

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer ao Prof. Dr. Carlos Robalo Cordeiro pela ajuda prestada, não só na escolha do tema, como também por todo o apoio dado e grande disponibilidade para a realização deste trabalho de revisão.

Gostaria também de agradecer à Dra. Alice Pego pelo apoio dado na realização deste trabalho, além do fornecimento dos dados necessários para a elaboração da casuística do serviço.

Por último, uma palavra de apreço a todos os meus amigos e familiares que estiveram sempre do meu lado e que nunca me deixaram de dar apoio e confiança neste longo percurso acadêmico.

INDÍCE

GLOSSÁRIO.....	3
RESUMO.....	4
ABSTRACT.....	5
I. INTRODUÇÃO.....	6
II. OBJECTIVOS.....	7
III. ESTADIAMENTO DO CANCRO DO PULMÃO.....	8
TÉCNICAS NÃO INVASIVAS.....	13
1. RADIOGRAFIA DO TÓRAX.....	13
2. TOMOGRAFIA COMPUTORIZADA.....	13
3. TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE POSITRÕES.....	15
4. PET/TC.....	18
5. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.....	20
6. CINTIGRAFIA ÓSSEA.....	22
TÉCNICAS INVASIVAS.....	23
1. ASPIRAÇÃO COM AGULHA TRANSTORÁCICA.....	23
2. ASPIRAÇÃO COM AGULHA FINA GUIADA POR ECO-ENDOSCOPIA.....	23
3. MEDIASTINOSCOPIA.....	24
4. BRONCOSCOPIA.....	26
5. TORACOSCOPIA.....	28
BIOLOGIA MOLECULAR: O FUTURO?.....	30
IV. CONCLUSÕES.....	33
CASUÍSTICA DO SERVIÇO DE PNEMOLOGIA DOS HUC (2008).....	34
BIBLIOGRAFIA.....	35

GLOSSÁRIO

TC – Tomografia Computorizada

RM – Ressonância Magnética

CPNPC – Cancro do Pulmão de Não Pequenas Células

CPPC – Cancro do Pulmão de Pequenas Células

MS - Mediastinoscopia

PET – Tomografia por Emissão de Positrões

FDG – 18- F-fluoro-deoxi-D-glucose

FLT-PET – PET com 18F-fluoro-3-desoxi-L – timidina

VPP – Valor Preditivo Positivo

VPN – Valor Preditivo Negativo

RT – Radioterapia

QT – Quimioterapia

EUS-FNA - Aspiração com agulha fina guiada por eco-endoscopia

VATS – Video Assisted Thoracoscopic Surgery

PCR – Polimerase Chain Reaction

CK7 – Citoqueratina 7

RESUMO

O correcto estadiamento do cancro do pulmão é importante porque as opções terapêuticas e o prognóstico variam significativamente com o estadio da doença. Este, tal como é feito para outros tumores sólidos, baseia-se no sistema TNM.

A tomografia computadorizada torácica é importante no estudo anatómico do tumor, da sua proximidade com estruturas locais e na invasão dos gânglios linfáticos hilares e mediastínicos. A tomografia por emissão de positrões fornece informação acerca da actividade funcional dos tecidos, tendo maiores sensibilidade e especificidade que a tomografia computadorizada no estadiamento do mediastino. A avaliação clínica, que é composta pela história aprofundada e exame físico, continua a ser o melhor meio de predizer acerca de doença metastática. Se esta for negativa, estudos de imagem posteriores como a tomografia computadorizada cerebral, cintigrama ósseo ou tomografia computadorizada abdominal são desnecessários e a pesquisa de doença metastática está completa. Caso existam sinais ou sintomas de metastização, deverá ser iniciada uma sequência de exames de imagem, de acordo com aos dados obtidos na avaliação clínica.

Uma grande variedade de exames invasivos está disponível para o estadiamento do cancro do pulmão. Cada um deles tem especificidades técnicas e de acuidade diagnóstica que os tornam mais ou menos apropriados consoante a localização da lesão. Assim, a comparação directa entre estes testes invasivos não é possível e o problema é definir qual dos procedimentos é mais útil em cada situação.

O estadiamento molecular pode vir a ser um importante meio no estadiamento e estratificação prognóstica dos doentes com cancro do pulmão. No entanto ainda existem alguns problemas que têm limitado a aplicação deste conceito.

ABSTRACT

The correctly staging of lung cancer is important because the treatment options and prognosis differ significantly with the stage of disease. This, as is done for other solid tumors, based on the TNM system.

Chest TC imaging is important in the study of the anatomy of tumor, its proximity with local structures and the invasion of mediastinal and hilar lymph nodes. Positron emission tomography provides information about the functional activity of tissues with greater sensitivity and specificity than chest CT in the staging of the mediastinum. The clinical evaluation, which is made by thorough history and physical examination, remains the best way to predict about metastatic disease. If this is negative, further imaging studies such as CT scan of the head, bone scan or abdominal CT scan are unnecessary and the search for metastatic disease is complete. If there are signs or symptoms of metastasis, should be initiated a series of imaging tests, according to data obtained in the clinical evaluation.

A variety of invasive tests are available for the staging of lung cancer. Each of them has specific technical and diagnostic accuracy that makes them more or less appropriate depending on the location of the lesion. Thus, direct comparisons between these invasive tests are not possible and the problem is to define which procedures are most useful in each situation.

Molecular staging may prove to be an important tool in the staging and prognostic stratification of patients with lung cancer. However, there are still some problems that have limited the application of the concept.

Palavras-chave: Cancro do pulmão, estadiamento, sistema TNM, metástases, tomografia computadorizada, tomografia por emissão de positrões, broncoscopia, aspiração por agulha fina guiada por eco-endoscopia.

I. INTRODUÇÃO

O cancro do pulmão era uma doença incomum antes do século XX, estando apenas reportados 374 casos em todo o mundo¹. Hoje, o cancro do pulmão é a maior causa de morte por cancro em ambos os sexos nos Estados Unidos². O cancro do pulmão representa actualmente 12,8% de todos os cancros e é responsável por 17,8% das mortes relacionadas com o cancro³. Estima-se que a sua incidência tenha um aumento global de 0,5% por ano em resultado do aumento do consumo de tabaco³.

O estadiamento é um passo crítico no cuidado de qualquer doente com diagnóstico ou suspeita de cancro do pulmão. O estadiamento, que é determinado com base em estudos de imagem e biópsias, tem extrema importância não só para uma predição da sobrevivência como também para definir quais as modalidades terapêuticas mais adequadas. Este facto é muito importante porque, por vezes, não só os doentes mas também as suas famílias, estão ansiosas para perceber qual o prognóstico. O tratamento do cancro do pulmão tem-se tornado progressivamente mais complicado, com as múltiplas modalidades existentes actualmente para doença em estadio precoce. A selecção dos doentes por triagens clínicas envolve necessariamente a identificação de populações homogéneas, em que o estadio é muitas vezes um importante critério. Devido a todas estas decisões inerentes ao estadiamento clínico, é imperativo que o estadiamento seja igualmente compreensivo e preciso.

II. OBJECTIVOS

Com este trabalho pretendo realizar uma revisão, com levantamento de informação acerca das diferentes modalidades existentes no estadiamento do cancro do pulmão.

Além disso, proponho-me recolher a casuística do serviço de Pneumologia dos HUC, de modo a perceber qual o estadiamento dos doentes com cancro do pulmão na altura do diagnóstico no ano de 2008.

III. ESTADIAMENTO DO CANCRO DO PULMÃO

A classificação para o cancro do pulmão segue o paradigma Tumor, Nódulos e Metástases originalmente proposto pelo cirurgião francês Pierre Denoix para mostrar a consistência na descrição dos doentes com cancro⁵. Reconhecendo a necessidade da criação de uma linguagem comum para o estadiamento do cancro do pulmão, a União Internacional Contra o Cancro (UICC) e outros organismos mundiais colaboraram desde os anos 80 para o estabelecimento de um sistema internacional para o estadiamento do cancro do pulmão.

No sistema de estadiamento TNM o T define o tamanho, localização e extensão do tumor primário⁶. Uma determinação precisa deste factor tem elevada importância, porque a extensão do tumor influencia a escolha da terapêutica.

O factor N define a presença e localização de metástases ganglionares. A tomografia computadorizada (TC) é, geralmente, o exame mais utilizado para avaliar a presença de metástases hilares ou mediastínicas. O tamanho é geralmente o único critério usado na definição de malignidade. O menor diâmetro axial dos gânglios de 1 cm é considerado o limite superior da normalidade^{7,8}. Embora a TC e ressonância magnética (RM) sejam muito sensíveis na demonstração de gânglios com dimensões aumentadas, a especificidade é menor porque as metástases podem aparecer em gânglios de dimensões consideradas normais e os gânglios aumentados podem corresponder a fenómenos de hiperplasia.

