

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

RASTREIO DO CANCRO DO PULMÃO

Ana Lúcia Dias Costa

Mestrado Integrado em Medicina

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Email: analuciacosta_2012otmail.com

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	iii
1. ABSTRACT.....	iv
2. RESUMO.....	vi
3. PALAVRAS-CHAVE.....	viii
4. INTRODUÇÃO.....	1
5. CONTEXTUALIZAÇÃO.....	3
6. RASTREIO DO CANCRO DO PULMÃO.....	11
6.1 A RADIOGRAFIA DO TÓRAX COMO MÉTODO DE RASTREIO.....	11
6.2. A LDCT COMO MÉTODO DE RASTREIO.....	15
6.2.1. ESTUDOS OBSERVACIONAIS.....	15
6.2.2. ESTUDOS RANDOMIZADOS CONTROLADOS.....	19
6.2.2.1.THE NATIONAL LUNG CANCER SCREENING TRIAL.....	19
6.2.2.2.ESTUDOS EUROPEUS.....	30
6.3. RECOMENDAÇÕES CLÍNICAS.....	37
7. CONCLUSÃO.....	44
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47

SIGLAS	DEFINIÇÃO
ACCP	American College of Chest Physicians
ACS	American Cancer Society
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATS	American Thoracic Society
CT	Carga tabágica
DANTE	Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology and Molecular Assays
DLSCT	Danish Lung Cancer Screening Trial
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
ELCAP	Early Lung Cancer Action Project
EUCT	European Randomized Lung Cancer CT Screening
I-ELCAP	International ELCAP
ITALUNG	Italian Lung Cancer Computed Tomography Screening Trial
LDCT	Tomografia Computorizada de Baixa Dose
LUSI	German Lung Cancer Screening
MILD	Multi-centric Italian Lung Detection Trial
mV	Milivolt
NCI	National Cancer Institute
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NELSON	Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek
NLST	National Lung Cancer Screening Trial
NNK	Derivado da nicotina nitrosamina cetona
PET-CT	Tomografia de Emissão de Positrões-CT
QALY's	Quality Adjusted Life Years
RxT	Radiografia do Tórax
TC	Tomografia Computorizada
UKLS	United Kingdom Lung Cancer Screening
UMA	Unidades maço-ano
USPSTF	US Preventive Service Task Force

1. ABSTRACT

Lung cancer is one of the leading causes of mortality all over the world, mainly due to the delay in the diagnosis and, consequently, the beginning of the therapy. From among the risk factors involved in the development of this neoplasia, the increase of tobacco consumption and the aging of the population are, undeniably, the most relevant.

In the last decades, lung cancer screening generated a huge interest within the medical community. The main objective was to diagnose the illness as precociously as possible, ideally before the symptoms appear, yet allowing for curative treatment.

This article of review aimed at determining the efficiency of lung cancer screening, with low-dose computed tomography with regard to a decrease in the number of deaths caused by this disease, when compared with chest X-ray. Thus, one carried out a review of the controlled studies dwelling upon the effectiveness of screening methods in the diagnosis of lung cancer.

For many years, the chest X-ray, with or without sputum cytology, was the only method of screening accepted but, eventually, it did not demonstrate a decrease in the mortality rate. Recently, and after the data published in the NLST study, the largest controlled randomized study performed so far, lung cancer screening with low-dose computed tomography seems to have a significant impact in the reduction of the number of deaths and it has been recommended to high risk populations.

Screening with the low-dose computed tomography is a complex process and it is associated with potential obstacles to its implementation, as the risk of cumulative radiation, accidental findings, over diagnosis or even costs. Therefore, many queries and controversies remain on how to effectively implement screening at a global scale.

Once the early detection and curative treatment offer patients a better quality of life and increased longevity, it is important to implement lung cancer screening with low-dose computed tomography as a common clinical practice.

2. RESUMO

O cancro do pulmão é uma das principais causas de mortalidade a nível mundial, essencialmente devido ao atraso no diagnóstico e, conseqüentemente, da instituição da terapêutica. De todos os fatores de risco envolvidos no desenvolvimento desta neoplasia, o aumento do consumo do tabaco e o envelhecimento da população são indiscutivelmente os mais relevantes.

