

Publicação Oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro
PulmãoRJ - Volume 31 - Número 1 - Ano 2023



TÓPICOS EM **CÂNCER DE PULMÃO**

ARTIGOS

Epidemiologia do câncer de pulmão

Patologia do Câncer de Pulmão

PET-CT no Estadiamento do Câncer de Pulmão

O Papel das Tirosina-Cinase no Tratamento do Câncer de Pulmão

Imunoterapia no Câncer de Pulmão Não-Pequenas Células

Ablação Percutânea De Tumores Pulmonares Não-Pequenas Células

Questões Práticas e Atuais no Perioperatório das Ressecções Pulmonares

Intervenções Paliativas no Câncer de Pulmão e Considerações Bioéticas

Sumário Content

▶ Editorial _____	5
<i>Prof. Carlos Henrique Boasquevisque</i>	
▶ Artigos <small>Articles</small>	
Epidemiologia do Câncer de Pulmão _____	6
<i>Dr Marcos Paschoal</i>	
Patologia do Câncer de Pulmão _____	11
<i>Dra Nicole Castiglione</i>	
PET-CT no Estadiamento do Câncer de Pulmão _____	23
<i>Dra Silmara Segala Gouveia</i>	
O Papel das Tirosina-Cinases no Tratamento de Câncer de pulmão _____	40
<i>Dr Mauro Zukin</i>	
Imunoterapia no Câncer de Pulmão Não Pequenas Células _____	45
<i>Dra Rafaela Pozobon</i>	
Ablação Percutânea de Tumores Pulmonares Não-Pequenas Células _____	55
<i>Dr Raphael Levigard</i>	
Questões Práticas e Atuais no Perioperatório das Ressecções Pulmonares —	63
<i>Dra Viviana Ugenti</i>	
Intervenções Paliativas no Câncer de Pulmão e Considerações Bioéticas —	70
<i>Prof Rodolfo Acatauassú Nunes</i>	
▶ Instruções para autores <small>Instructions for authors</small> _____	101

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 2022/2023

Presidente:

Mônica Flores Rick

Vice-Presidente:

Carlos Leonardo Carvalho Pessôa

Vice-Pres. Capital e Baixada Fluminense:

Alexandre Ciminelli Malizi

Vice-Pres. Niterói, São Gonçalo e Lagos:

Thiago Thomaz Mafort

Vice-Pres. Região Serrana:

Paulo Cesar de Oliveira

Vice-Pres. Região Norte:

Luiz Guilherme Ferreira da Silva Costa

Vice-Pres. Região Sul:

Júlio Cezar Dias Ferenzini da Silveira

Secretária Geral:

Patrícia Canto Ribeiro

Secretária de Assuntos Científicos:

Paula Werneck Steimbak

Secretário de Divulgação:

Márcia de Faria Martin

Tesoureiro:

Gunther Kissmann

Presidente do Conselho Deliberativo:

Fernanda Carvalho de Queiroz Mello

Conselho Fiscal:

Ana Paula Gomes dos Santos

Arnaldo José Noronha Filho

Antônio Monteiro da Silva Chibante

Departamentos:**Cirurgia Torácica:** Carlos Henrique Boasquevisque**Defesa Profissional de Honorários Médicos:**

Márcia Maria Freire

Fisioterapia Respiratória: Fernando Guimarães**Pneumologia Pediátrica:** Ana Alice Amaral

Ibiapina Parente

Enfermagem: Janaína Leung**Edição da Pulmão RJ:** Carlos Henrique Boasquevisque**Endoscopia Respiratória:** Luiz Paulo Loivos**Comissões:****Asma Brônquica:** Thiago Bartholo**Câncer de Pulmão:** Clarissa Seródio da Rocha Baldotto**Distúrbios Relacionados ao Sono:** Fernando Azevedo Pacheco**Doenças Intersticial Pulmonar:** Cláudia Henrique da Costa**DPOC:** Alexandre Pinto Cardoso**Fisiopatologia Pulmonar:** Renato de Lima Azambuja**Hipertensão Arterial Pulmonar:** Elizabeth Jauhar Bessa**Imagem:** Alessandro Severo**Infecção:** Gilmar Alves Zonzim**Pneumologia Ocupacional:** Patrícia Canto Ribeiro**Residência Médica:** Nádja Polissen Graça**Tabagismo:** Alessandra Alves da Costa**Terapia Intensiva e Ventilação Mecânica:** Alessandra Thompson**Tuberculose:** Jorge Eduardo Pio**SOPTERJ**

Largo do Machado, 21 – 9º andar – sala 914

Catete, Rio de Janeiro - 22221-020

Tel./Fax: 21 97526-2709

Email: sopsterj@sopsterj.com.brSite: www.sopsterj.com.br**Diagramação e arte:**

Caíque Nunes

caiquenunes@gmail.com

EXPEDIENTE

Editor Chefe

Carlos Henrique Ribeiro Boasquevisque

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 Acatuassú Nunes - MD, PhD

Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Rogério Rufino - MD, PhD

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

Rui Haddad - MD, PhD

Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Saulo Maia Davila Melo - MD

Universidade Federal de Sergipe - SE

Sergio Menna Barreto - MD, PhD

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

Sidney Stuart Braman - MD

Brown Medical School, Rhode Island Hospital, US

Stephen Townley Holgate - MD, 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

Carlos Henrique R
Boasquevisque¹

É com grande satisfação que apresento aos pneumologistas, cirurgiões torácicos e nossos residentes, mais um número da Pulmão RJ focada nos avanços dos últimos anos no tratamento do câncer de pulmão.

Trata-se de um esforço significativo e gostaria de iniciar este editorial agradecendo aos autores dos artigos que compõem esta edição, reconhecendo as horas que foram subtraídas de seus momentos de convívio familiar e lazer, necessários neste mundo de hoje, tão corrido e sem paciência.

Apresentamos alguns temas selecionados, escritos por especialistas reconhecidos no nosso meio, com o objetivo de fornecer aos nossos associados uma leitura sobre os avanços alcançados nos últimos anos no tratamento do câncer de pulmão. Os mais novos, que ainda iniciam sua jornada na especialidade talvez não se deem conta dos progressos realizados. Os mais vividos quando olham para trás, com certeza conseguem perceber o quanto progredimos. Saímos da histologia com hematoxilina e eosina, passando pela imuno-histoquímica, para os estudos moleculares e de alterações genéticas com resultados muitas vezes inacreditáveis décadas atrás. Os progressos das técnicas de radioterapia, técnicas ablativas de nódulos pulmonares, da anestesia e controle da dor, as unidades de cuidados intensivos, o surgimento e a evolução da cirurgia minimamente invasiva; “meninos eu ví”.

Baseado nestas reflexões, planejamos este número da Pulmão RJ.

O Dr Marcos Paschoal, um discípulo do Prof Barros Franco, que foi durante muitos anos o coordenador da oncopneumologia do HUCFF-UFRJ, escreve um artigo sobre a epidemiologia do câncer de pulmão, apresentando-nos o problema.

No artigo sobre patologia do câncer de pulmão, a Dra Nicolle Cavalcante Gaglionone, patologista com foco na oncologia torácica, nos traz os conceitos mais atuais da patologia do câncer de pulmão.

Dra Silmara Regina Segala Gouveia, médica nuclear dedicada ao PET-CT, escreve sobre o papel desta técnica que não vê tudo mas vê muito, no estadiamento do câncer de pulmão.

A medicina personalizada, a farmacogenética são verdadeiras revoluções na Oncologia. Os Drs Mauro Zukin e Rafaella Pozobon, oncologistas dedicados ao tratamento do câncer de pulmão, nos brindam com importantes conceitos da terapia alvo e imunoterapia, de grande valia para os cirurgiões torácicos e pneumologistas, num ambiente de multidisciplinaridade.

O Dr Raphael Braz jovem e reconhecido radiologista intervencionista, nos brinda mais uma vez com sua “expertise” nas técnicas ablativas do câncer de pulmão.

A Dra Viviana Ugenti, anesthesiologista com grande experiência em cirurgia torácica e transplante pulmonar escreve sobre questões práticas no perioperatório dos pacientes submetidos às ressecções pulmonares.

Por fim, “but not least”, o Dr Rodolfo Acatauassú Nunes, professor titular de cirurgia torácica da UERJ e de cultura médica diferenciada, aborda um tema de grande importância que são os cuidados paliativos no câncer de pulmão e aspectos bioéticos.

Aproveitem a leitura.

Carlos Henrique R Boasquevisque

¹ Professor Associado de cirurgia Torácica - Faculdade de Medicina, UFRJ

Rua Rodolpho Paulo Rocco, 255, 10º andar, Secretaria da cirurgia torácica, Cidade Universitária da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 21941-617 - TEL: 3938-2620
Email: cboasquevisque@gmail.com

Marcos Eduardo
Machado Paschoal¹



Epidemiologia do câncer de pulmão

Epidemiology of lung cancer

>>> RESUMO

O câncer de pulmão permanece a principal causa de morte por câncer em homens e mulheres. Ainda que com uma extensa lista de fatores de risco caracterizados, de longe, a causa mais importante de câncer de pulmão persiste no tabagismo ativo ou passivo. Mesmo com uma redução do tabagismo, principalmente no homem, os dados estatísticos importantes continuam ominosos e a sobrevida relativa em 5 anos está encontra-se em 22,9%.¹ Como uma doença passível de prevenção mais esforços deveriam ser feitos para o banimento do cigarro.

>>> PALAVRAS-CHAVE

Câncer de pulmão, epidemiologia, revisão.

>>> ABSTRACT

Lung cancer remains the leading cause of cancer death in both men and women. Even though an extensive list of risk factors has been well-characterized, by far the most important cause of lung cancer still is exposure to tobacco smoke through active or passive smoking. Even with reductions in smoking, mainly in men, those relevant statistics figures remain ominous, and the 5-Y relative survival rate is 22.9%. As a preventable disease more efforts should be done regarding tobacco banishment.

>>> KEY WORDS

Lung cancer, epidemiology, review.

¹ PhD, Instituto de Doenças do Tórax / Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – Universidade Federal do Rio de Janeiro

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

Instituto de Doenças do Tórax - Núcleo de Estudos e Tratamento do Tabagismo - Prédio do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255 sl 3F92 - Cidade Universitária - Ilha do Fundão - RJ - CEP: 21941-913

>>> INTRODUÇÃO

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

O câncer de pulmão é a malignidade que mais mata no mundo ocidental e uma das três mais incidentes somente superado por próstata e mama na mulher. Para o ano de 2022 foram estimados, nos EEUU, 1.918.030 casos novos de câncer. Destes o câncer de pulmão contribui com 236.740 (12,3%) casos novos com parcelas de 117.910 e 118.830 para homens e mulheres respectivamente ($\cong 1H:1M$). Para o mesmo período foram também estimados 609.360 óbitos por câncer onde o de pulmão responde por 130.180 (21,4%) do total, com 68.820 e 61.360 óbitos para homens e mulheres (1,1H:1M). Desde o final da década de 80 o câncer de pulmão superou o câncer de mama como principal causa de óbito por câncer na mulher. A relação incidência/óbito é de 3:1.²

Comparativamente, há vinte anos, dos 171.500 novos casos de câncer de pulmão previstos à época foram estimados 160.100 óbitos. Na incidência a relação homem/mulher estava em 1,2H:1M e nos óbitos 1,3H:1M. A relação incidência/óbito era 1,1:1.³

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

O câncer de pulmão é uma doença do adulto ocorrendo majoritariamente dos 40 aos 80 anos. Com o melhor controle de outras doenças potencialmente letais (Ex: doença cardiovascular e doença cérebro vascular) o pico de incidência entre 55 - 65 anos vem migrando para os 70 anos. Casos abaixo dos 40 anos ocorrem e são mais frequentes nos pacientes do sexo feminino, tipo histopatológico adenocarcinoma, que nunca fumaram e podem apresentar um comportamento mais agressivo de doença. Postula-se que nesta

população jovem haja uma maior predisposição para a doença podendo ser devido a predisposição genética e/ou má atuação dos mecanismos de reparo de DNA.⁴ Quando o paciente é tabagista infere-se que a idade precoce de início do tabagismo seja o diferencial.

O percentual global de cura se encontra em torno de 15%, ainda que em populações de risco submetidas a rastreamento tomográfico específico haja números animadores para àquela população.^{5,6}

No Brasil o câncer de pulmão, segundo as estimativas de 2020, é o terceiro mais comum em homens (17.760 casos novos) e o quarto em mulheres (12.440 casos novos) - sem contar o câncer de pele não melanoma. A doença foi responsável por 28.620 óbitos.⁷

33,9% das neoplasias malignas em geral têm como fator de risco o cigarro.⁸ A fumaça do cigarro e, conseqüentemente, o tabagismo constituem o fator etiológico mais importante na gênese do câncer de pulmão. O câncer de pulmão é 10 vezes mais frequente nos fumantes que nos não fumantes e 15 a 30 vezes mais comum nos fumantes de maior carga tabágica (40 maços/ano), demonstrando a relação dose/efeito. 90% dos casos de câncer de pulmão no homem e 79% na mulher podem ser atribuídos ao tabagismo. Já o risco para os fumantes passivos (fumaça ambiental do cigarro) é 30% maior quando comparado a quem nunca fumou e não está exposto.

A primeira inferência ligando a inalação da fumaça do cigarro e o câncer de pulmão foi feita por Adler em 1912 e sua causalidade é conhecida desde a década de 50 do século anterior o que caracteriza a doença como prevenível e uma das principais causas de morte evitáveis.^{9,10}

Embora a maioria dos estudos iniciais tenha se concentrado no homem, a mulher tabagista apresenta um risco semelhante ou eventualmente superior relacionado a exposição de elementos carcinógenos inalados na fumaça do cigarro, principalmente de forma ativa. O papel do cigarro como fator causal é reforçado pela redução do risco de câncer no ex-fumante, principalmente nos mais jovens e com menor tempo de tabagismo. Cabe ressaltar que embora o número de novas muta-

ções possa zerar com a abstinência prolongada o risco de desenvolver câncer de pulmão diminui, mas não se iguala ao de quem nunca fumou.^{11,12}

Estudos com marcadores moleculares como genes supressores de tumor e oncogenes mostram que as alterações histopatológicas pré-clínicas podem reverter com a cessação prolongada do tabagismo enquanto as alterações moleculares são perenes. Estas alterações como, hiperproliferação celular, deleção 3p, deleção 9p, perda de heterozigossidade, mutação dos genes *EGFR*, *KRAS*, e *TP53*, ativação da telomerase e inibição do *Rb* podem ocorrer desde as alterações de hiperplasia e displasia celular representando um risco mantido, atravessando as fases pré-maligna, pré-clínica e clínica.

Mesmo sendo altamente relacionado ao tabagismo, nem todos os fumantes desenvolverão câncer. Um em cada 11 fumantes poderá desenvolver a doença, direcionando para uma predisposição genética individual e/ou interações com o meio ambiente.

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

A parte sua ação carcinogênica o tabagismo também influi na resposta terapêutica à quimioterapia no câncer de pulmão. Estudo realizado em nossa instituição demonstrou pior resposta nos pacientes com uma carga tabágica ≥ 40 maços-ano quando submetidos a tratamento quimioterápico baseado em platina. Neste estudo 67% dos pacientes portadores de carcinoma de pulmão, tanto pequenas células quanto não pequenas células, não responderam ao tratamento sendo o tabagismo um fator preditivo negativo independente.¹³

O risco de câncer de pulmão também está aumentado nos fumantes de charuto, cachimbo, tabagistas passivos e possivelmente maconha.^{14,15}

A exposição ambiental a fumaça do cigarro representa um risco para o desenvolvimento do câncer de pulmão. Tal exposição, ainda que de intensidade menor ao comparar com o tabagismo ativo, pode anteceder o início do tabagismo e eventualmente superá-lo em tempo. Neste sentido

cabe salientar que a mortalidade por câncer de pulmão em não tabagistas representa a sétima posição em óbitos por malignidade e a fumaça ambiental do cigarro tem sua contribuição.¹⁶

A utilização de dispositivos eletrônicos para fumar (DEF), seja tabaco aquecido ou cigarro eletrônico, ainda carece de comprovação de risco ao desenvolvimento do câncer de pulmão.

Também estão relacionados com o câncer de pulmão a exposição ocupacional ao asbesto, a exposição ocupacional a minerais radioativos, como o urânio, a exposição ambiental a radiação, como o radônio, e a exposição médica a radiação, como nos exames de imagem.¹⁷

O desenvolvimento de câncer de pulmão também está relacionado com a exposição ocupacional ao formaldeído, arsênio, níquel, cromo, éter clorometil, gás mostarda, poeira de carvão, óleos minerais e hidrocarbonetos. Fatores nutricionais isolados, como deficiência de vitamina A e β caroteno, predisposição genética e fatores imunológicos estão sob suspeição etiológica e são matéria de investigação.

Especificamente na exposição ocupacional ao asbesto, diferente do que se afirmava no passado, hoje temos uma relação de causalidade entre tabagismo e câncer de pulmão. Tal relação é dose-dependente e modulada pelo tipo de fibra de asbesto. Para um mesmo grau de exposição o risco para o câncer de pulmão parece maior para o anfíbio em comparação a crisotila. Resumindo, o risco está aumentado em todas as formas de asbesto não havendo asbesto seguro.¹⁸

No câncer de pulmão a exposição ao asbesto funciona como um cocarcinógeno quando atrelado ao tabagismo. A associação exposição ao asbesto e tabagismo tem efeito sinérgico multiplicador no câncer de pulmão. A incidência do câncer de pulmão entre os expostos cai quando estes param de fumar. Uma vez mais o tabagismo representa uma variável confundidora.¹⁹

A história familiar do câncer de pulmão é outro ponto de estudo ainda em aberto. O risco geral de câncer de pulmão em filhos ou irmãos de portadores da doença, quando controladas variáveis como tabagismo ou exposições ocupacionais, é baixo e com apresentação da doença ocorrendo mais em pacientes jovens.²⁰

Quanto a raça e etnia, estudos nos EEUU mostram uma maior incidência de câncer de pulmão no negro. Tal fato se deve às condições sociais, econômicas, ambientais prevalentes neste extrato da população americana além da maior carga tabágica também presente.²

Pacientes com história doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), tuberculose pulmonar e fibrose pulmonar parecem ter um risco aumentado para o câncer de pulmão. Nestes casos também temos o tabagismo como variável confundidora. A inflamação incontrolada é a conexão direta entre estas condições e o câncer. O tecido inflamatório, e a concomitante produção de fatores inflamatórios, promovem o crescimento desordenado de células malignas através de alterações na sinalização de quimiocinas e citocinas.²¹

Devido a sua elevada incidência e prevalência de tuberculose no Brasil, mais especificamente no Rio de Janeiro, o tema tuberculose versus câncer de pulmão sempre é provocante. Os chamados tumores cicatriciais permanecem uma controvérsia. Tanto os processos malignos são capazes de induzir uma resposta desmoplásica levando a fibrose quanto os processos fibróticos são indutores de hiperproliferação celular. Em ambos encontramos a secreção do fator de crescimento transformador

β (TGF β) ligado a processos de fibrose assim como fator parácrino de crescimento tumoral.^{22,23}

Especificamente quanto ao DPOC, além ou concomitante ao componente inflamatório, postula-se que quanto maior a restrição crônica ao fluxo aéreo maior risco para o desenvolvimento de câncer de pulmão.²⁴

Em mais de 90% dos casos o câncer de pulmão se restringe a um grupo de quatro tipos histológicos de linhagem epitelial: adenocarcinoma, carcinoma escamoso, carcinoma de pequenas células e carcinoma de grandes células. Deste os anos 60 observa-se um crescente aumento na incidência do adenocarcinoma, sendo este o principal tipo histológico de carcinoma de pulmão. A tabela 1 mostra evolutivamente os percentuais dos tipos histológicos do carcinoma de pulmão em três estudos, sendo dois internacionais e um local, e um levantamento realizado no Instituto de Doenças do Tórax / Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Ainda que nos dados do autor haja uma discreta superioridade na prevalência do carcinoma escamoso sobre o adenocarcinoma, numa estratificação por décadas foi verificada a ultrapassagem do adenocarcinoma (43%) sobre o carcinoma escamoso (24%) no intervalo 2000-2019.

Tabela 1. Incidência dos principais tipos de carcinoma de pulmão.

Tipo	Auerbach 1961* N = 60.514	Horner 2009• N = 197.766	Paschoal 1988-2008° N = 1.808	Paschoal 1988-2019‡ N = 2.215
Adenocarcinoma	32%	37%	27%	43%
Escamoso	29%	20%	42%	24%
Grandes células	18%	4%	15%	4%
Pequenas células	9%	14%	8%	12%
Outros	12%	25%	8%	13%

Tabela elaborada a partir dos dados contidos em: *25 •26 °27

‡ Dados originais do autor.

»» REFERÊNCIAS

1. NCI, N. /. Cancer stat acts: Lung and bronchus cancer. Reports on cancer <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>.
2. Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E. & Jemal, A. Cancer statistics, 2022. *Ca Cancer J Clin* 72, 7–33 (2022).
3. Landis, S. H., Murray, T., Bolden, S. & Wingo, P. A. Cancer statistics, 1998. *Ca Cancer J Clin* 48, 6–29 (1998).

4. Fidler-Benaoudia, M. M., Torre, L. A., Bray, F., Ferlay, J. & Jemal, A. Lung cancer incidence in young women vs. young men: A systematic analysis in 40 countries. *Int. J. Cancer* 147, 811–819 (2020).
5. Team, N. L. S. T. R. et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *New Engl J Medicine* 365, 395–409 (2011).
6. Koning, H. J. de et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *New Engl J Med* 382, 503–513 (2020).
7. INCa. Câncer de pulmão. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pulmao> (2020).
8. Tran, K. B. et al. The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010–19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 400, 563–591 (2022).
9. Adler. Primary malignant growth of the lungs and bronchi: a pathological and clinical study. (1912).
10. Doll, R. & Hill, A. B. Smoking and Carcinoma of the Lung. *Brit Med J* 2, 739 (1950).
11. Wang, X. et al. Association between Smoking History and Tumor Mutation Burden in Advanced Non–Small Cell Lung Cancer. *Cancer Res* 81, 2566–2573 (2021).
12. Peto, R. et al. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *Bmj* 321, 323 (2000).
13. Duarte, R. L. M., Luiz, R. R. & Paschoal, M. E. M. The cigarette burden (measured by the number of pack-years smoked) negatively impacts the response rate to platinum-based chemotherapy in lung cancer patients. *Lung Cancer* 61, 244–254 (2008).
14. Mehra, R., Moore, B. A., Crothers, K., Tetrault, J. & Fiellin, D. A. The Association Between Marijuana Smoking and Lung Cancer: A Systematic Review. *Arch Intern Med* 166, 1359–1367 (2006).
15. Weiss, P. A. Does Smoking Marijuana Contribute to the Risk of Developing Lung Cancer? *Clin J Oncol Nurs* 12, 517–519 (2008).
16. Reuben, S. H. Reducing Environmental Cancer Risk: What We Can Do Now. https://deainfo.nci.nih.gov/advisory/pcp/annualreports/pcp08-09rpt/pcp_report_08-09_508.pdf (2010).
17. Timins, J. K. COMMUNICATION OF BENEFITS AND RISKS OF MEDICAL RADIATION: A HISTORICAL PERSPECTIVE. *Health Phys* 101, 562–565 (2011).
18. Straif, K. et al. A review of human carcinogens—Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol* 10, 453–454 (2009).
19. Nymark, P., Wikman, H., Hienonen-Kempas, T. & Anttila, S. Molecular and genetic changes in asbestos-related lung cancer. *Cancer Lett* 265, 1–15 (2008).
20. Hemminki, K. & Li, X. FAMILIAL RISK FOR LUNG CANCER BY HISTOLOGY AND AGE OF ONSET: EVIDENCE FOR RECESSIVE INHERITANCE. *Exp Lung Res* 31, 205–215 (2005).
21. Khusnurrokhman, G. & Wati, F. F. Tumor-promoting inflammation in lung cancer: A literature review. *Ann Medicine Surg* 79, 104022 (2022).
22. Wever, O. D. & Mareel, M. Role of tissue stroma in cancer cell invasion. *J Pathology* 200, 429–447 (2003).
23. Keikha, M. & Esfahani, B. N. The Relationship between Tuberculosis and Lung Cancer. *Adv Biomed Res* 7, 58 (2018).
24. Hopkins, R. J. et al. Reduced Expiratory Flow Rate among Heavy Smokers Increases Lung Cancer Risk. Results from the National Lung Screening Trial—American College of Radiology Imaging Network Cohort. *Ann Am Thorac Soc* 14, 392–402 (2017).
25. Auerbach, O., Stout, A. P., Hammond, E. C. & Garfinkel, L. Changes in Bronchial Epithelium in Relation to Cigarette Smoking and in Relation to Lung Cancer. *New Engl J Medicine* 265, 253–267 (1961).
26. Horner, M. J. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2006. 2009 https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2006/.
27. Paschoal, M. E. M. Epidemiologia do câncer de pulmão. *Pulmão RJ Supl* 4, S3–S5 (2009).

Nicole Castiglione¹

Patologia do Câncer de Pulmão

Lung Cancer Pathology

>>> RESUMO

Em 2020, no Brasil, o câncer de pulmão foi a maior causa de morte e ocupou o terceiro lugar em número de casos novos diagnosticados no mesmo período entre todas as neoplasias malignas. No câncer de pulmão, os avanços da biologia molecular, terapia alvo e imunoterapia tem estimulado a realização de biópsias menos invasivas e com pequenas amostras obtidas, tornando um grande desafio o seu manejo diagnóstico histopatológico. Isso porque é necessário, cada vez mais, a realização de testes moleculares para a pesquisa de alvos terapêuticos em uma amostra contendo poucas células tumorais viáveis. O objetivo desse artigo, é expor pontos relevantes e atualizados da abordagem das amostras para o diagnóstico anatomopatológico e molecular do carcinoma não pequenas células de pulmão (CNPCP), incluindo as pequenas amostras e os tumores ressecados pós-terapia neoadjuvante.

>>> PALAVRAS-CHAVE

Patologia molecular, câncer de pulmão.

>>> ABSTRACT

In 2020, in Brazil, lung cancer was the leading cause of death and ranked third in the number of new cases diagnosed in the same period among all malignant neoplasms. In lung cancer, advances in molecular biology, targeted therapy and immunotherapy have encouraged the performance of less invasive biopsies and with small samples obtained, making its histopathological diagnostic management a major challenge. This is because it is increasingly necessary to carry out molecular tests to search for therapeutic targets in a sample containing few viable tumor cells. The objective of this article is to expose relevant and updated aspects of the sample approach for the anatomopathological and molecular diagnosis of non-small cell lung carcinoma (NSCLC), including small samples and resected tumors after neoadjuvant therapy.

>>> KEY WORDS

Molecular pathology, lung cancer.

¹ Médica Patologista, Rede D'Or São Luiz
Rua Ministro Raul Fernandes 43/908, Botafogo, CEP: 22260040

»» INTRODUÇÃO

Em 2020, no Brasil, o câncer de pulmão foi a maior causa de morte e ocupou o terceiro lugar em número de casos novos diagnosticados no mesmo período entre todas as neoplasias malignas. Na última década, o diagnóstico do câncer de pulmão mudou drasticamente, sendo imprescindível, além da classificação histopatológica, o perfil molecular e a identificação de possíveis marcadores preditivos e prognóstico.

As pequenas amostras, decorrentes de biópsias menos invasivas, estão cada vez mais frequentes nos laboratórios, tornando um grande desafio o seu manejo diagnóstico histopatológico. Isso porque é necessário, cada vez mais, a realização de testes moleculares para a pesquisa de alvos terapêuticos em uma amostra contendo poucas células tumorais viáveis.

Desde 1967, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publica recomendações no manejo diagnóstico anatomopatológico dos tumores de pulmão. Da última atualização (2021 – 5ª edição) destacam-se os principais pontos: (1) novo modelo de graduação histológica dos adenocarcinomas, (2) a avaliação da disseminação pelos espaços aéreos (STAS) em outros subtipos histológico além do

adenocarcinoma, (3) maior destaque nos testes moleculares, (4) e um capítulo dedicado ao manejo das pequenas amostras (biópsias e citologia). O objetivo desse artigo, é expor pontos relevantes e atualizados da abordagem das amostras para o diagnóstico anatomopatológico e molecular do carcinoma não pequenas células de pulmão (CNPCP), incluindo as pequenas amostras e os tumores ressecados pós-terapia neoadjuvante.

GRADUAÇÃO HISTOLÓGICA DOS ADENOCARCINOMAS ◀◀

O adenocarcinoma invasivo não mucinoso de pulmão usualmente exibe uma mistura de padrões arquiteturais. A graduação histológica está relacionada ao prognóstico do paciente. Nas amostras de ressecção, os adenocarcinomas são graduados histologicamente de acordo com o padrão predominante ou na presença de mais de 20% de um padrão de alto grau (Tabela 1). Cada padrão deve ser relatado no laudo histopatológico e quantificado em incrementos de 5 a 10% até totalizar 100%. Em pequenas amostras, deve-se relatar apenas o(s) subtipo(s) presente(s), uma vez que o tumor não está totalmente representado.

Tabela 1. Graduação histopatológica da OMS 2021 para adenocarcinoma não mucinoso pulmonar

Grau histopatológico	Característica histopatológica	Prognóstico
Bem diferenciado (G1)	predominantemente lepidico com nenhum ou menos de 20% de padrões de alto grau	Bom
Moderadamente diferenciado(G2)	predominantemente acinar ou papilar, com nenhum ou menos de 20% de padrões de alto grau	Intermediário
Pouco diferenciado (G3)	20% ou mais de padrões de alto grau: sólido, micropapilar, cribriforme e/ou glandular complexo	Ruim

»» STAS (SPREAD THROUGH AIR SPACES – DISSEMINAÇÃO ATRAVÉS DOS ESPAÇOS AÉREOS)

STAS foi reconhecido pela primeira vez pela OMS em 2015, quando foi relacionado apenas aos adenocarcinomas não mucinosos. Estudos mais recentes mostraram a sua presença em outros tipos histológicos, como carcinoma de células

escamosas, adenocarcinoma mucinoso, tumores neuroendócrinos, entre outros. O STAS é definido como a presença de tumor nas formas de grupamentos micropapilares, ninhos sólidos ou células únicas soltas nos espaços aéreos presentes além da borda do tumor e é considerada uma forma de invasão tumoral.

A presença de STAS se correlaciona com pior prognóstico no CNPCP e está associada com maior

incidência de recorrência tumoral em amostras de ressecção cirúrgica limitada, pior sobrevida global e pior sobrevida livre de doença. *STAS* é mais frequente em homens, pacientes idosos (acima de 65 anos), tabagistas, níveis séricos de CEA elevados, subtipos histológicos de alto grau, invasão neoplásica da pleura visceral, invasão linfovascular, presença de metástases linfonodal e à distância e estadiopatológico mais alto.

Algumas condições podem gerar artefatos e, conseqüentemente, um diagnóstico falso positivo de *STAS*. Forças mecânicas, como a própria respiração do paciente, manipulação cirúrgica da peça (como a palpação e tração feita pelo cirurgião) e deslocamento de células tumorais para os espaços aéreos por faca ou bisturi no plano de corte do tumor (na clivagem durante a macroscopia ou pelo cirurgião). Esse último, é denominado como *STAKS* (*Spreading Through A Knife Surface*). Sendo assim, é importante frisar que quanto mais as peças cirúrgicas são manipuladas antes da análise do patologista, como palpações e cortes inadequados, maior a chance de um diagnóstico falso positivo de *STAS*.

»» PATOLOGIA MOLECULAR

O estudo molecular em um CNPCP é de extrema importância uma vez que orienta a escolha da terapia alvo potencialmente eficaz e/ou evita terapias com baixa probabilidade ou sem benefícios clínicos. A lista de biomarcadores clinicamente relevantes no CNPCP está em constante atualização e expansão. A versão mais recente da NCCN (*National Comprehensive Cancer Network® - v5.2022*) lista oito genes que devem ser avaliados no CNPC não escamoso (EGFR, ALK, ROS1, MET, RET, NTRK1/2/3, KRAS, BRAF, HER2), além dos TMB, MSI/MMR e PD-L1. Algumas características clínico-patológicas, como tabagismo, etnia e histologia, estão associadas à presença de mutação de determinados genes, porém não devem ser utilizadas na seleção de pacientes para os testes. Não há nenhuma modalidade de teste que pesquise todos os biomarcadores de uma só vez.

É importante o conhecimento das metodologias dos testes utilizados, suas principais limitações e quais alterações pesquisadas (e não pesquisadas) em cada um deles. A maioria das metodologias

disponíveis nos laboratórios é baseada em amostras de tecidos em blocos de parafina (TBP), porém amostras citológicas (emblocadas – *cellblock* - ou não) também podem ser utilizadas. Apesar de vários testes baseados em amostras de *cellblock* não terem sido aprovados pelo FDA, eles são recomendados quando é o único ou o melhor material disponível.

A análise genética pode ser feita de duas formas: através do painel amplo (todos os biomarcadores em um único painel ou em um número limitado de ensaios) ou painel faseado, já que a maioria das mutações é mutuamente exclusiva, ocorrendo simultaneamente em apenas 1% a 3% dos casos. A escolha entre essas deve se levar em conta, além da urgência clínica, a disponibilidade dos métodos no laboratório, a história clínica e o custo. Importante frisar que a avaliação pelo sequenciamento genético (geralmente NGS) é o método preferível, já que preserva mais a amostra e com menor tempo de liberação do resultado. Caso o painel faseado for escolhido, os testes devem ser iniciados pelos genes preditivos de terapia alvo, seguindo a seguinte ordem: EGFR seguido do ALK, ROS1 e NTRK, seguidos dos demais genes se houver um contexto clínico apropriado. Na avaliação faseada, podem ser utilizados diferentes métodos, como o PCR (reação em cadeia da polimerase), FISH (*fluorescent in situ hybridization*), IHQ (imunohistoquímica) e NGS. A análise da expressão da proteína PD-L1 é feita somente pela IHQ.

Tipos de testes moleculares

Várias técnicas podem ser utilizadas na detecção de alterações genéticas. No contexto dos testes moleculares no CNPCP, as mais utilizadas são: IHQ, FISH, PCR e sequenciamento genético pelo método de NGS. Em todos os métodos, é necessário garantir a qualidade e a quantidade da amostra analisada. No caso da avaliação da quantidade necessária de células tumorais, principalmente para os métodos de NGS e PCR, o patologista deve selecionar a área tumoral mais adequada na lâmina para extração do material parafinado (mínimo de 20 a 30% de células tumorais em relação a células não tumorais para minimizar resultados falso-negativos e área do tumor com a menor quantidade de necrose, sangue, mucosa ou inflamação).

Tabela 2. Atuais biomarcadores preditivos para CNPCP e métodos de análise molecular correspondentes.

Biomarcador	Tipo	Tipos de testes moleculares
EGFR ex 18, 19, 21	Mutação	DNA-SEQ (PCR/NGS)
KRAS p.G12C	Mutação	DNA-SEQ (PCR/NGS)
ALK	Fusão	IHC & FISH, DNA-SEQ, RNA-SEQ (PCR/NGS)
MET exon 14 skipping	Mutação/rearranjo	DNA-SEQ (PCR/NGS)/RNA-SEQ/FISH
EGFR ex 20	Mutação	DNA-SEQ (PCR/NGS)
BRAF p.V600E	Mutação	DNA-SEQ (PCR/NGS)
ERBB2/HER2	Mutação	DNA-SEQ (PCR/NGS)
RET	Fusão	FISH, DNA-SEQ, RNA-SEQ (PCR/NGS)
ROS1	Fusão	IHC & FISH, DNA-SEQ, RNA-SEQ (PCR/NGS) FISH
NTRK1, 2, 3	Fusão	IHC & FISH, DNA-SEQ, RNA-SEQ (PCR/NGS) IHC
PD-L1	Expressão	IHC

ALK anaplastic lymphoma kinase, BRAF B-Raf proto-oncogene, EGFR epidermal growth factor receptor, ERBB2 Erb-B2 receptor tyrosine kinase 2, FISH fluorescent in situ hybridisation, HER2 human epidermal growth factor receptor 2, IHQ imuno-histoquímica, KRAS Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, MET hepatocyte growth factor receptor, NGS next-generation sequencing, NRG1 neuregulin-1, NSCLC non-small cell lung cancer, NTRK neurotrophic tyrosine receptor kinase, PCR polymerase chain reaction, PD-L1 programmed cell death ligand 1, RET rearranged during transfection, ROS1 ROS proto-oncogene 1, SEQ sequencing.

O NGS pode ser feito a partir da análise de DNA e/ou RNA. O NGS baseado em DNA é mais amplamente utilizado para detectar mutações sensíveis (mutações pontuais, deleções e inserções), variações no número de cópias e rearranjos estruturais, porém pode apresentar resultados falso negativos na pesquisa de fusão. Isso porque esse exige limitação na leitura das regiões intrônicas dos genes, diminuindo, assim, a sensibilidade na detecção de fusões, já que as quebras geralmente ocorrem dentro dessas regiões. O sequenciamento baseado em RNA permite a transcrição e a identificação de genes parceiros de fusão, porque não exige limitações na leitura das regiões intrônicas. Sendo assim, é recomendado o uso de NGS baseado simultaneamente em DNA e RNA para aumentar a sensibilidade na detecção e identificação de fusões de genes, diminuindo o desgaste da amostra e o tempo de obtenção do resultado. Caso o primeiro painel seja baseado em DNA e não for encontrada mutação alvo de terapia, recomenda-se que o teste seja repetido baseado em RNA.

Principais alterações genéticas e tipos de testes moleculares utilizados

O EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico) é um receptor tirosina quinase normalmente encontrado na superfície das células epiteliais. São descritos inúmeros tipos de mutações do gene EGFR, sendo os mais frequentes a deleção do exon 19 e mutação pontual p.L858R no exon 21 e estão associadas à capacidade de resposta a terapia oral com inibidor de tirosina quinase (TKI) de EGFR. A mutação em p.T790M é mais comumente observada após a resposta à terapia anti-TKI de EGFR, sendo considerada um mecanismo de resistência. A mutação de EGFR é avaliada através do sequenciamento genético e está presente em torno de 20% dos adenocarcinomas do pulmão, sendo que 85% ocorrem no exon 19. Apesar de existir um anticorpo para este alvo, a IHQ não deve ser utilizada. Nas mutações do EGFR no exon 20, é importante o conhecimento da sequência específica, já que algumas podem ser sensíveis a inibidores de primeira e terceira geração. Logo, caso não haja a especificação da sequência no laudo do teste molecular, é

necessário testes adicionais para esclarecer melhor a sequência alterada. Abordagens direcionadas baseadas em PCR-RT para detecção de variantes de EGFR podem subdetectar eventos de inserção de EGFRex20. Portanto, o NGS baseado em DNA e RNA é o método preferível.

O ALK (linfoma quinase anaplásico) é um receptor de tirosina quinase. O rearranjo de ALK pode gerar uma desregulação e sinalização inadequada através do domínio ALK quinase e está presente em torno de 4 a 5% dos adenocarcinomas. O EML4 (proteína tipo 4 associada a microtúbulos do equinodermo) é o gene mais comum dentre os parceiros já identificados na fusão com ALK. A presença de um rearranjo ALK está associada à capacidade de resposta a TKIs ALK. Pode ser detectado pelas técnicas de NGS, PCR, FISH e IHQ. Essa última, mais barata e disponível nos laboratórios brasileiros, apresenta ótima correlação com o método molecular, podendo ser utilizada como um teste independente, quando utilizado o clone D5F3. Testes de PCR-RT são usados com ressalva, uma vez que são direcionados para parceiros conhecidos, podendo exibir resultados falsos negativos nos casos de fusão com novos parceiros.

ROS1 (ROS proto-oncogene 1) é um receptor de tirosina quinase. O rearranjo de ROS1 pode resultar em desregulação e sinalização inadequada através do domínio quinase ROS1 e está presente em 1 a 2% dos adenocarcinomas. Vários parceiros de fusão com ROS1 foram identificados, sendo os mais comuns: CD74, SLC34A2, CCDC6 e GOPC. A presença de rearranjo em ROS1 está associado à capacidade de resposta a TKIs ROS1. Pode ser pesquisado através das técnicas de NGS, PCR, FISH e IHQ. A IHQ com o clone D4D6 tem uma ótima correlação com os métodos moleculares, porém deve ser utilizada como método de triagem, uma vez que exibe baixa especificidade, ou seja, caso haja imunopositividade para o anticorpo ROS1, é necessária a confirmação do resultado por outro método. O FISH, o PCR-RT e o NGS baseado em DNA podem subdetectar fusões ROS1, principalmente na detecção de fusões com novos parceiros.

BRAF (proto-oncogene B-Raf) é uma serina/treonina quinase que faz parte da via canônica de sinalização MAP/ERK. Mutações ativadoras em BRAF

resultam em sinalização desregulada através da via MAP/ERK e estão presentes em 1.5% a 2.8% dos adenocarcinomas. Várias mutações no BRAF são observadas no CNPCP, porém os valores preditivos ainda não foram bem compreendidos, exceto a mutação específica pV600E, que está associada à resposta à terapia combinada com inibidores orais de BRAF e MEK. O PCR-RT e o NGS são os mais utilizados. A IHQ com anticorpo monoclonal específico anti-BRAF p.V600E não costuma ser utilizada, pois necessita de extensa validação.

KRAS (proto-oncogene KRAS) é uma proteína G com atividade GTPase intrínseca. Mutações ativadoras resultam em sinalização desregulada através da via MAP/ERK. Mutações no KRAS estão presentes em 20 a 40% dos adenocarcinomas e estão associadas a um prognóstico de sobrevida ruim. Várias mutações de KRAS foram identificadas no CNPCP, sendo a mais frequente a p.G12C, a qual está associada à boa resposta ao inibidor oral de KRAS G12C. As mutações no KRAS foram associadas à capacidade de resposta reduzida à terapia com EGFR TKI. O PCR-RT e NGS são os mais utilizados para a detecção de mutação em KRAS.

MET (transição mesenquimal-epitelial) é um receptor de tirosina quinase codificado pelo exon 14 (METex14). A mutação associada a esse gene é do tipo *skipping*, que resulta na perda do exon 14, levando a desregulação e sinalização inadequada nessa via. A presença da mutação *skipping* METex14 está associada à resposta aos TKIs MET orais. Várias alterações moleculares podem levar ao *skipping* do METex14. O teste baseado em NGS baseado em DNA e RNA é o principal método de detecção.

RET (reorganizado durante a transfecção) é um receptor de tirosina quinase. O rearranjo de RET resulta em desregulação e sinalização inadequada através do domínio RET quinase. Dentre os vários parceiros de fusão já identificados, os mais comuns são KIF5B, NCOA4 e CCDC6. O rearranjo de RET está associado à resposta aos TKIs RET orais, independentemente do parceiro de fusão. FISH, PCR-RT e o NGS baseado em DNA podem subdetectar fusões de RET, principalmente na detecção de novos parceiros. O NGS baseado em DNA e RNA tem alta especificidade e é o método de escolha.

NTRK1/2/3 (receptor de tirosina quinase neu-

rotófico) são receptores de tirosina quinase que raramente são rearranjados em CNPCP (menos de 1%). A presença de fusões de genes NTRK1/2/3 resulta em desregulação e sinalização inadequada e está associada à resposta a inibidores orais de TRK. Inúmeros parceiros de fusão foram identificados. Mutações pontuais em NTRK1/2/3, diferentemente das fusões, geralmente não são ativadoras e não foram estudadas em associação com a terapia direcionada. FISH, IHC, PCR e NGS podem ser usados para detectar fusões de genes NTRK1/2/3. Porém, o FISH pode exigir pelo menos 3 conjuntos de sondas para análise completa, tornando o custo do teste bem elevado, além de um maior desgaste da amostra. A IHQ é utilizada como método de triagem, necessitando de confirmação por outro método nos casos imunopositivos. O NGS tem alta especificidade, porém o baseado em DNA pode subdetectar as fusões NTRK1 e NTRK3, sendo o baseado em RNA preferível em relação ao em DNA para detecção de fusão.

PD-L1 (ligante de morte programada 1) é uma molécula co-reguladora que pode ser expressa em células tumorais e que inibe a morte celular mediada por células T. As células T expressam PD-1 e na presença de PD-L1, a atividade das células T é suprimida. A IHQ é o único teste para avaliação do PD-L1 e é utilizada para identificar os casos com maior probabilidade de responder à terapia com anti-PD-1/PD-L1 de primeira linha. Vários clones de

anticorpos foram desenvolvidos para a avaliação da expressão de PD-L1 e a interpretação varia de acordo com cada um. A aprovação de alguns clones pelo FDA é baseada em indicações específicas, plataforma de teste e droga. Embora tenham sido aprovados para indicações específicas, o uso de vários testes de IHQ não é necessário, desde que teste utilizado tenha sido validado internamente no laboratório, garantindo a comparabilidade de resultados entre os clones.

Teste de DNA de tumor circulante (ctDNA) – biópsia líquida:

O uso ctDNA não deve ser usado no lugar de um diagnóstico histológico de tecido e é indicado em situações específicas: quando o paciente não exibe condições clínicas para a realização de procedimentos de biópsia, quando não houver material suficiente para análise molecular completa após a confirmação patológica de um diagnóstico de CNPCP e para acompanhamento clínico com pesquisa de mutação de resistência pós-terapia.