As metástases distantes (M) ocorrem em 11 a 36% dos doentes com cancro do pulmão⁹. Os locais mais comuns são as glândulas supra-renais, fígado, cérebro, osso e gânglios linfáticos abdominais⁹. Sintomas constitucionais, sobretudo uma perda de peso inexplicada e anorexia, devem levar à suspeita de doença metastática. Sintomas focais (dor óssea, sintomas neurológicos focais, cefaleias), sinais (linfadenopatias, hepatomegalia, sinais neurológicos focais) ou anormalidades laboratoriais (anemia, fosfatase alcalina, disfunção

hepática, hipercalcémia) devem todos eles levar a uma investigação minuciosa na procura de anormalidades específicas. A combinação de exame clínico e achados laboratoriais normais tem um valor preditivo negativo (VPN) superior a 95% no que diz respeito à presença de metastização à distância, o que sugere que a avaliação imagiológica de rotina na pesquisa de metástases ocultas extra-torácicas não deva ser executada¹⁰.

As recomendações da 5ª edição da classificação TNM do cancro do pulmão, publicadas em 1997, permaneceram inalteradas na 6ª edição, a qual foi publicada em 2002 **(Tabela 1 e 2)**^{11,12}.

Tumor Primário (T)

Tx: o tumor primário não pode ser investigado ou o tumor foi encontrado pela presença de células malignas na expectoração ou lavado brônquico mas não é visualizado pela imagem ou broncoscopia

T0: Sem evidência de tumor primário

Tis: Carcinoma in situ

T1: Tumor ≤ 3 cm no seu maior diâmetro; sem invasão da pleura visceral ou evidência broncoscópica de invasão do brônquio lobar.

T2: Tumor com alguma das seguintes características de tamanho ou extensão: > 3 cm no maior diâmetro; envolvimento do brônquio lobar; ≥ 2 cm da carina; envolve a pleura visceral; associado a atelectasias ou pneumonia obstrutiva que se estende à região hilar mas não envolve a totalidade do pulmão.

T3: Tumor de qualquer dimensão que invade directamente alguma das seguintes estruturas: parede torácica, diafragma, pleura mediastínica, pericárdio parietal; ou tumor no brônquio principal a < 2 cm da carina mas sem envolvimento desta; ou associado a atelectasia ou pneumonia obstrutiva de todo o pulmão.

T4: Tumor de qualquer dimensão que invade alguma das seguintes estrutura: mediastino, coração, esófago, corpos vertebrais, traqueia ou carina; ou tumor com derrame maligno pleural ou pericárdico, ou com nódulos tumorais satélites no mesmo lobo pulmonar do tumor primário.

Gânglios linfáticos regionais (N)

NX: Nódulos linfáticos regionais não podem ser investigados

N0: Sem metástases nos gânglios linfáticos regionais

N1: Metástases para gânglios linfáticos peribrônquicos ipsilaterais e/ou hilares ipsilaterais, e nódulos intrapulmonares pela extensão directa do tumor primário

N2: Metástases para gânglios linfáticos mediastínicos ipsilaterais e/ou da região subcarinal

N3: Metástases para os nódulos linfáticos mediastínicos contralaterais, hilares contralaterais, ou nódulos supraclaviculares.

Metástases distantes (M)

MX: a presença de metástases distantes não pode ser investigada

M1: Sem metástases distantes

M1: Presença de metástases distantes

Tabela 1:Estadiamento TNM (6ª Edição-2002). Adaptado de Greene FL et al¹².

Estadio	TNM
0	Carcinoma in situ
IA	T1N0M0
IB	T2N0M0
IIA	T1N1M0
IIB	T2N1M0 T3N0M0
IIIA	T3N1M0 T1N2M0 T2N2M0 T3N2M0
IIIB	T4N0M0 T4N1M0 T4N2M0 T1N3M0 T2N3M0 T3N3M0 T4N3M0
IV	Qualquer T e N. M1

Tabela 2: Grupos de estadiamento. Adaptado de Greene FL et al¹².

A Associação Internacional para o Estudo do Cancro do Pulmão (IASLC) agrupou 68462 doentes com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) e 13032 com cancro do pulmão de pequenas células (CPPC) diagnosticados entre 1990 e 2000, e recolheu informações de modo a analisar a classificação TNM¹³. As recomendações para as alterações da sétima edição da classificação TNM foram propostas tendo em consideração diferenças na sobrevida e foram apoiadas numa avaliação cuidadosa e análise estatística, as quais foram publicadas em 2009¹⁴.

Para o componente T, mostrou-se que o tamanho do tumor tinha grande relevância em termos de prognóstico, o que levou a classificar os tumores T1 em T1a (≤ 2 cm) e T1b ($> 2 - \leq 3$ cm), os tumores T2 em T2a ($> 3 - \leq 5$ cm) e T2b ($> 5 - \leq 7$ cm) e reclassificar os tumores T2 > 7 cm em T3. Além disso, decidiu-se reclassificar os tumores T4, por existência de nódulos adicionais no mesmo lobo do tumor primário, em T3, os tumores M1, por existência de nódulos adicionais noutra lobo ipsilateral como T4 e os tumores T4, por invasão da pleura, como M1a (**Figura 1**).

No componente N não foram executadas quaisquer alterações.

Para o componente M foi decidido dividir os tumores M1 em M1a quando existem nódulos tumorais no pulmão contralateral, nódulos pleurais ou invasão pleural ou pericárdica, e M1b quando há metástases à distância (**Figura 1**).

Em relação às alterações propostas nos grupos de estadiamento, prenderam-se com a passagem dos tumores T2bN0M0 do estágio IB para o IIa e dos tumores T4N0-N1M0 do estadio IIIB para o IIIA (**Figura 1**).

T and M		N0	N1	N2	N3
UICC6 and Descriptor	New T/M	Stg	Stg	Stg	Stg
T1 (<=2cm)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (>2 – 3 cm)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2(<=5cm)	T2a	IB	IIA IIIB	IIIA	IIIB
T2 (>5-7cm)	T2b	IIA IB	IIIB	IIIA	IIIB
T2 (>7cm))	T3	IIIB IB	IIIA IIIB	IIIA	IIIB
T3 invasion		IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (same lobe nodules)		IIIB IIIB	IIIA IIIB	IIIA IIIB	IIIB
T4 (extension)	T4	IIIA IIIB	IIIA IIIB	IIIB	IIIB
M1 (ipsilateral lung)		IIIA IV	IIIA IV	IIIB IV	IIIB IV
T4 (pleural effusion)	M1a	IV IIIB	IV IIIB	IV IIIB	IV IIIB
M1 (contralateral lung)		IV	IV	IV	IV
M1 (distant)	M1b	IV	IV	IV	IV

	Alterações na Classificação
	Higher Stage
	Lower Stage

Fig 1: Estadiamento TNM para o cancro do pulmão: 7ª edição (2009) e respectivas alterações relativamente à 6ª edição.

Adaptado de Detterbeck et al¹⁴.

O estadiamento deve ser iniciado com técnicas não invasivas devendo ser posteriormente confirmado por técnicas mais invasivas.

TÉCNICAS NÃO INVASIVAS

1. RADIOGRAFIA DO TÓRAX

A radiografia do tórax é, em muitos casos, suficiente para detectar inicialmente o cancro do pulmão e a extensão da doença para o mediastino. É, contudo, recomendado que a confirmação tecidual seja obtida por um método invasivo.

2. TOMOGRAFIA COMPUTORIZADA

A tomografia computadorizada (TC) tem um papel importante para o estadiamento T do cancro do pulmão. É importante não só na avaliação do tamanho e localização do tumor, como também na avaliação da invasão da parede torácica. A sensibilidade e especificidade na detecção de invasão da pleura parietal ou parede torácica têm sido descritas na literatura com taxas entre os 38-90% e 40-90%, respectivamente^{15,16}. Os multidetectores modernos da TC vieram trazer uma maior sensibilidade na detecção de pequenos nódulos pulmonares, o que teve implicações no estadiamento do cancro do pulmão.

O critério mais utilizado na definição de malignidade de um gânglio linfático é a presença de um menor diâmetro axial ≥ 1 cm na TC¹⁷. O valor da sensibilidade e especificidade na identificação do envolvimento maligno vai depender dos critérios usados

nesta definição¹⁸. No início dos anos 90 foram numerosos os estudos que comparavam o estadiamento pela TC em comparação com a mediastinoscopia (MS) ou cirurgia, utilizadas nessa altura como *gold-standard*. Esses estudos mostraram que, em casos em que o tamanho dos gânglios se encontrava um pouco acima do normal, os resultados isolados da TC não poderiam levar a conclusões precipitadas e considerar tais gânglios como malignos. Por outras palavras, existe um número significativo de falsos positivos nos achados da TC. Apesar deste facto, a TC é o método não invasivo mais utilizado na avaliação do mediastino em doentes com cancro do pulmão. Para aumentar a eficácia da avaliação do mediastino, recorre-se geralmente à administração de contraste endovenoso, o qual permite uma melhor distinção entre estruturas vasculares e gânglios linfáticos, bem como da delimitação da invasão mediastínica por tumores centrais.