Nas últimas décadas o rastreio do cancro do pulmão foi alvo de interesse por parte da comunidade médica. O principal objetivo consistiu em diagnosticar o mais precocemente possível, idealmente antes dos sintomas se manifestarem, de forma a ainda ser passível de tratamento curativo.

Este artigo de revisão teve como principal objetivo determinar a eficácia do rastreio do cancro do pulmão, com a tomografia computadorizada de baixa dose, na diminuição do número de mortes causadas por esta patologia, em comparação com a radiografia do tórax. Foi conduzida uma revisão dos estudos controlados que abordam a eficácia dos métodos de rastreio no diagnóstico do cancro do pulmão.

Durante muitos anos a radiografia do tórax com ou sem citologia da expectoração, foi o único método de rastreio aceite mas acabou por não demonstrar uma melhoria da mortalidade. Recentemente e após os dados publicados do estudo NLST, o maior estudo controlado randomizado efetuado até ao momento, o rastreio do cancro do pulmão com a tomografia computadorizada de baixa dose, parece ter um impacto significativo na diminuição do número de mortes e, tem sido recomendado nas populações de alto risco.

O rastreio com tomografia computadorizada de baixa dose é um processo complexo e está associado a potenciais obstáculos à sua implementação, como o risco da radiação

cumulativa, os achados incidentais, o sobre diagnóstico ou os custos. Desta forma, ainda permanecem muitas questões e controvérsias sobre como este deve ser aplicado eficazmente à escala mundial.

Visto que a deteção precoce e o tratamento curativo oferecem aos doentes uma melhor qualidade de vida e aumento da longevidade, é importante implementar o rastreio do cancro do pulmão com a tomografia computadorizada de baixa dose como uma prática clínica comum.

3. PALAVRAS-CHAVE

Cancro do pulmão, rastreio, TC de baixa dose, radiografia do tórax, National Lung Cancer Screening Trial, recomendações clínicas.

KEYWORDS

Lung cancer, screening, low-dose computed tomography, chest radiograph, National Lung Screening Trial, clinical guidelines.

4. INTRODUÇÃO

O cancro do pulmão é a segunda causa de morte a nível mundial e a primeira dentro das neoplasias, superando o cancro da próstata e colo-retal no homem, e da mama e colo-retal na mulher. Isto deve-se essencialmente a dois fatores, por um lado a ausência de sintomas numa fase precoce da doença o que se traduz num diagnóstico tardio, quando o tratamento curativo já não é eficaz e, por outro lado, o fato do rastreio ainda não ser uma rotina na prática clínica diária, nem recomendado na maioria dos países.

De entre os vários fatores de risco envolvidos na sua fisiopatologia, o tabagismo é indiscutivelmente o mais importante, sendo que o aumento do número de fumadores que se tem verificado nos últimos anos, essencialmente entre as mulheres, pode estar associado ao aumento da prevalência desta neoplasia.

Cedo começou a haver um crescente interesse por parte da comunidade médica em rastrear o cancro do pulmão com métodos efetivos, uma vez que se verificou que o diagnóstico precoce em grupos de alto risco poderia ter um impacto significativo na mortalidade por cancro do pulmão. A deteção precoce e o tratamento curativo ofereceram aos doentes uma grande probabilidade de cura, um aumento da longevidade e uma melhor qualidade de vida.

Inicialmente, os estudos clínicos baseavam-se na RxT com ou sem citologia da expetoração, por serem de fácil acesso, baratos, fáceis de realizar, a radiação emitida na radiografia ser desprezível e terem um baixo número de falsos positivos. No entanto, rapidamente se veio a provar que este tipo de rastreio não exercia nenhum impacto na mortalidade, não tendo por isso utilidade na prática clínica.

Mais recentemente, e após décadas de investigação e de estudos clínicos prévios, o NLST demonstrou uma redução estatisticamente significativa da mortalidade por cancro do pulmão nos doentes rastreados com LDCT em comparação com a RxT. Apesar dos benefícios na eficácia no diagnóstico precoce, ainda permanecem muitos obstáculos à sua implementação, nomeadamente devido aos potenciais efeitos tóxicos cumulativos da radiação, ao sobre diagnóstico e aos achados incidentais, o que leva a muita controvérsia entre os profissionais de saúde.