Estudos demonstraram que O teste ctDNA exibe alta especificidade, porém com uma baixa sensibilidade (taxa de falso-negativo de até 30%). Além disso, pode exibir resultados falso positivos, como na presença de alterações moleculares não relacionadas ao tumor conforme ocorre no fenômeno de hematopoiese clonal de indeterminado potencial (CHIP).

Tabela 3. Resumo das recomendações sobre os principais aspectos da análise molecular

Metodologias de teste de biomarcadores
Testes multiplex e de gene único
<ul style="list-style-type: none"> • Quando vários alvos precisam ser testados, o NGS é mais econômico do que o teste de gene único faseado
<ul style="list-style-type: none"> • O DNA/RNA NGS combinado é uma abordagem confiável e eficiente para a detecção abrangente de todos os biomarcadores aprovados e emergentes em CNPCP avançado (excluindo detecção de PD-L1 por IHQ)
<ul style="list-style-type: none"> • NGS baseado em RNA em paralelo com NGS baseado em DNA oferece maior sensibilidade para a detecção de genes de fusões
<ul style="list-style-type: none"> • O NGS baseado em RNA permite a identificação de transcrições de genes, permitindo conclusões sobre fusões de genes no quadro e identificação de genes parceiros de fusão

continua

continuação tabela 3

Teste de IHQ para fusões de genes
• IHC pode ser complementar e/ou um método alternativo ao sequenciamento ou teste FISH
• A detecção da superexpressão de produtos gênicos por IHQ é uma ferramenta de triagem útil para avaliar as fusões ALK, ROS1 e NTRK em CNPCP
• Nos casos de ROS1 e NTRK positivos na IHQ, a confirmação por outro método molecular (por exemplo, FISH, qPCR, NGS) é obrigatória de acordo com as diretrizes ESMO
• Para fusões RET, IHQ não é recomendada como uma ferramenta de triagem, pois casos falsos positivos e negativos foram relatados
Biópsia líquida e tecidual
• O sequenciamento de ctDNA circulante no plasma via biópsia líquida é uma abordagem complementar ao teste de biomarcador baseado em tecido
• As técnicas analíticas devem ser altamente sensíveis para detectar ctDNA específico do tumor, que representa apenas uma pequena fração do total ctDNA circulante
• Existem dados limitados sobre o uso de fluidos biológicos alternativos para biópsia líquida na caracterização genômica de CNPCP para orientar a terapia
• Dadas as limitações atuais de biópsias líquidas (por exemplo, falsos negativos), o teste baseado em tecido deve ser realizado sempre que possível, e um detalhado protocolo para utilização de tecido e biópsia líquida deve ser estabelecido em cada laboratório para avaliação de biomarcadores preditivos
• Os resultados negativos da análise de ctDNA devem ser confirmados por teste de tecido (incluindo uma nova biópsia de tecido, se necessário) devido à variabilidade na perda de DNA tumoral e o alto risco de falsos negativos
• Os resultados positivos da análise de ctDNA devem ser considerados com cautela devido ao potencial de falsos positivos atribuíveis a hematopoiese clonal e outros fatores

»» MANEJO DAS PEQUENAS AMOSTRAS (BIÓPSIAS E CITOLOGIA):

Dentre as diversas formas de obtenção de amostras dos CNPCP, as pequenas amostras (biópsia ou citologia) estão cada vez mais frequentes nos laboratórios, superando os materiais oriundos de ressecção cirúrgica total do tumor. Esse fenômeno pode ser justificado por diversas mudanças no cenário do diagnóstico do câncer de pulmão: avanços das técnicas de imagem e de biópsias intervencionistas, programas de rastreamento (com maior detecção de lesões iniciais), tendência da abordagem cirúrgica cada vez menos invasiva e mais segura e a maior frequência dos diagnósticos iniciais de doença em estágio avançado inoperável (principalmente após a última pandemia).

O manejo diagnóstico, de tumores primários ou metastáticos, a partir dessas pequenas amostras torna-se cada vez mais desafiador, uma vez que é necessário a realização de mais testes complementares em uma amostra que contém poucas células neoplásicas viáveis e/ou subamostragem de áreas tumorais heterogêneas (histológicas e biológicas). Visando diminuir esse desafio, o IAS-LC/ATS/ERS (2011) e da OMS (2015) publicaram recomendações para o manejo o diagnóstico e a subclassificação das neoplasias malignas pulmonares em pequenas amostras. Não somente os patologistas, mas todos os profissionais envolvidos no diagnóstico do câncer de pulmão, devem estar cientes de tais recomendações, uma vez que vários fatores pré-analíticos interferem diretamente na qualidade e quantidade da amostra (Tabela 4).

Tabela 4. Resumo das principais recomendações para o manejo diagnóstico completo de CNPCP em pequenas amostras

Principais opiniões e recomendações
As opções de técnicas de biópsia dependem do local da doença e incluem:
<ul style="list-style-type: none"> • Biópsia com agulha grossa (local transtorácico ou metastático): 2 a 6 fragmentos com uma agulha de calibre 18 a 20 • Biópsia endobrônquica/transbrônquica com fórceps broncoscópico: pelo menos cinco fragmentos • Criobiópsias: dois fragmentos, quando viável • PAAF transbrônquica com ou sem EBUS radial: pelo menos quatro passagens por lesão-alvo com agulha calibre 21 ou 22 • Amostras citológicas, como derrames pleurais ou escovados, são consideradas uma fonte de material suplementar do paciente
Considerações sobre qualidade/quantidade de tecido:
<ul style="list-style-type: none"> • Para teste molecular por NGS, a amostra deve ser composta por no mínimo 10% de células neoplásicas para minimizar resultados falsos negativos • Se a amostra de tecido for insuficiente ou de baixa qualidade, considerar o uso de amostras citológicas e/ou biópsia líquida
ROSE
<ul style="list-style-type: none"> • ROSE é recomendado pelas Diretrizes da NCCN® para o diagnóstico CNPCP nas técnicas de biópsia transbrônquica, biópsia transtorácica e EBUS, por aumentar a adequabilidade da amostra para diagnóstico e testes moleculares
Processamento de tecidos (amostras de biópsia)
<ul style="list-style-type: none"> • O processamento do tecido deve ser otimizado para maximizar a qualidade do DNA (por exemplo, fixar em formalina tamponada neutra a 10% por 6 a 48 h; usar formalina tamponada, evitar fixadores contendo ácidos ou metais pesados; realizar a descalcificação apenas como último recurso e usando EDTA) • Os fragmentos de tecido obtidos por biópsia devem ser separados em blocos individuais (ou seja, abordagem de “uma amostra por bloco”), reduzindo o desgaste do material
Processamento de amostras citológicas
<ul style="list-style-type: none"> • As amostras de citopatologia (por exemplo, cell blocks, esfregaços, imprints) podem ser utilizadas como substitutas nos casos em que o tecido é inadequado, e em alguns casos, podem ser o material de primeira escolha • Os fluidos corporais (líquidos pleural ou pericárdico) podem ser utilizados para diagnóstico molecular. Aproximadamente 10–15 mL devem ser enviados para análise bioquímica e cultura e o restante do volume enviado para citopatologia para processamento
Análise morfológica
<ul style="list-style-type: none"> • Minimizar a frequência de recortar os blocos • Promover uma atitude proativa na clínica, com comunicação ativa entre a equipe multidisciplinar, otimizando o planejamento do manejo da amostra desde o início, inclusive com a definição de todos os testes que deverão ser feitos • Considerar o uso de amostras morfológicas e citológicas pareadas para maximizar a quantidade de amostra tumoral disponível para análise diagnóstica e molecular

EBUS endobronchial ultrasound, EDTA ethylenediaminetetraacetic acid, NGS next-generation sequencing, ROSE rapid on-site evaluation.

»» PAPEL DA IMUNO-HISTOQUÍMICA NO MANEJO DAS PEQUENAS AMOSTRAS (BIÓPSIAS E CITOLOGIA):

A IHQ é uma técnica que avalia a presença de proteínas específicas nas células (normais ou neoplásicas) em diferentes localizações (núcleo, citoplasma ou membrana). É um exame complementar ao diagnóstico histopatológico. Em pequenas amostras, o painel de IHQ deve ser o menor possível para preservação do material para testes moleculares adicionais, além de redução do custo e do tempo de liberação do laudo histopatológico. No contexto do CNPCP, a IHQ pode ser utilizada com objetivo diagnóstico (classificação do tipo histológico – adenocarcinoma x carcinoma de células escamosas) ou preditivo (avaliação de biomarcadores relevantes para terapias moleculares direcionadas. No primeiro, a IHQ é utilizada quando não é possível a classificação histológica apenas na morfologia vista na lâmina de HE. Os marcadores TTF-1 e Napsina são utilizados no diagnóstico de adenocarcinoma de pulmão e apresentam boa sensibilidade (cerca de 75%), sendo a Napsina discretamente mais sensível em tumores pouco diferenciados. Os marcadores p40, p63 ou CK5/6 são utilizados no diagnóstico de carcinoma de células escamosas. Em pequenas amostras, é recomendado pela OMS que sejam utilizados inicialmente, somente os marcadores TTF1 e p40. A IHQ também é utilizada na definição do sítio primário de uma neoplasia metastática no pulmão, sendo essencial que a história clínica completa (em especial a presença de neoplasias extra-pulmonares) seja fornecida ao patologista antes da sua análise, otimizando a escolha dos marcadores corretos e precisos.

Na pesquisa de fatores preditivos em CNPCP, a IHQ representa um método mais econômico e amplamente disponível nos laboratórios brasileiros. Podem ser avaliados por IHQ os rearranjos de ALK e ROS1 e a expressão de PD-L1. A avaliação do ROS1 (clone D4D6) é considerada como triagem, ou seja, quando o resultado é positivo, é necessário a confirmação por outra técnica, como FISH ou NGS. Já a avaliação do ALK (clone D5F3) é diretamente diagnóstica, sem necessidade de confirmação do resultado por outro método. Para pesquisa de ex-

pressão de PD-L1 há diferentes clones (22C3, 28-8, SP263, SP142 e 73-10). Um resultado é considerado válido somente na presença de pelo menos 100 células tumorais na lâmina. O resultado é expresso em percentual no score TPS (*Tumor Proportion Score*), que é calculado pelo número de células tumorais positivas (em membrana citoplasmática parcial ou completa) dividido pelo número total de células tumorais na lâmina.

MANEJO DAS AMOSTRAS PÓS-TERAPIA NEOADJUVANTE

Com as aprovações e o aumento das opções de tratamento de neoadjuvância, amostras de ressecção pós-terapia neoadjuvante (TN) estão cada vez mais frequentes nos laboratórios de anatomia patológica. A avaliação da resposta patológica principal (RPP) pós-TN está diretamente relacionada ao prognóstico e deve ser baseada apenas em peças provenientes de ressecção cirúrgica. Em 2020, a IASLC (*International Association for the Study of Lung Cancer*) publicou recomendações, baseadas em um consenso multidisciplinar, para avaliação patológica dessas amostras de ressecção de câncer de pulmão após TN sistêmica (quimioterapia, quimiorradiação, terapia de alvo molecular, imunoterapia ou qualquer nova terapia futura). O objetivo principal dessas recomendações foi tornar a avaliação consistente e padronizada na avaliação das amostras em ensaios clínicos, porém recomenda-se sua utilização fora desse contexto, uma vez que contribuem para uma boa prática clínico-patológica.

A RPP pós-TN deve ser determinada baseada nos achados macroscópicos e microscópicos (histológicos). Primeiramente, deve ser identificado no exame macroscópico o leito tumoral (LT), que é definido como a área considerada onde se localizava o tumor original pré-TN. Muitas vezes a localização pode ser difícil, e os cirurgiões podem ajudar, marcando a peça ou colocando pontos de identificação e suas respectivas descrições no pedido médico, além de fornecer exames de imagens pré e pós-tratamento. O tamanho do maior diâmetro macroscópico deve ser reavaliado/confirmado no exame microscópico. Após cortes seriados, o LT deve ser amostrado para avaliação

microscópica: na sua totalidade caso meça até 3 cm e pelo menos uma área de maior dimensão do LT se medir mais que 3 cm. Se houver estruturas adjacentes relevantes para o estadiamento patológico (com ou sem suspeita de invasão tumoral), é importante que o patologista seja informado.

Na análise microscópica, devem ser avaliados a presença dos componentes do LT: (1) tumor viável, (2) necrose e (3) estroma (incluindo inflamação e fibrose). Esses devem ser quantificados em porcentagem, em incremento de 10%, com soma final de um total de 100%. A porcentagem de tumor viável tem consistentemente demonstrado ser o único indicador histológico significativo para o prognóstico. A RPP é definida como a redução de tumor viável em quantidade menor ou igual a 10% de tumor viável no LT, independentemente do subtipo histológico ou do tipo de TN, uma vez que esse ponto de corte se correlaciona com uma sobrevida significativamente maior. Alguns trabalhos sugerem que o ponto de corte ideal para prever a sobrevida pode ser diferente de acordo com o tipo histológico (com pontos de corte de 10% para carcinoma de células escamosas e 65% para adenocarcinoma). No entanto, essa informação precisa ser validada e investigada em amostras tratadas com outros tipos TN.

Apesar de não haver comprovação de importância clínica da avaliação da RPP em metástases linfonodais em o cenário neoadjuvante, é recomendado pelo IALSC que os linfonodos sejam manejados de forma especial. Na maioria das vezes os linfonodos são pequenos o suficiente para serem analisados inteiramente. Porém, se houver suspeita clínica de uma metástase ou LT maior que 2 cm, o linfonodo deve ser cortado ao meio antes de análise microscópica. Os mesmos componentes do LT também devem ser avaliados nos linfonodos. A avaliação microscópica é a mesma usada para o LT, relatando a porcentagem de tumor viável, necrose e estroma.

As mesmas alterações histológicas vistas nas amostras pós-TN, também podem ser observadas em cerca de 3% de CNPCP em amostras sem história de pós-TN, correspondendo ao fenômeno de regressão tumoral. Além disso, o reconhecimento de estruturas adjacentes e do LT pode ser muito

difícil devido à fibrose e inflamação, principalmente quando há uma boa resposta terapêutica, tornando ainda mais importante o fornecimento dos dados clínicos e de imagem para a identificação segura do leito tumoral, como por exemplo, a informação que o paciente fez TN e qual tipo, se há mais de um tumor, o seu tamanho e a sua localização.

CONCLUSÃO <<<

A detecção cada vez mais precoce do CNPCP e o aumento da frequência de métodos de obtenção de amostras menos invasivos geraram um aumento de pequenas amostras nos laboratórios, tornando desafiador a abordagem diagnóstica. Isso porque é necessário realizar, em uma amostra contendo menos células tumorais viáveis, diversos testes diagnósticos e moleculares preditores de terapia alvo-molecular personalizada e prognóstico, interferindo diretamente na conduta terapêutica do paciente. O manejo diagnóstico no contexto brasileiro exhibe diversas questões que dificultam um seguimento padrão-ouro em todas as especialidades envolvidas no cuidado do paciente com CNPCP: escolha do método de obtenção da amostra (disponibilidade e condições clínicas do paciente), escolha dos testes utilizados (metodologia e disponibilidade nos laboratórios) e a cobertura do custo. Além disso, diversos fatores pré-analíticos interferem na qualidade da amostra e na análise anatomopatológica e molecular. Sendo assim, é de suma importância, que todos os médicos de diversas especialidades envolvidos, compreendam os principais pontos que podem interferir diretamente no diagnóstico anatomopatológico do CNPCP para que haja uma otimização dos resultados.

>>> REFERÊNCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel R et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries CA: A Cancer Journal for Clinicians (2021) 71(3) 209-249 doi: 10.3322/caac.21660
2. Butnor KJ, Roden AC, Tazelaar, HD, Wang J et al. WHO Classification of Thoracic Tumours. (2021 – 5ª edição).
3. Moreira, A. L. et al. A Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma: A Proposal From the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. J Thorac Oncol 15, 1599-1610, doi:10.1016/j.jtho.2020.06.001 (2020).
4. Travis, W. D. et al. IASLC Multidisciplinary Recommendations for Pathologic Assessment of Lung Cancer Resection Specimens After Neoadjuvant Therapy. J Thorac Oncol 15, 709-740, doi:10.1016/j.jtho.2020.01.005 (2020).
5. Rusch, V. W. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: A Proposal for a New International Lymph Node Map in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology 4, 568-577, doi:10.1097/jto.0b013e3181a0d82e (2009).
6. Marshall, T., Kalanjeri, S. & Almeida, F. A. Lung cancer staging, the established role of bronchoscopy. Curr Opin Pulm Med, doi:10.1097/MCP.0000000000000843 (2021).
7. Brainard, J. & Farver, C. The diagnosis of non-small cell lung cancer in the molecular era. Mod Pathol 32, 16-26, doi:10.1038/s41379-018-0156-x (2019).
8. Penault Llorca F, Keith M. Kerr, Pilar Garrido et al. Expert opinion on NSCLC small specimen biomarker testing - Part 1: Tissue collection and management. Virchows Archiv (2022) 481:335–350. doi: 10.1007/s00428-022-03343-2
9. Penault Llorca F, Keith M. Kerr, Pilar Garrido et al. Expert opinion on NSCLC small specimen biomarker testing — Part 2: Analysis, reporting, and quality assessment. doi: 10.1007/s00428-022-03344-1
10. Junker K, Langner K, Klinker F, Bosse U, Thomas M. Grading of tumor regression in non-small cell lung cancer: morphology and prognosis. Chest. 2001;120:1584–1591.
11. Pataer A, Kalhor N, Correa AM, et al. Histopathologic response criteria predict survival of patients with resected lung cancer after neoadjuvant chemotherapy. J Thorac Oncol. 2012;7:825–832.
12. Hellmann MD, Chaft JE, William WN Jr, et al. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint. Lancet Oncol. 2014;15:e42– e50.
13. William WN Jr, Pataer A, Kalhor N, et al. Computed tomography RECIST assessment of histopathologic response and prediction of survival in patients with resectable non-small-cell lung cancer after neoadjuvant chemotherapy. J Thorac Oncol. 2013;8:222– 228.
14. Junker K, Thomas M, Schulmann K, Klinker F, Bosse U, 926. Müller KM. Tumour regression in non-small-cell lung cancer following neoadjuvant therapy. Histological assessment. J Cancer Res Clin Oncol. 1997;123:469–477.
15. Dooms C, Verbeken E, Stroobants S, Nackaerts K, De Leyn P, Vansteenkiste J. Prognostic stratification of stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy: a model based on the combination of morphometric-pathologic response in mediastinal nodes and primary tumor response on serial 18-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomography. J Clin Oncol. 2008;26:1128–1134.
16. Srigley J, McGowan T, Maclean A, et al. Standardized synoptic cancer pathology reporting: A population-based approach. Journal of Surgical Oncology, (2009), 517-524, 99(8)
17. Qu Y, Emoto K, Eguchi T, et al. Pathologic assessment after neoadjuvant chemotherapy for NSCLC: importance and implications of distinguishing adenocarcinoma from squamous cell carcinoma. J Thorac Oncol.

201;14:482–493.

18. Kerr KM, Johnson SK, King G, et al. Partial regression in primary carcinoma of the lung: does it occur? *Histopathology*. 1998;33:55–63.
19. Pataer A, Weissferdt A, Vaporciyan A, et al. Evaluation of Pathologic Response in Lymph Nodes of Patients With Lung Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy *Journal of Thoracic Oncology*. Vol. 16 No. 8: 1289–129
20. Blumenthal G, Bunn P, Chaft J, et al. Current Status and Future Perspectives on Neoadjuvant Therapy in Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* Vol. 13 No. 12: 1818-1831
21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer Versão 5.2022 — September 26, 2022. www.nccn.org/patients
22. Inamura K. Update on Immunohistochemistry for the Diagnosis of Lung Cancer. *Cancers* 2018, 10(3), 72; doi:10.3390/cancers10030072

Silmara Segala Gouveia¹



PET-CT FDG no Estadiamento do Câncer de Pulmão

The role of FDG PET/CT for Lung Cancer Primary Staging

>>> RESUMO

O câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer. O estadiamento preciso do câncer de pulmão determina o tratamento adequado sendo o mais importante preditor de sobrevida. A oitava edição do sistema de estadiamento TNM do American Joint Committee on Cancer, com base na extensão local do tumor (T), envolvimento nodal (N) e metástases (M) é usada para o estadiamento do câncer de pulmão. O estudo de PET/CT com FDG que combina imagens funcionais e anatômicas é amplamente utilizado no estadiamento inicial do câncer de pulmão, sendo recomendado para esta finalidade por diversos grupos de estudos em câncer de pulmão.

O estadiamento inicial do câncer de pulmão com PET-CT FDG é mais preciso do que com outros métodos de imagem, seleciona melhor os pacientes para tratamento curativo ou paliativo, evita procedimentos desnecessários e reduz toxicidade e custo em saúde.

>>> PALAVRAS-CHAVE

PET/CT com FDG, câncer de pulmão, estadiamento inicial, diagnóstico por imagem.

>>> ABSTRACT

Lung cancer is the leading cause of death from cancer. Accurate lung cancer staging determines appropriate treatment and is the most important predictor of survival. The eighth edition of the American Joint Committee on Cancer's TNM staging system, based on local tumor extent (T), nodal involvement (N), and metastases (M), is used for staging lung cancer. Several lung cancer study groups recommend the use of FDG PET/CT combining functional and anatomical images in the initial staging of lung cancer. Initial staging with FDG PET-CT is more accurate than other imaging methods, better selects patients for curative or palliative treatment, avoids unnecessary procedures, and reduces toxicity and healthcare costs.

>>> KEY WORDS

FDG PET/CT, lung cancer, staging, diagnostic imaging.

¹ Médica Nuclear, Coordenadora do Serviço de Medicina Nuclear do Richet Medicina e Diagnóstico.

Richet Medicina & Diagnóstico - Av. das Américas, 4666 – sala 331 - Barra da Tijuca, Rio de Janeiro - RJ, 22640-102

>>> INTRODUÇÃO

O estadiamento preciso do câncer de pulmão determina o tratamento adequado sendo o mais importante preditor de sobrevida.

O exame de PET-CT (sigla para tomografia por emissão de pósitrons – tomografia computadorizada) com fluordesoxiglicose marcado com Flúor-18 (PET-CT FDG), que combina imagens funcionais e anatômicas, é o padrão de atendimento de pacientes com câncer de pulmão, desempenhando papel importante no estadiamento clínico, na avaliação de resposta e planejamento do tratamento, bem como na detecção de doença recorrente, acompanhamento oncológico e previsão de prognóstico desses pacientes.

>>> CÂNCER DE PULMÃO

EPIDEMIOLOGIA

Segundo os dados do INCA¹, o câncer de pulmão é o terceiro mais incidente em homens e o quarto mais frequente em mulheres no Brasil (sem contar o câncer de pele não melanoma). Para cada ano do triênio 2020-2022, estimam-se 17.760 casos novos de câncer de pulmão em homens e 12.440, em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 16,99 casos novos a cada 100 mil homens e 11,56 para cada 100 mil mulheres.

O câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer nos Estados Unidos², com apenas 21,7% de todos os pacientes vivos 5 anos ou mais após o diagnóstico. Os recentes progressos na avaliação e conduta do câncer de pulmão, como triagem; técnicas minimamente invasivas para diagnóstico e tratamento; avanços em radioterapia (RT); novas terapias alvo e imunoterapias tem refletido nas melhores taxas de sobrevida para estes pacientes, embora ainda ocorram mais mortes por câncer de pulmão do que pelas neoplasias malignas de mama, próstata, colorretal e do cérebro combinadas.

O câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), incluindo adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma de grandes células, é responsável por mais de 80% de todos os casos de câncer de pulmão,

dos quais o mais prevalente é o adenocarcinoma. E o câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) é responsável por aproximadamente 13% a 15% dos casos.

PET-CT FDG NO ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO <<<

O estadiamento preciso do câncer de pulmão no diagnóstico inicial determina o tratamento adequado e é o preditor de sobrevida mais importante³. O subtipo histopatológico e características moleculares do CPNPC também são determinantes para a adoção de conduta ideal e prognóstico.

O CPNPC é estadiado usando a oitava edição do sistema de estadiamento TNM do American Joint Committee on Cancer⁴, com base na extensão local do tumor (T), envolvimento nodal (N) e metástases (M). Por outro lado nos CPPC, recomenda-se que a oitava edição do estadiamento TNM seja usada em conjunto com o sistema de classificação modificado do *Veterans Administration Lung Study Group*, distinguindo o estágio limitado do estágio extensivo do CPPC. Os grupos de estágios são determinados pela combinação dos descritores T, N e M. A tabela 1 detalha as categorias TNM e a tabela 2 agrupa os estágios da 8ª edição do sistema de estadiamento TNM do *American Joint Committee on Cancer*⁴.

O aparelho de PET-CT é um dispositivo de imagem integrado, capaz de adquirir imagens funcionais (PET) e anatômicas (CT). Estas imagens são reconstruídas e correjistradas espacialmente com a ressalva de que a tomografia computadorizada (TC) é adquirida rapidamente, enquanto as imagens PET são adquiridas em várias etapas durante vários minutos. O componente CT de um exame PET/CT pode ser adquirido com parâmetros variáveis (por exemplo, mAs, kVp, com ou sem contraste) para atender à necessidade clínica ou de acordo com protocolos locais, por exemplo, usando uma TC de dose baixa de radiação e baixa resolução apenas para correção de atenuação e localização anatômica, ou uma TC de alta resolução e dose de radiação mais alta, se forem necessários maiores detalhes anatômicos.

O PET-CT FDG é amplamente utilizado no estadiamento do câncer de pulmão, porque o

FDG é avidamente absorvido pelo tumor primário, linfonodos e metástases à distância.

As diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN), ESMO Clinical Practice Guidelines, American College of Radiology Appro-

priateness Criteria, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging e do American College of Chest Physicians recomendam PET-CT FDG para avaliação de pacientes com CPNPC com estágios de I a IV⁵⁻⁸.

Tabela 1. Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células e Câncer de Pulmão de Pequenas Células - 8ª Edição do sistema de estadiamento TNM – descritores.

CATEGORIA	DESCRITORES	SOBREVIDA EM 5 ANOS
Tx	Presença de células malignas no escarro/lavado brônquico, mas o tumor não é detectado por imagem ou broncoscopia	
T0	Sem evidência de tumor	
Tis	Carcinoma in situ; adenocarcinoma com padrão lepidico puro, < 3 cm na maior dimensão	
T1	< 3 cm	
T1a(mi)	Adenocarcinoma minimamente invasivo: < 3 cm na maior dimensão com até 5 mm de invasão	
T1a	<1 cm	92%
T1b	>1 cm - 2 cm	83%
T1c	>2 cm - 3 cm	76%
T2	>3 cm - 5 cm, envolve brônquio principal, pleura visceral, atelectasia ou pneumonite obstrutiva estendendo-se ao hilo	67%
T2a	>3 cm - 4 cm	67%
T2b	>4 cm - 5 cm	60%
T3	>5 cm - 7 cm ou invade a pleura parietal, parede torácica (incluindo tumores de Pancoast), nervo frênico, pericárdio parietal ou nódulo no mesmo lobo	52%
T4	>7 cm, ou invade diafragma, mediastino, carina, traqueia, coração, grandes vasos, nervo laríngeo recorrente, esôfago, corpo vertebral ou nódulo em lobo diferente ipsilateral	38%
N0	Sem metástases nodais	75%
N1	Metástases em linfonodos hilares, peribrônquicos, e intrapulmonares ipsilaterais, incluindo envolvimento por extensão direta	49%
N2	Metástases em linfonodo no mediastino ipsilateral, linfonodos subcarinais	36%
N3	Metástases em linfonodo no mediastino contralateral, linfonodos supraclaviculares ou escalenos ipsilateral ou contralateral	20%
M0	Sem metástase	
M1a	Nódulo metastático no pulmão contralateral, nódulos pleurais ou pericárdios metastáticos, derrame pleural ou pericárdico maligno	11,4%
M1b	Metástase extratorácica de órgão único solitário	11,4%
M1c	Múltiplas metástases extratorácicas em órgãos únicos ou múltiplos	6,3%

Tabela 2. Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células e Câncer de Pulmão de Pequenas Células - 8ª Edição do sistema de estadiamento TNM.

CATEGORIA	DESCRITORES	SOBREVIDA EM 5 ANOS
IA1	T1mi/T1aN0M0	92 %
IA2	T1bN0M0	83 %
IA3	T1cN0M0	77 %
IB	T2aN0M0	68 %
IIA	T2bN0	60 %
IIB	T1a,b,c/T2a,bN1M0 T3N0M0	53 %
IIIA	T1a,b,c/T2a,bN2M0 T3N1M0 T4N0/N1M0	36 %
IIIB	T1a,b,c/T2a,bN3M0 T3/T4N2M0	26 %
IIIC	T3/T4N3M0	13 %
IVA	QualquerTQualquerNM1a/M1b	10 %
IVB	QualquerTQualquerNM1c	0 %

Vários estudos relatam mudança no estágio TNM e na estratégia de tratamento dos pacientes com câncer de pulmão com a utilização do PET-CT FDG. Pieterman et al⁹, demonstraram alteração do estágio TNM em 62 dos 102 pacientes avaliados, dos quais, o estágio determinado pelo PET foi menor em 20 pacientes e maior em 42 pacientes e, em um estudo multicêntrico prospectivo¹⁰, o PET-CT FDG mudou as estratégias de tratamento em aproximadamente 72% dos casos.

O estadiamento do câncer de pulmão com PET-CT FDG reduz os custos em saúde, evitando RT ou cirurgia desnecessária^{11,12}, permitindo uma melhor seleção de pacientes passíveis de tratamento curativo e reduzindo toxicidade¹³.

»» LIMITAÇÕES DO PET-CT FDG NO ESTADIAMENTO DAS NEOPLASIAS DE PULMÃO

As limitações do PET-CT FDG incluem (1) estadiamento cerebral limitado devido à alta captação do FDG no tecido cerebral normal, sendo a ressonância magnética (RM) a principal modalidade para detectar metástases cerebrais; (2) baixa avides pelo FDG em alguns subtipos histológicos e peque-

nas lesões; (3) captação em linfonodos reacionais ou granulomatosos e processos infecciosos; e (4) avaliação limitada da invasão da parede torácica ou do diafragma, sendo a TC e a ressonância magnética (RM) com contraste mais precisas.

CPNPC inclui um grupo heterogêneo de carcinomas com biologia tumoral e prognóstico variável. Vários investigadores notaram uma relação entre a captação de FDG, como o valor de captação padronizado (SUV), tamanho do tumor, subtipo histológico, agressividade biológica e prognóstico¹⁴⁻¹⁶.

A resolução espacial dos equipamentos de PET se encontra em torno de 4-7 mm¹⁷ e a captação da lesão diminui em processos com diâmetro menor que o dobro da resolução espacial do sistema utilizado.

A avides do câncer de pulmão pelo FDG depende do tamanho, subtipo histológico e da agressividade biológica do tumor.

A captação de FDG na lesão pulmonar primária maior que o fundo mediastinal (captação na aorta ascendente) é considerada atividade metabólica significativa. Adenocarcinoma de baixo grau, como carcinoma in situ (Tis) e adenocarcinoma minimamente invasivo [T1a(mi)], bem como adenocarcinoma mucinoso, carcinoma colóide e tumor carcinoide típico podem ter baixa avides pelo FDG; portanto, é importante levar em consideração a probabilidade pré-teste de malignidade com um resultado negativo no PET-CT FDG, pelas características do paciente e morfológicas do tumor na TC do PET-CT e pelo crescimento tumoral em relação aos estudos anteriores.

Devido à captação de FDG falso-positivo em infecções e inflamações. O PET-CT FDG não substitui a biópsia, mas orienta a amostragem de tecido.

ESTADIAMENTO T <<<

O estágio T é determinado pela maior dimensão do tumor primário (independente do plano), envolvimento de estruturas adjacentes, presença ou ausência de atelectasia ou pneumonite pós-obstrutiva, e a localização de nódulos tumorais adicionais. Se um tumor apresenta múltiplos

descritores T, aquele que confere o maior estágio, determina a categoria.

O câncer de pulmão pode se apresentar como nódulo sólido, massa ou lesão subsólida. Os adenocarcinomas pulmonares iniciais, que se apresentam como lesões subsólidas, podem ser nódulos em vidro fosco puro ou nódulos parcialmente sólidos, também conhecidos como mistos (vidro fosco com componente sólido). Devido à baixa celularidade e pequenos componentes sólidos, essas lesões malignas podem não ter captação de FDG.

No nódulo sólido e/ou massa, cada centímetro do tumor primário conta para o estadiamento T.

Categoria T1 - Tumores T1 são nódulos pulmonares que medem até 3 cm. Nódulo maligno medindo até 1 cm é categorizado como tumor T1a, nódulo maligno maior que 1 cm e até 2 cm é categorizado como tumor T1b e nódulo maligno maior que 2 cm e até 3 cm é categorizado como tumor T1c.

Categoria T2 - Tumores T2 medem entre >3 e ≤ 5 cm, envolvem o brônquio principal sem envolver a carina, causam atelectasia e/ou pneumonite pós-obstrutiva estendendo-se ao hilo ou invadem a pleural visceral na patologia. A massa maligna medindo > 3 cm e ≤ 4 cm é categorizada como tumor T2a, e a massa maligna medindo > 4 cm e ≤ 5 cm é categorizado como um tumor T2b. A captação de FDG no pulmão atelectásico é geralmente maior do que no parênquima pulmonar normal, mas em intensidade menor do que nos tumores, auxiliando no planejamento e direcionando a RT (Figura1).

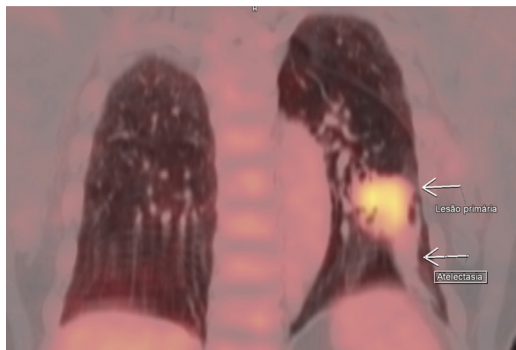


Figura 1. A captação de FDG no pulmão atelectásico é geralmente maior do que no parênquima pulmonar normal, mas em intensidade menor que na lesão primária.

Categoria T3 - Tumores > 5 cm e ≤ 7 cm, invadem a parede torácica, pericárdio parietal ou nervo frênico. O envolvimento do nervo frênico determina elevação do hemidiafragma esquerdo. A presença de um nódulo tumoral adicional no mesmo lobo também é considerado uma lesão T3 (figura 2).

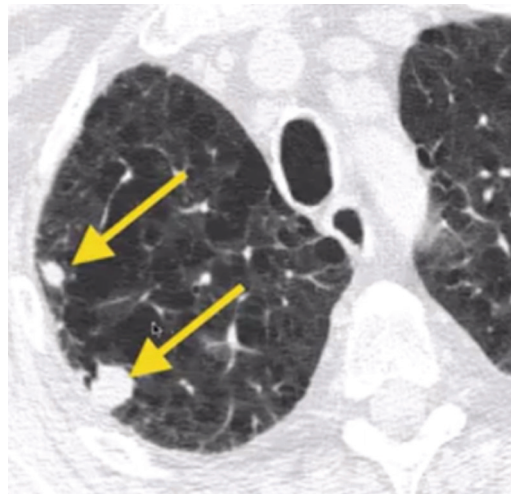


Figura 2. Categoria T3 - Tumores > 5 cm e < 7 cm; invadem a parede torácica, pericárdio parietal ou nervo frênico; ou a presença de um nódulo tumoral adicional no mesmo lobo pulmonar. Imagem de TC em expiração mostrando dois nódulos tumorais no lobo superior do pulmão direito.

Os tumores do sulco superior (tumores de Pancoast) são classificados como tumores T3 devido à infiltração da parede torácica, quando envolvem apenas as raízes nervosas torácicas D1 e D2.

Nota: O tumor de Pancoast é um tumor do sulco pulmonar superior caracterizado por dor devido à invasão do plexo braquial, síndrome de Horner, onde há acometimento do gânglio estrelado, clinicamente manifestando-se por miose e ptose palpebral, enoftalmia e anidrose, bem como, destruição óssea devido à invasão da parede torácica. A RM é superior à TC para estadiamento local.

Categoria T4 - Tumores > 7 cm ou que invadem o diafragma, traqueia, mediastino, coração, grandes vasos, nervo laríngeo recorrente, esôfago, corpo vertebral ou carina (figura 3).

A invasão do nervo laríngeo recorrente causa paralisia da prega vocal, que nas imagens de TC da

região inferior do pescoço demonstra assimetria das cordas vocais.

Um tumor primário com um nódulo tumoral adicional em um outro lobo do mesmo pulmão também é considerado uma lesão T4. O tumor de Pancoast envolvendo as raízes nervosas de C8 ou superiores, plexo braquial, vasos subclávios ou coluna vertebral é categorizado como lesão T4.

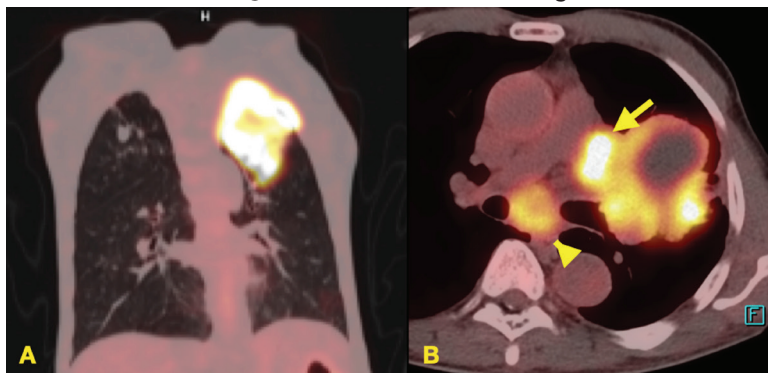


Figura 3. T4 lesões >7 cm ou que invadem o diafragma, traqueia, mediastino, coração, grandes vasos, nervo laríngeo recorrente, esôfago, corpo vertebral ou carina. A- Imagem de fusão do PET-CT FDG no plano coronal mostrando lesão do sulco superior, maior que 7 cm. B- Imagem de fusão do PET-CT FDG no plano axial mostrando lesão invadindo a artéria pulmonar esquerda (seta) e linfonodomegalia subcarinal (ponta de seta)

Nódulos subsólidos

Nódulos subsólidos na TC incluem vidro fosco puro e parcialmente sólidos, conforme já mencionado. Os nódulos em vidro fosco na TC correlacionam-se com o padrão lepidico na patologia. O componente sólido de um nódulo subsólido corresponde ao componente invasivo do adenocarcinoma com ou sem áreas de fibrose ou atelectasia.

O estágio clínico dos nódulos subsólidos depende do tamanho geral da lesão e do tamanho do componente sólido. A hiperplasia adenomatosa atípica, que se manifesta como nódulos em vidro fosco puro medindo até 5 mm, não é categorizada.

Tis (adenocarcinoma in situ) - Nódulos em vidro fosco puro de 6 mm a 3 cm, aqueles com mais de 3 cm são categorizados como tumores T1a.

T1mi (adenocarcinoma minimamente invasivo) - Nódulos parcialmente sólidos com menos de 3 cm e com componente sólido de até 5 mm, e nódulos maiores que 3 cm com componentes sólidos de até 5 mm são considerados tumores T1a.

Se o componente sólido do nódulo parcialmente sólido for maior que 5 mm, o tamanho do componente sólido determina o estágio T - lesões com componente sólido até 1 cm são tumores T1a, entre 1 e 2 cm são tumores T1b, e entre 2 e 3 cm são tumores T1c.

Para múltiplos nódulos subsólidos, o estágio T é determinado pela lesão com o estágio T

mais alto com número de lesões ou m (múltiplo) adicionado entre parênteses (Figuras 4 e 5).

Tumor do tipo pneumônico

Se mensurável, o estágio T é determinado pelo tamanho do tumor. Se o tumor não é mensurável, o envolvimento de um lobo é considerado T3, o envolvimento de dois lobos ipsilaterais é

considerado T4, e o envolvimento de ambos os pulmões é considerado metástase intratorácica (M1a).

ESTADIAMENTO N <<<

O estadiamento linfonodal é feito de acordo com o mapa linfonodal da *The International Association for the Study of Lung Cancer IASLC*¹⁸ (tabela 3).

A categoria N0 é quando não há metástase linfonodal. Os linfonodos N1 incluem linfonodos intrapulmonares, peribrônquicos e hilares ipsilaterais ao tumor, incluindo extensão direta. Os linfonodos N2 incluem linfonodos mediastinais ipsilaterais ao tumor ou subcarinais. Os linfonodos N3 incluem linfonodos hilares ou mediastinais contralaterais ao tumor e linfonodos supraclaviculares ipsilaterais ou contralaterais (figuras 6, 7, 8, 9 e 10). Linfonodos intratorácicos pericardiofrênicos, das cadeias torácica interna, diafragmáticos, axilares e intercostais não são incluídos no estágio N, sendo considerados doença metastática.

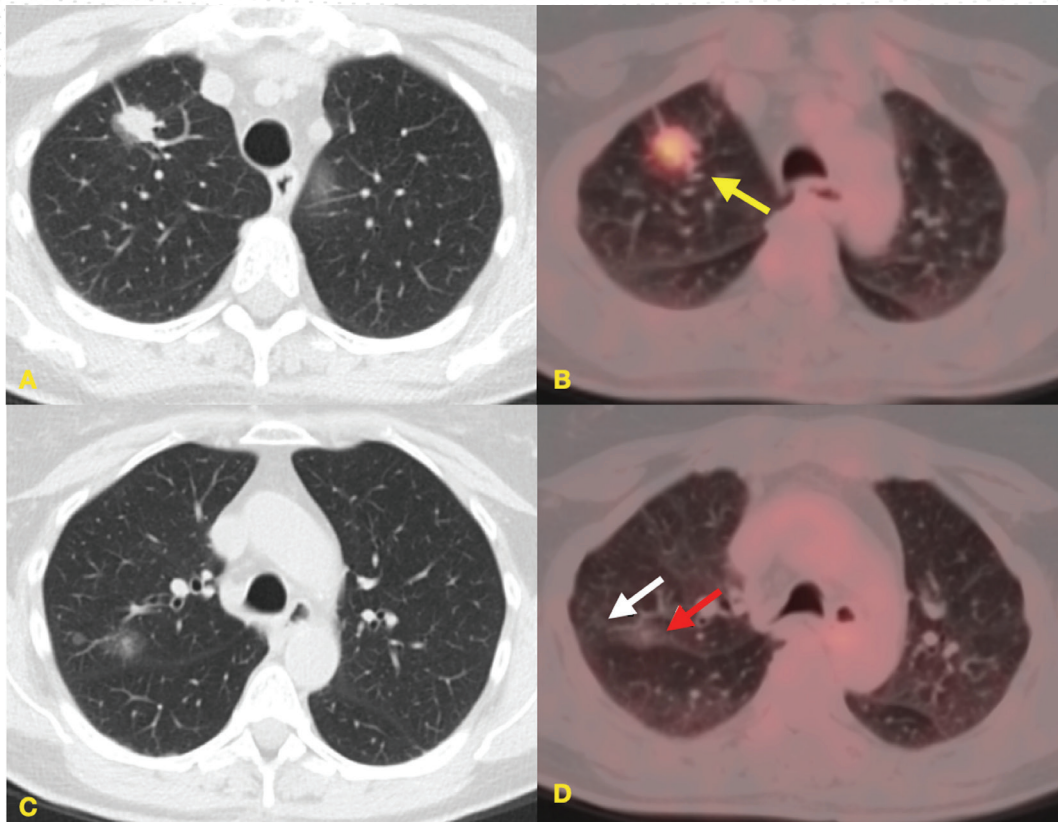


Figura 4. A e B - imagens no plano axial de TC de tórax em expiração e da fusão do PET-CT FDG, respectivamente, mostrando lesão parcialmente sólida e hipermetabólica (seta amarela), com componente sólido medindo 2,0 cm no maior diâmetro, no lobo superior do pulmão direito compatível com adenocarcinoma invasivo.

C e D - imagens no plano axial de TC de tórax em expiração e da fusão do PET-CT FDG, respectivamente, da mesma paciente, demonstrando nódulo parcialmente sólido (seta vermelha), medindo 0,9 cm no maior diâmetro e parte sólida menor que 5 mm, compatível com adenocarcinoma minimamente invasivo e nódulo em vidro fosco (seta branca), menor que 5 mm, compatível com hiperplasia adenomatosa atípica. Notar a menor resolução espacial das imagens de fusão do PET-CT FDG, que são adquiridas com o paciente respirando, em comparação com as imagens TC de tórax, que são obtidas em apneia.