A TC é, portanto, um método imperfeito no estadiamento do mediastino. No entanto, a maioria das *guidelines* preconiza a sua utilização na selecção dos nódulos a biopsar pela mediastinoscopia e aspiração com agulha, o que a torna um importante método no estadiamento.

As metástases cerebrais estão presentes em pelo menos 18% dos doentes na altura do diagnóstico¹⁹. Pelo facto do cérebro ser muitas vezes o único local de doença metastática e aproximadamente 1/3 dos doentes terão doença limitada e potencialmente ressecável, é sugerido que seja feita uma TC cerebral de rotina na avaliação inicial dos doentes com cancro do pulmão^{20,21}. No entanto, em doentes sem anormalidades neurológicas no exame clínico, o rendimento da imagiologia cerebral é de 0 a 10% e uma recente meta-análise calculou o valor preditivo negativo em 95%^{22,23}.

Assim, a mensagem mais importante a reter na avaliação da TC é que aproximadamente 40% de todos os nódulos considerados malignos pelos critérios da TC são depois, com base em métodos mais invasivos, considerados benignos^{24,25}. A especificidade

pode ser afectada por factores clínicos, como por exemplo a presença de pneumonia obstrutiva.

3. TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE POSITRÕES

A tomografia por emissão de positrões (PET) é uma técnica de imagem que se baseia na actividade das células neoplásicas. Nestas, há um aumento da glicose celular e uma taxa aumentada da glicólise em comparação com as células normais²⁶. O análogo da glicose radioactivo, 18-F-fluoro-deoxi-D-glucose (FDG), ao ser utilizado, vai aumentar também no interior das células, mas ao contrário da glicose, não sofre metabolização e permanece inalterado no interior das células. A acumulação deste análogo pode ser identificada usando a PET, dando uma imagem metabólica baseada na função do tecido, ao contrário do que acontece na TC e RM que nos fornece uma imagem anatómica. Assim, é possível na PET identificar doença em grupos ganglionares, mas não em gânglios individuais²⁷. No entanto a PET, quando usada com 18-F-fluoro-3-desoxi-L – timidina (FLT-PET), apesar de produzir imagens facilmente interpretáveis, possui uma baixa sensibilidade em lesões pulmonares e mediastínicas, conduzindo a um estadiamento incorrecto²⁸. Deste modo o estadiamento com FLT-PET não é recomendado.

A PET é uma técnica que complementa os achados da radiografia e TC, o que levou a que, em 2003, a Sociedade Americana de Oncologia Clínica recomendasse a realização da PET quando não existísse evidência de doença metastática na TC²⁹. Em virtude da fraca resolução espacial, a PET isoladamente, comparativamente à TC, oferece muito pouca informação adicional na caracterização T do tumor. Assim a PET é usada actualmente

juntamente com a TC. No entanto a PET tem vantagem na distinção entre tumor e atelectasia pós-obstrutiva³⁰.

A principal vantagem da PET no estadiamento mediastínico do cancro do pulmão é a sua grande sensibilidade e especificidade na detecção de metástases ganglionares, ósseas e nas supra-renais comparativamente à TC. Resultados da *American College of Surgeons Oncology Trial* reportaram uma sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e VPN de 83, 90, 36 e 99%, respectivamente para doença metastática³¹.

De Langen e colegas³² fizeram recomendações baseadas no facto de que a prevalência de doença ganglionar aumenta com o tamanho na TC. Concluíram que os doentes com gânglios com menos de 15 mm de diâmetro na TC e PET negativa não necessitavam de estudo posterior com mediastinoscopia, enquanto aqueles com a PET negativa mas gânglios de dimensões superiores na TC deveriam prosseguir para um estadiamento mais invasivo.

Estudos diversos mostram que a PET é eficaz no estadiamento do cancro do pulmão. Contudo, o re-estadiamento após o tratamento neoadjuvante permanece difícil. Um estudo recente realizado por Ohtsuka e colegas³³ investigou 22 doentes que foram sujeitos a tratamento neoadjuvante (18 com RT (radioterapia) + QT (quimioterapia) e 4 apenas com QT)) seguido de cirurgia. Neste estudo pretendia-se comparar a PET com a TC no re-estadiamento do cancro do pulmão e comparar a eficácia de ambos os métodos na detecção da resposta do tumor primário ao tratamento neoadjuvante. Os resultados revelaram que não existem diferenças significativas na capacidade da TC ou PET na avaliação do tumor residual. Embora o VPP da PET (0,29) fosse mais baixo que os da TC (0,64) na avaliação de gânglios linfáticos mediastínicos, não existem diferenças significativas na avaliação dos outros grupos ganglionares entre a PET e TC.

Um outro estudo realizado por Kamel e colegas³⁴ avaliou o impacto da PET no estadiamento e conduta perante doentes com CPPC. Foram seguidos 42 doentes (27 homens e

15 mulheres) com idade média de 62 anos. A PET foi utilizada como estadiamento inicial em 24 doentes e em 20 para estadiamento após o tratamento. Os resultados da PET foram relacionados com os achados clínicos e radiológicos (TC torácica e do abdómen e RM cerebral). A PET alterou a conduta face ao doente em 12 dos 42 doentes estudados (43%). Em 8 doentes (19%) houve alteração no tratamento devido à detecção de focos tumorais anteriormente desconhecidos. Em 3 doentes a terapêutica radioactiva foi cancelada. Num doente foi possível a ressecção cirúrgica do tumor, visto que foi excluída a presença de doença avançada. Os achados da PET permitiram também descontinuar a QT em 2 doentes e reiniciar num deles. Estes resultados mostram que a PET deve ser, sempre que possível, realizada porque tem um impacto importante na conduta perante doentes com cancro do pulmão.

Duas séries mostraram que a PET tem uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 80-90% na identificação de metástases nas glândulas supra-renais^{35,36}. Assim se a captação de FDG, por uma massa desta glândula, é normal num doente com um cancro do pulmão potencialmente ressecável, uma cirurgia curativa deve ser considerada sem avaliação adicional.

A PET, tem também sido vista como uma potencial substituta da cintigrafia na pesquisa de metástases ósseas, tendo havido uma diminuição do número dos falsos negativos e falsos positivos comparativamente à cintigrafia^{37,38}.

No entanto, existem certos falsos positivos e falsos negativos que se têm de ter em conta. O aumento da captação na PET não é limitado a tecido neoplásico. As causas deste aumento podem ser divididas em psicológicas, inflamatórias ou iatrogénicas. Em primeiro lugar, um largo espectro de doenças pulmonares pode levar a resultados falsos positivos, incluindo tuberculose, pneumonias bacterianas e fúngicas, bem como pneumonias em organização, que não é mais do que um simples foco de consolidação mimetizando o cancro

do pulmão³⁹. Além disso, existem outros processos inflamatórios tais como sarcoidose, granulomatose de Wegener e amiloidose que também podem levar a um aumento de FDG na PET⁴⁰. Outras causas possíveis incluem hamartomas pulmonares, bem como causas iatrogénicas tais como biópsia, mediastinoscopia e pleurodese.

As causas dos falsos negativos da PET podem ser divididas naquelas em que se relacionam com limitações técnicas da PET e naquelas relacionadas com as propriedades inerentes à neoplasia. Embora a sensibilidade da PET dependa sobretudo da concentração do FDG, as estruturas com dimensões inferiores a 2-3 vezes a resolução espacial do scanner (ou seja ~ 2 cm) irão aparecer com uma actividade na PET inferior à real, devido ao efeito do seu volume. Um estudo recente mostrou uma sensibilidade na detecção de metástases pulmonares de 78% em nódulos com diâmetro entre 8-10 mm e apenas de 40% naqueles com diâmetro entre 5-7 mm⁴¹. O carcinoma bronquiolo-alveolar é uma causa bem conhecida de resultados falsos negativos na PET. Kim e colegas⁴² notaram uma redução da actividade em doentes com esta neoplasia comparada com outro tipo de neoplasias do pulmão. Pôs-se a hipótese que a reduzida celularidade e a atípia nuclear deste tipo de tumor resultava numa baixa actividade metabólica e conseqüentemente uma baixa actividade na PET.

4. PET/TC

Embora tenha sido provado que a PET é superior à TC no estadiamento do cancro do pulmão, estes dois métodos têm-se mostrado como métodos complementares no seu estadiamento clínico. Assim, os avanços recentes na PET têm tornado a PET/TC um método *gold-standard* no estadiamento do cancro do pulmão. Na PET/TC procede-se à utilização da fusão de modalidades imagiológicas funcional e anatómica, de modo a facilitar uma melhor

distinção entre captação fisiológica e patológica. Esta fusão permite colmatar a ineficiência da PET no domínio da baixa resolução espacial e da deficiente localização anatómica das lesões. As informações obtidas desempenham um papel fundamental em oncologia, não só no diagnóstico diferencial entre lesões benignas e malignas e no estadiamento como na avaliação de resposta à terapêutica e avaliação de doença recorrente.