O rastreio do cancro do pulmão com a LCT parece ter um impacto significativo na diminuição da mortalidade, quando realizado em grupos de doentes devidamente selecionados, fazendo atualmente parte de algumas orientações internacionais, apesar das suas limitações. Os médicos devem estar conscientes dos critérios de seleção para realizar este rastreio e devem fazer parte duma equipa multidisciplinar para assegurar que o programa é realizado adequadamente.

Com este trabalho pretendo apresentar o estado da arte no rastreio do cancro do pulmão, enumerando as vantagens e desvantagens do programa de rastreio com a LDCT, salientando o grupo de doentes que se enquadram no estudo, como interpretar os resultados obtidos, quais as principais limitações e quais as recomendações e orientações recentemente implementadas nos programas de cuidados de saúde.

5. CONTEXTUALIZAÇÃO

O cancro do pulmão, considerada uma doença rara antes de 1900 [Groot, 2014], atualmente é a segunda causa de morte a nível mundial, imediatamente a seguir à doença cardíaca, e a principal causa de morte por neoplasia em todo o mundo. Segundo a American Cancer Society estima-se que em 2010, nos EUA tenham ocorrido 222.520 novos casos de cancro do pulmão e 157.300 mortes por ele provocadas. Isto pode ser traduzido em 610 novos casos diagnosticados todos os dias nos EUA [Chiles, 2011]. Em Portugal, a neoplasia do pulmão é uma das mais frequentes, ocupando o quarto lugar em incidência, atrás da mama feminina, próstata e cólon. Segundo o Registo Oncológico Nacional de 2009, a taxa de incidência bruta foi de 33.6/100.000 habitantes, sendo 54.2 no homem e 14.6 na mulher, apontando portanto para 3.360 novos casos por ano. Contudo, segundo dados da OMS, esta incidência é baixa em Portugal quando comparada com os restantes países europeus. O cancro do pulmão, em Portugal, é responsável por 24% de todos os óbitos por tumores malignos, representando assim, o cancro com maior taxa de mortalidade e o maior responsável por morte prematura [ONDR, 2014-2015]. Embora tenha uma incidência próxima de outros cancros como o da mama, próstata e colo-retal, tem cerca de 3 a 4 vezes maior taxa de mortalidade [Detterbeck, 2013]. Esta discrepância deve-se ao fato do cancro do pulmão ser mais letal por si próprio, mas também devido ao rastreio do cancro da mama, próstata ou colo-retal estar implementado na prática clínica diária, havendo orientações e recomendações bem estabelecidas, ao contrário do rastreio do cancro do pulmão que não está implementado e ainda se descreve com bastantes dúvidas e limitações. E isto é particularmente preocupante, uma vez que o cancro do pulmão é uma das neoplasias malignas mais evitáveis a nível mundial.

Nas últimas décadas tem havido um crescente interesse no desenvolvimento e implementação de estratégias de rastreio para detetar o cancro do pulmão em estádios precoces, passíveis de tratamento curativo. Na verdade, na maioria dos casos é diagnosticado em estádios tardios, com uma probabilidade de sobrevivência aos 5 anos de apenas 15% [Heuvelmans, 2015; Jett, 2013; Moyer, 2014; Reddy, 2011]. Desta forma, a identificação dos fatores de risco envolvidos no desenvolvimento desta neoplasia é essencial, pois permitirá seleccionar adequadamente o grupo de doentes de alto risco para participarem nos programas de rastreio.

FATORES DE RISCO

O consumo de tabaco é a principal causa de cancro do pulmão, sendo responsável por 84% das mortes anuais por cancro do pulmão nos homens e 76% nas mulheres [Richards, 2014]. O aumento da incidência de cancro do pulmão nos últimos anos ocorre, em paralelo, com o aumento do consumo de tabaco, embora o envelhecimento cada vez maior da população também seja um fator importante. A incidência de cancro do pulmão aumenta com a idade e ocorre normalmente em pessoas com 55 anos ou mais [Moyer, 2014], sendo raro antes dos 40 anos de idade e, apresentando uma idade média de diagnóstico de 70 anos [Gulati, 2014]. Em relação à diferença de género foi confirmada a tendência verificada nos últimos anos – estabilidade e até discreta diminuição da incidência e mortalidade por cancro do pulmão no sexo masculino vs progressivo aumento da incidência e mortalidade no sexo feminino, provavelmente devido às alterações nos hábitos tabágicos que se têm verificado nos últimos 50 anos, com mais mulheres fumadoras do que homens [ONDR, 2014-2015]