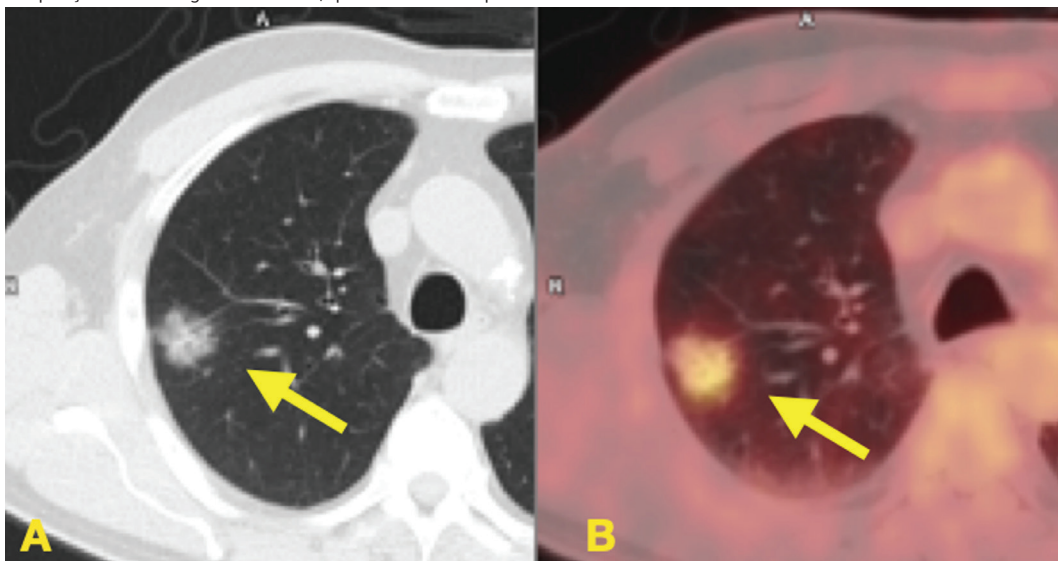


Figura 5: A - TC do tórax e fusão do PET-CT FDG nos planos axiais mostrando nódulo pulmonar subsólido e hipermetabólico medindo 2,8 cm no maior diâmetro, com componente sólido de difícil mensuração.

Tabela 3. resumo da localização dos linfonodos torácicos.**Nódulos supraclaviculares**

1. Linfonodos cervicais inferiores, supraclaviculares e da fúrcula esternal

Linfonodos mediastinais superiores

2. Paratraqueal superior: acima do arco aórtico e abaixo das clavículas.

3A. Pré-vascular: nódulos não adjacentes à traqueia, situados anteriormente à veia cava superior e à artéria carótida comum esquerda.

3P. Retrotraqueal: nódulos posteriores à parede posterior da traqueia.

Nódulos Mediastinais Inferiores

4. Paratraqueal Inferior: abaixo da margem superior do arco aórtico até o nível do brônquio principal. Do lado esquerdo estão localizados medialmente ao ligamento arterioso.

Nódulos aórticos

5. Subaórtico (janela aortopulmonar): linfonodos laterais ao ligamento arterioso. Esses linfonodos não estão localizados entre a aorta e o tronco pulmonar, mas laterais a esses vasos.

6. Para-aórticos: linfonodos situados anterior e lateralmente à aorta ascendente e ao arco aórtico.

Nódulos subcarinais

7. Subcarinal: abaixo da carina e acima do brônquio do lobo inferior esquerdo e da borda inferior do brônquio intermediário

Nódulos Mediastinais Inferiores

8. Paraesofágico: abaixo dos nódulos subcarinais.

9. Ligamento Pulmonar: nódulos situados junto aos ligamentos pulmonares.

Nódulos pulmonares

10-14: linfonodos intrapulmonares, peribrônquicos e hilares.

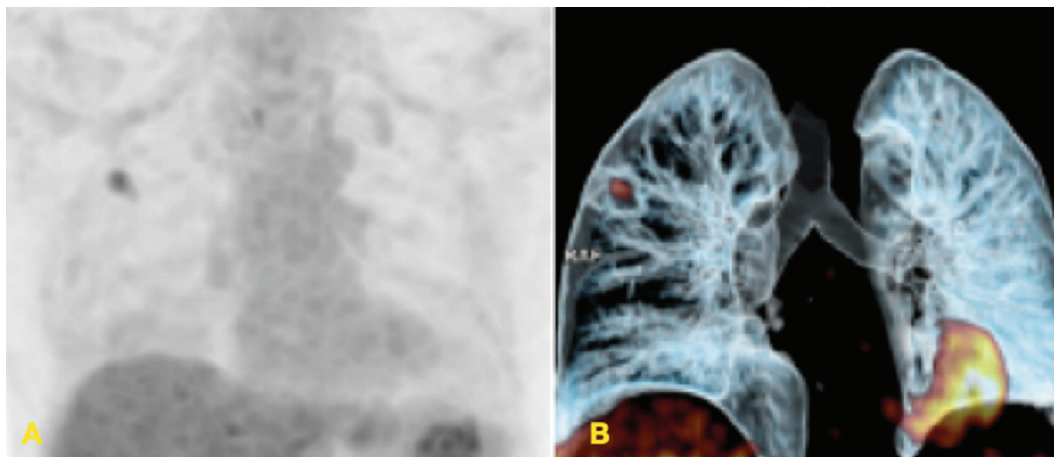


Figura 6. N0 sem metástase linfonodal. A e B- Imagens de reconstrução volumétrica do PET FDG e do PET-CT com FDG, respectivamente, mostram a lesão primária hipermetabólica no lobo superior do pulmão direito e não há evidência de hipermetabolismo linfonodal. A hipercaptção do FDG no hemitórax esquerdo corresponde a atividade fisiológica cardíaca.



Figura 7. N1: linfonodo hilar, peribrônquico ou intra-pulmonar. A - imagem de PET FDG e B - imagem de PET-CT com FDG demonstram lesão de 3,5 cm no lobo inferior do pulmão esquerdo e adenopatia peribrônquica ipsilateral.

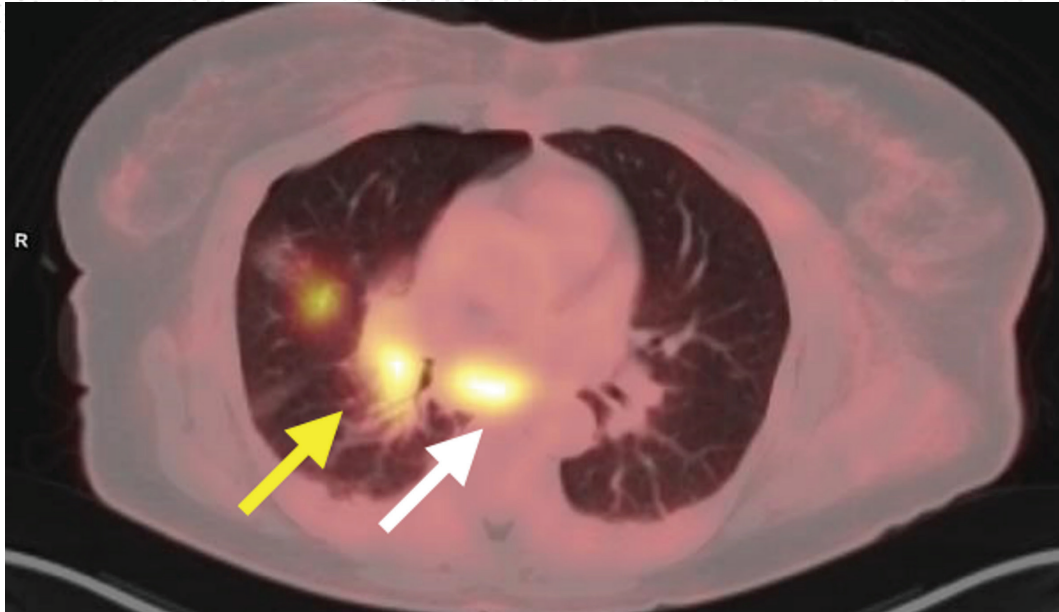


Figura 8. N2: linfonodos mediastinais ipsilaterais ou subcarinais. Imagem de fusão do PET-CT FDG demonstra lesão pulmonar à direita com adenopatias peribrônquica ipsilateral (seta amarela) e subcarinal (seta branca).

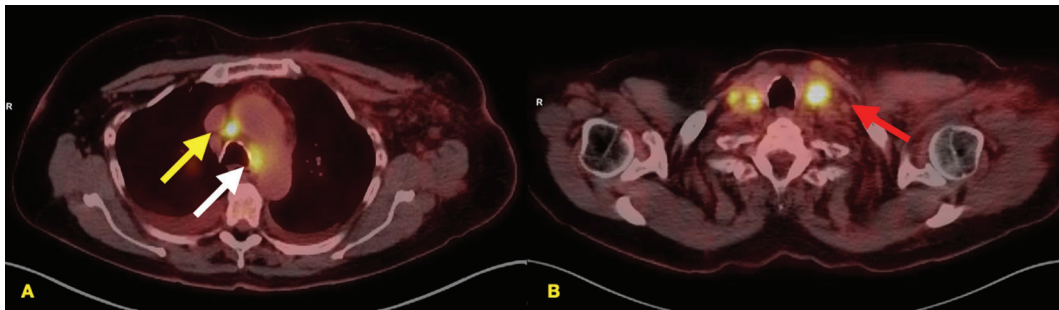


Figura 9. N3 linfonodos hilares ou mediastinais contralaterais e linfonodos supraclaviculares ipsilaterais ou contralaterais. A e B imagens de fusão do PET-CT FDG demonstram linfonodos paratraqueais inferiores direito (seta amarela) e esquerdo (seta branca) e supraclaviculares bilateralmente (seta vermelha)

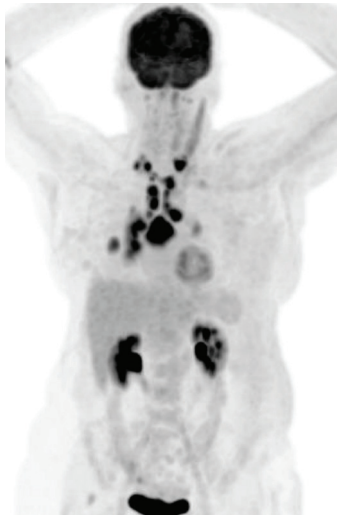


Figura 10. Imagem volumétrica do PET FDG demonstrando lesão no lobo inferior do pulmão direito e múltiplas adenopatias hilares, mediastinais e supraclaviculares bilateralmente.

A determinação precisa do estado dos linfonodos mediastinais é essencial na seleção de pacientes elegíveis para cirurgia curativa. A cirurgia é a terapia de primeira escolha para pacientes com doença localizada sem envolvimento de linfonodo ou com envolvimento de linfonodo N1. No caso de envolvimento do linfonodo N2, a cirurgia é controversa e geralmente sendo precedida de terapia neoadjuvante.

A distribuição das metástases linfonodais mediastinais é influenciada pela localização do tumor primário. Segundo Giraud P et al¹⁹, os tumores do pulmão direito drenam mais frequentemente para os linfonodos paratraqueais direitos e subcarinais (2R, 4R e 7) e os tumores do pulmão esquerdo

drenam mais frequentemente para os linfonodos paratraqueais esquerdos e subcarinais (2L, 4L e 7). Tumores dos lobos superiores e do lobo médio têm envolvimento dos linfonodos supraclaviculares (1R e 1L) mais frequentemente do que os tumores dos lobos inferiores.

Em um outro estudo retrospectivo, Robert J. et al²⁰, avaliando a localização da doença N2 de 954 pacientes com base na localização do primário tumor, os tumores do lobo superior direito drenavam mais frequentemente para as cadeias paratraqueais direitas (2R e 4R), enquanto os tumores do lobo médio e inferior direito drenavam mais frequentemente para os linfonodos paratraqueais inferiores direitos e subcarinais (4R e 7). Por outro lado, os tumores do lobo superior esquerdo drenavam mais comumente para os linfonodos subaórticos e para-aórtico (5 e 6) e os tumores do lobo inferior esquerdo, para os linfonodos para-aórticos e subcarinais (6 e 7).

Linfonodos maiores que 1 cm no eixo curto na TC ou RM ou com captação de FDG maior que o fundo mediastinal, independente das dimensões, são considerados patológicos.

PET-CT FDG pode demonstrar captação de FDG em linfonodos doentes menores que 10 mm ou pode mostrar resultados falso-negativos em linfonodos doentes maiores que 10 mm.

Resultados falso-negativos podem ser decorrentes da baixa captação de FDG em baixo volume de doença ou em casos de baixa taxa metabólica. O envolvimento linfonodal por infecções granulomatosas como a tuberculose ou por afecções inflamatórias como a sarcoidose pode resultar em achados de PET falso-positivos.

A tomografia computadorizada tem uma sensibilidade de 59% e especificidade de 78% e o PET FDG tem uma sensibilidade de 83% e especificidade de 92% para envolvimento linfonodal no CPNPC²¹.

Na revisão de Schmidt-Hansen et al²², a sensibilidade e especificidade do exame do PET FDG foi de 81,3 e 79,4%, respectivamente, na avaliação do envolvimento linfonodal mediastinal em pacientes com suspeita de CPNPC ressecável, usando um valor máximo de captação padroni-

zado (SUVmax) maior que 2,5 como critério de positividade para PET.

O PET-CT FDG é mais acurado do que a TC na avaliação da doença linfonodal, mas a confirmação histopatológica ainda é necessária para confirmar os achados do PET-CT FDG. O objetivo principal é evitar a exclusão de pacientes da cirurgia inicial devido a resultados falso-positivos do PET-CT FDG.

O FDG-PET/CT para estadiamento deve ser idealmente realizado dentro de 60 dias de qualquer planejamento cirúrgico e dentro de 30 dias da radioterapia, pois a acurácia do estadiamento linfonodal é reduzida em intervalos de tempo mais longos^{23,24}.

Para pacientes com doença em estágio inicial e linfonodos negativos no PET-CT FDG, há uma variação considerável no uso do estadiamento invasivo do mediastino porque o valor preditivo negativo de PET-CT é relativamente alto neste grupo. No resultado de uma meta-análise, incluindo 1122 pacientes usando PET-CT integrado ou uma combinação visual de PET e CT, Wang et al²⁵ descobriram que o valor preditivo negativo para metástases mediastinais foi de 94% na doença T1 e 89% na doença T2.

Sarah J. Gao et al²⁶ avaliaram pacientes com CPNPC em estágio clínico I (T1-2N0) pelo PET-CT FDG encaminhados para mediastinoscopia ou EBUS para identificar os fatores de risco para linfonodos N2 ocultos e determinar quais pacientes se beneficiam do estadiamento invasivo. Neste estudo a prevalência de metástases N2 ocultas foi de 7,0%, o valor preditivo negativo do PET-CT FDG foi de 92,9% e o valor preditivo negativo da mediastinoscopia/EBUS foi de 96,3%. Os tumores T2 sólidos e os de localização central eram mais propensos a ter doença N2 oculta. Os autores concluíram que tumores sólidos T2 devem ser avaliados de forma invasiva independente da localização apesar de um PET-CT FDG negativo e que o estadiamento mediastinal invasivo pode não ser necessário em pacientes com tumores periféricos T1 ou tumores periféricos T2 com um componente em vidro fosco significativo, uma vez que o risco de metástases N2 ocultas nestes grupos é muito baixo.

Em consonância com os dados de literatura, a Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO)²⁷ recomenda não realizar exames complementares de citologia ou patologia do mediastino (mediastinoscopia, aspiração por agulha transtraqueal, transbrônquica ou transesofágica) se não forem detectados linfonodos hipermetabólicos por PET, exceto nas seguintes situações: maior diâmetro do tumor > 3 cm, tumor central, doença cN1 e linfadenopatia com eixo curto > 1 cm determinado por TC.

As diretrizes da NCCN recomendam avaliação histopatológica dos linfonodos mediastinais antes da ressecção para os pacientes com lesões > 3 cm, mesmo que o PET-CT FDG não sugira envolvimento do linfonodo mediastinal, bem como para confirmar o envolvimento do linfonodo mediastinal em pacientes com PET-CT FDG positivo e a avaliação histopatológica é opcional dos linfonodos mediastinais antes da ressecção para tumores sólidos medindo menos que 1 cm ou tumores puramente não sólidos (ou

seja, puramente em vidro fosco) medindo menos de 3 cm se os linfonodos forem PET-CT FDG negativos porque há uma baixa probabilidade de envolvimento dos linfonodos mediastinais.

ESTADIAMENTO M <<<

Aproximadamente 55% dos pacientes com câncer de pulmão apresentam metástases à distância no estadiamento inicial. Os locais preferenciais de envolvimento incluem²⁸ (a) osso, 34,3%; (b) pulmão, 32,1%; (c) cérebro, 28,4%; (d) glândulas adrenais, 16,7%; e (e) fígado, 13,4%. O câncer de pulmão é o tumor maligno primário mais comum que leva a metástases em tecidos moles, com prevalência relatada de 0,86%-13%.

No estadiamento TNM do CPNPC, o estágio M é subdividido em 3 categorias. As metástases intra-torácicas como nódulo(s) tumoral(is) separado(s) no lobo contralateral, nódulos e/ou derrame pleurais ou pericárdicos malignos são consideradas doença M1a (figura 11).

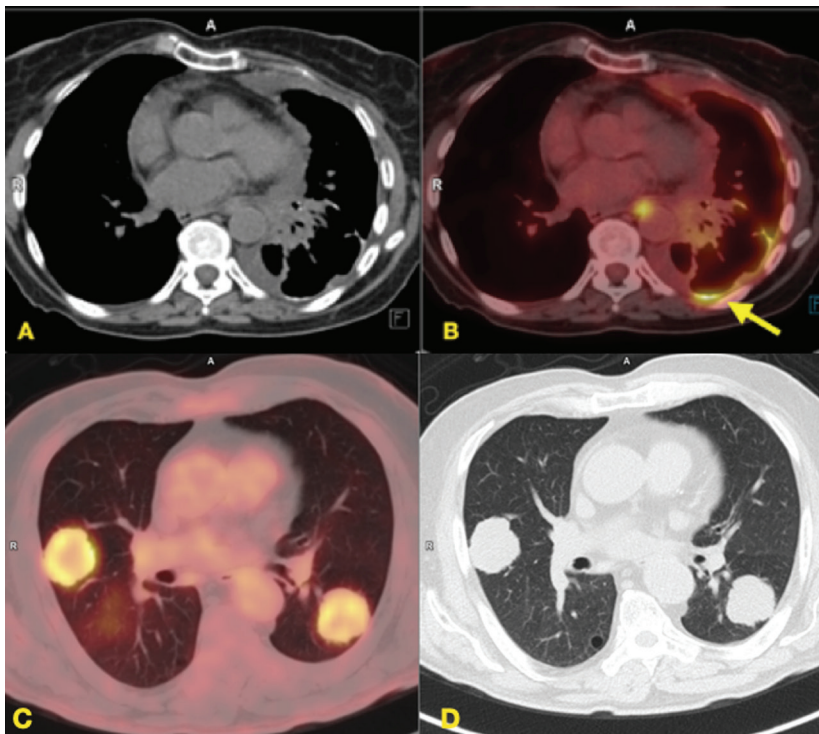


Figura 11. M1a: metástases intra-torácicas como nódulo(s) tumoral(is) separado(s) em lobo contralateral, nódulos e/ou derrame pleurais ou pericárdicos malignos. A e B: Imagens no plano axial de TC do tórax na janela de mediastino e da fusão do PET-CT FDG, respectivamente, mostrando implantes pleurais. C e D: Imagens no plano axial da fusão do PET-CT FDG e da TC de tórax na janela de pulmão mostrando nódulos tumorais hipermetabólicos em lobos contralaterais.

As metástases extratorácicas são divididas em M1b e M1c. Pacientes com uma única lesão metastática extratorácica são classificados como M1b e têm melhor sobrevida do que pacientes com múltiplas lesões extratorácicas, classificados como M1c. A categoria M1c que indica múltiplas lesões metastáticas extratorácicas pode ser em um único órgão ou em vários órgãos (figuras 12 e 13).

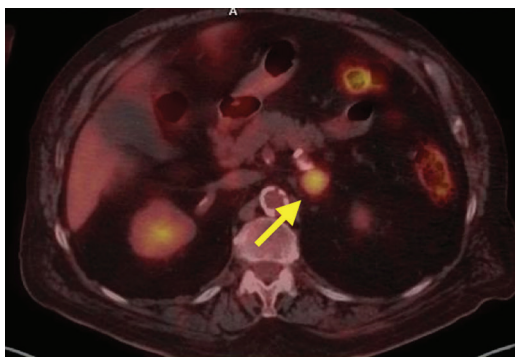


Figura 12. M1b: metástase única extratorácicas. Imagem de fusão do PET-CT FDG no plano axial mostrando metástase única na adrenal esquerda (seta).

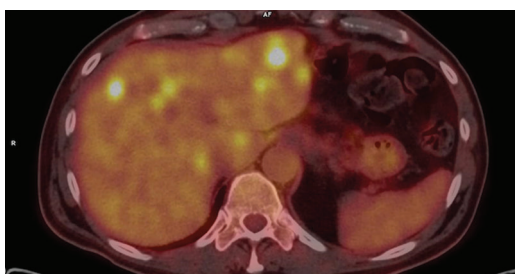


Figura 13. M1c: múltiplas metástases extratorácicas em um ou mais órgãos. Imagem de fusão do PET-CT FDG no plano axial mostrando múltiplas metástases hepáticas

PET-CT FDG é a modalidade de escolha para avaliação de metástases extraencefálicas em pacientes com CPNPC, com capacidade de detectar metástases em linfonodos de tamanho normal e na medula óssea antes de mudanças anômicas na TC.

Nos resultados de uma meta-análise de 56 estudos²⁹ para avaliar o valor diagnóstico da FDG PET/CT em pacientes com CPNPC, a sensibilidade e especificidade foram de 72% e 91%, respectivamente, na determinação do estadiamento linfonodal mediastinal e de 77% e 95% para detecção de metástases extratorácicas.

De acordo com as diretrizes da NCCN, qualquer lesão com aumento da captação de FDG suspeita de metástase precisa de confirmação histopatológica ou imagem adicional. Em tumores clinicamente agressivos em estágio avançado, as diretrizes da NCCN recomendam a realização de imagens PET antes da biópsia diagnóstica para selecionar áreas de anormalidade que confeririam o estágio mais alto.

GRUPOS DE ESTADIAMENTO – <<< TABELA 2

O estágio I é dividido em IA1, IA2 e IA3 com base em pontos de corte de 1 cm de tumores T1 sem metástases nodais ou à distância. Há ainda os estágios IB e IIA que incluem lesões T2a e T2b, sem metástases nodais ou à distância. O estágio IIIC inclui lesões T3 e T4 localmente avançadas com doença N3, mas sem metástases à distância. Estágio IVA inclui tumores M1a e M1b, e estágio IVB inclui tumores M1c.

METÁSTASES PLEURAIIS <<<

O derrame pleural em um paciente com câncer pode representar doença metastática, coleção líquida reacional, ou ser resultado de outro processo de doença não maligna, como infecção ou insuficiência renal/cardiaca. O diagnóstico de derrame pleural maligno afeta negativamente o estadiamento e o prognóstico e pode alterar as abordagens terapêuticas para pacientes com câncer.

O PET-CT FDG é um procedimento preciso e não invasivo para o diagnóstico diferencial de processos patológicos malignos e benignos da pleura, sendo considerado positivo quanto a captação de FDG pleural está acima do fundo mediastinal, com sensibilidade de 100% e especificidade de 76%³⁰.

A revisão de Fjaellegaard K et al³¹ demonstrou que PET-CT pode ter um papel na rotina de investigação de suspeita de efusões pleurais malignas. Um PET-CT FDG não suspeito pode desviar a investigação ativa para a espera vigilante, que é importante em pacientes debilitados, ao passo

que, um PET-CT FDG suspeito pode orientar o local ideal da biópsia e avaliar a necessidade de tratamento urgente ou especializado.

Devido a resolução do PET, múltiplos pequenos nódulos pleurais, sem derrame pleural, podem não captar FDG e devem ser considerados suspeitos para disseminação pleural seca em pacientes com NSCLC³².

Resultado falso-positivo pode ser observado em condições que estimulam uma resposta inflamatória, como infecção ou pleurodese.

»» METÁSTASES EXTRATORÁCIAS METÁSTASES ÓSSEAS

O PET-CT FDG é o melhor método diagnóstico de imagem para detecção de metástases ósseas no câncer de pulmão, com sensibilidade de 92% e especificidade de 98%. A cintilografia óssea e a RM apresentam sensibilidade de 86% e 77% e especificidade de 88% e 92%, respectivamente³³. A diretriz da NCCN não recomenda cintilografia óssea de rotina para estadiamento de CPNPC se o PET-CT FDG for realizado.

A captação focal de FDG na medula óssea sem lesão esclerótica ou lítica na TC apresenta probabilidade de 61% de doença metastática, isso porque, o PET FDG pode detectar metástases antes que alterações morfológicas estejam presentes na TC (figura 14).

Pacientes com câncer de pulmão podem apresentar lesões ósseas metastáticas e outros

achados ósseos incidentais que apresentam avides variável pelo FDG. A avaliação das características morfológicas das lesões ósseas identificadas na TC do PET-CT FDG é usada para aumentar a precisão diagnóstica e evitar procedimentos invasivos desnecessários.

As metástases são geralmente mais ávidas por FDG do que as lesões benignas, mas existem muitas exceções. Alguns processos ósseos benignos, como a doença de Paget, têm graus variáveis de avides pelo FDG com base na atividade metabólica da doença.

Nódulo de Schmorl é uma entidade comum que pode demonstrar captação de FDG e até mesmo realce na RM. As características de distribuição do FDG podem ajudar a distinguir nódulo de Schmorl de metástase vertebral. Usualmente no nódulo de Schmorl, a alteração morfológica identificada na TC é maior que o foco de hipermetabolismo, ao passo que na doença metastática o foco de hiper captação é semelhante ou maior que a alteração na TC³⁴.

Fraturas também podem ser encontradas no PET-CT FDG de pacientes com câncer de pulmão, dada sua prevalência. Diferenciar fraturas patológicas de fraturas por insuficiência pode ser difícil, porque ambas podem demonstrar intensa captação de FDG, e o componente de partes moles subjacente pode ser obscurecido pela fratura. Se um componente lítico ou componente de tecido mole não for identificado na TC do PET/CT FDG, a RM pode ser útil para caracterizar a fratura.

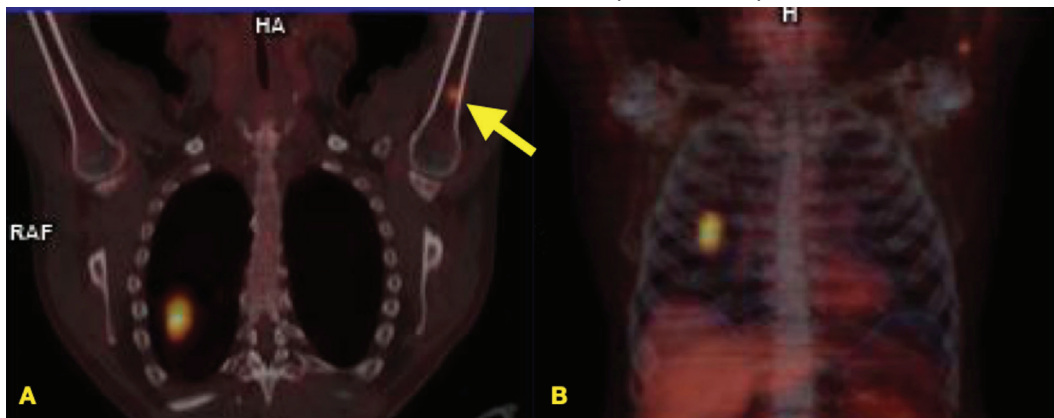


Figura 14. A- Imagem da fusão do PET-CT FDG e B- imagem de reconstrução volumétrica PET-CT com FDG mostram lesão hipermetabólica no pulmão direito e sítio focal único de hipermetabolismo no úmero esquerdo (seta), sem alteração morfológica na imagem de TC. Estudo de RM para caracterizar este sítio focal (não disponível) confirmou a presença de metástase.

»» METÁSTASES ADRENAIS

Lesões adrenais são descobertas incidentalmente em estudos de imagem com prevalência de 4%-10%, a maioria destas lesões são adenomas benignos. No CT, valores de atenuação abaixo de 10 Unidades Hounsfield (HU) em regiões de interesse (ROIs) que abrangem dois terços da circunferência da região são altamente específicas para adenomas.

O estudo de PET-CT FDG é considerado negativo quando a lesão adrenal apresenta captação de FDG menor que a captação hepática e é considerado positivo quando a captação da lesão adrenal é significativamente maior que a captação do fígado, e o estudo deve ser interpretado como indeterminado se a lesão adrenal apresentar captação de FDG igual ou ligeiramente superior a captação hepática, uma vez que essas propriedades podem ser observadas em lesões benignas ou malignas. Nesses pacientes, imagens adicionais com ressonância magnética devem ser realizadas para caracterizar melhor as lesões.

É imprescindível estadiar acuradamente os pacientes com câncer de pulmão com massa adrenal solitária, considerando que estudos mostram melhora da sobrevida de pacientes com câncer de pulmão com metástase adrenal solitária, submetidos a tratamento agressivo, com cirurgia ou radioterapia estereotáxica.

Em uma meta-análise³⁵ envolvendo nove estudos, com 707 pacientes sobre o papel do PET-CT FDG na avaliação da massa adrenal em pacientes com câncer de pulmão, o PET/CT FDG apresentou sensibilidade de 88% e especificidade de 91%.

Falso negativo pode ocorrer em metástases com hemorragia, necrose ou lesões <1 cm. A captação de FDG falso-positivo pode ser vista no adenoma adrenal funcionante (secretor de cortisol), feocromocitoma e infecções, como a tuberculose. O diagnóstico tecidual é recomendado se a adrenal é o único local de doença metastática.

»» METÁSTASES HEPÁTICAS

Em uma revisão para caracterização das metástases hepáticas do câncer de pulmão Katsunori Kagohashi et al³⁶, encontraram que a incidência

de metástase hepática foi de 17,5% em pacientes com CPPC e de 3,8% em pacientes com CPNPC.

O PET-CT FDG tem uma alta taxa de detecção de metástases hepáticas, com sensibilidade de 97% e especificidade de 75%, no entanto, pode ser menos sensível que a RM na detecção de lesões menores que 10 mm ou lesões mucinosas. A captação falso-positiva pode ser observada na infecção, adenoma hepático e hemangioendelioma.

Embora haja atividade fisiológica heterogênea de FDG no fígado, a precisão do PET/CT FDG para metástases hepáticas é de 92% a 100%. Quando os achados são discordantes ou indeterminados, RM e/ou biópsia são estratégias apropriadas para avaliar lesões hepáticas.

METÁSTASES EM LINFONODOS EXTRATORÁDICOS <<<

PET/CT pode ser usada para identificar metástases em linfonodos de tamanho normal (menores que 1 cm), bem como naqueles com hilo gorduroso. A captação de FDG no linfonodo maior que a captação no fundo mediastinal é suspeita de metástase linfonodal e a captação de FDG no linfonodo maior que a captação hepática é altamente suspeita de metástase linfonodal.

A biópsia de um nódulo ávido por FDG é necessária para confirmar seu estágio patológico, o que orienta a tomada de decisão terapêutica.

METÁSTASES CEREBRAIS <<<

Pacientes com CPNPC têm uma alta incidência de metástases no cérebro. A RM com contraste tem uma sensibilidade maior do que PET-CT FDG para avaliar metástases cerebrais. Os resultados de uma meta-análise de estudos prospectivos mostraram sensibilidades de 21% e 77% para PET e RM e especificidades de 100% e 99%, respectivamente³⁷. Devido a intensa captação de FDG pelo parênquima cerebral que obscurece lesões ávidas por FDG, as diretrizes da NCCN recomendam a RM para descartar metástases cerebrais em pacientes com CPNPC de estágio II a IV.

»» DETECÇÃO DE UMA SEGUNDA MALIGNIDADE PRIMÁRIA

PET/CT FDG pode detectar áreas incidentais de atividade de FDG que são suspeitas de tumores primários em cerca de 4% dos casos os pacientes com CPNPC, com aproximadamente 25% desses achados correspondendo a uma segunda malignidade. Os locais mais comuns de captação são cólon, tireoide, trato digestivo proximal e ovários.

O risco de malignidade é baseado na localização, com maior risco se houver captação focal de FDG na mama, cólon, tireoide ou próstata. Nos achados de um estudo, PET-CT FDG identificou

uma segunda malignidade primária ou lesão pré-maligna em 3% dos pacientes com CPNPC, um achado que mudou o manejo de uma intenção curativa para palição em 27% dos pacientes³⁸.

RESUMO

O estadiamento inicial do câncer de pulmão com PET-CT FDG determina o tratamento adequado, através da melhor seleção de pacientes passíveis de tratamento curativo, reduzindo os custos em saúde, toxicidade e evitando procedimentos desnecessários.

»» REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Publicado em 04/06/2022 e atualizado em 18/07/2022. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pulmao>
2. National Cancer Institute. The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer statistics: Lung and bronchus. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
3. Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV, Gainor JF, Heist RS. Lung cancer. *Lancet*. 2021;398(10299):535-554. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00312-3.
4. Rami-Porta R, Asamura H, Travis WD, and Rusch VW. Lung cancer — major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2017;67: 138-155. <https://doi.org/10.3322/caac.21390>
5. Kandathil A, Kay FU, Butt YM, Wachsmann JW, Subramaniam RM. Role of FDG PET/CT in the Eighth Edition of TNM Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. *Radiographics*. 2018;38(7):2134-2149. doi: 10.1148/rg.2018180060.
6. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(3):254-266. doi: 10.6004/jnccn.2021.0013.
7. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv1-iv21. doi: 10.1093/annonc/mdx222.
8. de Groot PM, Chung JH, Ackman JB, et al. Expert Panel on Thoracic Imaging; ACR Appropriateness Criteria® Noninvasive Clinical Staging of Primary Lung Cancer. *J Am Coll Radiol*. 2019;16(5S):S184-S195. doi: 10.1016/j.jacr.2019.02.008.
9. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med*. 2000;343(4):254-61. doi: 10.1056/NEJM200007273430404.
10. Kubota K, Matsuno S, Morioka N, et al. Impact of FDG-PET findings on decisions regarding patient management strategies: a multicenter trial in patients with lung cancer and other types of cancer. *Ann Nucl Med*. 2015;29(5):431-41. doi: 10.1007/s12149-015-0963-9.
11. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9315):1388-93. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08352-6.

12. Reed CE, Harpole DH, Posther KE, et al; American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial. Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial: the utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(6):1943-51. doi: 10.1016/j.jtcvs.2003.07.030.
13. Sogaard R, Fischer BM, Mortensen J, et al. Preoperative staging of lung cancer with PET/CT: cost-effectiveness evaluation alongside a randomized controlled trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(5):802-9. doi: 10.1007/s00259-010-1703-y.
14. Aquino SL, Halpern EF, Kuester LB, Fischman AJ. FDG-PET and CT features of non-small cell lung cancer based on tumor type. *Int J Mol Med.* 2007;19(3):495-9.
15. Higashi K, Ueda Y, Ayabe K, et al. FDG PET in the evaluation of the aggressiveness of pulmonary adenocarcinoma: correlation with histopathological features. *Nucl Med Commun.* 2000;21(8):707-14. doi: 10.1097/00006231-200008000-00002.
16. Goodgame B, Pillot GA, Yang Z, et al. Prognostic value of preoperative positron emission tomography in resected stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008;3(2):130-4. doi: 10.1097/JTO.0b013e318160c122.
17. Rausch I, Cal-González J, Dapra D, et al. Performance evaluation of the Biograph mCT Flow PET/CT system according to the NEMA NU2-2012 standard. *EJNMMI Phys.* 2015;2(1):26. doi: 10.1186/s40658-015-0132-1.
18. El-Sherief AH, Lau CT, Wu CC, et al. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) lymph node map: radiologic review with CT illustration. *Radiographics.* 2014;34(6):1680-91. doi: 10.1148/rg.346130097.
19. Giraud P, De Rycke Y, Minet P, et al. Estimation of the probability of mediastinal involvement: a statistical definition of the clinical target volume for 3-dimensional conformal radiotherapy in non-small-cell lung cancer?]. *Cancer Radiother.* 2001;5(6):725-36. doi: 10.1016/s1278-3218(01)00135-4.
20. Cerfolio RJ, Bryant AS. Distribution and likelihood of lymph node metastasis based on the lobar location of non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(6):1969-73. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.12.067.
21. Birim O, Kappetein AP, Stijnen T, Bogers AJ. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(1):375-82. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.06.041.
22. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E, et al. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(11):CD009519. doi: 10.1002/14651858.CD009519.pub2.
23. Booth K, Hanna GG, McGonigle N, et al. The mediastinal staging accuracy of 18F-fluorodeoxyglycose positron emission tomography/computed tomography in non-small cell lung cancer with variable time intervals to surgery. *Ulster Med J.* 2013; 82: 75-81. *Ulster Med J.* 2013 May;82(2):75-81.
24. Gomez DR, Liao KP, Swisher SG, et al. Time to treatment as a quality metric in lung cancer: staging studies, time to treatment, and patient survival. *Radiother Oncol.* 2015;115(2):257-63. doi: 10.1016/j.radonc.2015.04.010.
25. 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(2):81-9. doi: 10.1016/j.clc.2011.08.002.
26. Gao SJ, Kim AW, Puchalski JT, Bramley K, Detterbeck FC, Boffa DJ, Decker RH. Indications for invasive mediastinal staging in patients with early non-small cell lung cancer staged with PET-CT. *Lung Cancer.* 2017;109:36-41. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.04.018.
27. Eberhardt WEE, De Ruyscher D, Weder W, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1573-88. doi: 10.1093/annonc/mdv187.

28. Tamura T, Kurishima K, Nakazawa K, et al. Specific organ metastases and survival in metastatic non-small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(1):217-221. doi: 10.3892/mco.2014.410.
29. Wu Y, Li P, Zhang H, et al. Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer*. 2013;132(2):E37-47. doi: 10.1002/ijc.27779.
30. Schaffler GJ, Wolf G, Schoellnast H, et al. Non-small cell lung cancer: evaluation of pleural abnormalities on CT scans with 18F FDG PET. *Radiology*. 2004;231(3):858-65. doi: 10.1148/radiol.2313030785.
31. Fjaellegaard K, Koefod Petersen J, Reuter S, et al. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) in suspected malignant pleural effusion. An updated systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2021;162:106-118. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.10.018.

32. Shim SS, Lee KS, Kim BT, et al. Integrated PET/CT and the dry pleural dissemination of peripheral adenocarcinoma of the lung: diagnostic implications. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30(1):70–76. doi: 10.1097/01.rct.0000185383.50636.d1.
33. Qu X, Huang X, Yan W, et al. A meta-analysis of 18FDG- PET-CT, 18FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer. *Eur J Radiol*. 2012;81(5):1007-15. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.01.126.
34. Wang Z, Ma D, Yang J. *Hell J Nucl Med*. 2016;19(3):241-244. doi: 10.1967/s002449910406.
35. Wu Q, Luo W, Zhao Y, et al. The utility of 18F-FDG PET/CT for the diagnosis of adrenal metastasis in lung cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2017;38(12):1117-1124. doi: 10.1097/MNM.0000000000000757.
36. Kagohashi K, Satoh H, Ishikawa H, et al. Liver metastasis at the time of initial diagnosis of lung cancer *Medical Oncology*, 2003;20:25-28. doi: 10.1385/MO:20:1:25
37. Li Y, Jin G, Su D. Comparison of gadolinium-enhanced MRI and 18FDG PET/PET-CT for the diagnosis of brain metastases in lung cancer patients: a meta-analysis of 5 prospective studies. *Oncotarget* 2017;8(22):35743–35749. doi: 10.18632/oncotarget.16182.
38. Lin M, Ambati C. The management impact of clinically significant incidental lesions detected on staging FDG PET- CT in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC): an analysis of 649 cases. *Lung Cancer* 2012;76(3):344–349. doi: 10.1016/j.lungcan.2011.11.024.

Mauro Zukin¹



O Papel das Tirosina Cinases no Tratamento do Câncer de Pulmão

The role of Tyrosine kinases in the treatment of Lung Cancer

>>> RESUMO

O câncer de pulmão representa mundialmente a principal causa de câncer e a principal causa de mortes. Nas últimas décadas vários esforços foram realizados, não só para reduzir sua incidência, mas também na redução da mortalidade. Esses avanços aconteceram principalmente na identificação de alvos moleculares e o desenvolvimento de drogas específicas para esses alvos, pequenas moléculas, as Tirosina Cinases, que são mais eficazes e menos tóxicas. Esse artigo descreve de maneira sintética onde estamos e para onde vamos.

>>> PALAVRAS-CHAVE

Câncer de Pulmão, Terapia Alvo, Tirosina cinase.

>>> ABSTRACT

Lung cancer is the leading cause of cancer worldwide and the leading cause of death. In recent decades, several efforts have been made, not only to reduce its incidence, but also to reduce mortality. These advances occurred mainly in the identification of molecular targets and the development of specific drugs for these targets, small molecules, tyrosine kinases, which are more effective and less toxic. This article describes in a synthetic way where we are and where we are going.

>>> KEY WORDS

Lung Cancer, Target Therapy, Tyrosine Kinase.

¹ PhD pelo Instituto Nacional de Câncer - Oncologista Clínico da OncologiaD'or - Membro Diretor do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica
Membro ativo da IASLC, ASCO e SBOC
Avenida das Américas 3500, Le Monde, edifício Londres Bloco A - zukinmauro@gmail.com

>>> INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão não pequenas células (cpnpc) representa a grande maioria das neoplasias de pulmão, chegando a 84% dos casos¹. Histologicamente o cnpnc é classificado em dois subtipos, o subtipo escamoso e o não escamoso. O não escamoso tem em sua maioria o adenocarcinoma como o principal representante, seguido pelo de grandes células. A definição do tipo e subtipo histológico é importante, e o primeiro passo de um diagnóstico e tratamento personalizado. Em geral fazemos um perfil molecular somente nos pacientes com histologia não escamosa, deixando para os pacientes com histologia escamosa somente a expressão de PDL1. O cnpnc é uma doença complexa, caracterizada por vários subtipos moleculares distintos, cada um com um comportamento biológico próprio, e atualmente com tratamentos específicos. O objetivo dessa revisão é apresentar as opções de tratamentos específicos para cada situação assim como os aspectos do diagnóstico molecular, para os pacientes com cnpnc avançado. Atualmente há um número expressivo de terapias alvo molecular aprovadas, que incluem agentes que tem como alvo específico os “oncogenic drivers”, que são mutações encontradas nos tumores, que conduzem o processo de carcinogênese daquele tumor. Identificar aquela alteração genética ou mutação é a primeira etapa do processo, e necessita de uma avaliação molecular, que chamamos de perfil molecular. Essa avaliação deve ser feita no diagnóstico inicial, ou as vezes até após a progressão da doença após o primeiro tratamento, tentando identificar o mecanismo de resistência, para termos certeza do melhor tratamento a ser realizado. O diagnóstico molecular adequado leva a uma seleção adequada da melhor terapia alvo molecular, levando a uma terapia personalizada de acordo com o perfil do paciente e com isso alcançar os melhores resultados. O melhor conhecimento da biologia do cnpnc ao longo dos anos 2000 levou a um conhecimento das vias moleculares que “conduziam” o processo de malignidade, associado ao desenvolvimento de várias drogas que agiam especificamente (terapia alvo) naqueles mecanismos aberrantes. Havia também

a expectativa que essas drogas eram inofensivas atuando exclusivamente nos alvos presentes só nas células malignas. Com os tempos vimos que isso não era verdade e que muitos alvos também estavam presentes em células normais, contribuindo para a toxicidade relacionada. A maioria das terapias alvos, particularmente os inibidores de tirosina cinase (TKi) são pequenas moléculas e são administrados por via oral, que foi um grande avanço em relação drogas intravenosas quimioterápicas, facilitando a via de acesso.

IMPLICAÇÕES PRÁTICAS <<<

A terapia alvo fornece um tratamento personalizado a cada paciente com cnpnc avançado. A análise do perfil molecular adequada, é fundamental para identificar a alteração genética presente e assim garantir que cada paciente receba o tratamento certo e eficaz para seu tipo específico de tumor. A terapia personalizada garante a cada paciente a chance de receber o melhor tratamento e assim os melhores resultados e as melhores chances de uma sobrevida longa.

AS MUTAÇÕES GENÉTICAS E SEUS ALVOS <<<

A frequência das mutações varia de acordo com a histologia, nos pacientes com adenocarcinoma, 60% podem ter uma mutação, sendo que as mutações de EGFR podem estar presentes em 19% dos casos. Já os rearranjos de ALK e de ROS1 podem estar presentes em 5% e 1% dos casos respectivamente. Em geral as mutações são excludentes, ou seja, na presença de uma delas, as outras não ocorrem em concomitância. As terapias alvo para as outras mutações como MET (*exon 14 skipping mutation*), ERB2 e RET estão presentes em torno dos 3% dos casos. A mutação mais frequentemente encontrada é a do KRAS que ocorre em 25% dos casos, mas só recentemente tem uma terapia alvo aprovada para subtipo KRAS G12C.

MUDANÇA DE PARADIGMA <<<

A terapia alvo oferece um tratamento personalizado e eficaz para o paciente com cnpnc avançado. Por essa razão todos os *Guidelines* recomendam que

todos os pacientes com adenocarcinoma tenham um perfil molecular realizada para que uma decisão terapêutica seja tomada. Os pacientes com histologia escamosa só devem ser testados, no caso de uma histologia mista como adenoescamoso, ou uma ausência de história de tabagismo.