Lee e colegas⁴³ realizaram um trabalho para avaliar se os recentes avanços tecnológicos na PET aumentaram a sensibilidade ou especificidade desta técnica na detecção de metástases mediastínicas. Para isso fizeram um estudo retrospectivo, com 336 doentes com CPNPC confirmado por biópsia. Os doentes foram estadiados por PET antes de se retirar uma amostra de gânglios linfáticos por mediastinoscopia. Destes, 210 doentes foram sujeitos a PET de rotina e 126 a PET/TC integrada. Os resultados mostraram que na detecção de metástases mediastínicas, a sensibilidade da PET foi de 61,1% contra os 85,7% da PET/TC. A especificidade foi de 94,3% contra 80,6%, o VPP foi 68,8% contra 55,8 e o VPN de 92,1% contra 95,2%⁴³. Estes resultados vêm mostrar que o desenvolvimento da PET aumentou a sensibilidade da PET/TC, tendo baixado a sua especificidade. O crescente aumento dos falsos positivos reforça a ideia que a PET/TC deve ser utilizada apenas num contexto adjuvante do estadiamento.

O aumento mais significativo nos resultados com a combinação da PET/TC comparativamente com a PET sozinha deu-se no estadiamento T. Halpern e colegas⁴⁴ demonstraram que a sensibilidade da PET/TC era de 97% comparativamente aos 67% quando era utilizada apenas a PET. Esta superioridade foi atribuída inteiramente aos componentes da TC. Assim, a PET/TC, parece oferecer um estadiamento global superior comparado com a TC ou a PET individualmente.

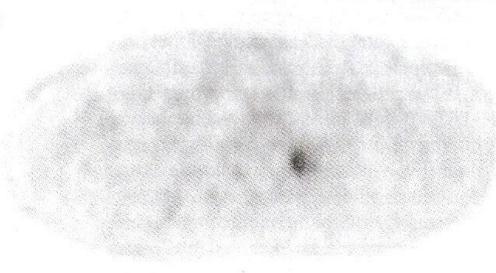
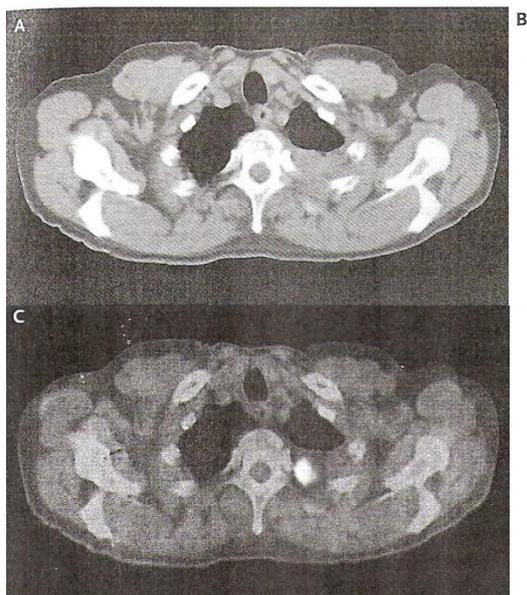


Fig.2: TC, PET e PET/TC de um doente com CPNPC.
 A TC (A) e a PET (B) mostram o tumor primário no lobo superior esquerdo, indicando que a invasão tumoral é possível. A invasão tumoral ficou bem evidente com a PET/TC (C). Adaptado de Lardinois et al⁴⁵.

5. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Tal como a TC, a RM é um estudo anatómico. A experiência na detecção de nódulos linfáticos mediastínicos em doentes com cancro do pulmão é mínima, por isso a comparação entre este método e a TC não pode ser feita. Dois estudos^{46,47} sugeriram que a utilização de contraste aumenta a eficácia da RM na avaliação dos gânglios linfáticos mediastínicos. No entanto, muitos centros continuam a utilizar a TC como estudo anatómico de referência não invasivo na avaliação de possível envolvimento do mediastino pelo cancro do pulmão.

A grande capacidade de resolução nos tecidos moles da RM tornam-a extremamente útil na avaliação de tumores apicais ou do sulco superior, especialmente nos casos em que haja suspeita de invasão do plexo braquial e coluna vertebral⁴⁸.

Segundo alguns estudos, o rendimento da TC/RM cerebral em pacientes com exame clínico negativo é de 0-10%^{46,47}. A RM é mais sensível que a TC no estudo cerebral, detectando mais facilmente lesões, bem como lesões de menores dimensões, embora tal vantagem não se traduza em diferenças significativas em termos de sobrevida. Enquanto

existem estudos que mostram que a RM pode identificar lesões adicionais em doentes com metástases, ainda não existem estudos que comprovem a maior eficácia da RM na detecção de mais doentes com metástases a partir do pulmão, comparativamente à TC. Assim, a TC continua a ser uma técnica aceitável na avaliação de doença metastática cerebral. Se a lesão primária se encontra num estadio superior a T1N0M0, a RM com contraste pode identificar metástases cerebrais, sintomáticas ou assintomáticas em 22% dos doentes com doença torácica ressecável⁴⁷. Consequentemente, embora a *American Thoracic Society* e a *European Respiratory Society* tenham defendido a não realização pré-operatória de estudo cerebral em doentes com cancro do pulmão assintomáticos e que não tenham outras metástases distantes, estes podem ter um papel importante na detecção de metástases ocultas⁴⁹.

Suzuki e colegas⁵⁰ realizaram um estudo de modo a avaliar a utilidade da RM com contraste na detecção de metástases cerebrais em doentes assintomáticos. Para isso foram seleccionados, entre os anos de 1997 e 2000, 134 doentes (105 do sexo masculino e 29 do feminino) sem sintomas neurológicos, com idade média de $64,7 \pm 8,1$, os quais foram sujeitos, durante o estadiamento inicial, a uma RM contrastada e TC contrastada. A RM detectou metástases cerebrais em 19 doentes enquanto a TC detectou metástases em apenas 12 dos 19 doentes. Dos 7 doentes com resultado negativo na TC mas positivo na RM, em três o tipo histológico era adenocarcinoma, carcinoma de células pequenas em dois casos, um caso de carcinoma de células escamosas e outro carcinoma de células gigantes. Em cinco destes sete doentes, o estadiamento clínico inicial foi alterado para o estadio IV, devido aos resultados da RM.

As massas nas glândulas supra-renais são achados frequentes. Numa serie de 739 autópsias, estas foram encontradas em 9% de todos os doentes⁵¹. Nos casos em que os achados da TC apontam para metástases nas supra-renais, a RM pode ser útil na distinção entre adenomas benignos e nódulos malignos. A isointensidade com o fígado em T1 e alta

intensidade em T2 deverá fazer pensar em malignidade, ao contrário das imagens isointensas com o fígado em T1 e T2 típicas dos adenomas⁵². Outros achados sugestivos de malignidade são tamanho superior a 3 cm e limites indefinidos na RM ou TC⁵³.

6. CINTIGRAFIA ÓSSEA

A avaliação de metastização óssea pode ser feita através da cintigrafia, RM ou PET.

Os doentes com metástases ósseas são geralmente sintomáticos ou têm anormalidades laboratoriais sugestivas¹⁹. A relativa alta frequência de resultados positivos em doentes com poucas suspeitas levou alguns autores a recomendarem a realização de exames ósseos em todos os doentes pré-operatórios⁵⁴. O grande problema da cintigrafia óssea na detecção de metástases são os falsos positivos, devido à elevada frequência de doença degenerativa e traumática do esqueleto e dificuldade de obter um diagnóstico definitivo por imagiologia ou biópsia. Estes falsos positivos também aparecem na RM, que pode não ser mais sensível do que a medicina nuclear⁵⁵. Felizmente, nem todos estes doentes têm biópsias comprovando a existência de doença metastática óssea. Os falsos negativos também se podem tornar um problema, existindo uma série em que 6% dos doentes sem doença óssea, se encontram metástases ósseas em menos de um ano depois⁵⁶.

Contudo, o facto da detecção de metástases esqueléticas ocultas pela cintigrafia óssea ser baixa e com muitos falsos positivos, é geralmente recomendado que este exame não seja usado por rotina em doentes assintomáticos^{10,19}.

TÉCNICAS INVASIVAS

O acesso cirúrgico ao mediastino para o diagnóstico e estadiamento tem sido mostrado como sendo o *gold-standard* quando comparado com técnicas menos invasivas.