Existe uma relação dose-resposta entre a CT e a duração da exposição e o risco de desenvolver cancro. No entanto, o número de anos que o doente fumou é um fator preditivo

mais forte de cancro do pulmão do que propriamente o número de cigarros fumados por dia. O tabagismo atual ou no passado são fatores de risco independentemente da magnitude da exposição ou da duração da cessação tabágica [Reddy, 2011; Richards, 2014]. Apesar do risco de desenvolver cancro diminuir com a cessação tabágica, ex-fumadores têm maior probabilidade de vir a ter cancro, em comparação com aqueles que nunca fumaram [NCCN, 2015]. Por outro lado, foi estabelecida uma relação causal entre fumo de tabaco ambiental, originário de familiares e de colegas de trabalho fumadores, e um risco de 20-30% de desenvolver cancro. De referir que este tipo de exposição passiva ao tabaco é responsável por 4% dos casos de mortalidade por cancro do pulmão [Richards, 2014]. O tabaco, principal fator de risco, é assim responsável por aproximadamente 85% de todos os casos de cancro do pulmão nos EUA [Moyer, 2014; Reddy, 2011].

O fumo do tabaco é constituído por múltiplos compostos químicos, sendo que pelo menos 60 são designados carcinogéneos [Hecht, 1998]. Os produtos que resultam da combustão do tabaco, como é o caso dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, nomeadamente e mais importante neste processo o benzopireno, está associado ao carcinoma de células escamosas, mas desde meados do século XX a sua concentração tem diminuído [Groot, 2014]. Contudo, nitrosaminas específicas do tabaco, como a NNK e nitratos têm aumentado nas últimas décadas, devido ao aumento de tabaco reconstituído e estão associados ao desenvolvimento de adenocarcinoma em estudos com animais [Hoffmann, 2010]. A nicotina não é considerada um potencial carcinogéneo, mas está associada à progressão de tumores pré-existentes, incluindo o do pulmão, possivelmente derivado do seu efeito pro-angiogénico [Costa, 2009].

Deste modo, pode concluir-se que a idade e a exposição cumulativa ao fumo do tabaco são os 2 fatores de risco com mais relevância no desenvolvimento de cancro do pulmão [Moyer, 2014; Richards, 2014]. Muitos estudos sugerem que muitos outros fatores podem

estar associados ao consumo de tabaco, incluindo o estatuto socioeconómico, o nível educacional, as crenças culturais e as influências do ambiente [Richards, 2014]. As medidas de prevenção mais efetivas são nunca ter fumado ou parar de fumar imediatamente.

Contudo, não fumadores podem desenvolver cancro do pulmão, o que sugere que existem outros fatores de risco como a exposição ocupacional, história pessoal de cancro ou outras doenças pulmonares e história familiar de cancro do pulmão que, embora não tão relevantes como o tabagismo, desempenham um papel importante na patogénese desta neoplasia. Atualmente são conhecidos mais de 150 agentes classificados como possíveis carcinogéneos humanos, sendo que pelo menos 8 têm como alvo principal o pulmão, como é o caso do radão, da sílica, cádmio, asbestos, arsénico, berílio, crómio, níquel e diesel, tendo já sido provada a exposição a estes fatores com o risco de desenvolver cancro [NCCN, 2015; Reddy, 2011; Richards, 2014]. Indústrias com altos níveis de exposição aos carcinogéneos pulmonares incluem os setores de mineração, construção, manufatura e agricultura.

História pessoal de cancro do pulmão de pequenas células ou de outros cancros como da cabeça e do pescoço e linfoma de Hodgking aumentam o risco de desenvolvimento de cancro do pulmão, principalmente se continuaram a fumar ou se fizeram tratamento prolongado com radioterapia e agentes alquilantes [NCCN, 2015; Reddy, 2011].