»» HISTOLOGIA NÃO ESCAMOSA: PRIMEIRA LINHA TERAPIA ALVO

As primeiras drogas aprovadas pelas agências reguladoras, para os pacientes com cpnpc avançado e a mutação do EGFR (deleção do exon 19 e a substituição do exon 21), chamadas mutações de sensibilidade, incluem gefitinib, erlotinib, afatinib e osimertinib. O gefitinib, erlotinib, e afatinib são seletivos para as mutações de sensibilidade, já o Osimertinib é seletivo tanto para as mutações de sensibilidade quanto as de resistência como a T790M. No paciente com a mutação presente, a taxa de resposta a esses agentes é de aproximadamente 70%, e tem um aumento na sobrevida mediana livre de progressão de um ano e uma sobrevida mediana global de aproximadamente 19 meses²⁻⁴. O Osimertinib é um inibidor de tirosina cinase (TKi) de terceira geração, e teve um resultado significativamente superior quando comparado a gefitinib ou erlotinib no estudo FLAURA, se tornando o agente de escolha não só pela eficácia mas também pela penetração em sistema nervoso central, um local frequente de falha com os outros agentes. A presença da mutação de EGFR confere um melhor prognóstico e prediz uma forte resposta aos TKis e por essa razão deve ser utilizada na frente da quimioterapia e da imunoterapia. Os pacientes que progridem ao TKi têm uma opção de uma re-biopsia para ver qual é o mecanismo de resistência, e guiar ou não o tratamento subsequente.

Os pacientes com a mutação ou melhor o rearranjo de ALK, beneficiam-se dos inibidores de tirosina cinases (TKIs) que atingem o ALK como: crizotinib, ceritinib, brigatinib, alectinib e lorlatinib. O Crizotinib também é um inibidor de ROS1 e MET. Alectinib inibe o ALK e RET e Lorlatinib ALK e ROS1. O Crizotinib foi aprovado em primeira linha baseado no estudo PROFILE 1014 que mostrou um benefício de Crizotinib quando

comparado a quimioterapia, com uma sobrevida livre de progressão de 10.9m versus 7.0m; $p < 0.001$ ⁶. Posteriormente Alectinib foi aprovado, comparado a Crizotinib no estudo ALEX que mostrou um aumento significativo da sobrevida livre de progressão de 25.7 meses versus 10.4m; $p < 0.001$, e sua capacidade de penetrar melhor no SNC⁷. Recentemente o estudo ALTA também mostrou uma superioridade de Brigatinib sobre Crizotinib, e Lorlatinib também quando comparado a Crizotinib no estudo CROWN, a sobrevida mediana livre de progressão não foi alcançada sendo de 9.3 meses para crizotinib^{8,9}.

A mutação ou melhor o rearranjo de ROS1 teve seu primeiro TKi aprovado baseado no estudo de fase um, PROFILE 1001 que mostrou que Crizotinib era ativo nesses pacientes com uma sobrevida mediana livre de progressão de 19.3 meses e probabilidade de uma sobrevida em 1 ano de 79%¹⁰. Outras opções de tratamento são entrectinib e lorlatinib. As duas drogas são equivalentes no controle da doença sistêmica, mas o entrectinib parece ter uma atividade em SNC maior, e por isso essa é a opção para vários especialistas no assunto. O estudo observacional do uso de crizotinib mostra uma mediana de sobrevida livre de progressão de 19,3 meses e sobrevida global de 51 meses¹⁰. Na progressão considero lorlatinib uma boa opção.

A mutação de BRAF mais precisamente a V660E tem como a combinação de dabrafenib associado a trametinib a principal opção de tratamento aprovada pelas agências regulatórias. O estudo de fase II BRF113928 mostrou uma taxa de resposta de 61% com uma mediana de sobrevida livre de progressão de 10.2 meses¹¹.

A mutação de MET tem na presença do *MET exon 14-skipping mutation*, a principal mutação, e sua presença indica uma sensibilidade a um TKi. O capmatinib foi aprovado para essa indicação, e sugere-se o seu uso antes mesmo da quimioterapia ou mesmo da imunoterapia. O tepotinib também foi aprovado para essa situação, e é outra boa opção de tratamento. No estudo GEOMETRY a taxa de resposta foi de 68% e a sobrevida livre de progressão foi de 12.4 meses¹². A amplificação de MET, em geral mais do que 5 cópias pode uma indicação para uso de um inibidor de MET,

entretanto não há aprovação pelo FDA (agência reguladora americana) para essa indicação. A determinação do número de cópias amplificadas ainda é matéria de estudo e a ser definida.

O rearranjo de RET presente em 1 a 2% dos adenocarcinomas tem nos inibidores de RET como o seliperatinib e pralsetinib as principais drogas aprovadas pelas agências regulatórias. O estudo LIBRETTO mostra uma taxa de resposta de 85% sendo que a duração da resposta alcançou 6 meses pelo menos¹³.

As fusões de NTRAK é uma das primeiras indicações agnósticas de tratamento, estando presente em menos de 1% dos casos. O inibidor de fusão de TRK aprovado é o larotrectinib e o entrectinib. Os estudos mostram uma taxa de resposta de 79%¹⁴.

As mutações de KRAS são as mais frequentes no adenocarcinoma de pulmão estando presente entre 20 e 25%, mas só recentemente tivemos uma droga aprovada para o subtipo KRAS G12C, presente em 50% das mutações de KRAS. O sotorasib foi o primeiro e único agente aprovado após falha a uma primeira linha de tratamento baseada em platina¹⁵. Sotorasib foi avaliado em um estudo de fase I com uma taxa de resposta de 32% e uma mediana de sobrevida livre de progressão de 6.3 meses.

A mutação e amplificação de HER2 pode acontecer em 1 a 3 % dos casos e usualmente envolvem uma inserção no exon 20. Até o momento não há terapia aprovada para essa situação, mas o estudo DESTINY avaliou um anticorpo conjugado, deruxtecan que mostrou resultados promissores e que deve se tornar o padrão¹⁶.

TESTE MOLECULAR <<<

A avaliação padrão recomendada é o perfil molecular no tecido tumoral, e de uma maneira bem simplista ela pode ser feita de duas maneiras: uma ampla e um painel que testa várias mutações ao mesmo tempo o chamado NGS, ou uma segunda maneira que testa individualmente algumas poucas mutações que pode ser por PCR, imuno-histoquímica e FISH, como por exemplo EGFR, ALK, ROS1 e PDL1. Atualmente é fundamental ter o perfil molecular realizado, uma vez que há diversas drogas aprovadas com eficácia definida, e sem o perfil molecular não nos permite tratar o paciente da melhor maneira. A biópsia líquida baseada em coleta de sangue e células circulantes tumorais, vem ganhando corpo uma vez sendo menos invasiva, principalmente nos casos em que não temos tecido tumoral disponível, e também pode ser uma boa opção não avaliação de mecanismo de resistência ao primeiro tratamento iniciado, como no caso da mutação de EGFR por exemplo.

CONCLUSÃO <<<

Os agentes alvo molecular tem um importante papel no tratamento do cpnpc não escamoso avançado. Devido a enorme vantagem da terapia personalizada, a análise molecular é mandatória, uma vez que vai fornecer informações para deliberar o melhor tratamento para o paciente, com aumento de sobrevida e sobrevida livre de progressão.

>>> REFERÊNCIAS

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures. 2017. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf> Accessed July 20, 2017.
2. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947– 957.
3. Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 239– 246.

4. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3327– 3334.
5. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 113– 125.
6. 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– 2177.
7. Peters S, Camidge DR, Shaw AT et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 829– 838.
8. Camidge R, Kim HR, Ahn MJ et al. PL02.03. Brigatinib vs crizotinib in patients with ALK inhibitor-naive advanced ALK+ NSCLC: First report of a phase 3 trial (ALTA-1L). Presented at: International Association for the Study of Lung Cancer 19th World Conference on Lung Cancer, September 23–26, 2018; Toronto, Canada.
9. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): A double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 247– 255.
10. Shaw A, Riley GJ, Bang Y et al. Crizotinib in advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated results from PROFILE 1001. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl): 1206PDa.
11. Planchard D, Kim TM, Mazieres J, et al. Dabrafenib in patients with BRAF V600-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A multicenter, open-label, phase II trial (BRF113928). *Ann Oncol* 2014; 25S: ESMO #LBA38_PR.
12. Wolf J, Seto T, Han JY, et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383:944.
13. Drlon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383:813.
14. Drlon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018; 378:731.
15. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med* 2020; 383:1207.
16. Li BT, Smit EF, Goto Y, et al. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386:241.

Rafaela Pozzobon¹

Imunoterapia no Câncer de Pulmão Não Pequenas Células

Immunotherapy for non small cell lung cancer

>>> RESUMO

A imunoterapia, com uso dos inibidores de checkpoint, vem mostrando benefícios no tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC). Os inibidores de checkpoint podem bloquear vias inibitórias, que impedem a resposta imune contra o câncer, restaurando imunidade anti-tumoral. Atualmente, como monoterapia ou associada a quimioterapia são as opções de escolha para pacientes com CPNPC que apresentam doença avançada, tanto em primeira quanto em segunda linha.

>>> PALAVRAS-CHAVE

Câncer de pulmão, imunoterapia, inibidores de checkpoint.

>>> ABSTRACT

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have shown remarkable benefit in the treatment of patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC). ICIs can block inhibitory pathways that restrain the immune response against cancer, restoring and sustaining antitumor immunity. Immunotherapy-based regimen alone or in combination with chemotherapy is now preferred option in first line or salvage setting.

>>> KEY WORDS

Lung cancer, immunotherapy, Immune checkpoint inhibitors.

¹ Médica Oncologista pelo INCA - Médica Oncologista Oncologia D`or
E-mail: rafaelapozzobon@hotmail.com

»»» INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é a primeira causa de morte relacionada a câncer em homens no Brasil e a segunda entre as mulheres, com estimativa de mais de 30.000 casos novos por ano segundo estatística do Instituto Nacional do Câncer em 2020.

Por muitos anos as opções de tratamento para pacientes diagnosticados com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado eram limitadas a quimioterapia citotóxica, a base de platina, com sobrevida mediana de aproximadamente 6 meses¹.

Nas últimas décadas, diferentes classes de drogas, incluindo drogas de terapia alvo e inibidores de checkpoint apareceram no arsenal da terapia, resultado em uma mudança de paradigma do tratamento para pacientes com CPNPC².

Portanto na avaliação diagnóstica inicial do câncer de pulmão, é essencial reconhecer o fato de que se trata de uma doença altamente heterogênea. A caracterização molecular precisa é fundamental para melhorar a compreensão da patogênese do tumor, determinar o prognóstico e definir um plano de tratamento personalizado baseado em biomarcadores preditivos. A recomendação é a de que todos os pacientes com CPCNP não escamoso sejam submetidos a testes de: mutações ativadoras do gene *EGFR*, rearranjos do gene *ALK* e rearranjos do gene *ROS1*, além de genes *BRAF*, *MET*, *RET*, *ERBB2 (HER2)* e *KRAS*, por exemplo. Além disso, as amostras devem ser submetidas a testes de biomarcadores preditivos de resposta a inibidores de checkpoint, cujos alvos sejam a via *programmed death 1/programmed death-ligand 1* (PD-L1), tais como a expressão de PD-L1 nas células tumorais e inflamatórias, e a carga de mutação do tumor deve também ser avaliada³.

A importância da caracterização molecular do CPCNP foi demonstrada em muitos ensaios, o que teve um grande impacto na prática clínica. Pacientes cujos tumores possuem alterações genéticas oncogênicas que podem ser alvo de terapias direcionadas, e que têm acesso às terapias correspondentes apresentam melhores taxas de resposta, maior sobrevida livre de progressão e melhor pontuação referente à qualidade de vida do que pacientes não selecionados tratados com

quimioterapia tradicional⁴. De fato, o *Lung Cancer Mutation Consortium* analisou tumores de 1.007 pacientes com CPCNP e demonstrou ganhos absolutos na sobrevida global nos pacientes nos quais um agente oncogênico foi identificado em amostras obtidas por meio de biópsia e que receberam as terapias específicas correspondentes em comparação com aqueles que não receberam terapias voltadas para os genótipos (3,5 anos vs. 2,4 anos, razão de risco = 0,69; $p = 0,006$)⁵. Isto demonstra a importância de que a coleta de material para diagnóstico seja realizada de forma adequada, para que todos estes testes sejam realizados.

A quimioterapia combinada com platina era a primeira linha de tratamento para pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, quando o teste molecular não mostra ativação nos genes *EGFR*, *ALK* ou *ROS* (encontrados em aproximadamente 10-20% dos CPNPC⁶). Estes esquemas levam a uma taxa de resposta que varia de 15- 30%⁷. Para os pacientes que progridem a primeira linha, a segunda linha de tratamento, historicamente consiste em quimioterapia de resgate com taxanes, com taxas de resposta inferiores a 25%⁸.

CPNPC é uma doença heterogênea que apresenta uma carga mutacional, gerando um grande número de potenciais neo-antígenos⁹. Ainda assim, a doença escapa das ações do sistema imune.

As células T apresentam a capacidade de reconhecer proteínas cancerígenas, quando ligadas ao complexo de histocompatibilidade principal (MHC) em células apresentadoras de antígenos (APC). Logo, o sistema imunológico é capaz de controlar a imunogenicidade e a carga tumoral¹⁰.

Para que ocorra a ativação dos linfócitos T, são necessárias complexas interações entre diversos receptores e seus ligantes. A primeira ligação necessária é entre o receptor do linfócito T (TCR) e o antígeno apresentado em uma molécula de MHC na célula apresentadora de antígenos (APC). Porém, esta única ligação é incapaz de ativar o sistema imunológico, sendo necessário um segundo sinal. Este sinal ocorre através da conexão da molécula de CD28 no linfócito, com o CD80/CD86 que é o seu ligante na APC. Logo, percebe-se que células tumorais não são capazes por si só de desencadear resposta imunológica, sendo necessária ação das APCs¹⁰.

Existem trajetórias inibitórias, que atenuam esta resposta imunológica. A molécula de CTLA-4, expressa nos linfócitos T depois de ativadas, possui grande homologia com a molécula CD28. Ela também apresenta maior afinidade ao CD80/CD86 que a molécula de CD28, ativando uma resposta imunorreguladora que inativa a resposta de linfócitos T.

Os medicamentos com ação nesta interface do sistema imunológico são denominados inibidores de *checkpoint* imunológico.

»» INIBIDORES DE CHECKPOINT IMUNOLÓGICO

Em condições normais, os *checkpoints* imunológicos funcionam como sinais negativos para regular respostas inflamatórias que se seguem à ativação das células T. O *checkpoint* imunológico CTLA-4 foi pela primeira vez caracterizado por Brunet et al. em 1980. Em seguida foi demonstrado que o CTLA-4 na célula T competitivamente se liga ao B7 (CD80) das células apresentadoras de antígenos, interferindo nas interações com o CD28, desta maneira interferindo na co-estimulação da fase inicial da ativação das células T. Subsequentemente, o bloqueio do CTLA-4 com anticorpos demonstrou rejeição do tumor, e emergiu como prova de conceito da inibição dos *checkpoints*

imunológicos. Outro *checkpoint* imunológico, o PD-1, foi clonado em 1992, com a subsequente caracterização do seu ligante, o PDL-1^{11,12}. Este ligante PDL-1 está expresso na superfície de múltiplos tecidos tumorais, sendo importantes na função normal do sistema imune. Inibidores do PD-1 impedem o acoplamento deste ligante com o seu receptor, permitindo que o sistema imune reconheça as células tumorais.

Muitos tumores atualmente são conhecidos por utilizar este mecanismo para evitar o ataque das células T e sua morte celular, e anticorpos inibidores dirigidos contra a interação do PD-1 e seus ligantes demonstraram resposta antitumoral¹³ (Figura 1).

Figura 1. Mecanismo de Ação dos Inibidores de Checkpoint. Os antígenos tumorais são apresentados as células T pelas células apresentadoras tumor (APC) via interação do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e os receptores de células T, representando o primeiro sinal para ativação das células T. Outro sinal co-estimulador envolvendo interação entre B7 nas APCs e CD28 nas células T é necessário para completar a ativação e proliferação de células T (Painel A). Vários co-receptores atuam como moduladores negativos da resposta imune, com diferentes *checkpoints* moleculares. O CTLA-4 é induzido nas células T no período inicial de resposta ao antígeno. CTLA-4 é transportado para a superfície celular, de forma proporcional a estimulação do antígeno.; se ligao B7 com maior afinidade que ao CD28, resultando em inativação específica da célula T (painel B). A via PD-1/PD1-L1 não está envolvida na fase inicial de ativação: ela regula a resposta inflamatória nos tecidos periféricos, mantida pelas células T já ativadas. As células T ativadas fazem uma *upregulation* do PD-1 e os sinais inflamatórios nos tecidos induzem a expressão de PD1-L1s, que fazem uma *down-*

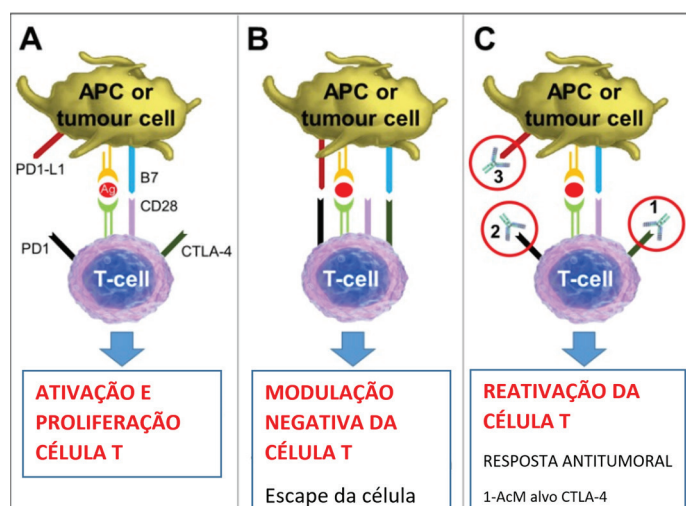


Figura 1. adaptado de : Prete A, Salvatori R. Hypophysitis. [Updated 2021 Oct 15]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519842/>

regulation dos linfócitos T ativados, protegendo o tecido comum de destruição colateral, esse mecanismo também é explorado pelas células tumorais para fugir do sistema imune (Painel B). Anticorpos monoclonais (AcM) que bloqueiam tanto CTLA-4 ou PD1/PD1-L1 aumentam atividade citotóxica das células T expandindo sua ativação e proliferação (Painel C). A reativação das células T é responsável pela resposta anti-tumoral pelos efeitos adversos imuno mediados associados ao inibidores de checkpoint.

entre estes micro-ambientes tumorais podem sugerir as respostas heterogêneas a imunoterapia. Diversos fatores deste micro-ambiente, induzem de forma diferentes a expressão de checkpoints imunes¹⁴. Por exemplo, macrófagos associados a tumores são chave das células imunes relacionadas ao carcinoma de pulmão escamoso, enquanto linfócitos B tem papel no adenocarcinoma.

A expressão tumoral de PD-L1 tem sido amplamente investigada como marcador preditivo de resposta, mas a sensibilidade e especificidade desta conduta é modesta. Os testes de PD-L mostram resultados variados devido ao uso de diferentes tipos de anticorpos e valores de corte¹⁵. Portanto somente o PD-L1 não pode refletir a complexidade do micro-ambiente tumoral envolvida na resposta a imunoterapia. Em relação aos dados genômicos, a carga de mutação tumoral (TMB) está sendo correlacionada a resposta ao tratamento com anti PD-L1. Estudos mostram que pacientes com alta carga mutacional (≥ 10 mutations/megabase (mut/Mb) mostram melhor resposta a imunoterapia independente da expressão de PD-L1¹⁶.

»»» USO DA IMUNOTERAPIA NO CANCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS

Os inibidores de checkpoint (ICI), como PD-1 e CTLA-4 são alvos da imunoterapia no tratamento para CPNPC e tem mostrado melhora significativa nos resultados no tratamento deste tipo de tumor.

CPNPC é caracterizada, de forma ampla, e dois subtipos histológicos: adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas. As diferenças

Exemplo de resultado de teste de sequenciamento de nova geração

<p>Biomarker Findings Tumor Mutational Burden - 14 Muts/Mb Microsatellite status - MS-Stable</p> <p>Genomic Findings For a complete list of the genes assayed, please refer to the Appendix.</p> <p>CDK6 amplification STK11 loss exons 2-3 EED loss exons 4-12 TP53 P128_A129del</p> <p>8 Disease relevant genes with no reportable alterations: <i>ALK, BRAF, EGFR, ERBB2, KRAS, MET, RET, ROS1</i></p>	<p>Report Highlights</p> <ul style="list-style-type: none"> Targeted therapies with NCCN categories of evidence in this tumor type: Atezolizumab (p. 8), Cemiplimab (p. 9), Durvalumab (p. 10), Nivolumab (p. 11), Nivolumab + Ipilimumab (p. 12), Pembrolizumab (p. 13) Evidence-matched clinical trial options based on this patient's genomic findings: (p. 15) 																
<p>BIOMARKER FINDINGS</p> <p>Tumor Mutational Burden - 14 Muts/Mb</p> <p>10 Trials see p. 15</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)</th> <th>THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN OTHER TUMOR TYPE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Atezolizumab 1</td> <td>Avelumab</td> </tr> <tr> <td>Cemiplimab 1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Durvalumab 1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nivolumab 1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nivolumab + Ipilimumab 1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pembrolizumab 1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dostarlimab</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)	THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN OTHER TUMOR TYPE)	Atezolizumab 1	Avelumab	Cemiplimab 1		Durvalumab 1		Nivolumab 1		Nivolumab + Ipilimumab 1		Pembrolizumab 1		Dostarlimab	
THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)	THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN OTHER TUMOR TYPE)																
Atezolizumab 1	Avelumab																
Cemiplimab 1																	
Durvalumab 1																	
Nivolumab 1																	
Nivolumab + Ipilimumab 1																	
Pembrolizumab 1																	
Dostarlimab																	
<p>Microsatellite status - MS-Stable</p> <p>No therapies or clinical trials. see Biomarker Findings section</p>																	
<p>GENOMIC FINDINGS</p> <p>CDK6 - amplification</p> <p>10 Trials see p. 12</p> <p>STK11 - loss exons 2-3</p> <p>2 Trials see p. 12</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)</th> <th>THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN OTHER TUMOR TYPE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>none</td> <td>none</td> </tr> <tr> <td>none</td> <td>none</td> </tr> </tbody> </table>	THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)	THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN OTHER TUMOR TYPE)	none	none	none	none										
THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)	THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN OTHER TUMOR TYPE)																
none	none																
none	none																

Figura 2. Exemplo de carga de mutação tumoral

PD-L1 IMMUNOHISTOCHEMISTRY (IHC) ANALYSIS (VENTANA PD-L1 [SP263] Assay)

Patient Result

Tumor Cell (TC) Score (%)* 60

* See table 1 for interpretation.

Figura 3. Exemplo de expressão de PD-L1

As imunoterapias que estão recomendadas para tratamento são:

Inibidores CTLA-4

Ipilimumabe

Inibidores PD-1

Nivolumabe

Pembroizumabe

Inibidores PD-L1

Durvalumabe

Atezolizumabe

»» NA PRÁTICA CLÍNICA DE ACORDO COM ESTADIAMENTO DO PACIENTE

Pacientes com doença localmente avançada E III A (irressecável), IIIB, IIIC

O tratamento padrão para os casos irressecáveis é a quimioterapia e radioterapia concomitantes (QTRT) definitiva, seguido de durvalumabe de consolidação por 12 meses, conforme dados do estudo PACIFIC¹⁷, que mostrou melhor tempo de sobrevida livre de doença, taxa de resposta e toxicidade similar, quando comparado ao placebo.

Os pacientes serão submetidos a tratamento com esquema de quimioterapia baseado em platina por dois ou mais ciclos, concomitantemente a radioterapia definitiva. Pacientes sem progressão após este tratamento deverão receber Durvalumabe, de consolidação até completar 12 meses.

Pacientes metastáticos sem tratamento prévio (1ª linha de tratamento)

- **Monoterapia**
- **Pembroizumabe**

Os estudos KEYNOTE-024 e -042 compararam a eficácia de monoterapia com pembrolizumabe a quimioterapia padrão em pacientes com CPNPC sem tratamento prévio.

O estudo fase III KEYNOTE-024 incluiu paciente com tumores escamosos e não escamosos, com expressão de pelo menos 50% de PD-L1 nas células tumorais¹⁸. Os resultados mostraram que pembrolizumabe teve maior sobrevida livre de progressão (SLP), quando comparado a quimioterapia com menos efeitos adversos quando comparado a quimioterapia.

O estudo KEYNOTE-042 avaliou a eficácia da monoterapia com Pembrolizumabe em pacientes com expressão de PD-L1, nas células tumorais, de pelo menos 1%¹⁹. Foram incluídos pacientes com CPNP escamosos e não escamosos. O maior ganho de sobrevida global (SG) foi em pacientes com expressão maior que 50%.

- **Atezolizumabe**

Estudo fase III com subtipo escamoso e não escamosos mostrou benefício de SG da monoterapia com atezolizumabe em pacientes com expressão de PD-L1 maior que 50%, em relação a quimioterapia, com menos efeito tóxico²⁰.

• **Imunoterapia combinada com quimioterapia**

A adição de imunoterapia a quimioterapia no tratamento de pacientes virgens de tratamento vem sendo investigada independente da expressão de PD-L1. OS racionais de combinar imunoterapia com quimioterapia são que os agentes quimioterápicos, que são citotóxicos podem: 1) induzir a atividade imunológica; 2) os agentes citotóxicos podem aumentar a apresentação de antígenos; 3) reduzir células T regulatória; 4) induzir a expressão de PD-L1 nas células tumorais²¹.

- **Pembroizumabe**

KEYNOTE-189 foi um estudo fase III comparando, em pacientes de primeira linha a adição ou não, de pembrolizumabe a quimioterapia, em paciente sem mutação ALK ou EGFR, no subtipo não escamosos²². A taxa de resposta com adição

do pembrolizumabe a quimioterapia foi de 47.6% vs. 18.9% no braço da quimioterapia isolada. O estudo também mostrou benefício de SG em todos os subgrupos de expressão de PD-L1. A adição de pembrolizumabe a quimioterapia não demonstrou aumento de efeitos adversos, incluindo efeitos imuno-mediados.

- Atezolizumabe

Impower150 avaliou o papel do atezolizumabe combinado a quimioterapia na primeira linha de pacientes com tumores CPNPC não escamosos. O estudo mostrou aumento da SLP e de SG no grupo com adição da imunoterapia. Este estudo incluiu pacientes com mutações EGFR ou ALK, e estes pacientes também apresentaram benefício no braço contendo atezolizumabe. Uma maior incidência de efeitos adversos foi observada no grupo com atezolizumabe, principalmente anorexia, náusea, diarreia, neutropenia, trombocitopenia e neutropenia febril²³.

Impower132 também avaliou o papel do atezolizumabe em combinação com quimioterapia no

tratamento de primeira linha de pacientes CPNPC metastáticos, não escamosos, com benefício de SLP, no grupo com atezolizumabe, em pacientes PD-L1 positivos e negativos²⁴.

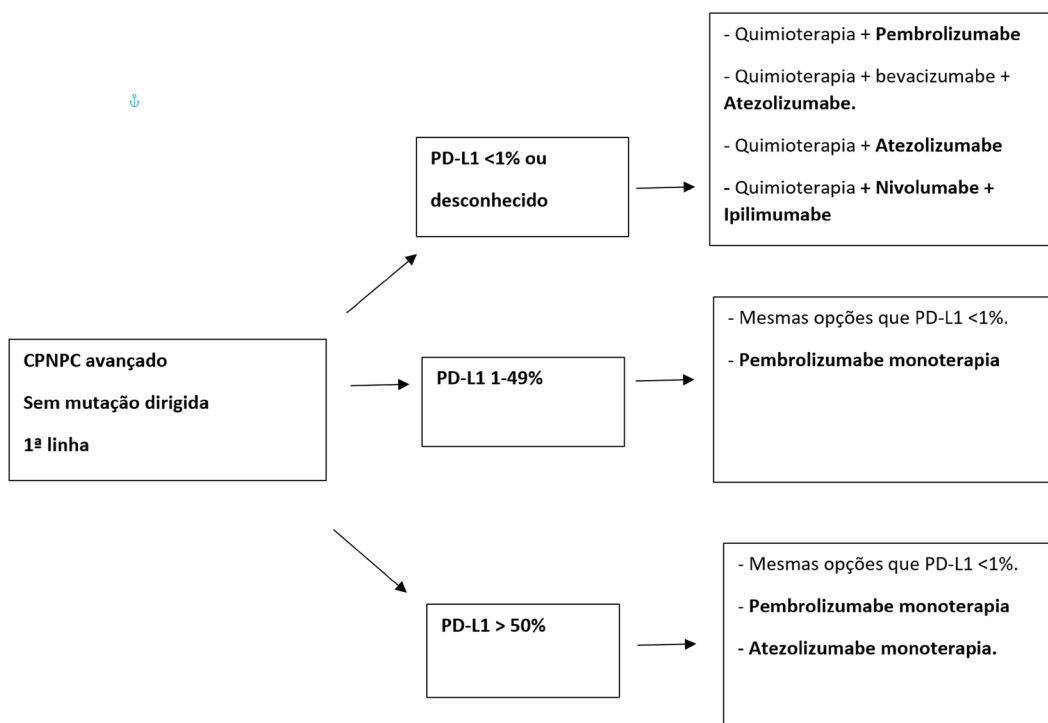
• Imunoterapia combinada

- Ipilimumabe e Nivolumabe (associação de imunoterapia)

CheckMate227 e CheckMate568 mostraram benefício de SG em pacientes dos subtipos não escamosos ou escamosos, independente da expressão do PD-L1 e a combinação isolada pode ser usada no tratamento de 1ª linha ou associada a quimioterapia. Estes estudos mostram maior benefício de SG e SLP em pacientes com alto TMB (> 10muts/MB)²⁵.

Efeitos adversos ocorreram em quase 60% dos pacientes que receberam a combinação de imuno+ quimioterapia. Mais frequentes: pneumonia, diarreia, neutropenia febril, anemia. Eventos fatais ocorreram em 2%: hepatotoxicidade, insuficiência renal aguda, sepse, pneumonite, hemoptise associada a trombocitopenia²⁶.

Fluxograma para tratamento da doença avançada sem mutação dirigida 1ª linha



Pacientes metastáticos com tratamento prévio (2ª linha de tratamento)

Três drogas: nivolumabe, pembrolizumabe e atezolizumabe foram investigadas para eficácia, em estudos fase III em pacientes com CPNPC previamente tratados.

Fase III CheckMate017 nivolumabe foi comparado com docetaxel em 2ª. linha em pacientes com subtipo escamoso. Nivolumabe mostrou ganho de SG quando comparado a quimioterapia, com qualquer expressão de PD-L1. A taxa de resposta foi de 20% no braço do nivolumabe vs. 9% no de docetaxel e houve menos efeito adversos no grupo do nivolumabe²⁵.

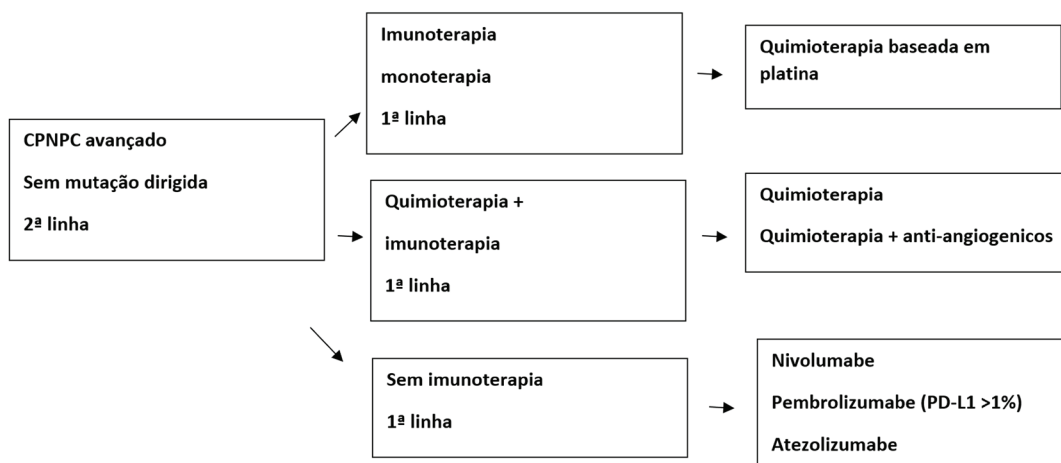
O CheckMate057 avaliou a eficácia de nivolumabe em pacientes no subgrupo não escamosos, também com benefício de SG²⁶.

KEYNOTE010 é um estudo fase II/III que comparou uso de pembrolizumabe vs. Docetaxel em pacientes avançados escamosos e não escamosos. Os pacientes tinham que ter tumores com expressão de PD-L1>, a SG foi superior no braço com Pembrolizumabe. Os pacientes com expressão de PD-L1 > 50% tiveram o maior benefício. Os efeitos adversos também foram menores no grupo da imunoterapia²⁷.

O estudo OAK avaliou a eficácia e segurança de atezolizumabe em ambas histologias. Não havia necessidade de expressão de PD-L1 para elegibilidade. A imunoterapia mostrou maior SG, independente da expressão de PD-L1²⁸.

De forma geral, os estudos acima mostraram maior sobrevida global e taxa de resposta com imunoterapia, quando comparada a quimioterapia e com menor toxicidade.

Fluxograma para tratamento da doença avançada sem mutação dirigida 2ª linha



>>> TOXICIDADE A IMUNOTERAPIA

Eventos adversos relacionados a imunoterapia (irAEs) são efeitos colaterais inflamatórios imunomediados. A fisiopatologia relacionada aos irAEs não é muito bem conhecida, mas parece estar relacionada a uma ruptura da homeostase imunológica²⁹.

Estudos recentes sugerem que a ocorrência de irAEs prediz eficácia do tratamento da imunoterapia nos pacientes com CPNPC³⁰, mas ao

mesmo tempo está associada a descontinuação do tratamento. A toxicidade pode ocorrer com vários sinais e sintomas: pele (rash, prurido), gastro-intestinal (colite), fígado (hepatite), pâncreas (pancreatite), endócrino (tireoidite, insuficiência adrenal, hipofisite, diabetes mellitus tipo 1), pulmão (pneumonite), rim (proteinúria), olhos (uveíte), sistema nervoso (miastenia gravis, neuropatia periférica, encefalite, mielite transversa), cardiovascular (miocardite) e musculoesquelética (artrite).

A incidência de toxicidades graus 3 ou mais é de 7 a 13% em pacientes com CPNPC tratados com inibidores de PD-1³¹. Como a imunoterapia aumenta a ativação do sistema imune, as células T podem atacar células normais do corpo, levando a condições inflamatórias que mimetizam doenças auto-imunes, algumas das quais podem ser muito graves. Esses efeitos adversos imunomediados podem ocorrer durante qualquer período do tratamento, até mesmo após descontinuação do tratamento. A gravidade dos efeitos adversos pode variar de pacientes assintomáticos (somente com alterações laboratoriais) a condições ameaçadoras da vida e podem acumular durante o curso do tratamento. Tratamentos combinados aumentam a gravidade dos efeitos adversos, então maior atenção é necessária. Testes laboratoriais regulares e exames físicos de rotinas devem ser realizados para detectar qualquer toxicidade, pois a maioria dos efeitos adversos pode ser manejada de forma efetiva se detectado e tratado precocemente.

Se a toxicidade for leve, a imunoterapia pode ser mantida, porém se o efeito for grave o tratamento deverá ser interrompido imediatamente, não há redução de dose no tratamento com imunoterapia.

DURAÇÃO DO TRATAMENTO <<<

A duração do tratamento dos inibidores de checkpoint PD-1/PD-L é até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Ainda é incerto quando descontinuar a droga e pacientes que alcançaram resposta completa. Estudos retrospectivos sugerem que é viável interromper o tratamento em pacientes com resposta completa, pois a resposta é mantida em aproximadamente 80 a 90% dos pacientes³².

CONCLUSÃO <<<

A imunoterapia levou a um novo paradigma no tratamento do CPNPC. Os médicos agora possuem opções como monoterapia com inibidores de PD-1 ou Inibidores PD-1/PD-L1 associados a quimioterapia, com um número crescente de pacientes alcançando respostas duradouras.

Para otimizar o uso da imunoterapia precisamos ainda de melhores biomarcadores preditivos, e estudos são necessários para entender os mecanismos de resistência a esta classe de drogas.

>>> REFERÊNCIAS

- 1- Spiro SG, Silvestri GA. One hundred years of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:523-529.
- 2- Arbour KC, Riely GJ. systemic therapy for locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: a review. *JAMA.* 2019;322:764-774.
- 3- Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol.* 2018;13(3):323-358.
- 4- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(10):947-57.
- 5- Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA.* 2014;311(19):1998-2006..
- 6- Aisner DL, Marshall CB. Molecular pathology of nonsmall cell lung cancer: a practical guide. *Am J Clin Pathol* 2012;138:332-46.
- 7- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-smallcell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-8.

- 8- Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for secondline treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:665-73.
- 9- Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015;348:124-8
- 10- Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nat Immunol* 2013;14:1014-22. 25. Neurath MF, Finotto S. The emerging role of T cell cytokines in non-small cell lung cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2012;23:315-22
- 11- Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion [published correction appears in *Nat Med*. 2002;8:1039]. *Nat Med*. 2002;8:793-800.
- 12- Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med*. 2000;192:1027-34.
- 13- Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1(PDL1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol*. 2012;24:207-12.
- 14- Faruki H, Mayhew GM, Serody JS, Hayes DN, Perou CM, Lai-Goldman M. Lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma gene expression subtypes demonstrate significant differences in tumor immune landscape. *J Thorac Oncol* 2017;12:943-953.
- 15- Seo JS, Kim A, Shin JY, Kim YT. Comprehensive analysis of the tumor immune micro-environment in non-small cell lung cancer for efficacy of checkpoint inhibitor. *Sci Rep* 2018;8:14576.
- 16- Mehnert JM, Monjazeb AM, Beerthuijzen JM, Collyar D, Rubinstein L, Harris LN. The challenge for development of valuable immuno-oncology biomarkers. *Clin Cancer Res* 2017;23:4970-4979.
- 17- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018 13;379(24):2342–50.
- 18- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Cs sz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-1833.
- 19- Lopes GW, Kudaba I, Kowalski D, Cho BC, Castro G, et al. Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy as first-line therapy for advanced/metastatic nsclc with a PD-L1 tumor proportion score $\geq 1\%$: open-label, phase 3 keynote-042 study. *J Clin Oncol* 2018;36:36.
- 20- Herbst, R. S. et al. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC. *N. Engl. J. Med*. 383, 1328–1339 Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, Belardelli F. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ* 2014;21:15-25.
- 21- Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, Belardelli F. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ* 2014;21:15-25.
- 22- Gandhi L, Garassino MC. Pembrolizumab plus chemotherapy in lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379:e18.
- 23- Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, Rodríguez-Abreu D, Moro Sibilot D, Thomas CA, Barlesi F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378:2288-2301.
- 24- Papadimitrakopoulou VA, Cobo M, Bordon R, Longeras PD, Szalai Z, Ursol G, Novello S, Orlandi F, Ball S, Goldschmidt J, et al. Impower132: PFS and safety results with 1l atezolizumab + carboplatin/cisplatin + pemetrexed in stage IV non-squamous NSCLC. Proceedings of the IASLC 19th World Conference on Lung Cancer 2018; 2018 September 23-26; Toronto, Canada. Aurora, CO: International Association for the Study of Lung Cancer; 2018.

- 25- Ready N, Hellmann MD, Awad MM, Otterson GA, Gutierrez M, Gainor JF, Borghaei H, Jolivet J, Horn L, Mates M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer (checkmate 568): outcomes by programmed death ligand 1 and tumor mutational burden as biomarkers. *J Clin Oncol* 2019;37:992-1000
- 26- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-1639.
- 27- Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540-1550.
- 28- Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:255-265.
- 29- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018;378:158-168.
- 30- Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R, Kaneda H, Hasegawa Y, Tanaka K, Takeda M, et al. Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2018;4:374-378.
- 31- Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO 3rd, Brogdon C, Dadu R, Hamad L, Kim S, Lacouture ME, LeBoeuf NR, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017;5:95.
- 32- Robert C, Ribas A, Hamid O, Daud A, Wolchok JD, Joshua AM, Hwu WJ, Weber JS, Gangadhar TC, Joseph RW, et al. Durable complete response after discontinuation of pembrolizumab in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2018;36:1668-1674.

Raphael Braz Levigard¹

Ablação Percutânea de Tumores Pulmonares Não-Pequenas Células

Percutaneous Ablation of Non-small Cell Lung Cancer

>>> RESUMO

Introdução - O câncer de pulmão primário é a principal causa de mortes relacionadas ao câncer em todo o mundo. Com o aumento da frequência de imagens de tomografia computadorizada (TC), a taxa de detecção de câncer de pulmão primário em estágio inicial aumentou. Infelizmente, devido a idade avançada, doença pulmonar e comorbidades, a ressecção cirúrgica não é possível em aproximadamente 20% dos pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) em estágio inicial, o que tem levado a um aumento da indicação de terapias loco-regionais como método terapêutico de escolha.

Métodos - Realizamos uma revisão da literatura buscando trabalhos retrospectivos, prospectivos, revisões sistemáticas e metanálises sobre terapias ablativas em CPNPC em estágio inicial, visando descrever de forma sucinta e objetiva as diferenças entre os métodos ablativos, análise de sobrevida global, recorrência local e complicações.

Resultados - Apesar de não haver estudos prospectivos, comparativos entre terapias ablativas e radiocirurgia estereotáxica corpórea (SBRT) pulmonar no tratamento de CPNPC em estágio inicial, os estudos avaliados demonstram sobrevida global semelhantes entre os métodos. A ablação percutânea apresenta baixos índices de complicações locais e possui maior capacidade de preservação da função pulmonar em comparação com SBRT.

Conclusão - A ablação percutânea é uma boa opção terapêutica para paciente com CPNPC em estágio inicial, não candidatas a cirurgia, com excelentes resultados em termos de sobrevida global, controle local de doença e baixos índices de complicações.

>>> ABSTRACT

Introduction - Primary lung cancer is the leading cause of cancer-related deaths worldwide. With the increase in the frequency of computed tomography (CT) imaging, the detection rate of early stage primary lung cancer has increased. Unfortunately, due to advanced age, lung disease, and comorbidities, surgical resection is not possible in approximately 20% of patients with early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC), which has led to an increase in the indication of local therapies. -regional as the therapeutic method of choice.

Methods - We performed a literature review looking for retrospective, prospective, systematic reviews and meta-analyses on ablative therapies in early-stage NSCLC, aiming to succinctly and objectively describe the differences between the ablative methods, analysis of overall survival, local recurrence and complications.

Results - Although there are no prospective studies comparing ablative therapies and Stereotactic Body Radioation Therapy (SBRT) in the treatment of early-stage NSCLC, the evaluated studies demonstrate similar overall survival between the methods. Percutaneous ablation has low rates of local complications and has a greater ability to preserve lung function compared to SBRT.

Conclusion - Percutaneous ablation is a good therapeutic option for patients with early-stage NSCLC who are not candidates for surgery, with excellent results in terms of overall survival, local disease control, and acceptable complication rates.

¹ MD - Radiologista Intervencionista da Equipe RIVOA - Coordenador do Serviço de Radiologia Intervencionista do Hospital Barra D'Or e do programa de pós-graduação em Radiologia Intervencionista do Instituto D'Or de Ensino e Pesquisa.