Recentemente, com os avanços significativos nas técnicas minimamente invasivas de exploração do mediastino, tem vindo a diminuir a necessidade de recorrer a estas modalidades mais invasivas. Existem duas modalidades principais para exploração do mediastino de uma forma menos invasiva: aspiração com agulha transtorácica e aspiração com agulha fina guiada por eco-endoscopia.

1. ASPIRAÇÃO COM AGULHA TRANSTORÁCICA

A aspiração com agulha transtorácica tem sido a técnica mais frequentemente utilizada. Através de TC ou ecografia, amostras dos nódulos anormais podem ser retiradas por aspiração ou biópsia. O poder diagnóstico desta técnica é alto, com sensibilidade entre 72 e 100% e, virtualmente, oferece acesso a todos os gânglios mediastínicos. Requer apenas anestesia local e tem como principal complicação o pneumotórax^{57,58}.

2. ASPIRAÇÃO COM AGULHA FINA GUIADA POR ECO-ENDOSCOPIA

A aspiração com agulha guiada por eco-endoscopia (EUS-FNA) dos gânglios mediastínicos é uma técnica com risco de infecção e hemorragia. Uma única complicação foi reportada de entre 4 estudos: a febre transitória⁵⁹⁻⁶². Esta técnica é particularmente útil para os

gânglios do ligamento pulmonar inferior, gânglios subcarínicos, paratraqueais inferiores, e gânglios da janela aorto-pulmonar. A sensibilidade é de aproximadamente 90% e a taxa de falsos positivos de 23%. A EUS-FNA tem a grande vantagem no acesso a estruturas subdiafragmáticas tais como o gânglio celíaco e, em alguns casos, às glândulas supra-renais.

Yasufuku e colegas⁶³ realizaram um estudo prospectivo, de modo a comparar a eficácia de detecção de metástases em gânglios linfáticos hilares e mediastínicos da PET, EUS-FNA e TC. Para isso, de um total de 280 pacientes com suspeita de cancro do pulmão ou já com doença confirmada patologicamente, foram seleccionados 102 pacientes, sendo destes 96 confirmados e 6 com suspeita radiológica. A histologia foi usada como *gold-standard* para confirmar a existência de metástases ganglionares. A sensibilidade da TC, aspiração com agulha fina guiada por eco-endoscopia e PET no diagnóstico de metástases ganglionares mediastínicas e hilares foi de 76,9%, 80,0% e 92,3%, respectivamente. A especificidade foi de 55,3%, 100% e 70,1%, respectivamente. A aspiração por agulha fina guiada por eco-endoscopia foi bem aceite pelos doentes e sem complicações, apresentando uma especificidade e sensibilidade superior à da TC e PET. Um outro trabalho realizado por Sawhney e colegas⁶⁴ mostrou que a EUS-FNA era mais eficaz que a PET no estadiamento ganglionar mediastínico nos doentes com cancro do pulmão, com sensibilidade, especificidade e precisão de 87%, 100% e 94%, respectivamente, comparados com os 61%, 91% e 77% da PET.

3. MEDIASTINOSCOPIA

A mediastinoscopia (MS) foi durante muito tempo o *gold-standard* de entre os testes para o estadiamento de gânglios linfáticos mediastínicos. É o procedimento de escolha nos

doentes sem evidência de anormalidades nos gânglios mediastínicos por métodos de imagem não invasivos. É realizada geralmente na sala de operações, com anestesia geral, tendo os doentes geralmente alta no próprio dia⁶⁵. As taxas de morbidade e mortalidade deste procedimento são baixas (2% e 0,08%, respectivamente)⁶⁶. Esta técnica permite um fácil acesso aos gânglios mediastínicos superiores e um pouco de limitação nos gânglios subcarínicos. Tem, no entanto, limitações anatómicas na janela aorto-pulmonar, no espaço subcarínico posterior e no mediastino inferior. A sensibilidade da mediastinoscopia na detecção de envolvimento metastático ganglionar é de cerca de 80-85% e os falsos negativos de cerca de 10%, sendo estes devidos à inacessibilidade da mediastinoscopia⁶⁷. A especificidade e a taxa de falsos positivos são de 100% e 0%, respectivamente.

A mediastinoscopia e a aspiração por agulha fina guiada por eco-endoscopia são consideradas duas técnicas complementares, em que a primeira cobre o mediastino anterior e a segunda, o posterior. Larsen e colegas⁶⁸ realizaram um estudo que pretendia comparar o poder diagnóstico da mediastinoscopia e aspiração por agulha fina guiada por eco-endoscopia na detecção de metástases nas regiões paratraqueal e subcarinial. Foram investigados 60 doentes, considerados como potenciais candidatos para a ressecção do tumor, que foram submetidos a mediastinoscopia e aspiração por agulha fina guiada por eco-endoscopia. Os resultados obtidos na EUS-FNA foram depois confirmados por toracotomia ou MS. Os resultados mostraram que a MS e EUS-FNA foram conclusivos para doença mediastínica em 6 e 24 doentes, respectivamente. Dois doentes com doença N2 diagnosticada por EUS-FNA foram re-estadiados como N3 pela MS. A sensibilidade para a detecção de metástases ganglionares na região paratraqueal direita foi de 67% para a EUS-FNA contra 33% da MS. Na região esquerda a sensibilidade foi de 80% para a EUS-FNA contra 33% da MS. Na região subcarinial a sensibilidade da EUS-FNA foi de 100% contra 7% da MS. Este estudo mostra que a EUS-FNA é superior à MS na avaliação das regiões paratraqueal e subcarinial.

4. BRONCOSCOPIA

A broncoscopia é um método de diagnóstico inestimável para muitas patologias pulmonares. É, sobretudo útil, no diagnóstico e estadiamento do cancro do pulmão.

As primeiras descrições da broncoscopia surgiram em 1897, quando Gustav Killian usou um laringoscópio e um tubo esofágico rígido para remover um corpo estranho da traqueia. Mais tarde foi desenvolvido um broncoscópio rígido por Chevalier Jackson e o acesso e exame da traqueia e brônquio principal só se deu por volta dos anos 60/70, quando Shigeto Ikeda desenvolveu o primeiro broncoscópio flexível, que ainda hoje é usado apesar de algumas alterações.

Para analisar a utilidade das diferentes técnicas de broncoscopia no diagnóstico de patologia maligna do pulmão e vias aéreas, o rendimento de cada uma depende da localização, tamanho e se há invasão da submucosa ou erosão directa para dentro da via aérea pelo tumor⁶⁹. Os tumores com distribuição central e com dimensões superiores a 3 cm, são geralmente visíveis, e as técnicas mais utilizadas nestes casos são a broncoscopia com biópsia, escovado e lavagem bronco-alveolar.

Broncoscopia com biópsia

Na broncoscopia com biópsia, utiliza-se um pequeno fórceps que é introduzido no broncoscópio e é feita uma biópsia da lesão através de visão directa. Nas lesões centrais a capacidade de detecção desta técnica ronda os 74% (varia entre os 50 e os 92% em 20 estudos), sendo inferior em lesões periféricas⁶⁹.

Broncoscopia com escovado

A broncoscopia com escovado utiliza um cateter que é introduzido no broncoscópico. Se a lesão é visível, a escova é desdobrada a partir do cateter e a lesão é escovada repetidamente, obtendo-se uma espécie de exame citológico. Esta técnica tem bons resultados em lesões visíveis e centrais, ao contrário do que acontece nas lesões periféricas⁶⁹.

Broncoscopia com lavagem bronco-alveolar

A broncoscopia com lavagem bronco-alveolar é uma técnica em que uma determinada quantidade de solução salina é instilada nas vias aéreas distais depois de uma adequada colocação do broncoscópico nos brônquios de menores dimensões possíveis. O lavado é depois removido e enviado para análise, que inclui contagem celular, cultura e citologia⁶⁹.

Aspiração com agulha transbrônquica

A aspiração com agulha transbrônquica foi introduzida por Wang e Terry em 1983⁷⁰. É segura e relativamente eficaz no diagnóstico de lesões endobronquiais ou submucosas bem como para recolha de amostras do hilo e mediastino.

Bayram e colegas⁷¹ determinaram os efeitos da aspiração com agulha transbrônquica no diagnóstico e estadiamento do cancro do pulmão. Foram avaliados retrospectivamente 55 doentes entre os anos 2002 e 2004, dos quais 41 mulheres (75%), com média de idade de 54±12. A todos os doentes foram feitas radiografia e TC torácica inicialmente sendo incluídos no estudo doentes com massas na TC e/ou adenopatias mediastínicas. Dos doentes que foram sujeitos à aspiração transbrônquica com agulha, 30 foram diagnosticados como tendo cancro do pulmão. Este exame foi também positivo para células malignas em 12 dos 20 doentes com cancro do pulmão com linfadenopatia mediastínica na TC. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo foram de 58%, 100%, 100% e 37%,

respectivamente. Apesar de ter uma sensibilidade apreciável em lesões endobronquicas, esta técnica é raramente utilizada, porque as técnicas anteriores possuem uma acuidade superior⁶⁶.