O risco de vir a ter cancro do pulmão aumenta se tiver múltiplos familiares de primeiro grau com história de neoplasia pulmonar, por partilha do mesmo ambiente e de genes ou de ambos [NCCN, 2015; Reddy, 2011].

Por último, duas doenças pulmonares foram associadas ao risco de cancro do pulmão: DPOC e doenças fibróticas pulmonares [NCCN, 2015; Reddy, 2011]. A DPOC que consiste numa obstrução das vias aéreas conduz a uma fraca clearance dos carcinogéneos do epitélio brônquico e alveolar, aumentando o risco de cancro do pulmão, independentemente da

exposição ao tabaco. As doenças fibróticas pulmonares levantam a possibilidade de que a formação de cicatrizes e a inflamação produzida pode, em muitos casos ser o gatilho para o cancro do pulmão.

Considerando as dimensões atuais deste problema mundialmente, tanto a nível de novos casos como da elevada taxa de mortalidade, aliada ao envelhecimento da população e aos hábitos de tabagismo cada vez mais marcantes na população em geral (aumento do consumo nas mulheres e nos jovens, em idades cada vez mais precoces), as perspetivas são de aumento do número de casos, tornando-se imprescindível que as atenções dos profissionais de saúde se foquem nesta epidemia – o cancro do pulmão e no seu fator de risco major, o tabagismo, que até à data é uma atitude modificável.

RASTREIOS

Visto que grande parte dos doentes com cancro do pulmão se apresenta, normalmente, com doença avançada levanta-se a questão sobre a possibilidade do rastreio detetar o tumor numa fase precoce, quando teoricamente ainda é curável. Esta hipótese tem sido muito discutida na comunidade científica.

O principal objetivo de um rastreio consiste em diminuir a taxa de mortalidade específica da doença em estudo, através dos testes realizados, detetando a doença antes do doente manifestar os primeiros sintomas.

Um teste de rastreio aplicado a uma condição médica tem de satisfazer uma série de critérios para ser aceitável. Primeiro, a doença rastreada tem de ter uma elevada taxa de mortalidade, o que definitivamente ocorre com o cancro do pulmão, que é a principal causa de

morte por neoplasia a nível mundial. Por outro lado, é necessário que haja uma fase pré-clínica, isto é, uma fase em que a doença está presente mas o doente ainda se apresenta assintomático. Nesta fase, o tratamento deve ter uma taxa mais elevada de sucesso do que em estádios tardios da doença [Chiles, 2011]. Na verdade, um cancro do pulmão diagnosticado em estágio IA, geralmente é assintomático e ressecado cirurgicamente, tendo uma taxa de sobrevivência aos 5 anos de 70%, significativamente melhor do que a verificada em todos os outros estádios, que é de cerca de 15% [Groot, 2014].

Além disso, para o teste ser aplicável, a doença alvo tem que ter uma prevalência considerável na população em estudo; caso contrário, se a doença for rara, serão necessárias mais pessoas rastreadas para encontrar pequenas alterações [Detterbeck, 2013]. Uma vez que está provado que a idade avançada e história de tabagismo, são fatores de risco para o desenvolvimento do cancro do pulmão, é possível selecionar um conjunto de pessoas que integram o grupo de risco para desenvolver esta neoplasia, eliminando à partida uma série de indivíduos saudáveis. É ainda necessário haver um tratamento curativo disponível e aceitável pela comunidade médica para a doença em causa, o que acontece também no cancro do pulmão [Obuchowski, 2001; Wilson, 1968]. Os doentes incluídos devem estar motivados por participar no rastreio para que a adesão seja máxima, devendo ser informados do método e modo como o programa vai ser desenvolvido e dos riscos e complicações inerentes.

Por último, o teste de rastreio deve ser específico para a doença de interesse, deve ser fácil de executar, bem tolerado, barato e exato [Groot, 2014].