Rua Real Gandeza 108, sala 113 - Botafogo, Rio de Janeiro - RJ

»» INTRODUÇÃO

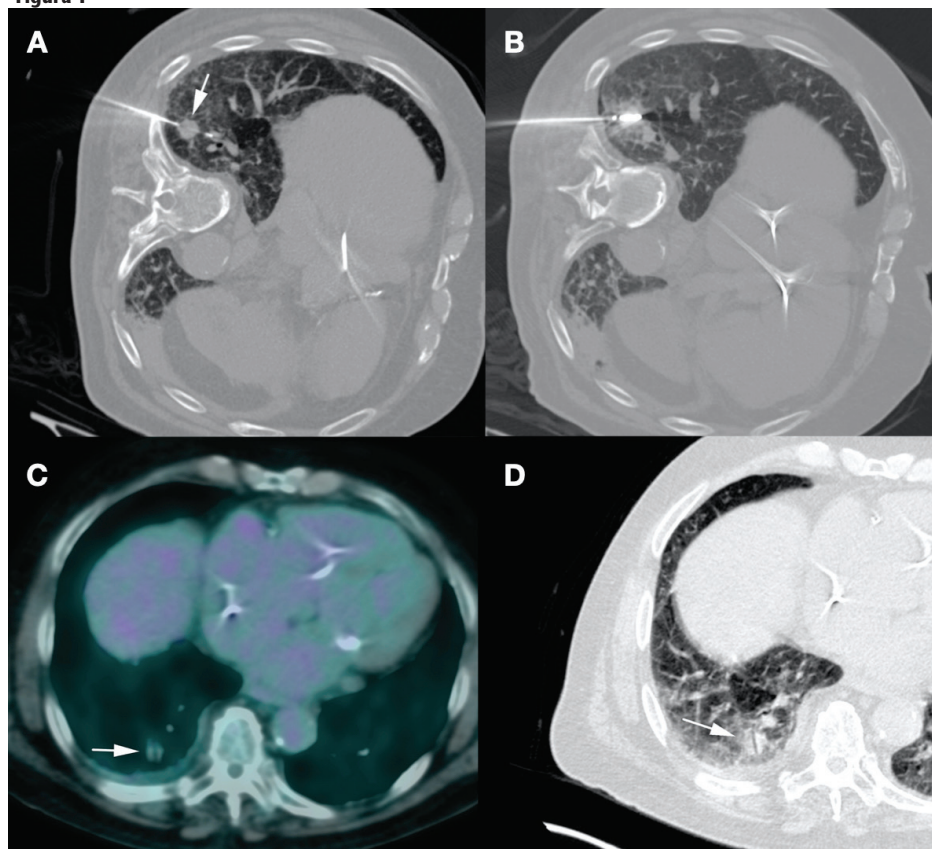
O câncer de pulmão primário é a principal causa de mortes relacionadas ao câncer em todo o mundo. Com o aumento da frequência de imagens de tomografia computadorizada (TC), a taxa de detecção de câncer de pulmão primário em estágio inicial aumentou¹. No Brasil não é diferente, apesar de possuir a terceira maior incidência de câncer em homens e a quarta em mulheres, ainda é a principal causa de mortalidade em homens e a segunda em mulheres atrás somente do câncer de mama, com estimativa de 28.618 óbitos diretamente relacionados a este tipo de câncer no ano de 2020².

A lobectomia com avaliação sistêmica dos linfonodos é considerada o tratamento ideal para pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) estágio I. E, apesar do avanço das técnicas de cirurgias segmentares ou sublobares, mais de 20% dos pacientes com câncer de pul-

mão primário em estágio inicial não são elegíveis à cirurgia devido à idade avançada, performance status inadequado, prova de função pulmonar inadequada, disfunções de órgãos e outras comorbidades médicas^{3,4}. Nesses pacientes, os tratamentos de ablação percutânea (ablação por radiofrequência [RF], ablação por micro-ondas [MW] e crioablação) ou radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) estão ganhando preferência como terapias curativas alternativas⁵⁻⁷.

As grandes vantagens dos métodos ablativos frente as outras terapias disponíveis são: mínima invasão, internações rápidas, na grande maioria de 1 dia em quarto, baixo índices de complicações graves, preservação da função pulmonar, excelente custo-efetividade e pelo fato de não ser câncer específica. O tratamento pode ser realizado inclusive no mesmo momento da biópsia guiada por tomografia computadorizada (TC), se durante o procedimento estiver disponível um citopatologista para avaliar o material coletado (Figura 1).

Figura 1



»» MÉTODOS ABLATIVOS

O pulmão, pela presença do ar e elevado contraste entre a lesão tumoral e o parênquima adjacente é a superfície ideal para o posicionamento dos probes de ablação de forma precisa e sem a necessidade de administração de contraste venoso. As alterações do parênquima pulmonar durante os ciclos ablativos, notadamente formação de opacidade em vidro fosco ao redor da lesão tornam o acompanhamento intra-operatório do processo de ablação mais simples e em tempo real. Os principais métodos ablativos disponíveis são RF, MW e crioablação.

Para proteção de estruturas como pericárdio, parede torácica ou nervo frênico, pode ser produzido um pneumotórax artificial.

Durante procedimentos de ablação por radiofrequência, o gerador monitora continuamente a impedância (Ω), corrente, potência e temperatura, interrompendo a geração de corrente elétrica sempre que houver aumento significativa da impedância, prevenindo assim a carbonização do tecido que impediria a propagação elétrica. O objetivo deste método é causar agitação iônica e consequentemente aquecimento do tecido ao redor da agulha procurando atingir uma temperatura superior a 60°C capaz de causar morte celular tumoral (Fig.1). O pulmão por ter ar é um isolante elétrico por natureza, o que pode representar um empecilho a propagação da condução elétrica e consequentemente a formação de uma área de ablação adequada. Quando isso ocorre, duas manobras podem ser efetuadas aumentar a propagação elétrica: a primeira é com uma agulha mais fina, em geral Chiba 22G injetar um pouco de soro fisiológico no parênquima ao redor da lesão e a segunda é ajustar o gerador para o modo manual, controlando a temperatura de ablação nos primeiros minutos, gerando o que chamamos de *slow cooking* que leva a micro-hemorragia perilesional, aumentando a condutividade elétrica e consequentemente potencializando a área ablativa.

A ablação por micro-ondas, utiliza ondas eletromagnéticas no espectro de energia de micro-ondas (300 MHz a 300 GHz) para criar efeitos de aquecimento de tecidos. Uma vez que a molécula da água é bipolar (tem um polo positivo e um polo

negativo), elas tendem a alinhar-se com as ondas eletromagnéticas. A variação da frequência eletromagnética entre 915 e 2.450 MHz produz rápida rotação das moléculas de água resultando na sua agitação e consequentemente em aquecimento do tecido adjacente. Portanto, microondas eletromagnéticas aquecem a matéria agitando moléculas de água no tecido circundante, produzindo atrito e calor, assim, induzindo a morte celular através de necrose de coagulação.

A interação das moléculas de água com os tecidos circundantes provoca uma transferência de energia cinética e posterior aquecimento de tecidos para níveis citotóxicos. A morte celular na ablação por micro-ondas é quase idêntica à observada na ablação por radiofrequência⁸. Porém, ao contrário de RF, a energia não é distribuída através de uma corrente elétrica, sendo assim, melhor propagada no parênquima pulmonar, tecido de sabida alta impedância e eliminando a necessidade de placas de aterramento/dispersão. A ablação por microondas é menos sensível ao efeito "heat sink" (roubo de calor por fluxo sanguíneos em vasos adjacentes), devido a produção de um maior aquecimento dos tecidos e melhor penetração da energia térmica em relação à ablação por radiofrequência. Devido as características descritas, este método é capaz de realizar no pulmão áreas maiores de ablação, em tempos menores, possibilitando uma maior eficácia do método no tecido pulmonar.

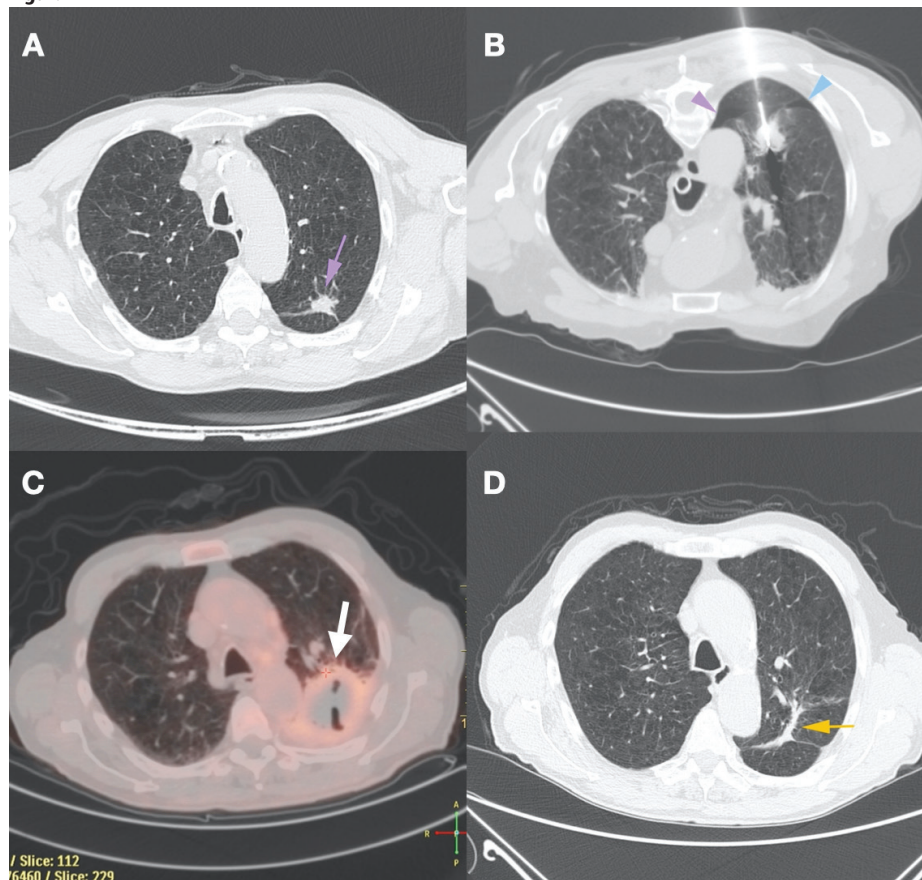
No caso da crioablação o processo é obtido através do roubo e geração de calor através da expansão de gases que passam no interior da agulha, efeito conhecido como Joule-Thomson, onde a expansão do Argônio leva ao resfriamento e do Hélio ao aquecimento. São realizados em geral dois ciclos de resfriamento, nos quais são obtidas temperaturas de até -120°C nas regiões mais próximas da agulha e um ciclo de aquecimento entre eles, para aumentar o dano pelo choque térmico. Temperaturas abaixo de -40°C em levam a morte celular imediata por ruptura da membrana celular pelos cristais de gelo formados no interior das células e entre -20 e -40°C levam a morte celular por apoptose. Uma das vantagens do método é a possibilidade de se poder posicionar vários probes (até 6 no equipamento disponível no Brasil), o que aumenta a área de ablação permitindo o tratamen-

to de lesões maiores. Durante o procedimento, é possível monitorar o crescimento da “bola de gelo” usando as imagens de tomografia computadorizada. Além disso, é possível também verificar as temperaturas fornecidas pelos dispositivos no monitor do console de crioblação⁹.

Independente do método ablativo empregado, é comum a formação de consolidação pulmonar na área de ablação, com possível evolução para a formação de uma lesão cística, que pro-

gressivamente vai sendo absorvida. Um Pet-TC de controle é usualmente realizado após 1 mês para verificação da ablação completa da lesão e TCs de tórax são realizadas a cada 3 meses durante o primeiro ano e semestralmente à partir do segundo ano. É possível ver a cicatrização da lesão e da área ablativa através da redução de volume da lesão, que em geral é substituída por uma faixa fibro-atelectásica (Figura 2).

Figura 2



»» SELEÇÃO DOS PACIENTES

Em geral os pacientes candidatos a ablação percutânea são pacientes com tumores primários em estágio inicial (IA), não candidatos a ressecção cirúrgica. Uma das grandes vantagens da terapia ablativa é o fato de ser o único método em que há evidências de preservação completa da função

pulmonar, como demonstrado por Ambrogi et al em uma coorte de 54 paciente submetidos de 1 a 4 sessões de ARF para o tratamento de neoplasias primárias e secundárias, submetidos a espirometria antes e 1 e 3 meses após as sessões de ablação¹⁰ ou em quase todos os pacientes como demonstrado por Palussieré et al em um trial prospectivo, multicêntrico, onde 42 paciente com

CPNPC, estágio IA, inelegíveis para cirurgia, foram submetidos a ablação por radiofrequência. Neste estudo, somente dois pacientes tiveram redução de até 10% no VEF1 na espirometria realizada após 3 meses do procedimento¹¹. Então em geral, mesmo em pacientes com VEF1 < 1L/s e com pulmão único podem ser candidatos a terapias ablativas, contanto que não sejam dependentes de oxigenioterapia. Lesões próximas de estruturas centrais aumentam os riscos de complicações como sangramento por punção de vasos de grossos calibres e formações de fístulas bronco-pleurais. Estruturas nobres como o nervo frênico e esôfago podem ser afastados da lesão tumoral de forma segura através da criação de um pneumotórax artificial com agulha espinhal 22G.

O objetivo de qualquer técnica ablativa local é não somente tratar a lesão tumoral mas também causar necrose em uma área mínima em torno do tumor, obtendo assim uma margem de segurança, importante para se evitar recidivas. Probes de ablação únicos são capazes de ablar em geral áreas de 35mm de diâmetro no caso de radiofrequência e crioblação e 45mm em caso de microondas (MW), portanto a ablação percutânea está melhor indicada para CPNPC com estadiamento IA, ou seja, tumores até 3cm, sem comprometimento linfonodal.

Em um estudo de patologia após RF em CPNPC¹², mesmo que a lesão térmica envolvesse completamente o tumor, as margens de ablação além da lesão neoplásica eram menores (<5 mm) em pacientes com ablação incompleta do que em pacientes com ablação completa (8 mm) na média. Sabe-se da avaliação patológica que uma margem de 5 mm cobre 80% da extensão microscópica para adenocarcinoma e 91% para carcinoma espinocelular, e que para levar em conta 95% da extensão microscópica, uma margem de 8 mm e 6 mm devem ser escolhidas para adenocarcinoma e carcinoma espinocelular, respectivamente¹³. Como resultado, para se obter uma necrose tumoral completa, recomenda-se uma zona de ablação que inclua o tumor primário mais pelo menos 8 a 10 mm adicionais de ablação além da margem visível do tumor em todas as direções¹⁴.

RESULTADOS <<<

Dois estudos prospectivos com nível de evidência III^{15,16} avaliaram a eficácia da RF no estágio I do CPNPC. O estudo Z4033 do *American College of Surgeons Oncology Group* relatou taxas livres de recorrência local de 68,9% e 59,8% em 1 e 2 anos, respectivamente¹⁵. No outro estudo, a taxa de controle local foi de 84,4% em 1 ano e 81,2% em 3 anos¹⁶, sendo considerado neste estudo como recorrência local, uma recorrência na zona RF, enquanto que no primeiro estudo, considerou como recorrência não apenas no local RFA, mas também no lobo primário do tumor e no linfonodo hilar. Taxas de sobrevida global (SG) semelhantes foram encontradas nos dois estudos. Em Dupuy et al.¹⁵, as taxas de SG em 1 e 3 anos foram de 91,67% e 58,33%, respectivamente. Palussiere et al. descobriram que as taxas de SG de 1 e 2 anos foram de 86,3% e 69,8%, respectivamente¹⁶.

Em um estudo multicêntrico prospectivo anterior, o estudo RAPTURE, publicado em 2008¹⁷, a SG foi de 70% (51–83%; IC 95%) em 1 ano e 48% (30–65%; IC 95%) em 2 anos em pacientes com CPNPC (33/106 pacientes). Pacientes com CPNPC estágio I (n=13) tiveram SG de 2 anos mais elevada, de 75% (45–92%) e uma sobrevida específica de câncer de 2 anos de 92% (66–99%).

Em um estudo retrospectivo de 104 pacientes com CPNPC estágio I tratados com MW [18], em um acompanhamento médio de 47 meses, ocorreu recorrência local em 23,1% dos pacientes, sendo o diâmetro do tumor > 3,5 cm o único fator significativo associados a taxas de falhas locais. A ablação por MW foi repetida em todas as recidivas locais, permitindo ablação completa em todos os 21 pacientes. SG e sobrevida livre de progressão para pacientes sem recorrência local foram semelhantes àqueles com ablação repetida. As taxas de SG foram 100%, 74,6%, 60,6% e 27% para pacientes sem recorrência local em 1, 2, 3 e 5 anos, respectivamente, em comparação com 96,4%, 69,5%, 60,6% e 26,1%. para aqueles com MW repetido, respectivamente. A repetição da ablação foi bem tolerada e não associada a complicações mais significativas¹⁸.

Em outro estudo retrospectivo com 25 pacientes com cânceres primários de pulmão (T1), tratados com crioblação, apresentaram taxas de SG em 1 e 3 anos de 100 e 63%, respectivamente. No entanto, a taxa de controle local foi de 71% em 1 ano e 37% em 3 anos. Diâmetro do tumor > 3 cm foi associado a maior risco de progressão tumoral local¹⁹.

»»» COMPLICAÇÕES

Schlijper et al. (2014) conduziram uma revisão sistemática para comparar cirurgia, radiofrequência e radioterapia e identificaram taxas de mortalidade relacionada ao tratamento para radiofrequência, radioterapia e cirurgia de 0% e de 1,4 a 2,4% respectivamente²⁰.

Li et al. (2018) conduziram uma revisão sistemática seguida de metanálise em que identificaram que após ablação por radiofrequência foram reportadas 190 complicações maiores em 20 estudos, resultando em uma taxa de 6% (IC 95%: 3%; 8%); complicações menores foram estimadas em 27% (IC 95%: 14%; 41%)²¹.

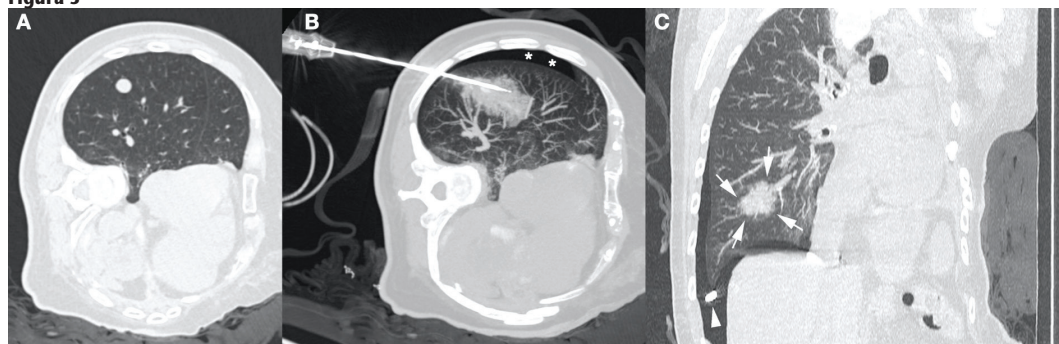
Dentre as principais complicações decorrentes da ablação destaca-se o pneumotórax que pode

ocorrer entre 4,5-61,1%, geralmente autolimitado, requerendo drenagem em apenas 3,3 a 38,9% dos casos²² (Figura 3).

Outras complicações menos frequentes são: enfisema subcutâneo (9,3%), hemoptise (6,0%), derrame pleural 2,3%, pneumonia 1,8%, abscesso pulmonar 1,6%, hemorragias que requerem transfusão de sangue 1,6%, pneumotórax que requer esclerose pleural 1,6%, fístula broncopleural 0,4%²³.

Uma das grandes vantagens da terapia ablativa é de que é o único método em que há evidências de preservação completa da função pulmonar, como demonstrado por Ambrogi et al em uma coorte de 54 paciente submetidos de 1 a 4 sessões de ARF para o tratamento de neoplasias primárias e secundárias, submetidos a espirometria antes e 1 e 3 meses após as sessões de ablação²⁴ ou completa em quase todos os pacientes como demonstrado por Palussier et al em um trial prospectivo, multicêntrico, onde 42 paciente com tumores primários de pulmão não pequenas células, estágio IA, inelegíveis para cirurgia, foram submetidos a ablação por radiofrequência. Neste estudo, somente dois pacientes tiveram redução de até 10% no VEF1 na espirometria realizada após 3 meses do procedimento²⁵.

Figura 3



»»» ABLAÇÃO VERSUS SEGMENTECTOMIA E RADIOCIRURGIA

Até o momento, nenhum estudo prospectivo randomizado comparou os efeitos das terapias ablativas com outras modalidades de tratamento: SBRT e cirurgia. No entanto, foram publicadas

análises retrospectivas que comparam principalmente RF com SBRT. Várias análises do US National Cancer Database (NCD) foram realizadas. Um comparou SG entre pacientes tratados com RF e SBRT para CPNPC em estágio inicial²⁵. A coorte final compreendeu 4.454 casos de SBRT e 335 casos de ablação por RF. Os pacientes tratados com RF apresentaram significativamente mais comorbi-

dades ($P < 0,001$), porém nenhuma diferença na SG foi encontrada, a SG em 1, 3 e 5 anos foi de 85,5%, 54,3% e 31,9% no grupo SBRT vs. 89,3%, 52,7% e 27,1% no RF grupo de ablação ($P = 0,835$).

Em outro estudo retrospectivo do NCD comparou 1.102 pacientes tratados com ablação térmica (RF, Crio ou MW) e 27.732 pacientes tratados com SBRT²⁶, os pacientes tratados com ablação térmica também apresentavam mais comorbidades. Neste estudo as taxas de SG também foram (1 ano 85,4 vs. 86,3%, respectivamente, $P = 0,76$; 2 anos 65,2 vs. 64,5%, respectivamente, $P = 0,43$; 3 anos 47,8 vs. 45,9%, respectivamente, $P = 0,32$; 5 anos 24,6 vs. 26,1%, respectivamente, $P = 0,81$).

Em uma revisão sistêmica e metanálise para comparar os resultados clínicos dessas duas técnicas, 31 estudos sobre SBRT (2.767 pacientes) e 13

estudos sobre RF (328 pacientes) foram elegíveis. Comparado a RF, SBRT parece ter uma taxa de controle tumoral local mais alta, porém com SG semelhante²⁷. Em outra revisão, a melhor evidência disponível para MWA foi comparada à do SBRT [28]. A faixa de sobrevida mediana foi de 35 a 60 meses para MWA e 32,6 a 48 meses para SBRT.

CONCLUSÃO <<<

A ablação térmica é um método efetivo, minimamente invasivo, com resultados em termos de SG semelhantes a SBRT, com baixos índices de complicações maiores e com capacidade de preservar a função pulmonar, sendo indicado para pacientes com CPNPC com contraindicação cirúrgica.

>>> REFERÊNCIAS

1. Barta JA, et al. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Annals of Global Health*. 2019; 85(1): 8, 1–16.
2. MS / SVS/DASIS/CGIAE/Sistema de Informação sobre Mortalidade, 2021. Disponível em <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>.
3. Shuchert MJ, Pettiford BL, Keeley S, et al. Anatomic segmentectomy in the treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007; 84:926–932.
4. Okada M, Koike T, Higashiyama M, Yamato Y, Kodama K, Tsubota N. Radical sublobar resection for small-sized non-small cell lung cancer: a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132:769–775.
5. Matsuo Y, Chen F, Hamaji M, et al. Comparison of long-term survival outcomes between stereotactic body radiotherapy and sublobar resection for stage I non-small-cell lung cancer in patients at high risk for lobectomy: a propensity score matching analysis. *Eur J Cancer* 2014; 50: 2932–2938.
6. Palussière J, Cazayus M, Cousin S, Cabart M, Chomy F, Catena V, Buy X. Is There a Role for Percutaneous Ablation for Early Stage Lung Cancer? What Is the Evidence? *Current Oncology Reports* (2021) 23: 81.
7. Baere T, Tselikas L, Catena V, Buy X, Deschamps F, Palussière J. Percutaneous thermal ablation of primary lung cancer. *Diagnostic and Interventional Imaging* (2016) 97, 1019–1024.
8. Wright AS, Sampson LA, Warner TF, Mahvi DM, Lee FT, Jr. Radiofrequency versus microwave ablation in a hepatic porcine model. *Radiology*. 2005;236(1):132-9.
9. Hinshaw JL, Lubner MG, Ziemelewick TJ, Lee FT, Brace CL. Percutaneous Tumor Ablation Tools: Microwave, Radiofrequency, or Cryoablation—What Should You Use and Why? *Radiographics*. 2014;34(5):1344-62. .
10. Ambrogi MC, Luchi M, Dini P et al. Percutaneous radiofrequency ablation of lung tumours: results in the mid-term *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 30 (2006) 177—183
11. Ambrogi MC, Fontanini G, Cioni R, Faviana P, Fanucchi O, Mussi A. Biologic effects of radiofrequency thermal ablation on non-small cell lung cancer: results of a pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131(5):1002–6.
12. Palussière J, Chomy F, Savina M et al. Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in patients ineligible for surgery: results of a prospective multicenter phase II trial. *J Cardiothorac Surg*. 2018 Aug 24;13(1):91.

13. Giraud P, Antoine M, Larrouy A, et al. Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:1015–24 This article concluded that microscopic extension was different between adenocarcinoma (ADC) and squamous cell carcinoma (SCC). To cover 95% of the microscopic extension the clinical target volume must be increased to 8 mm and 6 mm for ADC and SCC respectively.
14. Beland MD, Wasser EJ, Mayo-Smith WW, Dupuy DE. Primary non-small cell lung cancer: review of frequency, location, and time of recurrence after radiofrequency ablation. *Radiology.* 2010;254(1):301–7. Dupuy DE, Fernando HC, Hillman S, Ng T, Tan AD, Sharma A, et al.
15. Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in medically inoperable patients: results from the American College of Surgeons Oncology Group Z4033 (Alliance) trial. *Cancer.* 2015;121(19):3491–8.
16. Palussière J, Chomy F, Savina M, Deschamps F, Gaubert JY, Renault A, et al. Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in patients ineligible for surgery: results of a prospective multicenter phase II trial. *J Cardiothorac Surg.* 2018;13(1):91.
17. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, Suh R, Glenn D, Regge D, et al. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol.* 2008;9(7):621–8.
18. Yang X, Ye X, Huang G, et al. Repeated percutaneous microwave ablation for local recurrence of inoperable stage I non small cell lung cancer. *J Can Res Ther.* 2017;13:683–8.
19. McDevitt JL, Mouli SK, Nemcek AA, et al. Percutaneous cryoablation for the treatment of primary and metastatic lung tumors: identification of risk factors for recurrence and major complications. *J Vasc Interv Radiol.* 2016;27(09):1371–9.
20. Li M.; Chen, W.; Yi, S. G. X. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for lung cancers: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2018;100:92–8.
21. Zhu T. D.; Morris, D. L. J.C. Y. A systematic review of radiofrequency ablation for lung tumors. *Ann Surg Oncol.* 2008/03/28. 2008;15(6):1765–74.
22. Kashima M, Yamakado K, Takaki H, Kodama H, Yamada T, Uraki J, et al. Complications after 1000 lung radiofrequency ablation sessions in 420 patients: a single center's experiences. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197(4):W576-80.
23. Ambrogi MC, Luchi M, Dini P et al. Percutaneous radiofrequency ablation of lung tumours: results in the mid-term *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 30 (2006) 177—183.
24. Palussière J, Chomy F, Savina M et al. Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in patients ineligible for surgery: results of a prospective multicenter phase II trial. *J Cardiothorac Surg.* 2018 Aug 24;13(1):91.
25. Lam A, Yoshida EJ, Bui K, Fernando D, Nelson K, Abi-Jaoudeh N. A national cancer database analysis of radiofrequency ablation versus stereotactic body radiotherapy in early-stage non-small cell lung cancer. *J Vasc Interv Radiol.* 2018;29(9):1211–7
26. Uhlig J, Ludwig JM, Goldberg SB, Chiang A, Blasberg JD, Kim HS. Survival rates after thermal ablation versus stereotactic radiation therapy for stage 1 non-small cell lung cancer: a national cancer database study. *Radiology.* 2018;289(3):862–70.
27. Bi N, Shedden K, Zheng X, Kong FS. Comparison of the effectiveness of radiofrequency ablation with stereotactic body radiation therapy in inoperable stage I non-small cell lung cancer: a systemic review and pooled analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(5):1378–90
28. Watson R, Tol I, Gunawardana S, et al. Is microwave ablation an alternative to stereotactic ablative body radiotherapy in patients with inoperable early-stage primary lung cancer? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019;29:539–43.

Viviana Ugenti¹

Questões Práticas e Atuais no Perioperatório das Ressecções Pulmonares

Practical and current issues in Perioperative Pulmonary Resections

>>> RESUMO

A condução anestésica durante as ressecções pulmonares envolve o conhecimento da fisiologia e da fisiopatologia das alterações pulmonares durante o período de ventilação monopulmonar (VMP), e a utilização de medidas que visem minimizar a ocorrência da lesão pulmonar aguda (LPA). O avanço das técnicas cirúrgicas tem permitido que pacientes mais idosos e com maior número de comorbidades sejam tratados cirurgicamente. Embora a cirurgia minimamente invasiva (MI) tenha reduzido a morbidade associada à toracotomia, a morbidade associada à VMP continua elevada, aparecendo como fator de risco mais importante para o desenvolvimento da (LPA), principal causa de morte após cirurgias de ressecção pulmonar. Protocolos com recomendações que têm como objetivo otimizar o preparo perioperatório dos pacientes candidatos à ressecção pulmonar e reduzir o tempo de permanência hospitalar, enfatizam a manutenção de um estado euvolêmico intraoperatório, anestesia geral com drogas de curta duração para promover extubação precoce, utilização de técnicas de anestesia regional para controle da dor pós-operatória, prevenção da hipotermia e estratégias de ventilação protetora.

>>> ABSTRACT

Anesthetic management during pulmonary resections involves knowledge of the physiology and pathophysiology of pulmonary changes during the period of one-lung ventilation (OLV), and the use of measures aimed at minimizing the occurrence of acute lung injury (ALI). Advances in surgical techniques have allowed older patients with more comorbidities to be treated surgically. Although minimally invasive surgery (MI) has reduced morbidity associated with thoracotomy, morbidity associated with OLV remains high, appearing as the most important risk factor for the development of ALI, the main cause of death after lung resection surgeries. Protocols with recommendations that aim to optimize the perioperative preparation of patients who are candidates for pulmonary resection and reduce the length of hospital stay, emphasize the maintenance of an intraoperative euvolemic state, general anesthesia with short-acting drugs to promote early extubation, use of regional anesthesia techniques for post-operative analgesia, prevention of hypothermia, and protective ventilation strategies.

>>> KEYWORDS

Lung-protective ventilation strategy, one-lung ventilation, acute lung injury, lung surgery, perioperative care.

¹ TSA/SBA - Mestre em Ciências Cardiovasculares pelo Instituto Nacional de Cardiologia -INC/MS - Médica anesthesiologista do Hospital Clementino Fraga Filho - HUCFF/UFRJ - RIO DE JANEIRO - Médica anesthesiologista do Programa de Transplante Pulmonar do HUCFF/UFRJ e do Hospital São Lucas/ Rede DASA/ Instrutora Corresponsável pelo Centro de Ensino e Treinamento CET/SBA - Prof. Bento Gonçalves HUCFF. vivugenti@gmail.com

>>> INTRODUÇÃO

A ressecção pulmonar é o tratamento de escolha das lesões pulmonares malignas em estágio inicial, e para o diagnóstico de massas ou nódulos suspeitos¹. O diagnóstico precoce das lesões malignas ampliou o número de procedimentos realizados e favoreceu a realização de ressecções pulmonares menos extensas². A implementação de técnicas cirúrgicas minimamente invasivas (MI) como a cirurgia torácica vídeo-assistida e a cirurgia torácica robótica, reduziu a morbidade perioperatória, quando comparada à toracotomia ântero-lateral³. Estes fatores permitiram que pacientes com idade mais avançada⁴ e com maior número de comorbidades fossem abordados cirurgicamente⁵.

A redução das complicações pós-operatórias e menor tempo de hospitalização associadas ao uso de técnicas cirúrgicas MI⁶, criou uma demanda de adaptação dos cuidados perioperatórios, como a evolução para uma monitorização menos invasiva, o uso de anestésicos de curta duração e modos alternativos de controle da dor pós-operatória, visando uma recuperação e alta mais precoces⁷. Protocolos introduzidos recentemente para otimização do período perioperatório em cirurgia torácica baseiam-se em medidas que objetivam minimizar a disfunção orgânica pós-operatória e facilitar a reabilitação⁷. Estas recomendações visam, em particular, os pacientes submetidos à ressecção pulmonar, grupo sujeito a maior incidência de alterações orgânicas, dentre as quais destacam-se as complicações pulmonares pós-operatórias (CPP)⁸, complicações cardíacas⁹ e complicações renais¹⁰.

A CPP é definida como qualquer complicação pulmonar no período pós-operatório que resulte em algum grau de disfunção respiratória¹¹. Sua ocorrência após ressecções pulmonares é estimada em 3,9 a 32,5%, sendo a atelectasia (1-20%) e a pneumonia (3-25%) as alterações mais frequentes¹². Complicações cardíacas ocorrem em 10-15% dos casos, com a fibrilação atrial sendo a arritmia mais frequente⁹. A incidência de injúria renal aguda (IRA) pós cirurgia de ressecção pulmonar está estimada em 3-10% dos casos, com 1% evoluindo para estágio 2-3 pela classificação AKIN¹⁰. A combinação da avaliação da creatinina sérica e o NT-pro BNP pré-operatórios se mostraram fatores preditores

acurados para ocorrência de injúria renal no pós-operatório¹⁰.

As recomendações consistem em 45 medidas baseadas nas melhores evidências obtidas na literatura¹³, dentre as quais constituem pontos centrais o aconselhamento pré-operatório, a cessação do fumo, o jejum pré-operatório com suplementação de carboidratos via oral, a reabilitação nos pacientes de alto-risco pré-operatório, a profilaxia da trombose venosa profunda, o uso de anestésicos de curta duração para o despertar precoce, a associação de técnicas anestésicas regionais, a redução do uso de opioides, a prevenção da hipotermia, a manutenção do estado euvolêmico no intraoperatório e a cirurgia minimamente invasiva. O uso de técnicas anestésicas regionais com o paciente não intubado em cirurgias de ressecção pulmonar, embora possa ter algum benefício na redução de complicações pós-operatórias, não é recomendado¹⁴.

As técnicas para separação e isolamento pulmonar obedecem a indicações distintas¹⁵. A separação pulmonar é considerada de alta prioridade para a obtenção de um campo cirúrgico adequado durante cirurgias minimamente invasivas. O isolamento pulmonar está indicado nas situações onde é imperativo evitar a contaminação ou derramamento de sangue ou líquido no pulmão não afetado, como ocorre nos casos de abscessos e hemorragias pulmonares, durante lavagem pulmonar na proteinose alveolar, assim como no controle da ventilação mecânica nos casos de fístula bronco-pleural. Nestas situações a utilização dos tubos de duplo-lúmen (TDL) é obrigatória, enquanto que para a separação pulmonar podem ser utilizados outros dispositivos como os bloqueadores brônquicos (BB), especialmente nos casos de via aérea difícil¹⁵. O posicionamento correto destes dispositivos é alcançado utilizando-se a broncoscopia por fibra óptica (BFO). Em um estudo randomizado com 50 pacientes foi observada uma incidência de 68% de mal posicionamento do TDL pela técnica de inserção às cegas, versus 20% nas inserções guiadas por BFO, embora o tempo de inserção neste último tenha sido mais prolongado¹⁶. Um posicionamento do TDL às cegas por laringoscopia e confirmação através da BFO é a técnica de eleição da maioria dos anestesiológicos torácicos¹⁷.

Novos TDL estão disponíveis, embora de uso menos frequente¹⁴. O *Silbroncho tube* (Fuji Systems Corporation) possui ponta bronquial aramada que permite inserções em angulações maiores de 50 graus, seguindo a anatomia do paciente sem ocasionar traumas de vias aéreas ou dobras da ponta (*kinking*). O *Papworth BiVent tube* (P3 Medical) é um dispositivo de dois lúmens com ponta bifurcada que permite a acomodação sobre a carina, sem prolongamento endobronquial e com *cuff* único traqueal. Permite a inserção de BB de forma rápida sem a necessidade da BFO. O *VivaSight-DL* (Ambu Inc.) é um TDL com vídeo-câmera integrada na extremidade traqueal, que permite a visualização do posicionamento adequado durante sua inserção. Reduz o tempo de inserção do TDL e dispensa o uso da BFO. Este dispositivo facilita o monitoramento do posicionamento do tubo durante procedimentos onde o acesso à cabeça do paciente é dificultado como na cirurgia robótica.

A despeito da redução da morbidade cirúrgica associada às cirurgias minimamente invasivas, a VMP prolongada se mantém como fator principal para o desenvolvimento da LPA ou Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), principal causa de mortalidade após ressecção pulmonar¹⁸. A LPA acomete 4-15% dos casos de ressecção pulmonar, e sua incidência está diretamente relacionada ao tamanho da ressecção^{18,19}.

O início da VMP é acompanhado de alterações perfusionais em ambos os pulmões. A redistribuição do fluxo sanguíneo do pulmão colapsado para o pulmão ventilado, gera neste um estado de hiperfluxo pulmonar, com formação de edema, áreas de microhemorragias e redução da complacência¹⁸. Somado-se ao estado de hiperfluxo, o pulmão ventilado é submetido ao trauma associado à ventilação mecânica ou *VILI Ventilator induced lung injury*, que promove injúria alvéolo-capilar por hiperdistensão (volutrauma), abertura e colapso repetidos (atelectrauma) e elevadas pressões inspiratórias (barotrauma), com a liberação de mediadores inflamatórios (biotrauma)¹⁸. Baseado em experimentos realizados em ratos, o grau de hiperinsuflação pulmonar está mais associado ao desenvolvimento de lesão do que o tempo que o pulmão permanece hiperdistendido².

O pulmão colapsado sofre redução do seu fluxo sanguíneo durante a VMP, primariamente por compressão vascular e em seguida pela vasoconstricção pulmonar hipóxica (VPH)¹⁵. A expansão pulmonar a partir de um estado de atelectasia (atelectrauma) gera stress e *strain* mecânicos, que induzem a produção de citocinas pró-inflamatórias locais¹⁸. Durante o recrutamento, o pulmão é submetido a stress mecânico por hiperdistensão (volutrauma) e injúria por isquemia-reperfusão (IIR) (biotrauma)¹⁵. A IIR promove disfunção endotelial e mitocondrial, com depleção das reservas de óxido nítrico, aumento da produção de espécies reativas de oxigênio ou *reactive oxygen species* (ROS) como o radical superóxido, peróxido de hidrogênio e peroxinitrito, ocasionando lesão da célula endotelial e fragmentação do glicocálix endotelial (GE) com alteração da permeabilidade capilar¹⁸.

O GE é uma fina estrutura glicoproteica que recobre a superfície das células endoteliais e atua como barreira ao extravasamento de proteínas e células sanguíneas, além de auxiliar na função hemostática, imunitária e na eliminação de substâncias oxidativas²⁰. O glicocálix sofre degradação mediante stress mecânico, excesso de infusão de fluidos, estados de choque, hiperglicemia, processos inflamatórios sistêmicos e na IIR. Enzimas liberadas no trauma tecidual e por leucócitos como metaloproteínase, hialuronidase e heparanase promovem a fragmentação do GE. Produtos da degradação do GE como sindecan-1, hialuronan e heparan sulfato ativam receptores toll-like (*toll-like receptors* TLR) tipo 2 e 4 que potencializam a resposta inflamatória²¹. Níveis elevados de sindecan-1 estão associados a endoteliopatia difusa e aumento da mortalidade²¹.

Como resultado final, durante a VMP temos dano à estrutura alvéolo-capilar, inflamação, perda da integridade microvascular e edema pulmonar.

Os pontos-chave que visam minimizar a LPA durante a ventilação monopulmonar são a adoção de uma estratégia ventilatória protetora, a fluidoterapia equilibrada ou guiada por metas, e o menor tempo possível em VMP¹⁹. Não obstante as evidências do uso da ventilação protetora na melhora do desfecho clínico tenham sido obtidas em pacientes em ventilação mecânica com SDRA²²,

o emprego da ventilação protetora foi estendido ao contexto intraoperatório. Um consenso recente de especialistas deliberou recomendações sobre o uso da ventilação protetora no contexto cirúrgico com o objetivo de minimizar o desenvolvimento de complicações pulmonares pós-operatórias (CPP)²³. As recomendações podem ser estendidas para a VMP, e baseiam-se na utilização de baixos volumes correntes (4-5ml/kg), na manutenção de pressões de pico abaixo de 30 cmH₂O, pressões de platô abaixo de 25 cmH₂O, e na oferta das menores frações inspiradas de oxigênio (FiO₂) suficientes para manter uma saturação de oxigênio satisfatória (acima de 90%)¹⁵. Uma FiO₂ em torno de 0,5 é bem tolerada, especialmente após os primeiros 15-20 minutos do início do estímulo hipóxico no pulmão colapsado, quando ocorre o pico de adaptação do reflexo de vasoconstrição pulmonar hipóxica (VPH)²⁴. A PEEP deve ser rotineiramente implementada para prevenir a lesão por atelectrauma, mantendo um volume expiratório final próximo da capacidade residual funcional (CRF)¹⁵. A escolha da PEEP leva em consideração a medida da melhor complacência e pode ser selecionada pela menor *driving pressure* (DP= pressão de platô – PEEP) em relação a um dado volume corrente. A DP avalia o stress e tensão pulmonar e idealmente deve ser mantida abaixo de 13 cmH₂O¹⁹. De forma geral uma PEEP inicial entre 4-8 cmH₂O é adequada durante VMP para prevenir o colapso e reexpansão alveolares repetidas (*open lung ventilation*)^{15,19}. Devido a áreas de heterogeneidade ventilatórias no pulmão ventilado, o uso de PEEP elevadas (>10 cmH₂O) pode causar compressão excessiva dos capilares das unidades alveolares ventiladas desviando o fluxo sanguíneo para áreas não ventiladas, com piora do distúrbio VQ. A frequência respiratória deve ser ajustada permitindo hipercapnia leve (PCO₂ 40-60mmHg), reduzindo o stress mecânico, sendo bem tolerada na maioria dos casos. Pacientes com hipertensão pulmonar e disfunção ventricular direita importante podem necessitar de suporte inotrópico. Manobras de recrutamento intermitentes podem ser potencialmente benéficas durante VMP, para otimizar a oxigenação, embora mais estudos sejam necessários nessa população¹⁹.

Estudos experimentais demonstraram um benefício em potencial com o uso dos anestésicos

inalatórios em relação à anestesia venosa total com propofol na redução da inflamação pulmonar e preservação da integridade alvéolo-capilar²⁵. O mecanismo anti-inflamatório não é totalmente elucidado, mas é estabelecido que os anestésicos inalatórios como o sevoflurano e o desflurano, são capazes de reduzir o acúmulo de neutrófilos no epitélio alveolar e atenuam a lesão mediada por citocinas e proteínas sinalizadoras de leucócitos. Em modelos animais o sevoflurano reduziu a lesão ao glicocálix induzida pela IIR²⁶. Embora o uso de anestésicos voláteis seja promissor, ainda não há evidências clínicas robustas de superioridade do uso da anestesia inalatória sobre a anestesia venosa com propofol²⁷.

No contexto atual, medidas que visem a manutenção da integridade do GE são cruciais, uma vez que não existem terapias específicas que promovam sua regeneração. Evitar hipóxia tecidual, hipoperfusão, hemodiluição, hipotermia, hiperglicemia e acidose são fundamentais para a preservação do GE²⁰. Pesquisas *in vitro* e *in vivo* em modelos animais, evidenciaram algumas substâncias moduladoras capazes de reconstituir a integridade do GE como a esfingosina-1-fosfato, hialuronan e sulodexide. Ainda são necessários estudos robustos para sua validação e uso clínico²⁰.

A terapia hídrica em cirurgias de ressecção pulmonar é um componente primordial na condução perioperatória em cirurgias de ressecção pulmonar e visa minimizar a ocorrência de edema pulmonar pós-operatório, que está associado a uma mortalidade estimada entre 25-60%^{2,28}. Historicamente, a terapia hídrica restritiva permaneceu como estratégia principal na prevenção do edema pulmonar pós ressecção pulmonar². No entanto, a hipoperfusão tecidual ocasionada com a fluidoterapia restritiva causa ativação adrenérgica, metabolismo anaeróbico, ativação de células inflamatórias e endoteliopatia, conhecida sob o acrônimo SHINE *shock induced endotheliopathy*, condição comum à sepse, IIR e trauma²⁹. Por sua vez, a fluidoterapia liberal e o tipo de fluido também estão associados ao dano endotelial, como mostrado em alguns estudos pelo aumento dos níveis séricos das moléculas de degradação do GE (hialuronan, heparan sulfato e sindecana-1)²⁰. A fluidoterapia perioperatória com o uso de solução

fisiológica salina demonstrou pior resultado quando foi comparada ao uso de solução eletrolítica balanceada (solução de Ringer) ou albumina a 4%³⁰.

A fluidoterapia durante a ressecção pulmonar tem por objetivo manter um estado euvolêmico, onde haja equilíbrio entre as perdas e a reposição^{2,31}. Métodos de monitorização hemodinâmica invasivos calibrados como a termodiluição transpulmonar (TDTP) e minimamente invasivos, como o LiDCO rapid e FloTrac, que utilizam algoritmos próprios para a análise do contorno da onda de pulso (ACOP) oferecem medidas como volume sistólico, débito cardíaco, e água extravascular pulmonar que permitem guiar a terapia infusional de modo mais preciso². O uso da ecocardiografia transesofágica é extremamente valioso sobretudo nos pacientes com disfunção cardíaca pré-operatória e nas ressecções extensas². Métodos de monitorização hemodinâmica não-invasivos podem ser úteis em situações como ressecções pequenas ou diagnósticas em pacientes de risco moderado a

alto³². O *ECOM Double-Lumen Endobronchial Tube DLET®* (ECOM Medical Inc.) é um dispositivo ventilatório que possui eletrodos integrados no *cuff* bronquial que permitem a monitorização do débito cardíaco de forma acurada por bioimpedância¹⁴. O *Sistema ClearSight®* (Edwards) é uma tecnologia não-invasiva que mede a pressão arterial de modo contínuo através de uma braçadeira de volume, digital³². Estudos randomizados sobre o uso da terapia de reposição volêmica guiada em cirurgia torácica vêm sendo realizados e são considerados necessários para confirmar o seu benefício².