Com o aumento da tecnologia informática e avanços na tecnologia da tomografia computadorizada começou a ser possível a utilização da TC em tempo real de modo a guiar a broncoscopia com muita mais precisão do que seria de esperar apenas com a utilização da fluoroscopia. Esta técnica tem a vantagem de permitir a visualização da anatomia com grande resolução e a visão de vários planos. Tushima e colegas⁷² compararam o poder diagnóstico da TC fluoroscópica com a fluoroscopia tradicional no decorrer da broncoscopia. O poder diagnóstico da fluoroscopia no cancro do pulmão foi de 52,6% (41 em 78 doentes) em oposição aos 62,2% da TC. Foi também mostrado que o poder diagnóstico dependia do tamanho da lesão e localização. O maior inconveniente desta modalidade é que a dose de radiação utilizada é o dobro da utilizada na fluoroscopia tradicional, aumentando o risco para o broncoscopista e auxiliares.

5. TORACOSCOPIA

A toracoscopia ou VATS (Video Assisted Thoracoscopic Surgery) foi descrita inicialmente por Christian Jacobaeus em 1910. Durante o início do século XX a toracoscopia foi usada exclusivamente no derrame pleural e tuberculose pulmonar. Com o posterior desenvolvimento da qualidade de imagem e das ópticas dos toracoscópios nos anos 70 e 80, a utilidade da toracoscopia subiu drasticamente⁷³. Actualmente o seu uso estendeu-se também ao diagnóstico e estadiamento de pacientes com diagnóstico ou suspeita de cancro do pulmão.

A VATS permite o acesso ao mediastino, avaliar a extensão do tumor à parede torácica, fazer biópsia de nódulos pulmonares satélites e proceder à pleurodese no caso de

derrame pleural neoplásico. Um estudo realizado por Gallardo-Valera⁷⁴ com 1277 doentes, entre Março de 1993 e Dezembro de 2007, dos quais 150 foram classificados como T3 devido à invasão da parede torácica com base em estudos de imagem. Destes 150 doentes classificados como T3 (139 por TC e 11 por RM), em apenas 36 (24%) houve a confirmação posterior de invasão da parede torácica na VATS. Além disso, a toracotomia, realizada posteriormente em 42 doentes para ressecção do tumor e parede, comprovou que em 100% dos casos existia, de facto, invasão da parede, resultado depois confirmado pela anatomia patológica. Há que acrescentar que a TC/RM classificou seis doentes como T2 e dois como T4 mas a observação posterior com VATS reclassificou-os como T3 por invasão da parede. Este estudo mostra que a VATS é claramente superior à TC/RM na detecção de invasão da parede torácica.

Cerfolia e colegas⁷⁵ realizaram um estudo prospectivo com 383 doentes com CPNPC. Todos os pacientes foram estadiados clinicamente com TC torácica e PET. Os pacientes com gânglios linfáticos suspeitos N2 ou N3 foram sujeitos a estadiamento invasivo do mediastino com VATS e/ou EUS-FNA antes da ressecção cirúrgica. A PET/TC sugeriu doença em estadio clínico N2 em 184 dos 383 doentes (48%). O estadiamento invasivo posterior com toracoscopia mostrou que noventa e sete destes pacientes (53%) eram falsos positivos. Este estudo, tal como outros mostra que a confirmação de qualquer gânglio suspeito é essencial, e as decisões terapêuticas não podem ser alicerçadas apenas em achados da PET ou TC. De notar este estudo mostrou também uma taxa de falsos negativos na PET/TC de cerca de 14%, com localização mais comum nos gânglios subcarínicos e aorto-pulmonares.

BIOLOGIA MOLECULAR: O FUTURO?

O estadiamento biológico molecular refere-se ao tributo de marcadores tumorais associado a vários mecanismos oncogénicos de modo a melhorar a estratificação do risco ditada pelo estadiamento convencional. Pode incluir oncogenes, produtos proteicos resultantes de oncogenes, factores de crescimento ou receptores. Este tipo de estadiamento pode ser aplicado ao tumor primário, gânglios linfáticos, medula óssea, ou soro, para estabelecer o diagnóstico de malignidade num estadio inicial, estabelecer um prognóstico, detectar metástases ocultas, seleccionar a terapêutica mais adequada ou predizer acerca da resistência ou sensibilidade à terapêutica adjuvante. No caso do tumor primário, o estadiamento molecular pode permitir uma melhor selecção da terapêutica adjuvante, enquanto no caso dos gânglios linfáticos pode permitir a identificação de micrometástases, que não são identificadas nos exames imagiológicos de rotina. Na medula óssea e soro, o estadiamento molecular pode identificar a presença de doença metastática à distância e assim prevenir casos de cirurgia de ressecção desnecessária⁷⁶.

Os marcadores oncogénicos simples não podem ser usados para predizer o prognóstico dos doentes porque a frequência de expressões aberrantes de cada um dos marcadores pode não estar presente em muitos tumores. Por exemplo, a sobreexpressão da proteína p53 e do receptor do factor de crescimento epidérmico (EGFR) são observados em aproximadamente 43 e 52% dos doentes com CPNPC, respectivamente⁷⁷. Cada um dos marcadores moleculares permite uma estratificação independente, ou seja, a taxa de sobrevivência aos 5 anos pode passar de 37% (no caso de 5 marcadores de prognóstico negativos) para 80% (no caso de apenas um marcador de prognóstico negativo).

O envolvimento dos gânglios linfáticos permite predizer acerca da recorrência em doentes que foram sujeitos à ressecção cirúrgica de um CPNPC aparentemente localizado.

Mesmo em doentes com estadio IA, as taxas de recorrência após a completa ressecção são de 30-40% e bem acima dos 50% quando é detectado envolvimento dos gânglios linfáticos^{78,79}. As técnicas standard de detecção de doença ganglionar têm baixa sensibilidade, por isso, não são raros os casos, em que doentes com aparente doença N0 desenvolvam doença recorrente. As técnicas de biologia molecular podem melhorar a detecção de micrometástases, enquanto o mapeamento do gânglio sentinela pode indicar quais os gânglios que poderão conter essas micrometástases. Pulte e colegas⁸⁰ realizaram um estudo usando o mapeamento do gânglio sentinela e o estadiamento molecular para aumentar a detecção de micrometástases em doentes com CPNPC. A PCR (Polimerase Chain Reaction) foi usada para analisar a citoqueratina 7 (CK7) que é expressa tanto no pulmão normal como no tecido pulmonar maligno, sendo assim importante na identificação material pulmonar nos gânglios linfáticos. O mapeamento do gânglio sentinela foi realizado em 13 doentes, com identificação de 1-3 gânglios sentinela em cada doente. Foi obtido material suficiente para a realização da PCR em doze destes doentes. Em 11 destes 12 doentes havia a expressão da CK7, e em termos globais 32 gânglios linfáticos eram positivos para o CK7. Dos 9 doentes com doença N0 na imagiologia de rotina, 8 foram estadiados para um estadio superior quando avaliados pela PCR. Todos os doentes com estadiamento positivo dos gânglios confirmado em estudo anatomico-patológico, e que foram avaliados pela PCR, tiveram resultados positivos nesta técnica.

Embora pequenos estudos tenham demonstrado vantagens potenciais do estadiamento molecular, nomeadamente na estratificação prognóstica, a aplicação deste conceito ainda espera pela resolução de alguns problemas. O uso do estadiamento molecular na decisão clínica deve ser primeiro avaliado em prospectiva, com base em ensaios clínicos. Um desses ensaios, recentemente proposto, sugere o uso da análise genética para analisar o risco dos doentes com CPNPC em estadio I, completamente ressecado⁸¹. Os doentes com baixo risco de

recorrência baseados na análise genética deveriam ficar em observação enquanto os doentes com alto risco de recorrência deveriam ser divididos aleatoriamente em dois grupos. Um dos grupos era sujeito a terapêutica adjuvante com QT e o outro apenas a observação (**Figura 3**). Esta divisão permite testar dois aspectos: em primeiro lugar confirmar a eficácia do teste na predição do prognóstico com sucesso, pela comparação dos doentes que não receberam terapêutica adjuvante no grupo de baixo risco e o grupo de alto risco; em segundo lugar avaliar a eficácia da terapêutica adjuvante pela comparação dos grupos de doentes em alto risco, consoante a tenham ou não recebido.

