi detectada em nove pacientes, sendo um adicionalmente após a cirurgia, obtendo-se uma sensibilidade de 89%, especificidade de 100% e valor preditivo negativo de 98% para esse grupo de pacientes. Como conclusão sugeriu-se que a técnica teria valor e poderia agregar informações pré-cirúrgicas relevantes mesmo em pacientes com mediastino negativo na TC e PET-CT.

A partir de 2008 passou-se a comparar a nova técnica ao padrão ouro de avaliação mediastinal, a mediastinoscopia. Armin Ernst e seu grupo publicaram o artigo "*Diagnosis of Mediastinal Adenopathy – Real-Time Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration versus Mediastinoscopy*"¹⁰, no qual demonstraram melhores resultados com a utilização do EBUS-TBNA para obtenção de amostras de linfonodos mediastinais das cadeias paratraqueais e subcarinal em comparação com a mediastinoscopia cervical. Em 66 pacientes avaliados, a comparação entre as 2 técnicas demonstrou uma sensibilidade, especificidade e valor preditivo negativo de 87%, 100% e 78% respectivamente para a técnica de EBUS-TBNA contra 68%, 100% e 59% respectivamente para a mediastinoscopia; sugerindo uma superioridade do novo método para a avaliação mediastinal.

Em 2009 foram publicadas as primeiras metanálises e revisões de literatura sobre o tema^{4,5,6}, que consolidaram a excelente especificidade e a boa sensibilidade de EBUS-TBNA para o estadiamento mediastinal da neoplasia pulmonar. Gu ainda ressalta a segurança do método, com apenas 2 complicações em 1299 pacientes⁴.

A possibilidade de utilizar um mesmo aparelho de EBUS para realizar exames complementares da árvore traqueobrônquica e do esôfago foi discutida em um edi-

torial escrito por Annema e Rabbe "*Endosonography for Staging of Lung Cancer: One Scope Fits All?*"¹¹ a partir de 2 artigos da revista Chest^{12,13}. Resumindo, concluiu-se que a combinação das técnicas de ultrassom endoscópico (EUS) e EBUS para avaliação do mediastino é superior ao uso de cada técnica separadamente devido ao alcance complementar de cada abordagem. Com o uso do EUS obtém-se melhor abordagem de linfonodos da janela aortopulmonar e mediastino baixo, enquanto com o EBUS é possível ter melhor acesso às cadeias mediastinais à direita, além de linfonodos hilares e peribrônquicos. Se

houver apenas um aparelho EBUS disponível, os estudos demonstraram que é possível utilizá-lo com sucesso tanto para a abordagem da árvore traqueobrônquica como para abordagem do esôfago.

O uso do material aspirado durante EBUS-TBNA visando a caracterização patológica e molecular da neoplasia em questão, também já foi estudado e explorado na literatura médica. Pesquisadores da cidade de Leeds, no Reino Unido, publicaram artigo na revista Lung Cancer intitulado "*Adequacy of Endobronchial Ultrasound Transbronchial Needle Aspiration Samples in the Subtyping of Non Small Cell Lung Cancer*"¹⁴. De 391 procedimentos



Figura 3. Identificação e punção de linfonodo por EBUS-TBNA

EBUS-TBNA: aspiração transbrônquica por agulha fina em tempo real

realizados o diagnóstico de malignidade foi obtido em 204 pacientes (53%), dos quais 149 com CPNPC. Destes, foi possível uma subtipagem em 118 pacientes (79%) a partir de material de bloco celular adquirido por EBUS-TBNA. A pesquisa de mutação do *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) foi realizada em 36 casos, com material adequado em 88% destes. Navani conduziu estudo multicêntrico robusto com 774 pacientes com diagnóstico ou suspeita de câncer de pulmão no Reino Unido, utilizando material obtido por EBUS-TBNA para subtipagem de CPNPC e genotipagem¹⁵. O estudo demonstrou que amostras de EBUS-TBNA são capazes de fornecer informações suficientes para subtipagem de CPNPC em 77% dos casos e genotipagem em 90%.