CONCLUSÃO <<<

A cirurgia de ressecção pulmonar apresenta diversos desafios para o anestesiologista. A condução anestésica durante VMP deve ser realizada por anestesiologista adequadamente treinado para evitar a hipoxemia, bem como minimizar a LPA/SDRA e prevenir a ocorrência de edema pulmonar.

>>> REFERÊNCIAS

- 1- D. Lederman, J. Easwar, J. Feldman, and V. Shapiro, "Anesthetic considerations for lung resection: preoperative assessment, intraoperative challenges and postoperative analgesia," *Ann. Transl. Med.*, vol. 7, no. 15, pp. 356–356, 2019, doi: 10.21037/atm.2019.03.67.
- 2- S. Assaad, W. Popescu, and A. Perrino, "Fluid management in thoracic surgery," pp. 31–39, 2013, doi: 10.1097/ACO.0b013e32835c5cf5.
- 3- J. Seitlinger, A. Olland, S. Guinard, G. Massard, and P. E. Falcoz, "Conversion from video-assisted thoracic surgery (VATS) to thoracotomy during major lung resection: How does it affect perioperative outcomes?," *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, vol. 32, no. 1, pp. 55–63, 2021, doi: 10.1093/icvts/ivaa220.
- 4- C. B. Smith et al., "Comparative outcomes of elderly stage I lung cancer patients treated with segmentectomy via video-assisted thoracoscopic surgery versus open resection," *J. Thorac. Oncol.*, vol. 9, no. 3, pp. 383–389, 2014, doi: 10.1097/JTO.000000000000083.
- 5- J. Oparka, T. D. Yan, E. Ryan, and J. Dunning, "Does video-assisted thoracic surgery provide a safe alternative to conventional techniques in patients with limited pulmonary function who are otherwise suitable for lung resection?," *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, vol. 17, no. 1, pp. 159–162, 2013, doi: 10.1093/icvts/ivt097.
- 6- H. Liang et al., "Robotic Versus Video-assisted Lobectomy/Segmentectomy for Lung Cancer: A Meta-analysis," *Ann. Surg.*, vol. 268, no. 2, pp. 254–259, 2018, doi: 10.1097/SLA.0000000000002346.
- 7- T. J. P. Batchelor et al., "Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: Recommendations of the Enhanced Recovery after Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS)," *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 55, no. 1, pp. 91–115, 2019, doi: 10.1093/ejcts/ezy301.
- 8- C. T. Bevilacqua Filho, A. P. Schmidt, E. A. Felix, F. Bianchi, F. M. Guerra, and C. F. Andrade, "Risk factors for postoperative pulmonary complications and prolonged hospital stay in pulmonary resection patients: a retrospective study," *Brazilian J. Anesthesiol. (English Ed.)*, vol. 71, no. 4, pp. 333–338, 2021, doi: 10.1016/j.bjane.2021.02.003.

- 9- L. Zhang and S. Gao, "Systematic review and meta-analysis of atrial fibrillation prophylaxis after lung surgery," *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, vol. 67, no. 4, pp. 351–357, 2016, doi: 10.1097/FJC.0000000000000351.
- 10- D. Cardinale et al., "Acute kidney injury after lung cancer surgery: Incidence and clinical relevance, predictors, and role of N-terminal pro B-type natriuretic peptide," *Lung Cancer*, vol. 123, no. April, pp. 155–159, 2018, doi: 10.1016/j.lungcan.2018.07.009.
- 11- P. Agostini et al., "Postoperative pulmonary complications following thoracic surgery: Are there any modifiable risk factors?," *Thorax*, vol. 65, no. 9, pp. 815–818, 2010, doi: 10.1136/thx.2009.123083.
- 12- A. Thorpe, J. Rodrigues, J. Kavanagh, T. Batchelor, and S. Lyen, "Postoperative complications of pulmonary resection," *Clin. Radiol.*, vol. 75, no. 11, pp. 876.e1-876.e15, 2020, doi: 10.1016/j.crad.2020.05.006.
- 13- T. R. Semenkovich, J. L. Hudson, M. Subramanian, and B. D. Kozower, "Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) in Thoracic Surgery," *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 30, no. 3, pp. 342–349, 2018, doi: 10.1053/j.semtcvs.2018.06.001.
- 14- E. Cohen, "Current Practice Issues in Thoracic Anesthesia," *Anesth. Analg.*, vol. 133, no. 6, pp. 1520–1531, 2021, doi: 10.1213/ANE.0000000000005707.
- 15- F. Bernasconi and F. Piccioni, "One-lung ventilation for thoracic surgery: current perspectives," *Tumori*, vol. 103, no. 6, pp. 495–503, 2017, doi: 10.5301/tj.5000638.
- 16- J. A. Lim, I.-Y. Kim, and S. H. Byun, "The Effect of Fiberoptic Bronchoscopy-guided Technique for Placement of a Left-sided Double-lumen Tube on the Intubation Performance Compared with the Conventional Method Using a Macintosh Laryngoscope," *Open Anesth. J.*, vol. 14, no. 1, pp. 115–122, 2021, doi: 10.2174/2589645802014010115.
- 17- F. Piccioni et al., "Recommendations from the Italian intersociety consensus on Perioperative Anesthesia Care in Thoracic surgery (PACTS) part 2: intraoperative and postoperative care," *Perioper. Med.*, vol. 9, no. 1, pp. 1–26, 2020, doi: 10.1186/s13741-020-00168-y.
- 18- J. Lohser and P. Slinger, "Lung Injury After One-Lung Ventilation: A Review of the Pathophysiologic Mechanisms Affecting the Ventilated and the Collapsed Lung," *Anesth. Analg.*, vol. 121, no. 2, pp. 302–318, 2015, doi: 10.1213/ANE.0000000000000808.
- 19- P. Slinger, E. Cohen, and T. Anesthesia, "Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology Intraoperative mechanical ventilation strategies for one-lung ventilation," vol. 29, pp. 357–369, 2015, doi: 10.1016/j.bpa.2015.08.001.
- 20- D. Astapenko, J. Benes, J. Pouska, C. Lehmann, S. Islam, and V. Cerny, "Endothelial glycocalyx in acute care surgery - What anaesthesiologists need to know for clinical practice," *BMC Anesthesiol.*, vol. 19, no. 1, pp. 1–13, 2019, doi: 10.1186/s12871-019-0896-2.
- 21- C. S. Alphonsus and R. N. Rodseth, "The endothelial glycocalyx: A review of the vascular barrier," *Anaesthesia*, vol. 69, no. 7, pp. 777–784, 2014, doi: 10.1111/anae.12661.
- 22- J. N. Ervin et al., "Evidence-Based Practices for Acute Respiratory Failure and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review of Reviews," *Chest*, vol. 158, no. 6, pp. 2381–2393, 2020, doi: 10.1016/j.chest.2020.06.080.
- 23- C. C. Young et al., "Lung-protective ventilation for the surgical patient: international expert panel-based consensus recommendations," *Br. J. Anaesth.*, vol. 123, no. 6, pp. 898–913, 2019, doi: 10.1016/j.bja.2019.08.017.
- 24- M. Licker, A. Hagerman, A. Jeleff, R. Schorer, and C. Ellenberger, "The hypoxic pulmonary vasoconstriction: From physiology to clinical application in thoracic surgery," *Saudi J. Anaesth.*, vol. 15, no. 3, pp. 250–263, 2021, doi: 10.4103/sja.sja_1216_20.
- 25- T. Annecke et al., "Ischemiareperfusion-induced unmeasured anion generation and glycocalyx shedding: Sevoflurane versus propofol anesthesia," *J. Investig. Surg.*, vol. 25, no. 3, pp. 162–168, 2012, doi: 10.3109/08941939.2011.618524.

- 26- T. Annecke et al., "Sevoflurane preserves the endothelial glycocalyx against ischaemia-reperfusion injury," *Br. J. Anaesth.*, vol. 104, no. 4, pp. 414–421, 2010, doi: 10.1093/bja/aeq019.
- 27- B. Beck-Schimmer et al., "Which anesthesia regimen is best to reduce morbidity and mortality in lung surgery?," *Anesthesiology*, vol. 125, no. 2, pp. 313–321, 2016, doi: 10.1097/ALN.0000000000001164.
- 28- E. Hung, L. Chau, and P. Slinger, "Perioperative Fluid Management for Pulmonary Resection Surgery and Esophagectomy," 2014, doi: 10.1177/1089253213491014.
- 29- V. S. Kanoore Edul, C. Ince, and A. Dubin, "What is microcirculatory shock?," *Curr. Opin. Crit. Care*, vol. 21, no. 3, pp. 245–252, 2015, doi: 10.1097/MCC.0000000000000196.
- 30- M. L. N. G. Malbrain et al., "Intravenous fluid therapy in the perioperative and critical care setting: Executive summary of the International Fluid Academy (IFA)," *Ann. Intensive Care*, vol. 10, no. 1, 2020, doi: 10.1186/s13613-020-00679-3.
- 31- S. Assaad, T. Kyriakides, G. Tellides, A. W. Kim, M. Perkal, and A. Perrino, "Extravascular Lung Water and Tissue Perfusion Biomarkers After Lung Resection Surgery Under a Normovolemic Fluid Protocol," *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, vol. 29, no. 4, pp. 977–83, Aug. 2015, doi: 10.1053/j.jvca.2014.12.020.
- 32- G. Chen, V. Scholar, and M. Cannesson, "Comparison of noninvasive cardiac output measurements using the Nexfin monitoring device and the esophageal Doppler ," *J. Clin. Anesth.*, vol. 24, no. 4, pp. 275–283, 2012, doi: 10.1016/j.jclinane.2011.08.014.

Rodolfo Acatauassú Nunes¹Cláudio Higa²Eduardo Haruo Saito³Ivan Mathias Filho⁴Carlos Eduardo Lima⁵Raquel Esteves Brandão Salles⁶

Intervenções Paliativas no Câncer de Pulmão e Considerações Bioéticas

Palliative Interventions in Advanced Lung Cancer and Bioethical Considerations

RESUMO

No cenário do câncer de pulmão avançado, têm sido oferecidas intervenções paliativas cujo objetivo principal é trazer alívio e melhora da qualidade de vida. O derrame pleural e pericárdico neoplásicos podem ser controlados através de simples punção, mas, com frequência, demandam procedimentos para evitar a recorrência como a drenagem de demora, injeção de esclerosante e shunts externos ou internos. A obstrução das vias aéreas também exige intervenção rápida para a repermeabilização como a dilatação, debridamento, colocação de stents de silicone ou metálicos autoexpansíveis. A obstrução ou compressão da veia cava superior tem sido tratada com radio e quimioterapia, mas vem crescendo a utilização do stent metálico auto-expansível pelo seu pronto efeito. Por outro lado, o uso deste arsenal técnico em um paciente com performance status (PS) comprometido por uma doença incurável, suscita reflexões éticas de proporcionalidade, assunto complexo pela existência de diferentes escolas de bioética. Atualmente, a agregação de terapêuticas personalizadas vem abrindo a possibilidade de converter o câncer avançado em doença crônica, porém a custo muito elevado, situação que traz dilemas éticos no âmbito da justiça. Neste capítulo é feita uma revisão sobre as principais intervenções paliativas no tratamento do câncer pulmonar e de algumas das suas implicações bioéticas.

ABSTRACT

Palliative interventions have been offered in advanced lung cancer to mitigate suffering and increase the quality of life. Pleural and pericardial effusions are controlled by thoracocentesis and pericardiocentesis, but recurrence is frequent. Indwelling catheter, sclerosant injections and internal or external shunts have been proposed to avoid repeated punctures. Airway obstruction demands fast interventional bronchoscopy to permeate trachea or main bronchi. Dilation, debridement, silicone or self-expandable metallic stent have been used in this setting. Superior Vena Cava compression or obstruction has been traditionally treated by radiotherapy or chemotherapy, but endovascular self-expandable metallic stent use is increasing. On the other hand, the use of invasive procedures in patients with low performance status (PS) with incurable cancer arise ethical reflections about proportionality, a complex issue due to different bioethics models. Nowadays, personalized medicine opens the possibility to transform cancer in a chronic disease, but at high financial cost. This challenging situation also brings important ethical dilemmas. The present chapter intends to review main interventional palliative procedures applied in lung cancer and some of their ethical implications.

¹ Cirurgião Torácico. Mestre e Doutor (UFRJ). Livre-Docente em Cirurgia Torácica (UNIRIO). Professor Titular do Departamento de Cirurgia Geral da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Coordenador da Disciplina de Cirurgia Torácica. Especialista em Bioética pela PUC-Rio.

² Cirurgião Torácico. Mestre (UFRJ). Professor Assistente do Departamento de Cirurgia Geral da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Chefe da Unidade Docente Assistencial de Cirurgia Torácica. Coordenador do internato da Disciplina de Cirurgia Torácica.

³ Cirurgião Torácico. Mestre e Doutor (UFRJ). Professor Titular e Sub-Chefe do Departamento de Cirurgia Geral da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Coordenador Cirúrgico do Hospital Universitário Pedro Ernesto. Cirurgião Torácico do Hospital Clementino Fraga Filho da UFRJ.

⁴ Cirurgião Torácico da Unidade Docente Assistencial de Cirurgia Torácica do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Cirurgião Torácico do Hospital dos Servidores do Estado do Ministério da Saúde.

⁵ Cirurgião Torácico da Unidade Docente Assistencial de Cirurgia Torácica do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Mestre (UFF).

⁶ Médica Pneumologista e Chefe da Endoscopia Respiratória da Unidade Docente Assistencial de Pneumologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Coordenadora do Ambulatório de Bronquiectasias do HUPE.

Hospital Universitário Pedro Ernesto. Boulevard 28 de setembro 77, 4º andar. Cirurgia Torácica. Vila Isabel, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Telefone: (021) 28688093. E-mail: rodolfo.nunes@hupe.uerj.br

»»» INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão, um dos tumores mais incidentes em todo o mundo, sempre foi reconhecido como afecção de grande mortalidade. Nos países desenvolvidos, como os Estados Unidos, tem sido referido que a mortalidade estimada para o câncer de pulmão é semelhante à soma das mortalidades dos cânceres de próstata, mama e colorretal, apesar do somatório destas incidências ultrapassarem em muito a do câncer de pulmão¹. No entanto, na última década a mortalidade geral por câncer de pulmão vem declinando, pela diminuição do hábito de fumar e aumento do diagnóstico de casos mais precoces. Entre outras causas, a mortalidade ainda exuberante é ligada à diversidade de mutações provocadas pelo fumo e outros poluentes, gerando tumores de constituição heterogênea, com alta carga mutacional e sujeitos ao escape de terapias².

Além disso, em nosso meio, pelas dificuldades de acesso – agravadas no decurso da pandemia de COVID 19 - um importante contingente populacional segue apresentando-se ao sistema de saúde com doença avançada, fora da perspectiva cirúrgica - ainda considerada a forma mais eficaz e de melhor relação custo-benefício para tratar a doença em sua fase inicial. Também tem sido reconhecida uma queda importante no diagnóstico do câncer pulmonar durante a pandemia nos Estados Unidos da América^{3,4}.

Palição vem do latim *pallium* (manto) o que significa colocar um manto protetor sobre a fragilidade do homem perante a proximidade da morte que, naturalmente, não pode ser posposta indefinidamente, por mais que existam avanços terapêuticos. De fato, o apartar definitivo do mundo tal qual o conhecemos é um momento importante para o homem e sua família. Disto resulta que uma das tarefas mais nobres da arte e ciência do cuidar é valorizar e amparar, de forma integral, o ser humano nesse processo, minorando o seu sofrimento. Neste contexto difícil, entram certas ações invasivas que podem parecer perturbadoras, mas que trazem importante alívio permitindo ao paciente uma melhor interação com as pessoas do seu entorno e mais serena reflexão sobre sua própria vida.

No presente capítulo, serão revistos os principais recursos invasivos tradicionais que têm sido empregados para mitigar manifestações locais do câncer de pulmão avançado. Por questões de espaço, essa abordagem não abrange os cuidados gerais e a terapêutica multiprofissional do complexo sintomático do paciente com câncer que podem ser facilmente encontrados em numerosas publicações na área de “Cuidados Paliativos”^{5,6,7,8,9,10}. No entanto, dada à crescente complexidade ética das intervenções com finalidade paliativa e, em especial, o potencial impacto de recentes inovações no tratamento do câncer de pulmão avançado, algumas considerações bioéticas básicas foram incluídas para proporcionar melhor compreensão dos dilemas e controvérsias surgidas ao final da vida desses pacientes que envolvem os profissionais de saúde e suas condutas.

INTERVENÇÕES PALIATIVAS NO CÂNCER DE PULMÃO

A palição no câncer de pulmão remete sempre para a doença avançada onde os recursos para obter a cura fracassaram ou, em princípio, já não são mais possíveis. Neste cenário, existem situações comuns que exigem medidas paliativas para diminuir sintomas locais como o derrame pleural, derrame pericárdico, obstrução das vias aéreas e síndrome de compressão da veia cava superior. Naturalmente, as metástases sistêmicas do câncer de pulmão quase sempre conduzem a sintomas específicos que também comprometem, em muito, a qualidade de vida desses pacientes, porém a abordagem individual dessas situações envolve outras especialidades cirúrgicas e estenderia por demais o presente capítulo.

DERRAME PLEURAL METASTÁTICO

O derrame pleural metastático é uma condição clínica causadora de dispneia, principalmente se a coleção se sobrepõe a uma função pulmonar previamente reduzida ou se há desvio do mediastino para o lado oposto ou rebaixamento do diafragma. O paciente pode também apresentar-se

assintomático com derrame pleural estabilizado. Em alguns casos, a tosse ou dor torácica são os sintomas que demandam a investigação. O derrame, evidenciado clinicamente por redução do murmúrio vesicular, frêmito tóraco-vocal diminuído e egofonia é comprovado pela Ultrassonografia, Raio-X, Tomografia Computadorizada e, menos frequentemente, pela Ressonância Magnética. O diagnóstico final é feito com exame citológico do líquido ou, preferentemente, através de fragmentos pleurais obtidos por biópsia fechada com agulha de Cope, biópsia a céu aberto ou por pleuroscopia.

A presença de derrame pleural em paciente com neoplasia pulmonar traduz quase sempre uma doença avançada, classificando-a no estágio IV- A - na 8ª Edição da classificação TNM – independente do fator T ou N. No entanto, embora interfira relativamente pouco no tempo de sobrevida, geralmente na ordem de poucos meses o controle do derrame pleural melhora significativamente os sintomas e a qualidade de vida.

Admite-se que o derrame seja principalmente devido à invasão direta do tumor com exudação a partir de microvasos pleurais combinada ao obstáculo de reabsorção do líquido pela obstrução de estomas linfáticos da pleura parietal¹¹. Geralmente estão acometidos ambos os folhetos e é provável que a invasão da pleura parietal ocorra a partir da pleura visceral atingida por microêmbolos tumorais e facilitada por eventuais zonas de aderência¹².

No entanto, a efusão pleural pode ocorrer associadamente ao câncer, mas não pela invasão pleural direta. Estas efusões são denominadas paramalignas. Estão, geralmente, associadas à obstrução brônquica, pneumonia, obstrução linfática, tromboembolismo pulmonar, síndrome de compressão da veia cava superior e condições sistêmicas como a hipoalbuminemia, insuficiência cardíaca e certos medicamentos¹³.

Em alguns casos o derrame pleural neoplásico pode responder ao tratamento sistêmico, como no carcinoma de pequenas células ou no adenocarcinoma com mutação responsiva à terapia alvo¹⁴. De fato, a resposta a resposta sistêmica ao inibidor de tirosina-quinase, tem permitido melhor

controle do derrame ao longo prazo, estabilizando o quadro apesar de sua persistência. No entanto, de forma geral, no câncer de pulmão não-pequenas células, em especial, no adenocarcinoma sem tratamento de mutações específicas, o derrame pleural pode recorrer poucos dias após uma punção evacuadora, a despeito de um tratamento tumoral convencional.

A toracocentese é a medida cirúrgica mais praticada no derrame pleural. A sua realização clássica nos derrames livres é feita na região dorsal a cerca de 10 cm abaixo da ponta da omoplata ou na face lateral do tórax ao nível do sétimo espaço intercostal na linha axilar média. Vem crescendo a tendência de realizá-la sob controle ultrassonográfico no ponto mais distante do parênquima pulmonar. De fato, o ultrassom torácico tem se mostrado valioso instrumento auxiliar pela sua elevada acuidade no derrame pleural, superando o exame físico e a radiografia convencional¹⁵.

A punção pode ser feita com dispositivo intravenoso periférico introduzido rente ao bordo superior da costela inferior para evitar o feixe vasculo-nervoso, deixando escoar o material por gravidade ou por sucção (figura 1). Tem sido opcionalmente usado o próprio cateter intravenoso central, siliconizado, introduzido pela técnica de Seldinger, seguido de aspiração¹⁶, medida especialmente útil em pacientes obesos, por conta do comprimento da agulha, e em pacientes acamados, onde fica mais difícil a manutenção de uma posição adequada durante a toracocentese.

Como padrão, é feita uma retirada de 1000/1.500 mL de líquido, porém havendo boa tolerância, pode ser retirada uma quantidade maior. O aparecimento de tosse paroxística, dispnéia ou desconforto torácico tem sido considerado um ponto de advertência para finalizar o esvaziamento. Mesmo havendo diagnóstico nosológico já firmado, pode ser colhida amostra para cultura simples e para fungos, principalmente no caso de toracocenteses repetidas, no sentido de identificar precocemente uma infecção pleural e tratá-la com antimicrobiano específico, uma vez que as fases subsequentes do empiema pleural deterioram, em muito, a qualidade de vida já comprometida.

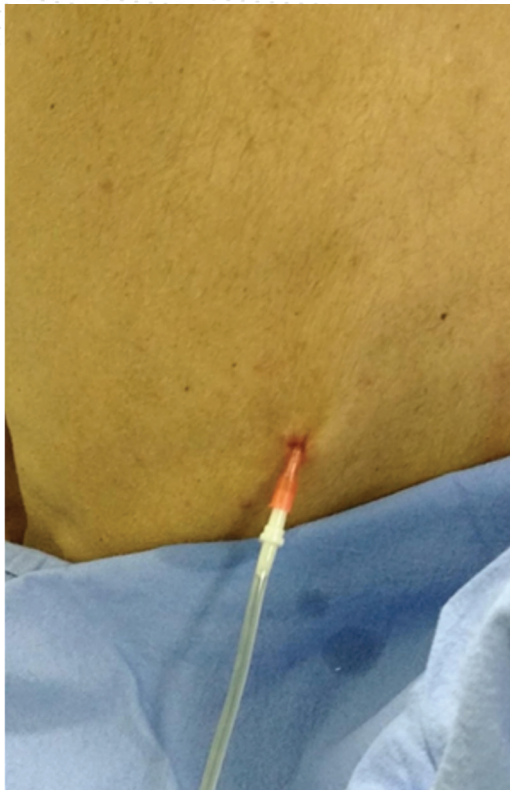


Figura 1. Toracocentese com dispositivo de acesso venoso e drenagem por gravidade.

Como complicações principais da toracocentese são citadas, o hemotórax, pneumotórax e edema de reexpansão¹⁶. O hemotórax é mais incidente na inobservância dos detalhes técnicos, na concomitância de diáteses hemorrágicas ou uso de anticoagulantes. O pneumotórax pós toracocentese pode estar ligado à entrada externa de ar durante o procedimento, especialmente se a pressão intrapleural tem forte negatividade como acontece quando o pulmão está encarcerado, mas tem sido também relacionado à formação de microfístulas parenquimatosas transitórias por pressões não uniformemente distribuídas durante a drenagem¹⁷. Mais raramente, o pneumotórax é devido a uma fístula aérea periférica por uma punção inadvertida do parênquima pulmonar que, quase sempre, exigirá a colocação de um dreno.

Uma complicação rara, mas especificamente temida, na evacuação de grandes volumes de líquido pleural ou do uso de sucção, é o edema pulmonar pós-reexpansão. Uma revisão recente

de uma série de 10.344 toracocenteses realizadas em 7.206 pacientes, mostrou uma incidência de 0,08% desta complicação, ocorrendo em pacientes com pior *Performance Status* ($=$ ou > 3) e retirada de grandes volumes ($> 1,5$ L). No entanto, a sucção, por si própria, não foi identificada como um fator específico¹⁶. O Edema pós-reexpansão pode ser tratado com uso de corticoide sistêmico associado à ventilação não invasiva e oxigenioterapia, com boa evolução¹⁸.

Por outro lado, toracocenteses repetidas podem ser um recurso para o alívio respiratório de pacientes com baixa *Performance Status* (PS) em que a pleurodese tradicional possa ser mal tolerada. No entanto, a drenagem contínua com tubo siliconizado de pequeno diâmetro é uma opção paliativa mais razoável para evitar o desconforto e as complicações das múltiplas toracocenteses, do acúmulo de líquido entre as punções e contaminação do espaço pleural. O dreno é tunelizado pelo subcutâneo (*indwelling pleural catheter*) ficando em drenagem permanente no regime ambulatorial. Em função do sistema utilizado, o esvaziamento pode ser feito através de troca de frascos à vácuo, por aspiração diária através de uma válvula exteriorizada que só permite a saída de fluidos, mas não a entrada ou por gravidade em bolsa com dispositivo de válvula unidirecional (figuras 2 A e B). Em série histórica de 90 pacientes submetido à colocação de um cateter tunelizado foi comprovada a sua eficácia em simplificar o cuidado, com poucas complicações, em especial, nos não-aptos à pleurodese por co-morbidades, recidiva de derrame pós-pleurodese ou pulmão com encarceramento neoplásico. Com esse método, uma pleurodese espontânea ocorreu em 41,1% dos pacientes em uma média de 51 dias¹⁹. Existe ainda a possibilidade de infecção pleural no caso de drenagem de permanência, estimada em 3% dos casos segundo a American Thoracic Society. Nesta circunstância, o dreno é obrigatoriamente mantido e antibioticoterapia oral é iniciada¹².

Mais recentemente, em estudo randomizado, após um período de dez dias de drenagem em regime ambulatorial, foi feita a introdução ou não pelo dreno torácico de uma suspensão de talco.

Foi usado, como ponto de corte, o 35º dia para identificar a pleurodese. No grupo em que havia sido feita uma injeção de 4g de talco pelo dreno, a pleurodese foi obtida em 43%, enquanto no grupo sem a injeção de talco 23% a apresentaram. O estudo comprovou a exequibilidade do

uso do talco para conseguir mais rapidamente a pleurodese ao nível ambulatorial, assim como a possibilidade de autopleurodese. Não foram relatados problemas obstrutivos da drenagem com a injeção do talco pelo dreno ou infecção pleural²⁰.



Figura 2. A (à esquerda) – Drenagem torácica de demora com controle ambulatorial. B (à direita) – Visão detalhada da válvula unidirecional que desemboca na bolsa coletora.

A pleurodese é indicada, preferentemente, se houver a expansão total e, muito raramente na expansão incompleta desde que haja um ganho de aposição que beneficie o paciente em termos funcionais. Os agentes mais frequentemente usados em nosso meio são tetraciclina, bleomicina, nitrato de prata, iodopovidine e talco, este último sob a forma de spray - geralmente praticado mediante toracoscopia - ou sob a forma de suspensão injetada pelo dreno torácico (*talc slurry*)²¹. Metanálise recente não demonstrou diferença de eficácia entre o talco polvilhado na toracoscopia (*talc poudrage*) e o talco injetado pelo dreno (*talc slurry*) sendo seus

resultados considerados melhores do que outros agentes, em especial bleomicina e doxiciclina²².

A administração de substâncias químicas intrapleurais costuma desencadear uma reação inflamatória pleural e ser dolorosa - especialmente a de tetraciclina - exigindo analgesia antes e depois da infusão. Embora seja geralmente bem tolerada pode acontecer febre, pneumonite, insuficiência respiratória ou morte²³. Os drenos permanecem geralmente por um mínimo de dois dias até que o débito seja inferior a 100mL em 24 horas, quando é retirado. Para maximizar a expansão pulmonar podem ser realizados períodos de aplicação, por máscara para aplicação de pressão positiva

(CPAP)^{24,25}. A efetividade da adesão é variável, sendo maior com talco. Pode haver necessidade de repetição do procedimento.

No caso de existirem, após a toracocentese evacuadora, loculações múltiplas, uma eventual pleurodese deve ser precedida de pleuroscopia para o desfazimento das septações e eventual debridamento. Em pacientes mais graves, inclusive os internados na terapia intensiva, tem sido descrita a toracosopia com anestesia local (toracosopia médica) no próprio leito, através de toracoscópio rígido ou semiflexível, para desfazer septos e estabelecer a drenagem ao final do procedimento. Fibrinolíticos injetados pelo dreno têm sido pouco usados nesta circunstância. Por outro lado, septações podem também ser formadas após a pleurodese, com frequência relacionada a processo infeccioso. Em estudo retrospectivo recém-realizado em nosso meio abrangendo 86 pacientes com derrame pleural maligno submetidos à pleurodese com talco, foi identificado em análise univariada que o risco de empiema pleural após a injeção de talco pelo dreno (definido em até 30 dias do procedimento), foi estatisticamente significativo caso o tempo de drenagem prévio à pleurodese tenha sido prolongado ou tenha havido uso prévio de antibióticos nos 15 dias que antecederam a drenagem. Em análise multivariada, foi visto que a expansão pulmonar pós-pleurodese menor que 50%, acarretou 4,5 vezes de risco para empiema, enquanto, para a expansão de 50 a 70% o risco foi de 3,8 vezes. De 20 pacientes que desenvolveram empiema, 7 foram tratados cirurgicamente: em quatro foi realizado debridamento, em dois decorticação e em um toracostomia²⁶.

Mais recentemente, tem sido mostrado que tanto o Raio-X de Tórax como o Ultrassom, como parâmetros de expansão completa, podem subestimar a chamada Retração Pleural Visceral (VPR) que seria um importante preditor de sucesso da pleurodese. A VPR foi medida através de um manômetro digital interposto à linha de drenagem do líquido na toracocentese e correspondia à pressão intrapleural vigente nos últimos 200 mL drenados. Este índice, em especial, na situação de derrame

pleural neoplásico e possível encarceramento pulmonar, ajudaria a prever a falha da subseqüente pleurodese já que o recolhimento seria justamente a força que faz o pulmão se afastar da parede torácica e inviabilizar a futura adesão. O ponto de corte da VPR foi de 14,5 cm H₂O/L sendo o espectro normal definido abaixo desse valor. Uma maior VPR sugeriria a opção pelo cateter intrapleural com tunelização subcutânea em relação à pleurodese para o controle do derrame. O achado está em consonância com estudo específico para derrame neoplásico, onde foi constatado que uma VPR igual ou maior que 18 cm H₂O/L correlacionou-se com falha da pleurodese²⁷.

O *shunt* pleuroperitoneal de Denver, silicizado, com dispositivo central de bombeamento unidirecional, instalado por tunelização subcutânea, tem sido pouco utilizado em nosso meio para transferir o líquido pleural para a cavidade peritoneal, no caso de encarceramento pulmonar neoplásico¹⁴. Apesar de existir a vantagem teórica de diminuir a depleção de líquidos, proteínas e eletrólitos, a frequente obstrução do dispositivo de bombeamento localizado no subcutâneo e apoiado no gradil costal, tem sido um óbice para a utilização desta técnica, juntamente com o seu maior custo. Pode complicar com obstrução da válvula ou sua exteriorização por erosão cutânea²⁸. Por outro lado, talvez pela curta sobrevida, não tem sido verificada implantação de células neoplásicas na cavidade peritoneal.

Ocasionalmente, em pacientes com bom estado geral, sem encarceramento e com perspectiva de uma maior sobrevida, pode ser indicada uma pleurectomia localizada como forma de obter a adesão entre as superfícies pleurais o que pode ser feito por toracosopia ou toracotomia poupadora de músculo. As complicações principais têm sido sangramento e empiema pleural e há registro de mortalidade elevada de até 20%¹³. Em casos selecionados em vários tipos de tumores, incluindo o câncer pulmonar, tem sido descrita a pleurectomia mini-invasiva com uso de *single-port*, com taxa de sucesso de 91,4%²³.

Tentando reproduzir resultados positivos verificados em carcinomatose peritoneal foi re-

centemente descrita a utilização de infusão pleural contínua de água destilada na temperatura de 43°C, por 60 minutos, após liberação toracoscópica de septos, como forma de controle do derrame pleural neoplásico secundário a câncer de pulmão. Embora não houvesse grupo controle para concluir acerca da sobrevida, foi verificado um controle do derrame na população estudada²⁹.

Com o recente conceito de doença oligometastática, ficaria em aberto a possibilidade da pleurectomia ou pleuropneumectomia ter algum espaço no racional intervencionista para pacientes com evolução mais insidiosa do estágio IV-A para o IV-C³⁰. No entanto, recente consenso multidisciplinar estabelecido pela Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Câncer-EORTC, para definir critérios de doença oligometastática no câncer de pulmão não-pequenas células excluiu as metástases serosas da pleura, pericárdio, mesentério e meninge da definição de doença oligometastática sincrônica³¹.

Finalmente, tem sido recentemente sugerida a importância da análise molecular do líquido pleural, pela possibilidade de identificar migrações nas células neoplásicas de um padrão epitelial para um padrão mesotelial invasivo, que à análise molecular possuem características transcricionais diferentes. Esta análise local não seria suprida pela chamada “biópsia líquida” do sangue e poderia, em futuro próximo, suscitar consequências terapêuticas³².

»» DERRAME PERICÁRDICO

As metástases para o coração incidem na faixa de 2,3 a 18,3% de todas as neoplasias. O pericárdio concentra aproximadamente dois terços das metástases cardíacas, seguindo-se o epicárdio, miocárdio, e por último, o endocárdio. O pericárdio pode ser envolvido por extensão direta do câncer pulmonar adjacente, pelos linfonodos paratraqueais, subcarinais ou hilares ou, mais raramente a partir do envolvimento epicárdio e miocárdio³³.

O derrame pericárdico constitui uma potencial ameaça à vida, por conta da possibilidade de tamponamento cardíaco – uma síndrome de

restrição diastólica que diminui o débito cardíaco e a pressão arterial pelo aumento da pressão intrapericárdica. Nesta circunstância, impõe-se algum tipo de esvaziamento, pois a retirada de pequeno volume pode acarretar uma grande melhora hemodinâmica e do estado geral do paciente³⁴. O diagnóstico pode ser suscitado pelo Raio-X de Tórax, porém é confirmado pela Ecocardiografia, Tomografia Computadorizada ou Ressonância Magnética.

No câncer de pulmão, o derrame pericárdico na classificação TNM (8ª Edição) é considerado um fator de mau prognóstico, sendo inserido, à semelhança do derrame pleural, no estágio IV-A, independentemente do fator T ou N. No entanto, nem todos os pacientes evoluem com tamponamento. Em alguns, o derrame pericárdico fica com certa estabilidade dando tempo para uma conduta mais eletiva, algumas vezes não invasiva. Em outros casos mais raros ele é a primeira manifestação da doença³⁵. Por outro lado, nem sempre o derrame pericárdico no paciente com câncer é neoplásico, podendo haver a associação com radioterapia, quimioterapia ou mesmo os chamados inibidores de *checkpoint* imunológicos como o Nivolumabe e Atezolizumabe³⁶. A pericardiocentese é o procedimento mais simples no pericárdio, embora bem mais complexa do que a toracocentese. Para sua execução segura, necessita da confirmação da presença do derrame pericárdico com nítida separação entre o folheto pericárdio e a superfície cardíaca, uma vez que a punção inadvertida de vaso coronariano subepicárdico, do próprio miocárdio ou câmara cardíaca subjacente pode desencadear um sangramento e consequente tamponamento cardíaco. A margem de segurança é necessária já que a movimentação cardíaca de encontro ao bisel da agulha aumenta o potencial lacerante. Embora historicamente tenha sido usada a agulha acoplada a um eletrodo eletrocardiográfico para identificar uma corrente de lesão assim que o epicárdio é tocado, atualmente, a ultrassonografia ou a ecocardiografia são os exames mais usados para acompanhar o desenvolvimento da punção.

Têm sido usadas três principais rotas para a pericardiocentese: a via subxifoidiana, para-esternal esquerda no 5° ou 6° espaços intercostais e a apical, a 5 - 6 cm lateral ao esterno no 5°, 6° ou 7° espaços intercostais. Na região subxifoidiana, a mais comum, o procedimento é feito com a introdução de uma agulha, preferencialmente com bisel pouco cortante, pela porção lateral esquerda do xifoide próximo à sua inserção, com ângulo de 45° com a pele, em direção ao ombro esquerdo. A agulha é avançada pouco a pouco enquanto se aspira, sendo comum sentir uma diminuição súbita da resistência no momento em que há a penetração no saco pericárdico, confirmada pela aspiração de fluido. O trajeto da agulha deve ser acompanhado, sempre que possível, com auxílio do ultrassom. Embora possa ser usada uma agulha de dispositivo intravenoso para fazer a punção, a agulha deste último possui um bisel com maior potencial lacerante e a bainha externa plástica pode colapsar principalmente em pacientes obesos. Desta forma, geralmente é mais prudente realizar a punção inicial, colocar um fio guia e após o alargamento do trajeto com um dilatador que desliza sobre o guia, inserir um cateter, seja para o simples esvaziamento e retirada, seja para uma drenagem contínua, este último geralmente com um cateter do tipo *pigtail*. Ao dreno acopla-se um sistema unidirecional, visto que a pressão intrapleural, transmitida ao saco pericárdio aspira ar do exterior formando um pneumopericárdio que potencializa a contaminação do espaço.

A colocação de cateter de demora no saco pericárdio, por técnica percutânea, para controle da efusão pericárdica maligna, tem se mostrado efetiva em reduzir a taxa de recorrência da pericardiocentese isolada de 38,3% para 12,1% ou 10,8% após injeção de agente esclerosante, segundo revisão sistemática recente. A menor taxa de recorrência, entre as técnicas percutâneas foi vista na pericardiotomia por balão com 10,3%³⁷.

Nesta última técnica, a punção se faz na localização para-xifoidiana esquerda ou 1 cm abaixo da ponta do apêndice xifoide, mantendo-se o ângulo de 45° para se evitar a lesão hepática. Caso

a entrada no saco pericárdio se faça através do diafragma, um balão dilatador inserido sob fluoroscopia estabelece uma comunicação pericárdio – peritoneal³⁸. Alternativamente, a punção pode ser feita de modo a estabelecer a uma comunicação pericárdio-mediastinal ou pericárdio-pleural com balão de valvuloplastia pulmonar³⁹, com relato de índice baixo de complicações^{40,41}.

A drenagem cirúrgica por via subxifoidiana pode ser realizada com anestesia local ou geral, sendo um procedimento seguro com baixa taxa de complicações. Após a ressecção de uma pequena porção pericárdica é inserido um dreno torácico convencional retirado por contra-abertura ou pela própria incisão e adaptado à sistema subaquático. Tem sido considerado um procedimento padrão e resolutivo na quase totalidade dos casos⁴².

A janela pericárdio-pleural pode ser feita por toractomia anterior ou vídeo toracoscopia. Realiza-se uma janela anterior ao nervo frênico com cerca de 3 a 4 cm de diâmetro, podendo ser realizada outra complementar em posição retrofrênica para evitar coleções septadas e taponamento seletivo. O paciente fica com um dreno pleural que posteriormente é retirado. Admite-se há várias décadas que o escoamento completo do derrame permite o aparecimento de adesões entre os dois folhetos⁴³ impedindo a recorrência do derrame. O procedimento tem sido eficiente em conseguir a remissão mais duradoura, o que é importante para pacientes em tratamento com terapias moleculares ou imunoterapia com perspectiva de uma sobrevida maior (figuras 3A e 3B). No entanto, sua eficiência tem sido semelhante à da drenagem subxifoidiana^{44,45}.

A injeção de esclerosante no pericárdio tem sido recomendada para evitar a recorrência. Com este intuito foram propostos a tetraciclina, bleomicina, tiotepa, mitoxantrona e radionuclídeos. À semelhança da instilação pleural tem sido observada dor torácica forte com a instilação pericárdica de tetraciclina⁴⁶. Por outro lado, é também admitida a possibilidade de evolução para pericardite constrictiva⁴⁷ o que contribui para um uso mais restrito.

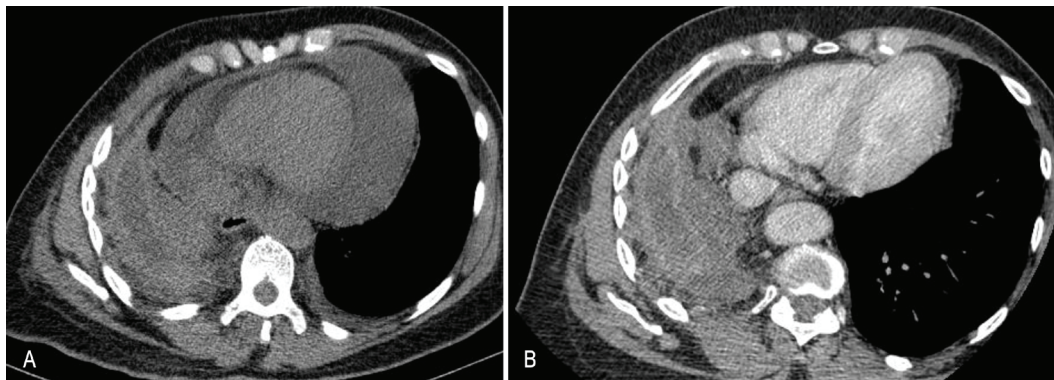


Figura 3. A (à esquerda) - Derrame pleural encistado à direita pós-pleurodese e derrame pericárdico com comprometimento hemodinâmico em paciente com adenocarcinoma pulmonar à direita com mutação no Exon 21 (L858R). B (à direita) - Resolução do derrame pericárdico do paciente da figura 3 A através da realização de janela pleuro-pericárdica por minitoracotomia esquerda de urgência. O paciente encontra-se com doença controlada após 2 anos e 8 meses de terapia com inibidor de tirosina-quinase.

A janela cirúrgica entre o pericárdio e peritônio é outra opção descrita para evitar um dreno subxifoidiano e pode ser realizada com anestesia local suturando-se as bordas da comunicação que abrangem o pericárdio, diafragma e peritônio. A cúpula hepática preveniria a entrada de conteúdo abdominal e o líquido pericárdico drenaria para os dois espaços subfrênicos onde seriam absorvidos⁴⁸. Apesar dessa janela, em tese, ser considerada segura, recentemente, têm sido relatados casos de herniação visceral do cólon transverso⁴⁹ e jejuno⁵⁰ para dentro do saco pericárdico, tratados com laparotomia e laparoscopia, respectivamente.

Além da drenagem subxifoidiana e da janela pericárdica por toracotomia esquerda foi descrito o uso do *shunt* de Denver para uma derivação pericárdio-peritoneal, verificando-se menor tempo de hospitalização pela não utilização de dreno externo. Evolutivamente, não se notou recidiva do derrame e a sobrevida foi compatível com a progressão da doença⁵¹. Na prática, este procedimento tem sido pouco executado, talvez pela sua maior sofisticação e dificuldade de acessibilidade ao *shunt*. Seu uso, no entanto, foi recentemente descrito para a efusão benigna⁵².

»» OBSTRUÇÃO DA VIA AÉREA CENTRAL PELO CÂNCER DE PULMÃO

Admite-se que por volta de 30% pacientes com câncer de pulmão terão dispneia por obstru-

ção tumoral central da via aérea, definida como a redução do lúmen da traqueia, carina, brônquios fontes e brônquio intermediário⁵³. Embora a tendência no câncer de pulmão seja de mudança do perfil epidemiológico, pelo aumento da detecção mais precoce com aumento dos casos de adenocarcinoma – mais periférico – em detrimento aos de carcinoma epidermóide, a apresentação em estágios avançados ainda é frequente em nosso meio.

Na maior parte dos casos a dispneia, geralmente associada ao estridor, é proveniente de um câncer de pulmão avançado com compressão traqueal, carinal ou de brônquio principal, provocada pelo tumor primário ou por linfonodos metastáticos. Compondo a massa, com frequência há retenção de muco e exudação de líquidos pelos capilares pulmonares. Neste material impactado, pode também coexistir um quadro infeccioso, com febre e leucocitose. O diagnóstico pode ser sugerido pelo Raio-X de Tórax, mas é confirmado habitualmente pela Tomografia Computadorizada do Tórax e a Broncoscopia.

Existem três possibilidades básicas de obstrução ao fluxo aéreo: 1- Compressão extrínseca; 2- Tumor endobrônquico; 3- Obstrução mista, uma combinação das duas primeiras – considerada a mais frequente⁵⁴. Já o grau de estenose pode ser classificado em Grau 1: normal; Grau 2: >25% e < de 50%; Grau 3: > 50% e < 75%; Grau 4: >75% e < 90% e Grau 5: > 90%⁵⁵.

Quando a dispneia é importante, raramente o tratamento convencional de quimioterapia e/ou radioterapia proporcionará alívio imediato, sendo que a quimioterapia pode até mesmo ser contraindicada caso haja infecção associada⁵⁶. Por outro lado, a radioterapia externa pode levar de três a quatro semanas para manifestar um efeito desobstrutivo e, mesmo assim, em cerca de 50% dos casos⁵⁷.