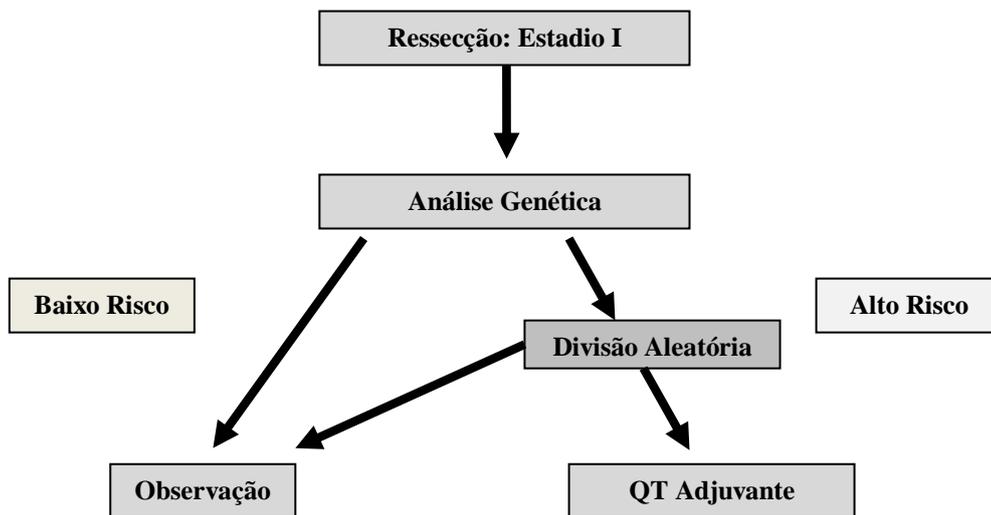


Fig 3: Proposta para o uso do estadiamento molecular de modo a avaliar a eficácia na predição do prognóstico e eficácia da terapêutica adjuvante em doentes com CPNPC no estadio I. Adaptado de Potti et al⁸¹.

Adicionalmente, existem outras barreiras para validar o conceito do estadiamento molecular. Obstáculos para a utilização clínica diária incluem a dificuldade de obter, preservar e manusear tecidos frescos.

IV. CONCLUSÕES

O estadiamento é um procedimento importante na escolha da atitude terapêutica e definição do prognóstico. Os métodos de imagem radiológicos são um componente integral desta avaliação. No entanto, existe grande variabilidade entre os vários exames de imagem realizados na avaliação de doença ganglionar e extra-torácica. A TC torácica é uma técnica universalmente usada no estadiamento do cancro do pulmão, sendo usada para caracterizar o tumor primário e detectar metástases intra ou extra-torácicas. A RM é particularmente útil na avaliação de tumores do sulco superior, podendo também ser útil como adjuvante da TC nos casos em que os achados desta são equívocos. A PET é um método complementar da radiologia convencional e é usada rotineiramente para melhorar a detecção de metástases ganglionares e extra-torácicas.

Quando estes exames imagiológicos não invasivos não forem conclusivos para o correcto estadiamento existem outras técnicas invasivas que permitem uma melhor avaliação da disseminação tumoral. A selecção destas técnicas mais invasivas deve ter em conta não só a sensibilidade e especificidade inerentes a cada técnica bem como a localização das lesões a estudar.

CASUÍSTICA DO SERVIÇO DE PNEMOLOGIA DOS HUC (2008)

O objectivo da casuística foi de fazer um levantamento de todos os doentes com cancro do pulmão diagnosticados no ano de 2008 e perceber qual o estadio em que estes se encontravam no momento do diagnóstico.

Número de doentes	118	
Média de Idade	68,9	
Sexo Masculino	82	69,5%
Sexo Feminino	36	30,5%

Estadio	Número	Percentagem
IA	7	5,93%
IB	2	1,69%
IIA	2	1,69%
IIB	5	4,24%
IIIA	8	6,78%
IIIB	24	20,34%
IV	70	59,32%
Total	118	100%

BIBLIOGRAFIA

- 1: Rubin SA: Lung cancer: past, present and future. J Thorac Imaging 1991;7:1-8
- 2: Jemal A; Siegel R; Ward E; Murray T; Xu J; Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 2006; 56:106-30
- 3: Parkin DM; Pisani P; Ferlay J. Global cancer statistics. CA cancer J Clin 1999; 49:33-64
- 4: Spiro SG, Porter JC. Lung Cancer – Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. Am J Respir Crit care Med 2002; 166:1166-1196
- 5: Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. 1997; 111:1710-1717
- 6: Silvestri GA; Gould MK, Margolis ML, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer. ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132: 178S-201S
- 7: Glazer GM; Gross BH; Quint LE, et al. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society Mapping. Am J Roentgenol 1985; 144:261-265
- 8: Glaser GM; Orringer MB; Chenevert TL, et al. Mediastinal lymph nodes: relaxation time/pathologic correlation and implications in staging of lung cancer with MR imaging. Radiology 1988; 168: 429-431
- 9: Quint LE; Tummala S; Brisson LJ, et al. distributions of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 1996; 62:246-250

- 10: Silvestri GA; Littenberg B; Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*; 1995; 152:225-30
- 11: Sobin LH; Wittekind C. International Union Against Cancer, TNM Classification of Malignant Tumours. 5ed. New York: Wiley-Liss, 1997; pp 93-7
- 12: Greene FL; Page DL; Fleming ID; Fritz AG; Balch CM, et al. American Joint Committee on Cancer, Cancer Staging Handbook. 6th ed. New York: Springer 2002. 191-203
- 13: Goldstraw P, Crowley JJ. The International Staging for the Study of Lung Cancer International Staging Project on Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2006; 1:281-6
- 14: Detterbeck FC; Boffa DJ; Tanoue LT. The New Lung Cancer Staging System. *Chest* 2009; 136:260-271
- 15: Quint LE; Francis IR. Radiologic staging of lung cancer. *J Thoracic Imaging* 1999; 14:235-246
- 16: Mori K; Takashi T; Machida S, et al. Helical computed tomography diagnosis of pleural dissemination in lung cancer: comparison of thick-section and thin-section helical computed tomography. *J Thoracic Imaging* 1998; 13: 211-8
- 17: Armstrong P; Vincent JM. Staging non-small cell lung cancer. *Clin Radiol* 1993; 48: 1-10
- 18: Bollen ECM; Goei R; Hof-Grootenboer BE, et al. Interobserver variability and accuracy of computed tomographic assessment of nodal status in lung cancer. 1994
- 19: Salvatierra A; Baamonde C; Llamas JM, et al. Extrathoracic staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1990; 97:1052-1058

- 20: Ferrigno D; Buccheri G. Cranial computed tomography as a part of the initial staging procedures for patients with non-small-cell lung cancer. *Chest* 1994; 106:1025-1029
- 21: Yokoy K; Kamiya N; Matsuguna H, et al. Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer. A comparison of CT and MRI. *Chest* 1999; 115:714-719
- 22: Toloza EM; Harpole L; McCory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of current evidence. *Chest* 2003; 123:137-146
- 23: Silvestri GA; Tanoue LT; Margolis ML, et al. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. *Chest* 2003; 123:147-156
- 24: Gould MK; Kuschner WG; Rydzak CE, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Intern Med* 2003; 139:899-885
- 25: Dwamena BA; Sonnad SS; Angoabaldo JO; Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s-meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999; 213:230-236
- 26: Nolop KB; Rhodes CG; Brudin LII; et al. Glucose utilization in vivo by human pulmonary neoplasms. *Cancer* 1987; 60:2682-9
- 27: Wahl RI, Ilitchins GD, Buchsbaum DJ, et al. ¹⁸F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose uptake into human tumor xenografts: feasibility studies for cancer imaging with positron-emission tomography. *Cancer* 199; 1544-50

- 28: Cobben DCP; Elsinga PH; Hoekstra HJ; Suurmeije AJH; Vaalburg W; Maas B; Jager PL and Groen HMJ. Is F-3-Fluoro-3'-Deoxy-L-Thymidine Useful for the Staging and Restaging of Non-Small Cell Lung Cancer? J Nucl Med 2004; 45: 1677-1682
- 29: Pfister DG; Johnson DH; Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guide-line: update 2003. J Clin Oncol 2004; 22:330-353
- 30: Lavrenov K; Partridge M; Cook G, et al. Positron Emission tomography for target volume definition in the treatment of non-small cell lung cancer. Radiother Oncol 2005; 77:1-4
- 31: Reed CE; Harpole DH; Posther KE, et al. Results of the American College of Surgeons Oncology Group trial: the utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126:1943-1951
- 32: De Langen AJ; Raijmakers P; Riphagen I, et al. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. Eur J Cardiothorac Surg 2006; 29:26-9
- 33: Ohtsuka T; Nomori H; Ebihara A; Watanabe K; Kaji M; Naruke T; Suemasu K; Uno K. FDG-PET for Lymph Node Staging and Pathologic Tumor Response after Neoadjuvant Treatment of Non-small Cell Lung Cancer. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2005; 12:89-94
- 34: Kamel E M; Zwahlen D; Wyss M; Stump KD; Schulthess GK; Steinert HC. Whole body F-FDG PET improves Management of Patients with Small Cell Lung Cancer. J Nucl Med 2003; 44:1991-1917
- 35: Yun M; Kim W; Alnafisi N, et al. 18 F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. J Nucl Med 2001; 42: 1795-1799