Um conceito que muitas vezes é esquecido é o facto de que o processo de rastreio altera a natureza da doença. Todas as doenças, incluindo o cancro do pulmão, consistem num espetro com alguns doentes a manifestarem a forma mais agressiva da doença e outros a forma mais indolente. Um cancro do pulmão com rápido crescimento, por exemplo o cancro

de pequenas células, irá passar do estado indetetável a um estado sintomático ou incurável, durante o intervalo que decorre entre duas etapas consecutivas do rastreio. Por outro lado, tumores com crescimento lento permanecerão num estágio precoce por um longo período de tempo, sendo mais fáceis de detetar durante o programa de rastreio [Detterbeck, 2013]. Por vezes, o cancro do pulmão pode ser de tal modo indolente, que nunca irá progredir para um estado que cause sintomas ou limite a vida diária; se estes tumores forem diagnosticados durante o rastreio são considerados sobre diagnóstico [Sox, 2011]. Desta forma, se mais cancros do pulmão são diagnosticados, mas não se verifica qualquer alteração na taxa de mortalidade, estes designam-se casos de sobre diagnóstico, em que o tratamento não foi efetivo ou nem sequer foi aplicado [Chiles, 2011; Detterbeck, 2013].

Existem alguns riscos e complicações decorrentes do processo de rastreio. A ansiedade associada a exames com resultados anormais e/ou presença de achados incidentais pulmonares ou extra-pulmonares pode contribuir para um desequilíbrio mental e psicológico do doente, que era desnecessário se não tivesse sido sujeito ao rastreio. Além disso, a probabilidade significativa de falsos positivos que requerem exames adicionais para determinar se a anormalidade é de facto cancro do pulmão ou se é um achado incidental não relacionado com cancro do pulmão, implica mais exposição à radiação e custos adicionais. Por último, as complicações decorrentes dos procedimentos de diagnóstico invasivos (por exemplo da biópsia pulmonar), como pneumotórax e hemorragias podem ocorrer e, eventualmente morte nos 60 dias seguintes ao procedimento diagnóstico, o que é raro, sendo mais frequente nos indivíduos que efetivamente têm cancro do pulmão [Silvestri, 2011].

Em suma, o rastreio é um processo e não um só teste. Tem de haver um equilíbrio entre a seleção da população de alto risco, o valor dos testes de rastreio, o intervalo que decorre entre os testes, a disponibilidade de tratamento efetivo, o risco das complicações e prejuízos que resultam do rastreio, a motivação dos indivíduos para participar no rastreio e o

rigor com que aderem ao programa de rastreio e às recomendações terapêuticas. Cada um destes fatores influencia os resultados e devem ser tidos em conta no momento da decisão de realizar ou não o rastreio [Detterbeck, 2013].

6. RASTREIO DO CANCRO DO PULMÃO

6.1. A RxT COMO MÉTODO DE RASTREIO

O rastreio do cancro do pulmão com testes radiológicos, em fumadores, começou na década de 50. Inúmeros estudos testaram a RxT anual como rastreio de cancro do pulmão e, não demonstraram qualquer redução na mortalidade, em comparação com a ausência de rastreio.

Um dos primeiros trabalhos foi um estudo randomizado controlado com 55.000 homens com 40 anos ou mais, na Grã-Bretanha, incluindo não fumadores, ex-fumadores e fumadores ativos. O grupo teste foi sujeito a uma RxT de 6 em 6 meses durante 3 anos, enquanto o grupo de controlo fez apenas o exame no início e no fim do estudo. Enquanto no grupo teste foram diagnosticados mais cancros do pulmão ressecáveis do que no grupo controlo, em número considerável, não se verificou qualquer diferença na taxa de mortalidade entre os dois grupos (0,7 vs 0,8 por 1.000 doentes, respetivamente) [Brett, 1968; Frost, 1984].

Na década de 70, o NCI apoiou um estudo [Fontana RS, 2000a; Fontana RS, 1986b; Fontana RS, 1986c; Melamed, 1984; Tockman, 1986] que testemunhou que exames periódicos e sistemáticos da citologia da expetoração, associados à RxT podem conduzir a um diagnóstico precoce, com diminuição da taxa de mortalidade em pessoas com alto risco para desenvolver cancro do pulmão. Este estudo teve como principal objetivo identificar o valor acrescido da citologia da expetoração e não o papel da RxT isolada. Este estudo teve lugar em três instituições diferentes: a Clínica Mayo, o Instituto Médico Johns Hopkins e o Centro de Cancro Memorial Sloan-Kettering. A universidade de Cincinnati foi o centro estatístico deste programa [Chiles, 2011]. Todos os candidatos, cerca de 30.000 homens com 45 anos ou mais,