Neste cenário, a desobstrução por broncoscopia, mesmo que parcial, tem sido demonstrada efetiva para obter melhora imediata e estatisticamente significativa da saturação, volume expiratório forçado do primeiro segundo (FEV1), capacidade vital (CV), índice de dispneia e qualidade de vida. Este efeito pode repercutir até mesmo em pacientes com ventilação mecânica, sendo referida a extubação em 24 horas em algumas circunstâncias⁵⁸. Em recente revisão, foi descrita uma mortalidade relativamente baixa, na faixa de 1,9%, para a terapêutica desobstrutiva⁵⁷.

A terapêutica endobrônquica é realizada por dilatação, debridamento tumoral mecânico, eletrocirúrgico, por laser, crioterapia, braquiterapia ou terapia fotodinâmica com colocação de *stent* endobrônquico. O método escolhido, naturalmente, depende da disponibilidade do material, da experiência do profissional que irá realizar o procedimento e das características de cada método.

Dilatação

A dilatação é o tratamento mais intuitivo para aumentar de imediato o fluxo aéreo. Em situações críticas pode ser feita por uma entubação orotraqueal com tubo de menor calibre enrijecido pela presença de um guia metálico se a compressão é extrínseca, a um nível traqueal mais alto. No entanto, geralmente será necessária a broncoscopia rígida, capaz de avançar por toda a traqueia e insinuar-se nos brônquios principais. O eventual componente intrínseco pode ser visualizado e, muitas vezes permeado, com a própria extremidade em bisel do broncoscópio que dilata a fenda existente ou pelo menos expõe a lesão para um debridamento mecânico ou térmico. O fluxo aéreo é preservado com uma eficaz aspiração

de sangue e secreções. A ventilação com pressão positiva se faz com uma bolsa-reservatório pelo canal de ventilação do broncoscópio ou pelo acoplamento de dispositivo para ventilação a jato de alta frequência (100 a 200/min) e baixo volume (2 a 3 mL/Kg)⁵⁴.

Para realizar a broncoscopia rígida é quase sempre necessária uma sedação com anestésico de curta duração como o propofol, associado a um opióide de meia vida curta como o remifentanil, sob monitorização estrita. Atualmente, em recente revisão bibliométrica, vem sendo manifesta uma crescente opção pela dexmedetomidina em lugar do propofol⁵⁹ para a realização da broncoscopia intervencionista.

Ocasionalmente, para preservar uma respiração espontânea e não romper um equilíbrio respiratório em paciente colaborativo, a broncoscopia rígida pode ser iniciada com anestesia local, ficando o paciente deitado ou mesmo sentado se assim respirar melhor. Neste último caso, o próprio peso do broncoscópio facilita a sua introdução.

Em situações menos dramáticas, para obter a dilatação da via aérea, acompanhada ou não de aplicação de *stent*, pode ser usado um balão dilatador introduzido pelo canal de trabalho de um broncoscópio flexível, melhor tolerado que o rígido. O balão é inflado com soro fisiológico até atingir de 3 a 6 atmosferas de pressão. No contexto da doença maligna, entretanto, pode não ser suficiente realizar apenas a dilatação da área obstruída para a sustentação da melhora sintomática, sobretudo na compressão extrínseca. A tendência é prosseguir com o uso de *stent*⁶⁰.

Debridamento mecânico

O debridamento mecânico de um componente intraluminal traqueobrônquico é usualmente feito com o broncoscópio rígido e pinça de biópsia. Os pontos sangrantes podem ser cauterizados com eletrocautério ou diminuídos pela lavagem com uma solução de adrenalina/noradrenalina⁵⁴.

Uma alternativa é o microdebridador com lâminas rotacionais, em torno de um eixo, acoplado a um tubo de sucção, como é geralmente usado em Otorrinolaringologia. A vantagem deste pro-

cesso é conseguir um debridamento rápido, pela sucção concomitante dos debrís e sangue, além de evitar o uso de ressecção térmica quando há risco de incêndio na via aérea, em especial, quando é absolutamente necessário um FiO₂ maior do que 0,4 para satisfazer a necessidade de oxigenação. O aparelho tem 45 cm de comprimento e 4 mm de diâmetro e é introduzido pelo broncoscópio rígido, atingindo até o brônquio intermediário. A ponta pode ser reta ou angulada em 15° e pode girar em velocidade de até 5.000 rotações por minuto. Quanto menor a velocidade mais a lâmina apreende o tecido e o desgasta. O campo cirúrgico é mantido sempre limpo pela sucção contínua. Em uma série de 51 casos foram descritas apenas duas complicações: um pneumomediastino tratado conservadoramente e uma danificação de *stent*, colocado previamente, que teve de ser substituído⁶¹. Com a melhora da ventilação, mas persistência do sangramento, o eletrocautério ou plasma de argônio têm sido usados para a hemostasia. A manutenção do lúmen obtido pode ser feita com o uso de *stent*. A repermeação da via aérea se acompanha de melhora significativa dos volumes respiratórios com o VEF1 e CVF, além de índices de dispneia e de qualidade de vida⁶².

Eletrocirurgia

O eletrocautério funciona com o calor gerado por uma corrente elétrica de alta frequência (gerador), no modo monopolar. Para a realização da eletrorressecção pode ser usado o eletrodo de coagulação, a alça diatérmica, habitualmente empregada para a ressecção de pólipos e uma pinça de biópsia que coagula os tecidos circunvizinhos denominada de *hot biopsy*. É um dispositivo prático, de custo muito inferior ao Laser, fornecendo bons resultados em mais de 90% dos casos⁵⁷.

Recentemente, vem sendo descrita a possibilidade de uso de pequenos braços robóticos, articulados por dois tubos concêntricos, introduzidos através do broncoscópio rígido. O sistema permitiu oito graus de liberdade ao todo. Em um dos braços havia um *probe* eletrocirúrgico e no outro um afastador tecidual. O sistema mos-

trou-se eficaz na liberação do lumen traqueal de uma obstrução experimentalmente criada em traqueia de ovino. Em modelo cadavérico, foi também medida a transmissão de pressões em um *overtube* que vestia o broncoscópio rígido, com ou sem o sistema robótico inserido. Agindo-se manualmente, eram geradas pressões nos tecidos circunvizinhos na ordem de $80,6 \pm 24,6$ N ao passo que, manipulando-se com os braços robóticos, foram observados valores muito menores, na ordem de $4,1 \pm 3,03$ N⁶³.

O desenvolvimento de plataformas robóticas para manipulações por broncoscopia está em constante evolução, porém a atenção tem sido mais focada na área diagnóstica, sobretudo do nódulo pulmonar periférico⁶⁴. No entanto, prosseguem os ensaios para o desenvolvimento de braços robóticos flexíveis, em cujos campos de aplicação figura a broncoscopia intervencionista⁶⁵.

Plasma de Argônio

Tem vantagem sobre a eletrocoagulação principalmente nas ressecções de obstruções dos lobos superiores. O argônio leva a corrente elétrica através do fluxo sanguíneo para os vasos e a hemostasia pode ser conseguida mesmo sem determinar o ponto exato de sangramento. Tem boa efetividade para o controle da hemoptise⁵⁷. A profundidade de penetração, de 2 a 3 mm, faz com que a técnica seja considerada relativamente segura⁵⁴. Para ablação tem sido referido o uso da energia de pulso de 40 Watts e duração de 0,6 segundos⁶⁶.

Laser

Têm sido empregados dois tipos de Laser para o debridamento térmico: o de gás carbônico - CO₂ e o *NeoDymium Yttrium Aluminum Garnet Laser* - (Nd-YAG). A vantagem do Laser é ser transmitida por fibras de quartzo envolvidas por Teflon e, portanto, flexíveis, possibilitando ao mesmo tempo a vaporização e a fotocoagulação dos vasos. Comparativamente, o Laser de CO₂ é mais preciso, mas tem efeito limitado na coagulação. A desvantagem é o custo da

aparelhagem e o risco de incêndio na via aérea quando a FiO_2 é maior que 0,4⁵⁷.

O Nd-YAG Laser, com maior penetração do que o Laser de CO_2 é usado para as obstruções mais proximais, restaurando o diâmetro da via aérea. Tem sido reportada baixa mortalidade e melhora da troca gasosa, CVF, VEF1 e do índice de Karnofsky⁶⁷. No entanto, embora pouco frequentes, têm sido descritos acidentes potencialmente fatais como perfuração vascular, embolia gasosa e mediastinite.

Crioterapia

Neste método há a liberação de temperaturas muito baixas ($-89,5^\circ C$) através do contato tumoral com um *probe* metálico, congelando a

lesão. Tem sido indicado para tratar tumores com sangramento em locais não bem estabelecidos, com preservação da cartilagem normal que é criorresistente. Tem baixo risco de perfuração, mas necessita nova broncoscopia após 24 a 48 horas para remover debris e outras aplicações para tratar porções residuais⁵⁴.

Alternativamente, pode também ser usado para fazer o debridamento mecânico. Durante a congelação o *probe* adere firmemente ao tumor e caso esse dispositivo seja retirado estando a congelação ativa trará consigo um fragmento tumoral, à semelhança do que ocorre com a chamada criobiópsia (figuras 4, 5, 6, 7). Com a desobstrução, tem sido descrita melhora do VEF1, CVF, atelectasia e índice de Karnofsky⁵⁷.

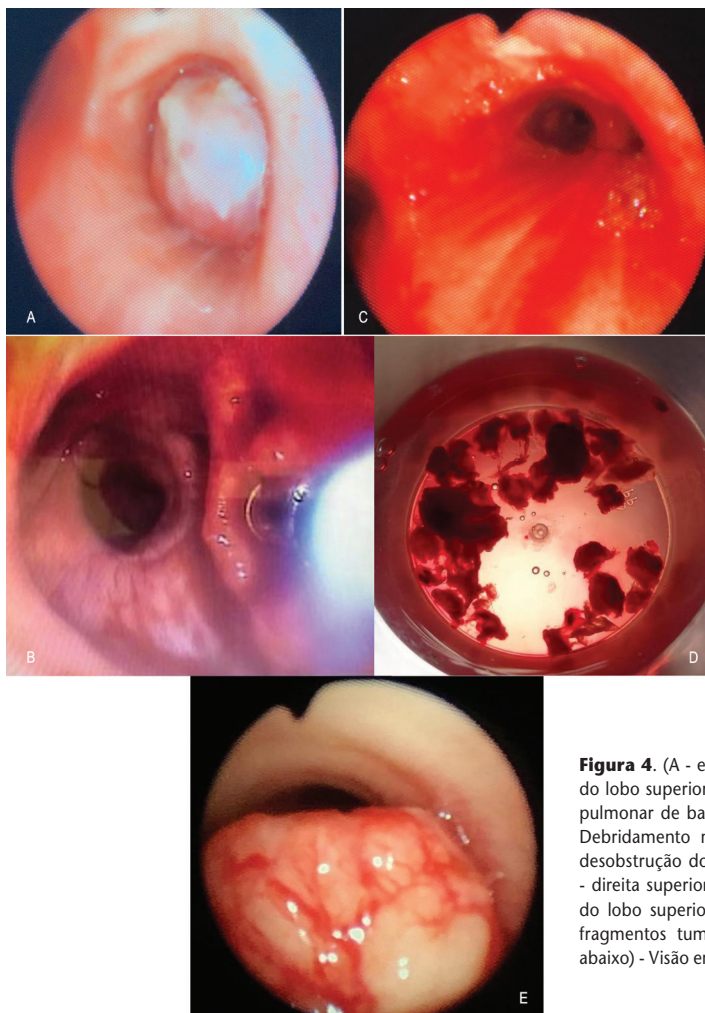


Figura 4. (A - esquerda superior) - Obstrução do brônquio do lobo superior direito por um carcinoma neuroendócrino pulmonar de baixo grau. **Figura 5.** (B - esquerda inferior) Debridamento mecânico com sonda de criobiópsia para desobstrução do lúmen e coleta de material. **Figura 6.** (C - direita superior) - Aspecto pós desobstrução do brônquio do lobo superior direito. **Figura 7.** (D - direita inferior) - fragmentos tumorais debridados. **Figura 8.** (E - centro abaixo) - Visão endoscópica de tumor obstructivo de traqueia.

Terapia fotodinâmica

Nesta forma de terapia a destruição tumoral endoluminal ocorre pela exposição do tumor a uma luz com comprimento de onda específico, por volta de 630 nm, aplicada por broncoscopia, após injeção venosa de derivado da hematoporfirina. O fotossensibilizador entra no interior das células malignas por endocitose e acaba retido por sua maior permeabilidade, pH ácido e dificuldade de drenagem linfática em relação às células normais⁶⁸. A exposição induz a uma reação fototóxica com liberação de radicais livres e indução de trombose vascular e apoptose. A melhora dos sintomas, expressa no VEF1 e CVF é mais tardia, necessitando-se de nova broncoscopia para remoção de debris. Além das células neoplásicas, a droga injetada se acumula na pele, fígado e baço. Por isso, é recomendado ao paciente não se expor à luz solar por cerca de 4 a 6 semanas. Não é método empregado quando há necessidade de alívio imediato de sintomas obstrutivos⁵⁷, porém sua seletividade para células tumorais é um diferencial em relação aos outros métodos.

Injeção de Álcool

Inspirado na técnica de injeção de álcool nos carcinomas hepatocelulares introduzida na década de 80, vem sendo realizada por via broncoscópica na indisponibilidade de outros métodos. É feita, habitualmente, a injeção de 3 a 5 mL de álcool etílico desidratado no próprio tumor com agulha de Wang. O método tem sido mais utilizado quando a lesão é circunscrita a um dos brônquios o que permite a espera de 48/72 horas para uma nova broncoscopia que remove a pseudomembrana formada no tecido injetado. A trombose vascular que se desenvolve permite o debridamento com pouco ou nenhum sangramento⁶⁹. Em revisão recente foram reportados resultados satisfatórios⁶⁶, principalmente quando é associada à colocação de *stent* para manter a desobstrução.

Braquiterapia

Na braquiterapia uma fonte radioativa, geralmente de Irídio 192, é introduzida por dentro

de um cateter radiopaco introduzido na via aérea por broncoscopia. Há liberação de alta dose de radiação (*High – Dose- Radiation – HDR*), porém com penetração limitada. Não tem sido usada como primeira linha no tratamento da obstrução brônquica com grave estenose, mas pode complementar um tratamento de *debulking* previamente realizado. Embora tenham sido descritas complicações pela bronquite actínica e quadros hemorrágicos⁵⁷, técnicas 3D para a aplicação de alta taxa de dose têm, aparentemente, contribuído para tornar mais seguro e eficaz o tratamento, pela maior proteção aos órgãos vizinhos, em especial, pulmão, coração e medula espinhal⁷⁰.

Radioterapia externa

A Radioterapia externa, com intenção paliativa, tem sido usada para a desobstrução brônquica. A dose média aplicada tem sido de 39 Gy, geralmente em 13 frações. A melhora depende da *Performance Status (PS)* do paciente, estágio da doença, grau de obstrução, comprimento tumoral e o tempo de evolução até a radioterapia. Em série recente foi notado, para um paciente com *performance status* de 3, uma sobrevida de 2 a 3 meses com melhora da qualidade de vida. Em pacientes com melhor PS e doença localmente avançada foi notada uma mediana de sobrevida de 46,7% em um ano⁷¹.

Stents

Para sustentar as medidas desobstrutivas ou reabrir o lúmen diminuído por compressão extrínseca têm sido indicados pequenos tubos denominados *stents*. Os *stents*, de modo geral, podem ser classificados, em função do material que são feitos, em três principais tipos: 1-Silicone; 2- Metálicos autoexpansíveis e 3- Híbridos, onde há a incorporação de membrana siliconizada a um *stent* metálico. Os *stents* biodegradáveis de polidoxana – ainda em estudo - são geralmente utilizados em estenoses benignas⁵⁷.

Os *stents* são aplicados por broncoscopia rígida ou flexível, e quase sempre precedidos de dilatação ou desbridamento mecânico, por ele-

trocirurgia, plasma de argônio ou criocirurgia. Os *stents* de silicone são os mais antigos, tendo como precursor o *stent* de Dumon caracterizado por ter sua superfície externa com múltiplos pontos de elevação de modo a diminuir a possibilidade de migração. Um fator limitante é que a espessura do *stent* de silicone necessária para manter sua estrutura faz com que sua espessura faça decrescer o diâmetro interno onde transita o fluxo aéreo. Os *stents* metálicos são geralmente ligas de níquel e titânio evoluindo em três gerações podendo ou não ser recobertos por fina membrana sintética. *Stents* de segunda ou terceira geração podem ser colocados pelo canal de trabalho do broncoscópio flexível e introduzidos nas vias aéreas através de guias metálicos⁵⁴. Com prática e em condições estruturadas, foi referido que esse tipo de *stent* pode ser colocado em cerca de 60 segundos, em média, trazendo melhora sintomática imediata na maior parte dos casos⁷². Esta característica, os fazem bastante úteis na palição do câncer pulmonar.

Estudo recente confirmou que o uso de *stents* metálicos autoexpansíveis recobertos, posicionados por broncoscopia flexível, pode melhorar de forma importante a sintomatologia obstrutiva ou a aspiração através da fístula esofagorrespiratória originada do câncer pulmonar⁷³ - um evento bem mais raro do que aquela oriunda do câncer de esôfago⁷⁴.

As principais complicações do uso de *stent* são a migração, formação de granulomas nas extremidades, obliteração por tumor, sangramento, impactação de muco, fratura das malhas e fistulização pelo atrito entre o *stent* e a mucosa. O *stent* de silicone é mais facilmente sujeito a migrações e impactações de muco. Os *stents* metálicos não recobertos podem ser incorporados rapidamente à mucosa tornando difícil a retirada, principalmente se suas extremidades são obliteradas por granulomas ou pelo próprio crescimento neoplásico em seu interior. De modo geral, em pacientes com câncer pulmonar têm sido mais usados os *stents* recobertos para manutenção do lúmen na obstrução endoluminal e mista⁷⁵. Para a compressão extrínseca, com preservação mucosa, podem ser usados *stents* não-recobertos, que possuem menor incidência de migração.

Recente revisão comparando complicações de *stents* não recobertos e recobertos, mostra uma menor incidência de migração (0% vs. 50%) e retenção de secreções (20% vs. 66,7%) nos *stents* não recobertos, mas uma maior incidência de hemoptise (10% vs. 0%) e crescimento tumoral endoluminal (26,7% vs. 0%)⁷⁶.

Os *stents* podem também ser impregnados por substâncias que inibem a formação de granuloma, crescimento tumoral ou microorganismos. Com esta finalidade têm sido testadas: Mitomicina C, Cisplatina, Fluorouracil, Pirfenidona, Everolimus, Sirolimus ou Rapamicina, Paclitaxel e Doxíciclina^{77,78}. Mais recentemente, foi descrito um *stent* com inibidor de tirosina – quinase⁷⁹ para pacientes com mutação do EGFR. O *stent* farmacológico ideal tem sido caracterizado por: 1- Possuir força para manter o lumen; 2- Ser biocompatível, não provocando irritação; 3- prover a liberação farmacêutica por mais tempo; 4- Ser biodegradável, sem necessitar de retirada. Apesar disso, ainda não foi conseguido este intento.

Mais recentemente, tem havido interesse na personalização de *stents* manufaturados em impressora 3D, seja de maneira direta para produzi-los, ou indireta para produção de um molde com manufatura posterior. Têm surgido estudos experimentais para avaliar a possibilidade de produção de *stents* personalizados, biodegradáveis, em polímero⁸⁰ e de *stents* matematicamente conformados onde poros são dimensionados e distribuídos na busca de uma melhor compressibilidade e resistência⁸¹. A personalização computadorizada de *stents* a partir de estereolitografia parece se constituir em forte tendência em breve futuro, embora acompanhada de maior complexidade nos seus aspectos legais⁸².

PNEUMONIA PÓS-OBSTRUTIVA <<

Uma situação especial é a pneumonia que aparece em um segmento, lobo ou pulmão com lesão neoplásica endobrônquica ou promotora de compressão extrínseca em paciente portador de câncer pulmonar avançado. Nesta circunstância, apenas a antibioticoterapia pode não ser

suficiente para resolver a infecção, mesmo quando acompanhada por medidas para fluidificação das secreções e drenagem postural. Podem ser necessárias medidas mais invasivas de permeação da via aérea, principalmente se há evolução para dispneia progressiva e infecção sistêmica.

Em alguns casos, o diagnóstico de câncer é sugerido por conta de uma pneumonia comunitária de evolução mais longa que o usual em paciente com história epidemiológica sugestiva de câncer de pulmão, muitas vezes associada à descompensação de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) prévia. Este tipo de pneumonia tem sido diferenciado da pneumonia bacteriana comunitária não-obstrutiva pela maior duração de sintomas, maior perda de peso, menor leucocitose, menor nível de pró-calcitonina, maior percentual de lesões cavitárias, maior incidência de hemoptóicos e mortalidade mais alta. As bactérias mais frequentemente isoladas são dos gêneros *Estafilococcus* e *Streptococcus*. As neoplasias mais frequentemente reportadas são o carcinoma de pequenas células, adenocarcinoma e carcinoma epidermóide⁸³. Em pacientes com câncer pulmonar em quimioterapia e obstrução brônquica pode haver infecção por bactérias Gram negativas como *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas maltophilia*, Anaeróbios e Fungos⁸⁴. Neste cenário, tem sido referida a resistência a antimicrobianos usuais, talvez por conta da própria dificuldade de resolução imposta pela conformação anormal da via aérea. Embora os trabalhos nessa área específica sejam escassos, o achado de *Estafilococcus* resistentes à Meticilina (MRSA) e Gram negativos produtores de Beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) tem feito surgir uma tendência para a utilização de Vancomicina ou Linezolida e Carbapenem (Imipenem/Cilastina ou Meropenem) visando uma cobertura mais ampla, inclusive de germes anaeróbios⁸⁵.

Os quadros infecciosos em pacientes com obstrução brônquica devem ser vigorosamente tratados para conseguir diminuir a possibilidade de evolução para abscesso pulmonar e de complicações pleurais como pneumotórax, derrame pleural e empiema que podem exigir a drenagem torácica^{84,85}. Além

disso, o tratamento melhora a sepsis e a liberação de mediadores inflamatórios que trazem desconforto e pioram a qualidade de vida do paciente.

SÍNDROME DE COMPRESSÃO DA VEIA CAVA SUPERIOR

A Obstrução da Veia Cava Superior resulta em dificuldade do fluxo do sistema venoso proveniente da cabeça e membros superiores ingressar no átrio direito. Isto acarreta uma síndrome caracterizada por cianose, edema de face, pescoço, membros superiores, porção alta do tórax e dorso, turgência jugular fixa e presença de circulação colateral na face anterior do tórax. Os sintomas respiratórios mais frequentes são dispneia, tosse, rouquidão e estridor. Os sintomas neurológicos podem ser cefaleia, tonteira, confusão mental, síncope e coma⁸⁶. Os exames mais utilizados para avaliar o quadro são o Raio-X simples do Tórax, a Ultrassonografia, a Tomografia Computadorizada, a Ressonância Magnética e a Cavografia superior contrastada, esta última como pré-requisito para uma possível colocação de *stent*.

A congestão cefálica e cervical é a principal determinante da gravidade clínica pelo acometimento neurológico e das vias aéreas que se soma aos efeitos hemodinâmicos da compressão direta provocada pelo tumor. Para avaliar a gravidade tem sido usada a classificação de Kishi em quatro graus: Grau I – qualquer sinal de congestão venosa: pescoço, face e braços; Grau II – presença de edema nasal ou facial; Grau III – presença de edema laríngeo: estridor e dispneia e Grau IV- sintomas do Sistema Nervoso Central: coma, desordens visuais e vertigem⁸⁷.

A Síndrome de compressão da veia cava superior (SCVCS) pode ser causada pelo próprio tumor pulmonar em si ou por linfonodos mediastinais metastáticos que comprimem ou invadem diretamente a veia, preenchendo-a. Outro mecanismo obstrutivo é a trombose desencadeada pela invasão da camada íntima da veia. Stanford propôs a classificação de quatro padrões hemodinâmicos: I – estenose parcial da veia cava superior de até 90%, com veia ázigos patente; II- estenose

quase total (90 a 100%), com fluxo anterógrado da veia ázigos diretamente para o átrio direito; III- completa oclusão da veia cava superior, com fluxo reverso da veia ázigos; IV- completa obstrução da veia cava superior com pelo menos a veia ázigos obstruída, entre as colaterais que procuram manter uma drenagem⁸⁸. O fluxo colateral inclui também a veia hemiázigos, torácica interna, torácica lateral e plexo venoso vertebral⁸⁹.

O carcinoma pulmonar de pequenas células costuma ter boa resposta à quimioterapia com melhora rápida da SCVCS, recomendando-se fortemente que as medicações sejam injetadas no território da Veia Cava Inferior, para não precipitar uma trombose venosa maciça no território da veia cava superior⁹¹. A SCVCS também é considerada uma indicação de urgência para a Radioterapia que pode trazer boa resposta em duas a três semanas no câncer pulmonar em geral^{92,93}. No entanto, a radioterapia exige biópsia prévia, pode não ser eficaz em cerca de 20% dos casos e seu efeito pode demorar em obter melhora da condição respiratória e/ou neurológica nos casos críticos^{94,95}.

Embora o tratamento padrão da SCVCS com frequência seja a quimio e/ou radioterapia,

a terapia endovascular com *stent* metálico autoexpansível está ocupando, progressivamente, desde a década de 90, uma posição de destaque para obter uma remissão mais imediata do quadro com resolução rápida dos edemas e dispneia, antes do tratamento específico⁹⁶. Em revisão sistemática recente de 643 casos de síndrome da compressão da veia cava superior devida ao câncer e tratada com aplicação de *Wallstent* foi verificada uma mortalidade de 3% e complicações de 8,2%, entre elas: migração, mau posicionamento, fracasso na expansão do *stent*, colapso do *stent* e trombose imediata. Na série estudada, além dos bons resultados de curto prazo na regressão dos sintomas a patência média cumulativa foi de 120 dias - atribuída ao desfecho da doença de base⁹⁷. A aplicação do *stent* deve ser feita por profissionais treinados, pois existe a possibilidade de complicações imediatas importantes como a ruptura da veia cava superior, tamponamento cardíaco e embolia pulmonar que acarretam alta mortalidade⁹⁸. A descompressão de apenas um sistema braquiocefálico venoso (direito ou esquerdo) tem alta probabilidade de ser bem sucedida para a melhora da síndrome (figuras 9 e 10), o quer

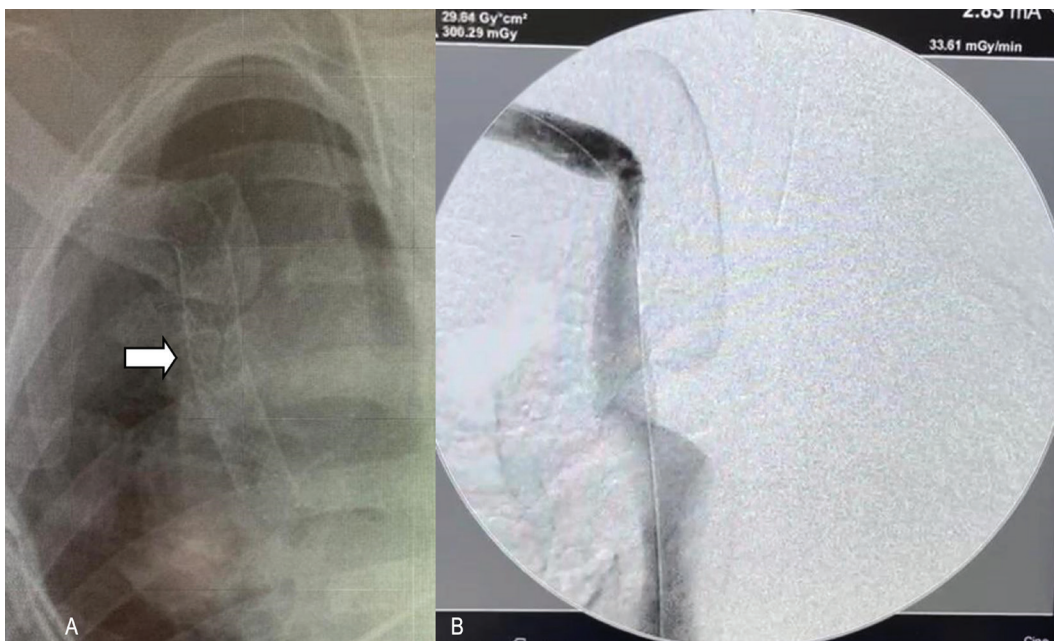


Figura 9. (A - à esquerda) - Radiografia simples mostrando *stent* (seta branca) inserido para tratamento de Síndrome de Compressão da Veia Cava Superior por neoplasia mediastinal. **Figura 10.** (B - à direita) - Venografia pós-colocação de *stent*, com contraste injetado por acesso no membro superior direito. Notar o fluxo desimpedido para o átrio direito e a presença do cateter que guiou a inserção.

pode ser solução se houver dificuldade técnica ou disponibilidade de apenas um *stent*⁹⁹. Deve ser observado que, logo após o restabelecimento do fluxo venoso, os líquidos represados no terceiro espaço reentram na circulação podendo acarretar sobrecarga cardíaca¹⁰⁰. Também é possível fazer, com bom resultado, a aplicação do *stent* a título de resgate caso a terapêutica antineoplásica específica não tenha obtido sucesso⁸⁶.

Apesar de controvérsias no uso de anticoagulantes, ou não, após a colocação de *stent* na SCVCS, a tendência atual é usar um agente antiagregante plaquetário do tipo ácido acetil-salicílico (AAS), na faixa de 75 a 325 mg/dia¹⁰¹.

»» CONSIDERAÇÕES BIOÉTICAS

Por ser afecção de grande mortalidade e com sintomas capazes de gerar importante sofrimento, o câncer de pulmão sempre ocupa lugar de destaque no cenário dos Cuidados Paliativos. Considerando-se que as ações clínicas ou cirúrgicas empregadas no contexto paliativo estão em constante evolução buscando a maior eficácia com o menor desconforto, a principal dificuldade está justamente em estabelecer “o que se deve fazer” e “quando fazer”, de modo que por um lado não haja falta de alívio e, por outro, não haja excesso que aumente desnecessariamente a carga que o paciente tem de suportar.

No cenário paliativo do câncer de pulmão, as tomadas de decisão que envolvem a equipe de saúde, o paciente e a família, têm sido regidas, normativamente, pelos dispositivos legais vigentes - em especial do Código de Ética Médica, que, em essência, é de natureza deontológica.

Os fundamentos da ética médica são guardados ao longo do tempo pela própria organização dos médicos como profissão, uma tendência que remonta ao final da Idade Média com as chamadas guildas. Há relatos que, ainda na Idade Média, médicos reuniram-se para uma proteção mútua e melhor socorrer os pacientes. Apesar do primeiro Código de Ética Médica ter sido formalizado somente em 1803, na Inglaterra, pelo filósofo e escritor Thomas Percival, a Medicina, desde os seus primórdios mile-

nares, já reconhecia na figura do médico Hipócrates a referência ética do exercício profissional¹⁰².

Hipócrates viveu na ilha de Kós na Grécia de 460 a 377 A.C. até os 63 anos. O seu acervo constitui o chamado *Corpus Hippocraticum* com cerca de 70 escritos, possivelmente de autoria compartilhada com seus discípulos. Nesses escritos, o raciocínio era conduzido para o controle da enfermidade. Empregava-se um modelo epistêmico, ou seja, que dispunha de uma reflexão filosófica para aplicar a sua metodologia e ensiná-la. Conceitos usados até hoje, tais como: diagnóstico, terapia e dieta eram citados no *Corpus Hippocraticum*. As doenças não eram descritas com bases anatômicas e fisiológicas - uma evolução mais adiante, com outras escolas. As enfermidades eram ainda definidas como desequilíbrio dos humores: do sangue, fleuma ou secreções glandulares, pela bilis amarela e negra¹⁰³.

No entanto, a despeito do conhecimento médico mudar várias vezes de paradigma em dois milênios, a questão ética do agir perante o paciente, descrita por Hipócrates, pouco se alterou, mostrando que os principais valores éticos da profissão médica têm natureza perene. Um reflexo disso é a repetição ainda hoje, em muitos locais, do juramento de Hipócrates em sua versão original onde, facilmente, se identificam dois grandes princípios em relação aos pacientes: fazer o bem e evitar o mal. Diz o texto: “*Aplicarei os regimes para o bem do doente segundo o meu poder e entendimento, nunca para causar dano ou mal a alguém. A ninguém darei por prazer, nem remédio mortal nem um conselho que induza a perda. Do mesmo modo não darei a nenhuma mulher uma substância abortiva*”. Por outro lado, com a evolução tecnológica das ciências biomédicas, em especial, a partir da segunda metade do século XX, emergiram cada vez mais complexas questões e para auxiliar na solução dessas situações, surgiu a Bioética¹⁰⁴.

A Bioética é uma disciplina relativamente recente, cuja impulsão conceitual tem sido atribuída a Van Rensselaer Potter, um oncologista norte-americano. Em 1970, Potter lançou a obra *Bioethics: Science of survival* e, em 1971, seu mais famoso trabalho: *Bioethics: Bridge to the future*.

Em sua visão, Potter mostrava que as ciências biomédicas não deveriam ser deixadas sozinhas, pois não saberiam como dirimir certas questões complexas de aplicabilidade, já que nem tudo o que é tecnicamente possível deve ser feito. Ele pregava que deveria haver uma ponte entre o conhecimento biomédico e as Ciências Humanas¹⁰⁵.

No entanto, o problema não era tão simples, já que do outro lado da ponte existiam várias formas de pensar impregnadas na sociedade, originando diferentes teorias, por vezes contraditórias, que potencialmente poderiam gerar confusão na aplicação nos casos concretos e trazer perplexidades. Por isso, se faz importante em um capítulo sobre palição no câncer de pulmão proporcionar pelo menos um panorama da complexidade ética que rege o tema, para ajudar na compreensão de certos posicionamentos dissonantes dos valores da medicina hipocrática clássica, alguns até mesmo acolhidos em certas legislações. Com este intuito, serão brevemente apresentados os principais modelos de bioética, referindo as suas bases históricas.

1- Princípioalismo

O princípioalismo foi desenvolvido inicialmente nos Estados Unidos da América a partir do famoso relatório Belmont, instituído pelo Senado Americano, para avaliar experimentações que transgrediam os direitos humanos feitas em solo americano. Essas ações ficaram em evidência principalmente após a Segunda Guerra Mundial, com o Código de Nuremberg, enunciado em 1947, e a própria Declaração dos Direitos Humanos, divulgada em 1948, pouco após a criação da Organização das Nações Unidas (ONU) no final de 1945¹⁰⁶.

A Comissão criada em 1974, foi denominada "National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research" (NC-PHSBRR) e concluiu o "Belmont Report" em 1978. Neste relatório, foram definidos três princípios éticos básicos para pesquisa envolvendo seres humanos: 1- Respeito às pessoas; 2- Beneficência e 3- Justiça. Também em 1978, Tom Lamar Beauchamp e James Franklin Childress, publicaram o livro "Principles of

Biomedical Ethics" - Princípios de Ética Biomédica, onde ampliavam os princípios enunciados no relatório Belmont e o cenário de sua aplicação. Assim, o Princípio de respeito às pessoas foi denominado Princípio da Autonomia e o Princípio da Beneficência foi desdobrado em dois: beneficência e não-maleficência. Esta prevalência de princípios originou o chamado "princípioalismo"¹⁰⁶.

O Princípio da Autonomia significa o respeito à auto-determinação da pessoa que é a capacidade de agir em consciência e sem constricção. Deste princípio deriva a necessidade do consentimento informado. O Princípio da Beneficência radica-se em fazer o bem, evitando o mal. O princípio da Não-Maleficência refere-se a não fazer algo que prejudique ou seja nocivo ao paciente, do latim *primum non nocere*. O Princípio da Justiça em essência preconiza a igualdade de tratamentos e a justa distribuição de verbas do Estado para a saúde¹⁰⁵.

Embora o princípioalismo - a corrente bioética mais difundida no Brasil - possa solucionar uma grande parte das questões éticas, a falta de uma hierarquia definida entre os quatro princípios pode resultar em choque entre eles. Nenhum princípio é absoluto, todos provêm da moralidade comum e dependem uns dos outros. Assim, por exemplo, o Princípio da Autonomia choca-se com os Princípios da Beneficência e Não-Maleficência, caso, em uma dada situação clínica, o paciente venha a pedir ao médico para morrer - o que pode ocorrer na situação do câncer pulmonar. Também, essa ausência de hierarquia entre os princípios condiciona flexibilidade de interpretações, que podem originar proposições contraditórias de soluções éticas em função de outras teorias éticas^{102,107}.

Desta forma, para um paciente que deseja uma injeção letal "para terminar o seu sofrimento" pode prevalecer o sentido comum da beneficência e não maleficência em que praticar a eutanásia é um ato intrinsecamente mau e essencialmente contrário ao fim último da Medicina que visa preservar a vida até o seu termo natural, sem antecipá-lo ou postergá-lo. A consequência prática dessa interpretação seria a obrigatória revisão

e aprimoramento dos cuidados paliativos que estavam sendo oferecidos ao paciente, mas não fazer a injeção letal requerida. No bojo desses cuidados, para os quadros de sofrimento intenso não-responsivo à terapêutica, existe também a opção da sedação paliativa exercida sob consentimento¹⁰⁸. Aqui, contudo, visa-se tratar os sintomas refratários, mesmo que, com o tratamento, a morte possa ser antecipada. Esta situação estaria prevista no Princípio da Ação de Duplo Efeito, que será descrito posteriormente.

Opostamente, na mesma situação clínica, poderia prevalecer o Princípio da Autonomia lastreado na interpretação de algumas correntes bioéticas de que a eutanásia e o suicídio assistido poderiam ser aceitos como um bem ou beneficência para esse mesmo paciente que expressa a sua vontade de encerrar a sua vida¹⁰⁹. A consequência dessa interpretação seria a possibilidade de realizar a injeção letal requerida – como é feito em alguns poucos locais do mundo. Neste posicionamento, diferentemente do anterior, visa-se diretamente antecipar a morte. No entanto, deve ser feita uma ressalva de ordem lógica. Em se considerando o conceito de dor total de Cicely Saunders (1918 - 2005) - expresso pelo somatório das dimensões física, psicológica, social e espiritual do sofrimento da pessoa humana^{110,111,112} - nada poderia ser dito, do ponto de vista científico, quanto à dimensão espiritual do sofrimento do paciente, principalmente no que tange à sua extinção ou não. Isto limitaria o argumento de que provocar a antecipação da morte, quer pela eutanásia, quer pelo suicídio assistido, se constituiria, de fato, em verdadeiro bem. Apenas poder-se-ia concluir que, após a ação letal, o corpo da pessoa não mais se manifestaria e poderia ser sepultado ou cremado – os efeitos práticos que embasam a emissão do atestado de óbito. Além do mais, mesmo que o paciente tenha a autonomia de pedir a eutanásia, a mesma só acontece quando outro a executa. Neste caso, há também a questão da autonomia do médico.

2- Utilitarismo

Diferentemente do principialismo, o utilitarismo procura dar um sentido ou fim (*telos*) para a

solução ética. O utilitarismo nasceu da necessidade de mitigar a lógica absoluta da razão proposta por Immanuel Kant (1724-1804), um dos principais nomes do Iluminismo.

Na Renascença, com o advento dos trabalhos de Kant, entre outros filósofos iluministas, passou a existir uma desconexão entre a ética e os princípios filosóficos, culturais e religiosos. Abandonava-se, por exemplo, os mandamentos originados da revelação divina, passando o embasamento dos princípios éticos serem apenas aquele proporcionado pela razão. Ou seja, o projeto filosófico de matriz iluminista, preocupado em dar à moral uma justificativa racional independente de vínculos sociais, culturais ou religiosos, havia deixado a crença em princípios morais universais como instrumentos de validação crítica e de conduta moral¹¹³.

Para Kant, o princípio seria testado com a universalização teórica de seu conteúdo. Assim, por exemplo, mentir seria uma má prática, já que não só teria um caráter desestruturante em uma relação interpessoal como para toda a sociedade, na medida em que a prática fosse generalizada. Haveria, portanto um “Imperativo Categórico” do dever de não mentir. Este dever seria independente das razões para fazê-lo, como gozar de prestígio entre seus pares, medo de ter uma má fama ou de receber uma represália. Essas últimas razões – sujeitas às variações individuais – seriam classificadas como um “Imperativo Hipotético”. No entanto, o agir moral, seria apenas um: o dever de fazer o certo, conforme expresso no “Imperativo Categórico” - um agir deontológico e não teleológico.

Os filósofos Jeremy Bentham (1748-1832) e John Stuart Mill (1806 -1873) fundaram o Utilitarismo no qual a solução ética passa a ser definida pela utilidade para o indivíduo, ou mesmo o interesse geral, sem considerar interesses particulares. O mais vantajoso é o que traz menos sofrimento para o maior número de indivíduos de uma mesma sociedade. A ação não é vinculada a uma norma, mas às suas consequências (consequencialismo). O *telos* seria a obtenção do prazer e a rejeição da dor¹¹⁴. Nessa corrente ética, os fins poderiam justificar os meios, um parâmetro moral altamente controverso. Mill adicionou o

conceito da liberdade, à proposta utilitarista inicial. Ou seja, o indivíduo não deve prestar contas à sociedade desde que suas ações não interessem a mais ninguém. A intervenção na liberdade somente aconteceria para salvaguardar o prejuízo à liberdade de alguém¹⁵.

Como já exposto, o Utilitarismo de Bentham e Mill procurou recolocar uma finalidade aos princípios éticos da ação puramente deontológica. A maximização do prazer e a minimização da dor seriam, por exemplo, a finalidade prática das ações - a consequência pela qual se agiria. Com isto, pode ser dito que o conceito de autonomia para Kant é diferente do de Mill.

Peter Singer, que contemporaneamente defende a ética utilitarista, leva em consideração para estabelecer o fim da ação, o interesse de todas as pessoas envolvidas no processo decisório e não a maior felicidade possível para o maior número possível de pessoas. O particular cederia em nome do coletivo. Pessoas em estado vegetativo não participariam da comunidade moral por perda de sua auto-determinação¹⁶.

A corrente bioética utilitarista aceita a eutanásia, suicídio assistido, interrupção de hidratação e alimentação para pessoas em estado vegetativo.

3- Ética das Virtudes

A busca do bem na vida do homem, não é apenas proveniente do pensamento de Hipócrates, ela aparece também nos legados dos principais filósofos gregos como Sócrates (469 A.C. a 399 A.C.), Platão (428 A.C. a 347 A.C.) e Aristóteles (384 A.C. a 322 A.C.) que viveram em períodos e locais relativamente próximos de Hipócrates. Essa busca tinha como meta um valor maior que unisse os homens: o Bem. Para conseguir o determinado fim (*telos*), especialmente representado pela felicidade (*eudaimonia*), o homem se dedicaria à prática das virtudes, considerada a forma ideal de viver.

Dentre os filósofos gregos clássicos, Aristóteles foi quem melhor delineou as virtudes, situando-as, objetivamente, entre o seu excesso e a sua falta, ambos considerados como vícios¹⁷. Assim, por exemplo, a coragem era a virtude cujo vício, por deficiência, era a covardia e por excesso,

a temeridade. Da mesma forma, a temperança era a virtude cujo vício, por deficiência, era a insensibilidade e, por excesso, a libertinagem.

As virtudes representavam as desejáveis qualidades do agente que as praticava segundo o fim de sua profissão - no caso da Medicina hipocrática este fim seria o bem do paciente. Ou seja, a ética de Aristóteles tinha uma conotação teleológica, pois visava um fim.

Enquanto no plano das teorias éticas vigentes na sociedade havia um fomentar contínuo de mudanças, a ética profissional na área de saúde só começou a experimentar novos conceitos justamente quando foi estabelecida a ponte bioética entre a área Biomédica e a das Ciências Humanas, em especial, a Filosofia e Sociologia. Desta forma, o principialismo de Beauchamp e Childress exercido através dos princípios da autonomia, beneficência, não - maleficência e justiça passou ocupar, especialmente nos países de origem anglo-saxônica, uma posição de maior destaque na orientação ética, que, anteriormente, eram de raízes hipocráticas¹⁰⁴.

No entanto, como já referido, havia problema nas aplicações desses princípios que, em certos momentos dependeriam do suporte de teorias éticas para evitar conflitos. Foi neste contexto que, filósofos como Elizabeth Anscombe, Alasdair MacIntyre e Edmund Pellegrino, este último do *Kennedy Institute of Bioethics*, deram início a um modelo bioético que ganhou a denominação de "Ética das Virtudes", revivendo aspectos da teleologia Aristotélica, por considerá-la melhor adaptável a uma sociedade heterogênea e plural. Desta forma, Edmund Pellegrino, médico, e David C. Thomasma, filósofo, se lançaram ao trabalho de promovê-la para conviver com o principialismo, uma corrente ainda forte nos Estados Unidos - e também no Brasil. Esses autores consideram que na medicina existem verdades morais inerentes à profissão que vêm desde os seus primórdios e elas constituiriam sua "moralidade interna", cujo fim último é cuidar do paciente com o intuito inicial de curá-lo¹¹⁸.