- 36: Erasmus JJ; Patz EF; McAdams HP, et al. Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma by using 18F-fluorodeoxy-glucose positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168:1357-1360
- 37: Bury T; Barreto A; Daenen F, et al. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1244-1247
- 38: Hsia TC; Shen YY; Yen RF, et al. Comparing Whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diophosphate bone scan to detect bone metastases in patients with non-small-cell lung cancer. *Neoplasma* 2000; 49:1247-1255
- 39: Bakheet SM; Saleem M; PoweJ, et al. F-18 fluorodeoxy-glucose chest uptake in lung inflammation and infection. *Clin Nucl Med* 2000; 25: 273-8
- 40: Asad S; Aquino SL; Piyavisetpat N, et al. False positive FDG positron emission tomography uptake in non-malignant chest abnormalities. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182:983-9
- 41: Reinhardt MJ; Wiethoelter N; Matthies A, et al. PET recognition of pulmonary metastases on PET/CT imaging: impact of attenuation-corrected and non-attenuation-corrected PET images. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33:235-42
- 42: Kim BT; Kim Y; Lee KS, et al. Localised form of bronchioalveolar cell carcinoma: FDG PET findings. *Am J Roentgenol* 1998; 170:935-9
- 43: Lee BE; Haag D; Lown T; Lau D; Calhoun R; Follette D. Advances in positron emission tomography technology have increased the need for surgical staging in non-small cell lung cancer. *J thorac cardiovas Surg* 2007; 133:746-752

- 44: Halpern BS; Schiepers C; Weber WA, et al. Presurgical staging of non-small cell lung cancer: positron emission tomography, integrated positron emission tomography/CT, and software image fusion. *Chest* 2005; 128:2289-97
- 45: Lardinois D; Weder W; Hany T F; Kamel E M; Korom S; Seifert B; Von Schulthess G K; and Steinert HC. Staging of Non-Small-Cell Lung Cancer with Integrated Positron-Emission Tomography and Computed Tomography. *The New Engl J Med* 2003; 348:2500-7
- 46: Ferrigno D; Buccheri G. Cranial computed tomography as a part of the initial staging procedures for patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 1994; 106: 1025-29
- 47: Jacobs L; Kinkel WR; Vincent RG. Silent Brain metastasis from lung carcinoma determined by CT. *Arch Neurol* 1997; 77: 690-93
- 48: Webb WR; Sostman HD. MR imaging of thoracic disease: clinical uses. *Radiology* 1991; 178:705-713.
- 49: The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:320-322
- 50: Suzuki K; Yamamoto M; Hasegawa Y; Ando M; Shima K; Sako C; Ito G; Shimokata K. Magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnoses of brain metastases of lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 46: 357-360
- 51: Hedeland H, Ostberg G; Hokfelt B. On the prevalence of adrenocortical adenomas in na autopsy material in relation to hypertension and diabetes. *Acta Med Scand* 1968; 184: 211-214
- 52: Dunnick N R; Korobkin M; Francis I. Adrenal radiology: distinguishing benign from malignant adrenal masses. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167:861-866

- 53: Mayo-Smith WW; Boland GW; Noto RB, et al. State-of-the-art adrenal imaging. Radiographics 2001; 21: 995-1012
- 54: Tornyo K; Garcia O; Karr B, et al. A correlation study of bone scanning with clinical and laboratory findings in the staging of non-small cell lung cancer. Clin Nucl Med 1991; 16:107-109
- 55: Earnest I; Ryu JI; Miller GM, et al. Suspected non-small cell lung cancer: Incidence of occult brain and skeletal metastases and effectiveness of imaging for detection-pilot study. Radiology 1999; 211: 137-45
- 56: Michel F; Soler M; Imhof E, et al. Initial staging of non-small cell lung cancer: value of routine radioisotope bone scanning. Thorax 1991; 46:469-73
- 57: Toloza EM; Harpole L; Detterbeck F; McCcory DC. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. Chest 2003; 123: 157S-166S
- 58: Zwischenberger JB; Savage C; Alpart SK; Anderson CM, et al. Mediastinal transthoracic needle and core lymph node biopsy: should it replace mediastinoscopy? Chest 2002; 121:1165-1170
- 59: Gress FG; Savides TJ; Sandler A, et al. Endoscopic ultra-sonography, fine-needle aspiration biopsy guided by endoscopic ultrasonography, and computed tomography in the preoperative staging of non-small cell lung cancer: a comparison study. Ann Intern Med 1997; 127:604-612

- 60: Fritcher-Ravens A; Soehendra N; Schirrow L, et al. Role of transesophageal endosonography-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of lung cancer. *Chest* 2000; 117:339-345
- 61: Silvestri GA; Hoffman BJ; Bhutani MS, et al. Endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:1441-46
- 62: Wiersema MJ; Vasquez-Sequeiros E; Wiersema LM. Evaluation of mediastinal lymphadenopathy with endoscopic US-guided fine-needle aspiration biopsy. *Radiology* 2001; 219:252-57
- 63: Yasufuku K; Nakajima T; Motoori K; Sekine Y; Shibuya K; Hiroshima K. Comparison of Endobronchial Ultrasound, Positron Emission Tomography, and CT for Lymph Node Staging of Lung Cancer. *Chest* 2006; 130:710-718
- 64: Sawhney MS; Kratzke RA; Lederle FA; Holmstrom AM; Nelson DB; Kelly RF. Endoscopic Ultrasound and Positron Emission Tomography for Lung Cancer Staging. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006; 4:846-851
- 65: Cybulsky IJ; Bennett WF. Mediastinoscopy as a routine outpatient procedure. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 176-178
- 66: Kiser AC; Detterbeck FC; Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, et al, eds. Diagnosis and treatment of lung cancer: a evidence-based guide for the practicing clinician. Philadelphia, PA: W.B. Saunders 2001; 133-147
- 67: Coughlin M; Deslauriers J; Beaulieu M, et al. Role of mediastinoscopy in the pretreatment staging of patients with primary lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1985; 40:556-560

68: Larsen SS; Vilmann P; Krasnik M; Dirksen Asger; Clementsen P; Skov, B G, Jacobsen G K. Endoscopic ultrasound guided biopsy versus mediastinoscopy for analysis of paratracheal and subcarinal lymph nodes in lung cancer staging. *Lung Cancer* 2005; 48:85-92

69: Schreiber G, McCrory D C. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest* 2003;123:115S-128S

70: Wang K P; Terry P B. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of bronchogenic carcinoma. *Am J Respir Dis* 1983; 127:344-347

71: Bayram N, Borekci S, Uyar M, Bakir K, Elbek O. Transbronchial Needle Aspiration in the Diagnosis and Staging of Lung Cancer. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2008; 50:273-276

72: Tsushima K; Sone S; Hanaoka T, et al. Comparison of bronchoscopic diagnosis for peripheral pulmonary nodule under fluoroscopic guidance with CT guidance. *Respir Med* 2006; 100: 737-745

73: Jacobaeus HC; Uber die Moglichkeit, die Zystoskopie bei Untersuchung seroser Hohlungen anzuwenden. *Munch Med Wochenschr* 1910; 57: 2090-2092

74: Gallardo-Valera G; Ramirez AT; Congregado M; Merchán RJ; Jarné FJA; Loscertales J. Utilidad de la videotoracoscopia para una correcta estadificación de tumores T3 por invasión de pared; *Arch Bronconeumol*. 2009; 45:325-329

75: Cerfolio RJ; Bryant AS; Ojha B; Ojha B; Eloibeidi M. Improving the accuracies of clinical staging of patients with NSCLC: a prospective trial. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1207-

- 76: D`Cunha J; Corfits AL; Herndon JE 2nd, et al. Molecular staging of lung cancer: Real time polymerase chain reaction estimation of lymph node micrometastatic tumor cell burden in stage I non-small cell lung cancer – preliminary results of cancer and leukemia group B trial. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 2002; 123:484-91
- 77: D`Amico TA; Massey M; Herndon JE, et al. A biological risk model for stage I lung cancer: Immunohistochemical analysis of 480 patients with use of ten molecular markers. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 1999; 736-43
- 78: Turner RR; Ollila DW; Krasne DL; Giuliano AE: Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg* 1997; 226:271-276
- 79: Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, Morton DL, Evans SW, Krasn DL: Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995.222: 394-399
- 80: Pulte D; LiE; Crawford BK; Newman E; Alexander A; Mustalish D; Jacobson D: Sentinel Lymph Node Mapping and Molecular Staging in Nonsmall Cell Lung Cancer. 2004
- 81: Potti A; Mukherjee S; Petersen R, et al. A genomic strategy to refine prognosis in early-stage non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:576-80