Destacam-se ainda na literatura 2 ensaios clínicos: o *ASTER trial*¹⁶ e o *LUNG-BOOST trial*¹⁷. O *ASTER trial*, é um ensaio clínico randomizado e multicêntrico publicado na revista JAMA em 2010. Avaliou 241 pacientes com suspeita clínica e radiológica de CPNPC candidatos a ressecção cirúrgica e com indicação de avaliação mediastinal devido a linfadenomegalia mediastinal. O objetivo do estudo foi comparar o estadiamento mediastinal cirúrgico direto (mediastinoscopia) com o estadiamento mediastinal endosonográfico (EBUS-TBNA e EUS-TBNA) seguido de mediastinoscopia no caso de metástases linfonodais não serem encontradas. O desfecho primário foi a sensibilidade para detecção de metástases mediastinais (N2 ou N3). Cento e dezoito pacientes foram submetidos ao estadiamento cirúrgico direto e 123 ao estadiamento endosonográfico, dos quais 65 foram avaliados depois por mediastinoscopia. Toracotomia com dissecação linfonodal foi conduzida nos pacientes nos quais não houve indícios de acometimento mediastinal pelo tumor. Como resultado encontrou-se uma sensibilidade de 79% para o grupo submetido ao estadiamento cirúrgico direto, 85% para o grupo submetido ao estadiamento endosonográfico e 95% levando em consideração o estadiamento endosonográfico seguido do estadiamento cirúrgico; concluindo-se que a estratégia de avaliação mediastinal endosonográfica seguida de avaliação cirúrgica seria mais sensível que a estratégia cirúrgica direta, implicando em um número menor de toracotomias “desnecessárias”.

Publicado pela revista *Lancet*, o *LUNG-BOOST trial*, ensaio clínico randomizado e multicêntrico, comparou a estratégia de abordagem primária do câncer de pulmão por EBUS-TBNA com a estratégia de abordagem convencional (dependente da equipe multidisciplinar de cada centro, podendo contar com broncoscopia, biópsia percutânea guiada por TC, PET-CT, mediastinoscopia). Cento e trinta e três foram randomizados, com 66 pacientes no grupo EBUS-TBNA e 67 pacientes no grupo da abordagem convencional. O desfecho primário do estudo foi o tempo para a decisão terapêutica final em relação à neoplasia pulmonar após conclusão do diagnóstico e

estadiamento. O tempo médio para decisão terapêutica no grupo abordado por EBUS-TBNA foi de 14 dias contra 29 dias no grupo da estratégia convencional. A sensibilidade de EBUS-TBNA foi de 92%, VPN de 90% e acurácia diagnóstica de 95%. Os números de procedimentos por paciente, PET-CT e toracotomias evitáveis foram todos significativamente menores no grupo abordado por EBUS-TBNA. Em análise post-hoc, o tempo de sobrevida média de pacientes com CPNPC do grupo abordado por EBUS-TBNA foi significativamente mais longo do que o grupo abordado por estratégia convencional.

Compreendendo o momento atual da incorporação da técnica de EBUS-TBNA ao ambiente de rotina de serviços de pneumologia e cirurgia de tórax, pesquisadores da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) publicaram em conjunto com pesquisadores da Lungenklinik Hemer, na Alemanha, o artigo *"Endobronchial ultrasound in real life: primary diagnosis and mediastinal staging of lung cancer in patients submitted to thoracic surgery"*¹⁸, analisando 287 casos consecutivos de pacientes submetidos, no ambiente não controlado da rotina hospitalar, a EBUS-TBNA e posteriormente a cirurgia torácica. O desfecho primário foi a proporção de pacientes com diagnóstico de CPNPC corretamente subtipados por EBUS-TBNA e o desfecho secundário foi o valor preditivo negativo (VPN) de EBUS-TBNA para o estadiamento mediastinal de câncer de pulmão. Os resultados revelaram um total de 79% de CPNPC corretamente subtipados por EBUS-TBNA e um VPN de 89% para o estadiamento mediastinal. Os autores ressaltam a importância do estabelecimento de estratégias de rotina antes, durante e após o EBUS como maneira de garantir um rendimento adequado do procedimento.

Por último, as diretrizes mais atuais das sociedades americanas e europeias sobre o diagnóstico e estadiamento da neoplasia pulmonar^{19,20,21,22,23} já indicam o uso de EBUS-TBNA como ferramenta de primeira linha para o acesso diagnóstico e estadiamento mediastinal do câncer de pulmão. As mesmas diretrizes; entretanto, ainda afirmam que um resultado de estadiamento mediastinal negativo obtido por EBUS-TBNA associado a alta suspeita clínico-radiológica de acometimento mediastinal pelo tumor seja confirmado por uma técnica cirúrgica.