que tinham fumado pelo menos um maço de tabaco no último ano, foram sujeitos inicialmente a um rastreio com RxT e citologia da expetoração, com intervalos específicos, mas que foram diferentes entre as três instituições. Os estudos do Memorial Sloan-Kettering e do Johns Hopkins [Flehinger, 1984; Frost, 1984] rastrearam 20.427 homens, quer com RxT pósterio-anterior e lateral (grupo de controlo), quer com RxT associada à citologia da expetoração (grupo de estudo) e foram acompanhados durante 5 anos. Não foi verificada qualquer diferença quer na incidência quer na mortalidade dos dois grupos, o que provou não haver qualquer benefício em realizar a citologia da expetoração em associação à RxT anual. No projeto Mayo, [Fontana RS, 2000a; Fontana RS, 1986b; Fontana RS, 1986c] foram estudados 10.993 homens fumadores, sendo feito logo de início uma RxT e citologia da expetoração. Se estes resultados fossem negativos para cancro do pulmão, a população estudada era randomizada para realizar estes mesmos testes a cada 4 meses ou ser sujeita à prática clínica em vigor (a RxT). Após os 6 anos, foram diagnosticados 206 e 160 cancros do pulmão no grupo experimental e grupo de controlo, respetivamente. Houve mais tumores ressecáveis identificados no grupo de estudo (46% vs 32%), mas o número de tumores irressecáveis foi semelhante entre os dois grupos (112 vs. 109). Concluiu-se que a taxa de mortalidade por cancro do pulmão não era estatisticamente diferente entre os dois grupos (112 vs. 115 mortes causadas por cancro do pulmão, no grupo de estudo e no grupo de controlo, respetivamente). No geral, foram diagnosticados mais cancros do pulmão no estágio I, alguns deles radiologicamente indetetáveis e, por isso, atribuídos à citologia da expetoração. O estudo Mayo demonstrou haver um aumento da incidência de cancro do pulmão de cerca de 30% na população rastreada em comparação com o grupo controlo, o que pode ser a razão pelo qual não se verifica um benefício na mortalidade. Em suma, apesar da incidência de cancro do pulmão e da capacidade de ressecar os tumores no grupo de estudo, não se verificaram diferenças no que diz respeito à taxa de mortalidade entre os 2 grupos e, por isso,

a RxT associada à citologia da expetoração não foi recomendada como método de rastreio eficaz.

Um estudo da Checo-Eslováquia, conduzido no final da década de 1970 [Kubik, 2000a; Kubick, 1990b; Kubick, 1986c], observou cerca de 6.364 homens fumadores, entre os 40 e os 64 anos, em que o grupo de controlo realizou RxT no início do estudo e passados três anos, enquanto o grupo randomizado foi sujeito a uma RxT e citologia da expetoração bianual, durante 3 anos. Mais uma vez, mais cancros e mais cancros ressecáveis foram diagnosticados no grupo randomizado quando comparado com o grupo de controlo, mas não se verificou qualquer diferença no que diz respeito à taxa de mortalidade, entre os dois grupos.

Por último, o estudo randomizado do cancro da próstata, pulmão, colo-retal e ovários (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian – PLCO Cancer Randomized Trial) [Oken, 2011] que teve como objetivo prevenir e evitar a morte por estes 4 tumores, analisou 154.900 participantes com idades compreendidas entre 55 e 74 anos, que fizeram RxT no início do estudo e depois anualmente, durante 4 anos, sendo seguidos por mais 13 anos. Do grupo de participantes 10% eram fumadores ativos, 42% ex-fumadores e 45% nunca fumaram; e cerca de 11% tinham um familiar em primeiro grau com diagnóstico de cancro do pulmão. Este estudo, publicado em 2002 e que acompanhou os doentes desde 1993 até 2001, confirmou os estudos controlados randomizados que já tinham sido previamente publicados, observando que a realização de RxT não demonstra qualquer benefício na taxa de mortalidade, em comparação com a ausência de rastreio. Como limitações deste estudo pode-se destacar a inclusão de participantes de baixo risco, isto é, não fumadores e o longo período de follow-up com duração de 13 anos, que podem ter tido influência nos resultados similares encontrados entre os grupos rastreado e não rastreado [Detterbeck, 2013; Fontana, 1986c; Hocking, 2010; Melamed, 1984].