No cenário real, a medicina é exercida no espectro fenomenológico da relação médico-paciente,

sendo o médico o agente moral encarregado de aplicá-la. Seu *modus operandi* seria a prática das virtudes necessárias para atuar do modo mais perfeito possível em benefício do paciente, sempre com a aquiescência deste. Para Pellegrino e Thomasma, as virtudes mais necessárias para o bom exercício profissional médico seriam: Fidelidade ao compromisso com o paciente, Compaixão, Prudência, Justiça, Coragem, Moderação, Integridade e Altruísmo. Em outras publicações Pellegrino, também incorpora as virtudes da Benevolência, Cuidado, Honestidade intelectual, Humildade e Veracidade¹⁰⁴.

Essas virtudes seriam exercidas no escopo da moralidade interna da profissão médica e com elas seriam solucionadas as dificuldades éticas porventura existentes. Temas controversos e polêmicos na área da saúde como eutanásia e suicídio assistido, por exemplo, seriam temas considerados de moralidade externa à relação médico-paciente e não inseridos em sua prática.

4- Personalismo Ontologicamente fundado

A Ética Personalista provem de três raízes, uma comunicativa relacional de Paul Ricoeur (1913-2005) e Emmanuel Levinas (1906-1995), outra hermenêutica (interpretativa) de Hans George Gadamer (1900 - 2002) e, mais recentemente, a ontologicamente fundada de Elio Sgreccia (1928-2019)¹⁰².

Nesse modelo, a pessoa humana é uma unidade, um todo, composto de corpo e espírito, que constitui a sua essência. Dentre todos os animais o homem é o único capaz de refletir sobre si mesmo. Sua ontologia (estudo do ser) revela que todos os seus atributos – inclusive um dos mais nobres que é a liberdade de decidir - derivam primariamente da vida, que corresponde ao valor maior a proteger.

Essa corrente é caracterizada principiologicamente por: 1- Princípio da Defesa da Vida Física; 2- Princípio da Liberdade-Responsabilidade; 3- Princípio da Totalidade ou Princípio Terapêutico; 4- Princípio da Sociabilidade e da Subsidiariedade.

A defesa da vida física implica no reconhecimento da vida da pessoa humana em todos os seus estágios desde o primeiro momento da

fertilização, respeitando sua dignidade intrínseca. Sem a vida corpórea não é possível haver a unidade corpo-espírito, essência da pessoa humana. Como para se exercer a liberdade é necessário antes estar vivo, este princípio tem precedência sobre os demais.

O binômio liberdade - responsabilidade é expressão de que o arbítrio da pessoa humana deve ser vinculado à responsabilidade: não somente com relação à própria vida, mas também em relação à vida do outro. Diz Sgreccia: “A vida e a saúde são confiadas prioritariamente à responsabilidade do paciente e o médico não tem sobre o paciente outros direitos superiores aos que o próprio paciente tem sobre si mesmo”. Por outro lado, quando o médico julgar eticamente inaceitáveis decisões do paciente deve, então, instar o paciente a refletir ou a procurar outro profissional¹⁰⁵.

O Princípio da Totalidade baseia-se que a corporeidade humana é um todo e compõe-se de partes distintas com uma hierarquia entre elas. Há uma interpretação mais ampla de que esse todo abrange a totalidade física, moral e espiritual da pessoa. O princípio serve, por exemplo, para embasar ressecções de tumores com extensa margem de segurança configurando uma situação lícita que implica em sacrificar um ou vários órgãos para manter o todo. Por essa aplicabilidade comum, o princípio chama-se também de terapêutico.

O Princípio da Socialidade obriga a pessoa também a participar na realização do bem dos próprios semelhantes. A socialidade faz parte espontânea da vida das pessoas, mas não deve ser confundida com política da socialização. Por este princípio, associado ao Princípio da Liberdade-Responsabilidade é possível justificar uma doação para transplante, embora o procedimento comporte um prejuízo para o doador.

O Princípio da Subsidiariedade – que deve associar-se ao primeiro – implica em uma inversão do conceito anterior. Nele é a sociedade que deve apoiar onde é maior a necessidade, sem suprimir iniciativas livres de cada um ou de grupos na resolução de problemas de pessoas mais vulneráveis, mas garantindo também o apoio. Este princípio

não deve ser confundido com alocações do tipo custo - benefício nas quais se privilegiam camadas mais produtivas em detrimento às menos produtivas, deixando para trás os doentes incuráveis, deficientes graves e doentes mentais¹⁰².

O modelo bioético do personalismo não dá suporte à eutanásia e ao suicídio assistido principalmente pelos Princípios de Defesa da Vida Física e da Liberdade-Responsabilidade. Em contrapartida, pelo Princípio da Subsidiariedade favoreceria os gastos em cuidados paliativos, protegendo-o de uma ética do tipo custo-benefício que tenderia a investir mais em populações que dariam maior retorno à sociedade.

»» PRINCÍPIOS ÉTICOS GERAIS APLICADOS ÀS SITUAÇÕES DE PALIAÇÃO NO CÂNCER DE PULMÃO

a- Princípio da proporcionalidade terapêutica

No paciente com câncer pulmonar localmente avançado as situações clínicas mais comuns são o derrame pleural progressivo, as obstruções de vias aéreas, a infecção pulmonar, a síndrome de compressão da veia cava superior, a síndrome de compressão medular, o derrame pericárdico, a linfangite pulmonar carcinomatosa e as fístulas aero - digestivas. No câncer pulmonar já acometendo órgãos à distância, os sintomas das metástases cerebrais e ósseas, para vértebras e ossos longos, são os mais frequentes. Mais raramente, na doença metastática de origem pulmonar pode mais raramente haver sintomas abdominais como hepatomegalia vultosa, ascite, icterícia, obstrução e perfuração intestinal.

Essas situações podem gerar a possibilidade de procedimentos invasivos específicos que geram riscos e desconforto adicional, além de custos financeiros. São exemplos: *stent* para a veia cava superior, drenagem pleural com sistemas descartáveis para a coleta de líquido pleural, *stent* traqueal ou brônquico, prótese esofagiana revestida para fístula aero-digestiva, realização de janela pericárdica, pleuroscopia, drenagem torácica, pleurodese, ressecção de metástases

cerebrais ou radiocirurgia. Segundo uma visão bioética, a conveniência desses procedimentos deve ser avaliada à luz das condições clínicas do paciente e dos riscos e benefícios que trarão uma vez indicados. A decisão deve ser compartilhada com o paciente e/ou família.

Para as situações, sem a expectativa de uma longa sobrevida, visa-se o alívio sintomático e a melhora da qualidade de vida. Neste cenário, aplica-se o chamado Princípio da Proporcionalidade Terapêutica. Este princípio permite discernir entre o que é moralmente obrigatório fazer, o que pode ser ou não feito (opcional) e o que não deve ser feito. Uma adequada indicação deve respeitar uma proporcionalidade entre os meios empregados e os resultados esperados. Constatada a desproporcionalidade, seria preferível não realizar o procedimento e essa omissão não seria considerada uma eutanásia passiva¹⁰⁵.

Os critérios que norteiam a aplicação do Princípio da Proporcionalidade Terapêutica são¹¹⁹:

- 1- *A certeza do diagnóstico*
- 2- *Os potenciais riscos e/ou efeitos adversos que a intervenção pode acarretar*
- 3- *As alternativas de ação, com seus benefícios e riscos*
- 4- *O prognóstico do paciente com e sem a implementação da medida*
- 5- *Os custos, entendidos no sentido amplo do termo, ou seja, as cargas físicas, psicológicas, morais, familiares, sociais, econômicas, etc.*
- 6- *As circunstâncias concretas da pessoa enferma*
- 7- *A vontade, a hierarquia de valores e as preferências do paciente*

A chave do juízo de proporcionalidade é a determinação da utilidade da medida. Uma das formas para avaliar esta utilidade é aferir não somente o efeito local, mas, sobretudo, o sistêmico, em que pese seu forte acento subjetivo¹¹⁹. Essa avaliação pode também ser feita através de dados estatísticos, obtidos de trabalhos científicos retrospectivos ou prospectivos, interpretando e aplicando-os ao caso concreto - uma tarefa que cabe à equipe de saúde responsável pelo atendimento do paciente.

No cenário eletivo - que comporta algum tempo para uma reflexão decisória - uma vez existindo o consentimento do paciente e da família e uma proporcionalidade no âmbito da realização e resultados, o procedimento pode ser executado. Caso exista certo equilíbrio entre os prós e os contras em relação aos critérios anteriormente descritos que impliquem no estabelecimento de dúvida quanto ao sucesso de sua realização, o procedimento pode ser classificado como opcional, não sendo moralmente obrigatório realizá-lo ou deixar de realizá-lo. Devem, no entanto, ser sempre resguardados os cuidados ordinários devidos ao paciente, como a hidratação, alimentação, higiene e o impecável tratamento da dor e outros sintomas.

Uma simples toracocentese de alívio, indicada para diminuir a dispneia de um paciente com volumoso derrame pleural, pode acarretar alguma dor após cessar o efeito da anestesia, hipotensão mediada pela ação vagal, depleção de líquido e proteínas, sangramento intrapleural com hemotórax, pneumotórax e até edema de reexpansão pulmonar. No entanto, aliviar o sintoma dispneia com expectativa inicial de baixa incidência de complicações, faz desta ação uma medida proporcional.

No cenário emergencial, a avaliação da proporcionalidade, embora sumária, deve também ser realizada, com a ressalva de que a aferição dos efeitos adversos, riscos e benefícios, alternativas e prognóstico, fica prejudicada pela iminência da possibilidade de morte. Um exemplo é a insuficiência respiratória por um câncer pulmonar obstrutivo das vias aéreas centrais, uma circunstância quase sempre expressão de doença avançada e que não admite retardos na conduta. Neste caso, em que pesem limitações e efeitos adversos, há evidências que mostram o imediato alívio e melhora da qualidade de vida trazido pela broncoscopia intervencionista, mesmo em pacientes em ventilação mecânica^{58,60}. Desta forma, apesar de invasiva, a desobstrução da via aérea seria uma medida proporcional.

Por outro lado, é importante discernir uma situação emergencial, onde é ainda passível algum tipo de recuperação - até mesmo para ofertar um tratamento específico posterior - da situação dita

terminal, quando há o dever moral de aceitar a morte, como parte da vida. Os excessos terapêuticos nesta última circunstância, objetivando manter a vida a qualquer preço, são indicativos da prática de distanásia. É o caso da falência respiratória por um câncer pulmonar avançado com comprometimento metastático múltiplo e refratário ao tratamento específico. Entretanto, é também importante ressaltar que a chamada refratariedade ao tratamento vem, pouco a pouco, ganhando nova perspectiva.

Com o melhor conhecimento das ciências biomédicas aplicadas à Oncologia, especialmente com o advento das chamadas terapias - alvo e dos inibidores imunológicos de *check-point*¹²⁰, o câncer pulmonar avançado, vem sendo cada vez mais segmentado em doença oligometastática e polimetastática - uma denominação instituída há relativamente pouco tempo¹²¹ e cuja linha demarcatória tem sido mais arbitrária do que científica¹²². A doença oligometastática, por sua vez, tem sido classificada como doença sincrônica, metacrônica e aquela proveniente da própria doença polimetastática submetida à terapia prévia¹²³. Verifica-se, portanto, a introdução de novos conceitos e, junto com estes, proposições de inovações e novas seqüências terapêuticas para tentar transformar o câncer avançado em uma doença crônica com maior sobrevida e melhor qualidade de vida^{124,125}.

Acontece que o denominador comum dessa nova tendência é o alto custo dos diagnósticos e, sobretudo, dos tratamentos. Desta forma, há um risco real de que se não houver acesso a esses medicamentos e tecnologias, certa gama de pacientes seria enviada para cuidados de suporte ao passo que, em havendo o acesso, outra gama de pacientes seria remetida para as novas opções de tratamento. Ou seja, estes avanços, de certa forma, podem não somente acarretar mudanças no campo da palição quanto, ao mesmo tempo, implicar em problemas éticos profundos.

De fato, já é realidade hoje que essas terapias em casos específicos, como, por exemplo, no adenocarcinoma pulmonar com rearranjo ALK¹²⁶, podem redundar em evidente melhora da qualidade de vida e sobrevida, mesmo em pacientes

com doença polimetastática, porém a um custo financeiro muito elevado que, em tese, passaria a ser o fator determinante do tratamento. Ou seja, se um hipotético paciente nesta situação recebe o medicamento, ele tem uma grande chance de melhorar significativamente. Por outro lado, se ele não fizer uso da referida medicação seu prognóstico torna-se muito ruim e a ele restaria apenas o tratamento de suporte, com uma sobrevivência menor e de pior qualidade de vida. Do ponto de vista prático, a terapêutica específica cumpriria todos os critérios de proporcionalidade, exceto pela carga financeira que a família poderia não suportar. Neste aspecto, caso o paciente não possua um seguro de saúde para arcar com a despesa, somente uma ação externa, seja por parte da sociedade, da indústria farmacêutica, do estado ou de um esforço combinado entre eles, poderia proporcionar o acesso à medicação. Esta ação estaria em consonância com o Princípio da Subsidiariedade da ética personalista pelo qual mais se aplicam recursos onde é maior a necessidade. Naturalmente, em sendo os recursos finitos o tratamento acabaria por depender de uma priorização das necessidades.

Analisando a mesma situação pela ótica principialista, e desde que o paciente concorde com o tratamento, a proporcionalidade continua sendo o ponto chave da indicação. Uma vez estabelecida, no caso concreto, uma indiscutível beneficência e não – maleficência da medida proposta, o princípio da justiça - que prima pela igualdade de tratamento – estaria em consonância para avaliar o seu uso. No entanto, o princípio da justiça também embasa uma justa distribuição dos recursos para a saúde. Dada uma limitação destes recursos, poderia ser questionado se seria ético deixar de tratar um expressivo número de pacientes do setor público para convergir os recursos para apenas um paciente. Ou seja, poderia haver, em tese, um conflito entre esta última interpretação do Princípio da Justiça com os outros três princípios. Neste ponto, é importante não confundir o papel do médico ou profissional da saúde, comprometido diretamente com o pa-

ciente, com o do economista ou administrador da saúde, comprometido com questões coletivas, inclusive o próprio financiamento de medicações dispendiosas, pois esses papéis constituem níveis operacionais distintos¹²⁷. No entanto, a par desses diferentes níveis, o médico assistente, uma vez convencido da adequação da terapêutica ao caso concreto, deveria pela virtude de fidelidade ao seu compromisso com o paciente colaborar ativamente na busca de uma solução.

O fato é que no tratamento do câncer pulmonar, os casos de terapias muito onerosas, mas relativamente eficazes, suscitam complexas discussões multifacetadas sob o prisma econômico, legislativo, político e ético de formatação do seu custeio, desafiando, pelas altas cifras envolvidas, até mesmo os países mais desenvolvidos. Foge ao escopo deste trabalho aprofundar esta questão, mas é importante compreender que em função da corrente ética exercitada, pode haver diferença na abordagem do tema. Assim por exemplo, uma corrente utilitarista poderia respaldar uma solução de proporcionar o tratamento a quem desse algum tipo de retorno à sociedade, o que de certa forma facilitaria a solução econômica. Uma corrente personalista tenderia a valorizar o ser humano pela sua própria natureza e dignidade, independentemente de sua produção individual, o que, por sua vez, dificultaria a solução econômica e demandaria um maior esforço a ser recompensado pelo atendimento a uma solução ética mais exigente. Em nosso meio, o debate ainda é incipiente e os conflitos têm sido encaminhados ao judiciário.

b- Princípio do duplo efeito

É fato conhecido que medicações que visam um efeito principal têm efeitos colaterais, assim como as cirurgias têm seus efeitos indesejados. Da mesma forma, uma ação moralmente boa e necessária pode implicar em consequências negativas.

Para a aplicação do Princípio do duplo-efeito existem critérios a ser observados que se encontram a seguir¹⁰²:

1- Que a intenção do agente seja informada pela finalidade positiva;

2- Que o efeito direto da intervenção seja positivo;

3- Que o efeito positivo seja proporcionalmente superior ou pelo menos equivalente ao seu efeito negativo;

4- Que a intervenção não tenha uma alternativa com menores efeitos negativos.

O exemplo clássico para a aplicação do Princípio do duplo efeito é o do uso da morfina em pacientes com quadros dolorosos intensos como acontece, por exemplo, na Síndrome de Pancoast provocada pelo câncer pulmonar e que acarreta uma dor intensa. Embora a morfina possua efeitos negativos como retenção urinária, constipação, sedação e até depressão respiratória, o medicamento traz um grande alívio à dor refratária aos fármacos usuais. Naturalmente, aqui se pressupõe o opióide corretamente administrado e titulado individualmente, para obter o efeito analgésico,

com um mínimo de efeitos colaterais, em especial a depressão respiratória. A prescrição deve ser associada a um acompanhamento atento que permita prevenir e tratar os eventuais efeitos colaterais, incluindo a aplicação de dose de resgate caso haja dor no intervalo das doses.

No entanto, em sendo a medicação mal aplicada, com predomínio da ação tóxica - situação em que o efeito nocivo é manifestamente negativo e superior ao positivo - não se trataria do Princípio de duplo efeito, mas sim de imperícia no uso da medicação associada à negligência no devido acompanhamento. É o caso de infusões contínuas não tituladas pelos sintomas que ultrapassam em muito a necessidade analgésica, levando o paciente à sonolência excessiva, depressão respiratória e morte. Nesta última hipótese, caso houvesse a intenção precípua de antecipar a morte, ficaria caracterizada uma prática de eutanásia, não permitida em nossa legislação.

»» REFERÊNCIAS

- 01- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022 Jan;72(1):7-33.
- 02- Delahaye C, Figarol S, Pradines A, Favre G, Mazieres J, Calvayrac O. Early Steps of Resistance to Targeted Therapies in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel).* 2022 May 25;14(11):2613.
- 03- Baldotto C, Gelatti A, Accioly A, Mathias C, Mascarenhas E, Carvalho H, et al. Lung Cancer and the COVID-19 pandemic: Recommendations from the Brazilian Thoracic Oncologic Group. *CLINICS* 2020;75:e2060.
- 04- Reyes R, López-Castro R, Auclin E, García T, Chourio MJ, Rodriguez A, et al. MA03.08 Impact of COVID-19 Pandemic in the Diagnosis and Prognosis of Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2021 Mar;16(3):S141.
- 05- Castilho RK, Silva VCS, Pinto CS. Manual de Cuidados Paliativos ANCP, 3 Edição. São Paulo: Atheneu; 2021. 624p.
- 06- Velasco IT, Ribeiro SCC. Cuidados Paliativos na Emergência. 1 Edição. São Paulo: Manole; 2021. 496p.
- 07- Watson M, Campbell R, Vallath N, Nard S, Wells J. *Oxford Handbook of Palliative Care.* 3 Edition. New York: Oxford University Press; 2019. 976 p.
- 08- Carvalho RT, Rocha JÁ, Franck EM, Crispim DH, Jales SMCP, Souza MRB. Manual da Residência de Cuidados Paliativos – Abordagem multidisciplinar. 2 Edição. São Paulo: Manole; 2022. 786 p.
- 09- Bruera E, Higginson IJ, VonGunten CF, Morita T. *Textbook of Palliative Medicine and Supportive Care.* 3 Edition. New York: CRC Press; 2021. 962 p.
- 10- Cherny NI, Fallon MT, Kaasa S, Portenoy RK. *Oxford Textbook of Palliative Medicine.* 6 Edition. New York: 2021. 1408p.
- 11- Rodríguez-Panadero F. Effusions from malignancy. In: Light GL editor(s). *Textbook of Pleural Diseases.* 2nd Edition. London (UK): Hodder Arnold; 2008, p.323.

- 12- Karaday S, Sahin E. Surgical treatment in malignant pleural effusion. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2021 Oct 20;29(4):577-585.
- 13- Hudson JL, Puri V. In: General thoracic surgery. LoCicero J, Feins RH, Colson YL, Rocco G, editors. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. Malignant pleural effusions; pp. 8242–8366.
- 14- Thomas R, Kalomenidis I, Jett J, Gary Lee YC. Effusion from malignant causes In: Light RW, Gary Lee YC, editors. *Textbook of pleural diseases.* New York: Taylor & Francis Group; 2016, pp. 278–294.
- 15- Hansell L, Milross M, Delaney A, Tian DH, Ntoumenopoulos G. Lung ultrasound has greater accuracy than conventional respiratory assessment tools for the diagnosis of pleural effusion, lung consolidation and collapse: a systematic review. *J Physiother.* 2021 Jan;67(1):41-48.
- 16- Sagar AES, Landaeta MF, Adrianza AM, Aldana GL, Pozo L, Armas-Villalba A, et al. Complications following symptom-limited thoracentesis using suction. *Eur Respir J.* 2020 Nov 19;56(5):1902356.
- 17- Heidecker J, Huggins JT, Sahn SA, Doelken P. Pathophysiology of pneumothorax following ultrasound-guided thoracentesis. *Chest.* 2006 Oct;130(4):1173-84.
- 18- Inada S, Sugimoto H, Nakata K. Re-expansion pulmonary edema after chest tube drainage of malignant pleural effusion. *Clin Case Rep.* 2022 Aug 24;10(8):e6088.
- 19- Bertolaccini L, Viti A, Gorla A, Terzi A. Home-management of malignant pleural effusion with an indwelling pleural catheter: ten years experience. *Eur J Surg Oncol.* 2012 Dec;38(12):1161-4.
- 20- Bhatnagar R, Keenan EK, Morley AJ, Kahan BC, Stanton AE, Haris M, et al. Outpatient Talc Administration by Indwelling Pleural Catheter for Malignant Effusion. *N Engl J Med.* 2018 Apr 5;378(14):1313-1322.
- 21- Saito EH; Higa C; Nunes RA. Pleurodesis. *Pulmão RJ* 2006;15(2):110-116.
- 22- Dipper A, Jones HE, Bhatnagar R, Preston NJ, Maskell N, Clive AO. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Apr 21;4(4):CD010529.
- 23- Kara M, Alzafer S, Okur E, Halezeroglu S. The use of single incision thoracoscopic pleurectomy in the management of malignant pleural effusion. *Acta Chir Belg.* 2013 Jul-Aug;113(4):270-4.
- 24- Ng BH, Nik Abeed NN, Abdul Hamid MF, Soo CI, Low HJ, Ban AY. Resolution of refractory chylothorax with a combination of talc pleurodesis and CPAP. *Respirol Case Rep.* 2020 Jul 15;8(7):e00624.
- 25- Komatsu, Shuheji, et al. "A case of severe chylothorax after esophagectomy successfully treated by a new combination of continuous positive-pressure ventilation plus chemical pleurodesis." *Esophagus* 2006; 3(2): 75-79.
- 26- D'Ambrosio PD, de Araújo PHXN, Junior ER, Filho MR, Pêgo-Fernandes PM, Terra RM. Risk factors related to pleural empyema after talc slurry pleurodesis. *Clinics (Sao Paulo).* 2022 Aug 27;77:100098.
- 27- Lester M, Maldonado F, Rickman OB, Roller LJ, Avsarala SK, Katsis JM, Lentz RJ. Association between terminal pleural elastance and radiographic lung re-expansion after therapeutic thoracentesis in patients with symptomatic pleural effusion: a post-hoc analysis of a randomised trial. *BMJ Open.* 2022 Jul 12;12(7):e053606.
- 28- Genc O, Petrou M, Ladas G, Goldstraw P. The long-term morbidity of pleuroperitoneal shunts in the management of recurrent malignant effusions. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000 Aug;18(2):143-6.
- 29- Wang X, Kong M, Jin J, Lin Y, Jia L, Ye M. The efficacy and safety of intrapleural hyperthermic perfusion in patients with malignant pleural effusion undergoing video-assisted thoracic surgery: a single-arm clinical trial. *J Thorac Dis* 2022; 14(5): 1497 -1503.
- 30- Berzenji L, Debaenst S, Hendriks JMH, Yogeswaran SK, Lauwers P, Van Schil PE. The role of the surgeon in the management of oligometastatic non-small cell lung cancer: a literature review. *Transl Lung Cancer Res.* 2021 Jul;10(7):3409-3419.
- 31- Dingemans AC, Hendriks LEL, Berghmans T, Levy A, Hasan B, Faivre-Finn C, et al. Definition of Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer-A Consensus Report. *J Thorac Oncol.* 2019 Dec;14(12):2109-2119.

- 32- Sen M, Hausler RM, Dulmage K, Black TA, Murphy W, Pletcher CH Jr, et al. Transcriptional profiling of single tumour cells from pleural effusions reveals heterogeneity of epithelial to mesenchymal transition and extracellular matrix marker expression. *Clin Transl Med.* 2022 Jul;12(7):e888.
- 33- Bussani R, De-Giorgio F, Abbate A, Silvestri F. Cardiac metastases. *J Clin Pathol.* 2007 Jan;60(1):27-34.
- 34- Nunes RA, Higa C, Saito EH, Ribeiro-Netto A. Tamponamento cardíaco. In: Maurício Rocha e Silva. (Org). Choque. 1ª Ed, São Paulo: Atheneu; 1996, v.3, p.105-130.
- 35- Dessalegn N, Felux K, Seid E, Mohammed A. Primary Lung Adenocarcinoma Presenting as Cardiac Tamponade in a 40-Year-Old Non-Smoker. *Cureus.* 2022 Jan 26;14(1):e21631.
- 36- Chye AM, Nordman IIC, Sverdlov AL. Successful immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related pericarditis: Clinical case series. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Aug 9;9:964324.
- 37- Virk SA, Chandrakumar D, Villanueva C, Wolfenden H, Liou K, Cao C. Systematic review of percutaneous interventions for malignant pericardial effusion. *Heart.* 2015 Oct;101(20):1619-26.
- 38- Ruiz-García J, Jiménez-Valero S, Moreno R, Galeote G, Sánchez-Recalde Á, Calvo L, et al. Percutaneous balloon pericardiotomy as the initial and definitive treatment for malignant pericardial effusion. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2013 May;66(5):357-63.
- 39- Bhardwaj R, Gharib W, Gharib W, Warden B, Jain A. Evaluation of Safety and Feasibility of Percutaneous Balloon Pericardiotomy in Hemodynamically Significant Pericardial Effusion (Review of 10-Years Experience in Single Center). *J Interv Cardiol.* 2015 Oct;28(5):409-14.
- 40- Irazusta FJ, Jiménez-Valero S, Gemma D, Meras P, Galeote G, Sanchez-Recalde A, Rial V, Moreno R, Lopez-Sendon JL. Percutaneous balloon pericardiotomy: Treatment of choice in patients with advanced oncological disease and severe pericardial effusion. *Cardiovasc Revasc Med.* 2017 Jul-Aug;18(5S1):S14-S17.
- 41- Aqel R, Elqadi M, Hammouri A, Alqadi MS. Percutaneous Balloon Pericardiotomy (PBP) Revisited: A Case Report and Review of Literature. *Case Rep Cardiol.* 2020 May 31;2020:8121763.
- 42- Susini G, Pepi M, Sisillo E, Bortone F, Salvi L, Barbier P, Fiorentini C. Percutaneous pericardiocentesis versus subxiphoid pericardiotomy in cardiac tamponade due to postoperative pericardial effusion. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1993 Apr;7(2):178-83.
- 44- Schusler R, Meyerson SL. Pericardial Disease Associated with Malignancy. *Curr Cardiol Rep.* 2018 Aug 20;20(10):92.
- 45- Balla S, Zea-Vera R, Kaplan RA, Rosengart TK, Wall MJ Jr, Ghanta RK. Mid-Term Efficacy of Subxiphoid Versus Transpleural Pericardial Window for Pericardial Effusion. *J Surg Res.* 2020 Aug;252:9-15.
- 46- Martinoni A, Cipolla CM, Civelli M, Cardinale D, Lamantia G, Colleoni M, et al. Intrapericardial treatment of neoplastic pericardial effusions. *Herz.* 2000 Dec;25(8):787-93.
- 47- Schusler R, Meyerson SL. Pericardial Disease Associated with Malignancy. *Curr Cardiol Rep.* 2018 Aug 20;20(10):92.
- 48- Kallianpur AA, Samra SS, Nimbran V, Gupta R, Akkarappatty C, Gupta N, Gupta G. Pericardial-peritoneal window: a novel palliative treatment for malignant and recurrent cardiac tamponade. *Indian J Palliat Care.* 2013 May;19(2):116-8.
- 49- Docekal J, Fabian T. Pericardial window formation complicated by intrapericardial diaphragmatic hernia. *Case Rep Surg.* 2014;2014:132170.
- 50- Racine M, Kohler R, Chautems R. Incarcerated Small-Bowel Pericardial Diaphragmatic Hernia After Pericardio-Peritoneal Window Creation: Report of a Rare Case. *Am J Case Rep.* 2021 Apr 14;22:e930441.
- 51- Wang N, Feikes JR, Mogensen T, Vyhmeister EE, Bailey LL. Pericardioperitoneal shunt: an alternative treatment for malignant pericardial effusion. *Ann Thorac Surg.* 1994 Feb;57(2):289-92.
- 52- Masaru I, Tetsuya K, Hisashi S. Pericardioperitoneal Shunt for Treatment of Refractory Nonmalignant Pericardial Effusion. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2022 Aug 22;35(3):ivac215.

- 53- Qian HW, Zhang P, Wang X, Zhang Y, Li J, Zhong EJ, et al. Survival and prognostic factors for patients with malignant central airway obstruction following airway metallic stent placement. *J Thorac Dis.* 2021 Jan;13(1):39-49.
- 54- Guedes F, Branquinho MV, Sousa AC, Alvites RD, Bugalho A, Maurício AC. Central airway obstruction: is it time to move forward? *BMC Pulm Med.* 2022 Feb 19;22(1):68.
- 55- Freitag L, Ernst A, Unger M, et al. A proposed classification system of central airway stenosis. *Eur Respir J* 2007;30:7-12.
- 56- Rolston KVI, Nesher L. Post-Obstructive Pneumonia in Patients with Cancer: A Review. *Infect Dis Ther.* 2018 Mar;7(1):29-38.
- 57- Guibert N, Mazieres J, Marquette CH, Rouviere D, Didier A, Hermant C. Integration of interventional bronchoscopy in the management of lung cancer. *Eur Respir Rev.* 2015 Sep;24(137):378-91.
- 58- Benn BS. Therapeutic bronchoscopy facilitates liberation from mechanical ventilation and improves quality of life for critically ill patients with central airway obstruction. *J Thorac Dis.* 2021 Aug;13(8):5135-5138.
- 59- Min K, Wu Y, Wang S, Yang H, Deng H, Wei J, et al. Developmental Trends and Research Hotspots in Bronchoscopy Anesthesia: A Bibliometric Study. *Front Med (Lausanne).* 2022 Jun 30;9:837389.
- 60- Qian HW, Zhang P, Wang X, Zhang Y, Li J, Zhong EJ, et al. Survival and prognostic factors for patients with malignant central airway obstruction following airway metallic stent placement. *J Thorac Dis.* 2021 Jan;13(1):39-49.
- 61- Casal RF, Iribarren J, Eapen G, Ost D, Morice R, Lan C, et al. Safety and effectiveness of microdebrider bronchoscopy for the management of central airway obstruction. *Respirology.* 2013 Aug;18(6):1011-5.
- 62- Mahmood K, Wahidi MM, Thomas S, et al. Therapeutic bronchoscopy improves spirometry, quality of life, and survival in central airway obstruction. *Respiration* 2015;89:404-13.
- 63- Gafford JB, Webster S, Dillon N, Blum E, Hendrick R, Maldonado F, et al. A Concentric Tube Robot System for Rigid Bronchoscopy: A Feasibility Study on Central Airway Obstruction Removal. *Ann Biomed Eng.* 2020 Jan; 48(1):181-191.
- 64- Reisenauer J, Duke JD, Kern R, Fernandez-Bussy S, Edell E. Combining Shape-Sensing Robotic Bronchoscopy With Mobile Three-Dimensional Imaging to Verify Tool-in-Lesion and Overcome Divergence: A Pilot Study. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2022 Apr 23;6(3):177-185.
- 65- Li Z, Wang L, Wu L, Alambeigi F, Cheng SS. Editorial: Flexible Surgical Robotics: Design, Modeling, Sensing and Control. *Front Robot AI.* 2022 Apr 19;9:854024.
- 66- Jantz MA, Omballi M, Alzghoul BN, Fernandez Bussy S, Becnel D, Majid A, Mehta HJ. Utility of bronchoscopic intra-tumoral alcohol injection to restore airway patency. *J Thorac Dis.* 2021 Aug;13(8):4956-4964.
- 67- Venuta F, Rendina EA, De Giacomo T, Mercadante E, Francioni F, Pugliese F, et al. Nd:YAG laser resection of lung cancer invading the airway as a bridge to surgery and palliative treatment. *Ann Thorac Surg.* 2002 Oct;74(4):995-8.
- 68- Singh H, Benn BS, Jani C, Abdalla M, Kurman JS. Photodynamic therapy for treatment of recurrent adenocarcinoma of the lung with tracheal oligometastasis. *Respir Med Case Rep.* 2022 Mar 10;37:101620.
- 69- Olive G, Yung R, Marshall H, Fong KM. Alternative methods for local ablation-interventional pulmonology: a narrative review. *Transl Lung Cancer Res.* 2021 Jul;10(7):3432-3445.
- 70- Sawicki M, Łyczek J, Szutkowski Z. Analysis of dose distribution between contemporary and standard planning in high-dose-rate endobronchial brachytherapy based on three-dimensional imaging. *J Contemp Brachytherapy.* 2019 Oct;11(5):462-468.
- 71- Choi HS, Jeong BK, Jeong H, Ha IB, Kang KM. Role of radiotherapy in the management of malignant airway obstruction. *Thorac Cancer.* 2020 Aug;11(8):2163-2169.
- 72- Jiang M, Xu H, Yu D, Yang L, Wu W, Wang H, et al. Risk-score model to predict prognosis of malignant airway obstruction after interventional bronchoscopy. *Transl Lung Cancer Res.* 2021 Jul;10(7):3173-3190.

- 73- Bai Y, Zhan K, Chi J, Jiang J, Li S, Yin Y, et al. Self-Expandable Metal Stent in the Management of Malignant Airway Disorders. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jul 7;9:902488.
- 74- Zhou C, Hu Y, Xiao Y, Yin W. Current treatment of tracheoesophageal fistula. *Ther Adv Respir Dis*. 2017 Apr;11(4):173-180.
- 75- Schulze AB, Evers G, Tenk FS, Schliemann C, Schmidt LH, Görlich D, Mohr M. Central airway obstruction treatment with self-expanding covered Y-carina nitinol stents: A single center retrospective analysis. *Thorac Cancer*. 2022 Apr;13(7):1040-1049.
- 76- Tian S, Huang H, Hu Z, Dong Y, Bai C. A narrative review of progress in airway stents. *J Thorac Dis*. 2022 May;14(5):1674-1683.
- 77- Liu Y, Zhang J, Long J, Qiu X, Wang T, Wang J. The Effects of Rapamycin on the Proliferation, Migration, and Apoptosis of Human Tracheal Fibroblasts (HTrF) and Human Tracheal Epithelial Cells (HTePiC). *J Clin Med*. 2022 Jan 25;11(3):608.
- 78- Cardoso PF, Snell GI, Hopkins P, Sybrecht GW, Stamatis G, Ng AW, et al. Clinical application of airway bypass with paclitaxel-eluting stents: early results. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2007; 134: 974-81.
- 79- Hohenforst-Schmidt W, Zarogoulidis P, Pitsiou G, Linsmeier B, Tsavlis D, Kioumis I, et al. Drug Eluting Stents for Malignant Airway Obstruction: A Critical Review of the Literature. *J Cancer*. 2016 Jan 13;7(4):377-90.
- 80- Paunovic N, Bao Y, Coulter FB, Masania K, Geks AK, Klein K, et al. Digital light 3D printing of customized bioresorbable airway stents with elastomeric properties. *Sci Adv*. 2021 Feb 3;7(6):eabe9499.
- 81- Andrew A. Ziskind, A. Craig Pearce, Cyndi C. Lemmon, Steven Burstein, Lawrence W. Gimple, et al. Percutaneous balloon pericardiotomy for the treatment of cardiac tamponade and large pericardial effusions: Description of technique and report of the first 50 cases. *JACC* 1993 January; 21 (1): 1-5.
- 81- Yilmaz B, Kara BY. Mathematical surface function-based design and 3D printing of airway stents. *3D Print Med*. 2022 Aug 6;8(1):24.
- 82- Freitag L, Gördes M, Zarogoulidis P, Darwiche K, Franzen D, Funke F, et al. Towards Individualized Tracheobronchial Stents: Technical, Practical and Legal Considerations. *Respiration*. 2017;94(5):442.
- 83- Abers MS, Sandvall BP, Sampath R, Zuno C, Uy N, Yu VL, et al. Postobstructive Pneumonia: An Underdescribed Syndrome. *Clin Infect Dis*. 2016 Apr 15;62(8):957-61.
- 84- Kubecek O, Paterová P, Novosadová M. Risk Factors for Infections, Antibiotic Therapy, and Its Impact on Cancer Therapy Outcomes for Patients with Solid Tumors. *Life (Basel)*. 2021 Dec 11;11(12):1387.
- 85- Rolston KV. Postobstructive Pneumonia in cancer patients. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep;63(5):707-708.
- 86- Leung ST, Sung TH, Wan AY, Leung KW, Kan WK. Endovascular stenting in the management of malignant superior vena cava obstruction: comparing safety, effectiveness, and outcomes between primary stenting and salvage stenting. *Hong Kong Med J*. 2015 Oct;21(5):426-34.
- 87- Kishi K, Sonomura T, Mitsuzane K, Nishida N, Yang RJ, Sato M, et al. Self-expandable metallic stent therapy for superior vena cava syndrome: clinical observations. *Radiology*. 1993 Nov;189(2):531-5.
- 88- Stanford W, Jolles H, Ell S, Chiu LC. Superior vena cava obstruction: a venographic classification. *AJR Am J Roentgenol*. 1987 Feb;148(2):259-62.
- 89- Lacout A, Marcy PY, Thariat J, Lacombe P, El Hajjam M. Radio-anatomy of the superior vena cava syndrome and therapeutic orientations. *Diagn Interv Imaging*. 2012 Jul;93(7-8):569-77.
- 90- Spiro SG, Shah S, Harper PG, Tobias JS, Geddes DM, Souhami RL. Treatment of obstruction of the superior vena cava by combination chemotherapy with and without irradiation in small cell carcinoma of the bronchus. *Thorax* 1983;38:501—5.
- 91- Straka C, Ying J, Kong FM, Willey CD, Kaminski J, Kim DW. Review of evolving etiologies, implications and treatment strategies for the superior vena cava syndrome. *Springerplus*. 2016 Feb 29;5:229.

- 92- Armstrong BA, Perez CA, Simpson JR, Hederman MA. Role of irradiation in the management of patients with superior vena cava syndrome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:531—9.
- 93- Patriarcheas V, Grammoustianou M, Ptohis N, Thanou I, Kostis M, Gkiozos I, et al. Malignant Superior Vena Cava Syndrome: State of the Art. *Cureus*. 2022 Jan 4;14(1):e20924.
- 94- van Oorschot B, Rades D, Schulze W, Beckmann G, Feyer P. Palliative radiotherapy--new approaches. *Semin Oncol*. 2011 Jun;38(3):443-9.
- 95- Talapatra K, Panda S, Goyle S, Bhadra K, Mistry R. Superior vena cava syndrome: A radiation oncologist's perspective. *J Cancer Res Ther*. 2016 Apr-Jun;12(2):515-9.
- 96- Tacke J, Antonucci F, Stuckmann G, Mattias P, Espinosa N, Zollikofer CL. The palliative treatment of venous stenoses in tumor patients with self-expanding vascular prosthesis. *Rofo* 1994;160:433—40.
- 97- Kordzadeh A, Askari A, Hanif MA, Gadhvi V. Superior Vena Cava Syndrome and Wallstent: A Systematic Review. *Ann Vasc Dis*. 2022 Jun 25;15(2):87-93.
- 98- Kuo TT, Chen PL, Shih CC, Chen IM. Endovascular stenting for end-stage lung cancer patients with superior vena cava syndrome post first-line treatments - A single-center experience and literature review. *J Chin Med Assoc*. 2017 Aug;80(8):482-486.
- 99- Gaines PA, Belli AM, Anderson PB, McBride K, Hemingway AP. Superior vena caval obstruction managed by the Gianturco Z Stent. *Clin Radiol* 1994;49:202—6.
- 100- Yamagami T, Nakamura T, Kato T, Lida S, Nishimura T. Hemodynamic changes after self-expandable metallic stent therapy for vena cava syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178: 635—9.
- 101- Scalese MJ, Hayes SL, Lott S. Antithrombotic Therapy Post Endovascular Stenting for Superior Vena Cava Syndrome. *Hosp Pharm*. 2017 Nov;52(10):666.
- 102- Sgreccia E. Manual de Bioética – I Fundamentos e ética biomédica. 3 Edição. São Paulo: Loyola; 2009, 782 p.
- 103- Marques RG. Cirurgia Arte e Ciência. In: Marques RG. Técnica Operatória e Cirurgia Experimental. 1 Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005, p.3-18.
- 104- Cruz JS. *Rev Med (São Paulo)*. 2020 nov-dez; 99(6):591-600.
- 105- Ramos DLP. Bioética Pessoa e Vida. 1. ed. São Paulo: Difusão Editora; 2009. 374p.
- 106- Beauchamp T; Childress J. Princípios de Ética Biomédica. Tradução de Luciana Pudenzi. São Paulo: Edições Loyola; 2002.
- 107- Serodio A. *Revista Brasileira de Bioética* 2008; 4(1-2):69-79.
- 108- Have H, Welie JVM. Palliative Sedation Versus Euthanasia: An Ethical Assessment. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2014 Jan;47(1):123-133.
- 109- Añez C. *Kínesis*. Julho 2015; 7(13): 208-227.
- 110- Wood J. Cicely Saunders, 'Total Pain' and emotional evidence at the end of life. *Med Humanit*. 2021 May 12:medhum-2020-012107.
- 111- Richmond C. Dame Cicely Saunders. *BMJ*. 2005 Jul 23;331(7510):238.
- 112- Ong CK, Forbes D. Embracing Cicely Saunders's concept of total pain. *BMJ*. 2005 Sep 10;331(7516):576.
- 113- Soares AMM. Bioética y transcendencia: la perspectiva cristiana en el mundo secular. *Vida y Ética*. 2009 Jun;10(1): 146-163.
- 114- Benthon, J. Uma Introdução aos Princípios da Moral e da Legislação. Tradução de Luiz João Baraúna. 3 Edição. São Paulo: Abril Cultural, 1984.
- 115- Mill S. Utilitarismo. Introdução, tradução e notas de Pedro Galvão. Porto: Porto Editora; 2005.
- 116- Singer P. Ética Prática. Tradução de Jefferson Luiz Camargo. 4. Edição. São Paulo: Martins Fontes; 2018.
- 117- Aristóteles. Ética a Nicômeno. Livro 5. Tradução de Lucas Angioni. *Dissertatio, UFPel* 2011; 34:285 – 300.

- 118- Pellegrino ED, Thomasma DC. The virtues in medical practice. New York: Oxford University Press; 1993. p.169.
- 119- Taboada RP. El principio de proporcionalidad terapéutica en las decisiones de limitar tratamientos / Therapeutic proportionality principle in limiting treatment decisions Bol Esc Med. 1998; 27(1): 17-23.
- 120- Guan X, Qin T, Qi T. Precision Medicine in Lung Cancer Theranostics: Paving the Way from Traditional Technology to Advance Era. Cancer Control. 2022 Feb 20;29:10732748221077351.
- 121- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. J Clin Oncol. 1995 Jan;13(1):8-10.
- 122- Pacifico P, Colciago RR, De Felice F, Boldrini L, Salvestrini V, Nardone V, Desideri I, Greco C, Arcangeli S. A critical review on oligometastatic disease: a radiation oncologist's perspective. Med Oncol. 2022 Sep 7;39(12):181.
- 123- Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. Lancet Oncol. 2020 Jan;21(1):e18-e28.
- 124- Ferini G, Parisi S, Lillo S, Viola A, Minutoli F, Critelli P, et al. Impressive Results after "Metabolism-Guided" Lattice Irradiation in Patients Submitted to Palliative Radiation Therapy: Preliminary Results of LATTICE_01 Multicenter Study. Cancers (Basel). 2022 Aug 12;14(16):3909.
- 125- Santos PMG, Li X, Gomez DR. Local Consolidative Therapy for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Cancers (Basel). 2022 Aug 17;14(16):3977.
- 126- Jiang J, Zhao C, Zhang F, Liu Z, Zhou K, Ren X, Wan Y. ALK inhibitors in ALK-rearranged non-small cell lung cancer with and without brain metastases: systematic review and network meta-analysis. BMJ Open. 2022 Sep 19;12(9):e060782
- 127- Sgreccia E. Manual de Bioética – II Aspectos Médico-Sociais. 2 Edição. São Paulo: Loyola; 2004. 455 p.

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 eletrôni-

co: <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 base-

ada 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/>.

Toda correspondência para a revista deve ser encaminhada para:
Dr. Carlos Henrique R Boasquevisque; cboasquevisque@gmail.com
Endereço da Pulmão RJ: pulmaorj.secretaria@gmail.com