Conclusão

A técnica de EBUS-TBNA vem mudando a abordagem diagnóstica e de estadiamento mediastinal do câncer de pulmão na última década. Inúmeros trabalhos da literatura conferem evidência científica robusta à sua utilização, o que contribuiu para a disseminação da técnica e incorporação da mesma ao ambiente da rotina de centros de referência para o manejo de câncer de pulmão ao redor do mundo.

Referências

1. Gompelmann D, Herth FJF. Role of endobronchial and endoscopic ultrasound in pulmonary medicine. *Respiration* 2014; 87: 3-8.
2. Kinsey CM, Arenberg Douglas. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for non-small cell lung cancer staging. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189 (6): 640-649.
3. Krasnik M, Vilmann P, Larsen SS et al. Preliminary experience with a new method of endoscopic transbronchial real time ultrasound guided biopsy for the diagnosis of mediastinal and hilar lesions. *Thorax* 2003; 58 (12), 183-18.
4. Gu P, Zhuo Y, Jiang LY et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009; 45:1389-1396.
5. Adams K, Shah PL, Edmonds L et al. Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2009; 64:757-762.
6. Varela-Lema L, Fernandez- Villar A, Ruano-Ravina A et al. Effectiveness and safety of endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 33:1156-1164.
7. Herth FJ et al. Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. *Thorax* 2006; 61:795-798.
8. Yasufuku et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest* 2006; 130, 710-718.
9. Herth FJ et al. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration in the Radiologically and Positron Emission Tomography Normal Mediastinum in Patients With Lung Câncer. *Chest* 2008; 133, 887-891.
10. Ernst A. et al. Diagnosis of mediastinal adenopathy – Real-time ultrasound guided transbronchial needle aspiration versus mediastinoscopy. *J Thorac Oncol* 2008; 3, 577-582.
11. Annema JT, Rabbe KF. Endosonography for Staging of Lung Cancer: One Scope Fits All?". *Chest* 2010; 138(4), 766-767.
12. Hwangbo B et al. Tranbronchial and Transesophageal Fine_Needle Aspiration Using an Ultrasound Bronchoscope in Mediastinal Staging of Potentially Operable Lung Cancer. *Chest* 2010; 138(4), 795-802.
13. Herth FJF et al. Combined Endoscopic-Endobronchial Ultrasound Needle Aspiration of Mediastinal Lymph Nodes Through a Single Bronchoscope in 150 Patients with Suspected Lung Cancer. *Chest* 2010; 138(4), 790-794.
14. Esterbrook G et al. Adequacy of Endobronchial Ultrasound Transbronchial Needle Aspiration Samples in the Subtyping of Non Small Cell Lung Cancer. *Lung Cancer* 2013; 80, 30-34.
15. Navani N, Brown J, Nankivell M, et al. Suitability of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens for subtyping and genotyping of non-small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185 (12): 1316-1322.
16. Annema JT, Meerbeeck JP, Rintoul R, et al. Mediastinoscopy vs Endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer. A Randomized trial. *JAMA* 2010; 304 (20): 2245-2252.
17. Navani N, Nankivell M, Lawrence DR et al. Lung cancer diagnosis and staging with ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with conventional approaches: an open label, pragmatic, randomized controlled trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3 (4): 282-289
18. Steinhauser Motta JP, et al. Endobronchial ultrasound in real life: primary diagnosis and mediastinal staging of lung cancer in patients submitted to thoracic surgery. *BMC Pulmonary Medicine* 2016; 16: 101.
19. De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45: 787-798
20. NICE: Lung Cancer Guidelines 2011. <http://guidance.nice.org.uk>
21. Heijden E, Casal RF, Trisolini R et al. Guideline for the acquisition and preparation of conventional and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens for the diagnosis and molecular testing of patients with known or suspected lung cancer. *Respiration* 2014; 88:500-517.
22. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer. *Chest* 2013; 143 (5): 142-165.
23. Silvestri GA, Gonzales AV, Jantz MA et al. Methods for staging non-small cell lung cancer. *Chest* 2013; 143 (5): 211-250.

Apoiadores PulmãoRJ



Apoiadores SOPTERJ



CARACTERÍSTICAS DA REVISTA

O **Pulmão RJ ISSN-1415-4315**, publicado periodicamente, é órgão oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro, destinado à publicação de revisões atualizadas e discutidas, no escopo da Pneumologia, Tisiologia e áreas correlatas. Cada número versará acerca de um tema de destaque, sendo que todos os artigos serão feitos por meio de convite aos principais especialistas da área.

Nossa meta é poder apresentar ou disponibilizar ao Pneumologista de forma objetiva e concisa, revisões acerca de um determinado tema específico, enfatizando os artigos mais importantes e as eventuais controvérsias existentes na atualidade. Essa forma facilitará a leitura dos profissionais de saúde, atualizando-os e dando acesso ao sumário dos recentes avanços na área. Todos os artigos serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos podem ser escritos em português, espanhol ou inglês. Todos os artigos serão disponibilizados eletronicamente em www.sopterj.com.br, ISSN-1415-4315 na versão em língua latina ou em inglês.

CRITÉRIOS DE AUTORIA

A inclusão de um autor em um manuscrito encaminhado para publicação só é justificada se ele contribuiu significativamente, do ponto de vista intelectual, para a sua realização. Fica implícito que o autor participou de todas as fases na elaboração do artigo. A revista considera 6 o número máximo aceitável de autores para redação do artigo. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria da Revista justificando a participação no artigo.

APRESENTAÇÃO E SUBMISSÃO DOS MANUSCRITOS

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria home page do Jornal. As instruções e o processo de submissão estão disponíveis no endereço www.sopterj.com.br. Ainda que os manuscritos sejam submetidos eletronicamente, deverão ser enviadas por fax, correio eletrônico (pdf) ou pelo correio Carta de Transferência de Copyright e Declaração de Conflitos de Interesses, assinadas por todos os autores, conforme modelo disponível no endereço www.sopterj.com.br. Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. A não observância dessas instruções implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções

pertinentes antes de submetê-lo aos revisores.

A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras. Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo, o nome da fabricante, a cidade e o país.

PREPARO DO MANUSCRITO

A página de identificação deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver.

Resumo: Deve ser estruturado afim de se abranger o objetivo da revisão (por que a revisão é relevante), os achados mais recentes na literatura e as principais implicações dos achados na pesquisa ou prática clínica. Não deve exceder 200 palavras.

Abstract: Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do resumo deve ser fornecida.

Descritores e Keywords: Deve ser fornecido de três a cinco termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho. Devem ser, obrigatoriamente, baseados nos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), publicados pela Bireme e disponíveis no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>, enquanto os keywords em inglês devem ser baseados nos MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine, disponíveis no endereço eletrônico www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html.

Texto: A introdução deve discutir os principais aspectos da revisão. O texto deve ter no máximo 2000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 10 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder a 30.

Tabelas e Figuras: Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word ou Microsoft Excel e as figuras em arquivos Tiff ou JPG. Fotografias de exames, procedimentos cirúrgicos e biópsias onde foram utilizadas colorações e técnicas especiais serão consideradas para impressão colorida, sem custo adicional aos autores. As grandezas, unidades e símbolos devem obedecer ao sistema métrico internacional e às normas nacionais correspondentes

(ABNT: <http://www.abnt.org.br>). As figuras que necessitem de permissão deverão ser comunicadas ao editor. Se for necessária permissão solicita-se que seja encaminhada cópia da ilustração original da figura, endereço de contato, email, fax e número de telefone.

Legendas. Deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

Referências. Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem em que foram citadas. A apresentação deve estar baseada no formato Vancouver Style, atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo e disponíveis em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=citmed>. Os títulos dos periódicos citados devem ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine disponibilizados no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext.noprov.html>.

Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Exemplos.

Artigos Originais

1. Xisto DG, Farias LL, Ferreira HC, Picanço MR, Amitrano D, Lapa E Silva JR, et al. Lung parenchyma remodeling in a murine model of chronic allergic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171(8):829-37.

Resumos

2. Saddy F, Oliveira G, Rzezinski AF, Ornellas DS, Garcia CSN, Nardelli L, et al. Partial Ventilatory Support improves oxygenation and reduces the expression of inflammatory mediators in a model of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177:A766.

Capítulos de Livros

3. Barbas CS, Rocco PR. Monitorização Da Mecânica Respiratória em Indivíduos respirando espontaneamente e ventilados mecanicamente. In: Rocco PR; Zin WA, editores. *Fisiologia Respiratória Aplicada.* 1 Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009, p. 193-206.

Publicações Oficiais

4. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. *WHO/Tb,* 1994;178:1-24.

Homepages/Endereços Eletrônicos

5. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Outras situações:

Na eventualidade do surgimento de situações não contempladas por estas Instruções Redatoriais, deverão ser seguidas as recomendações contidas em International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Updated October 2004. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

Apoiadores PulmãoRJ



Apoiadores SOPTE RJ