A RxT poder ser considerada uma ferramenta ideal para a detecção precoce de cancro do pulmão uma vez que se encontra largamente disponível na maioria dos hospitais, é fácil de executar, é barata, a radiação utilizada é desprezível e tem uma baixa taxa de falsos positivos [Detterback, 2013; Gossner, 2014]. Contudo, a sua sensibilidade na detecção de cancro do pulmão depende do tamanho e da localização da lesão, da qualidade da imagem obtida e da capacidade do radiologista em interpretar os resultados. Com base nos estudos apresentados pode-se afirmar que o rastreio com RxT durante intervalos regulares, não é de maneira nenhuma efetivo e, por isso, não é recomendado nem mesmo nas populações de alto risco. No entanto, num cenário clínico comum de um fumador de meia-idade preocupado com a possibilidade de ter cancro do pulmão e com sintomas pulmonares, o rastreio com raio-X pode ser justificável, pois trata-se de uma situação totalmente diferente daquela que se verifica no rastreio em população assintomática [Gossner, 2014]. A citologia da expetoração raramente é usada no rastreio do cancro do pulmão e não há estudos que reportem vantagens em associar este método de rastreio com a RxT.

Na verdade, durante muitos anos a RxT foi o único método de rastreio utilizado no diagnóstico de cancro do pulmão, apesar de todas as suas limitações, mas mais recentemente a LDCT emergiu como um método mais eficaz e apetecível de rastreio para a comunidade científica.

6.2.A LDCT COMO MÉTODO DE RASTREIO

O rastreio do cancro do pulmão com LDCT tem sido alvo de um interesse crescente por parte da comunidade médica nas últimas duas décadas, como alternativa à RxT. Desde a publicação dos dados do NLST em 2011 [The National Lung Screening Trial Research Team, 2011], este interesse tem aumentado ainda mais. Contudo, até chegar a este momento foram muitos os estudos observacionais e randomizados controlados, e trabalhos desenvolvidos por inúmeros investigadores que se dedicaram a este tema.

Nos estudos observacionais ou não randomizados, a sobrevivência era o objetivo final. No entanto, a taxa específica de mortalidade por cancro do pulmão é mais específica na avaliação da eficácia de um teste de rastreio.

6.2.1. ESTUDOS OBSERVACIONAIS

RASTREIO COM TAC NO JAPÃO

O rastreio do cancro do pulmão com LDCT teve origem num grupo de investigadores japoneses no início da década de 90, onde as mulheres foram, pela primeira vez, integradas nos grupos rastreados.

O estudo observacional japonês [Kanelo, 1996] realizou LDCT, RxT e citologia da expetoração em 1.369 indivíduos e, diagnosticou 15 cancros do pulmão, 93% dos quais em estágio I, sendo que mais de 70% apenas foram observados na LDCT. Isto permitiu deduzir que o rastreio com LDCT era exequível e que eram detetados 2-3 vezes mais cancros do

pulmão, em comparação com a RxT. Além disso, a maioria dos tumores diagnosticados por esta técnica eram detetados em estádios mais precoces. Este trabalho mostrou que a LDCT tem sensibilidade superior à RxT no rastreio e deteção de cancros do pulmão periféricos.

EARLY LUNG CANCER ACTION PROJECT - ELCAP

O ELCAP foi um dos primeiros estudos realizado nos EUA também na década de 90, e rastreou 1.000 doentes, homens e mulheres, assintomáticos, com RxT e com LDCT [Henschke, 2001a; Henschke, 1999b]. A população de estudo estava limitada a doentes com 60 anos ou mais, com CT de pelo menos 10 UMA e sem história pessoal de neoplasia ou comorbidades significativas. Todos os participantes foram sujeitos a uma história clínica pormenorizada e exame físico, RxT e citologia da expetoração colhida durante 3 dias; o grupo de estudo realizou também LDCT. Os indivíduos foram acompanhados anualmente, durante 34 meses. Foram detetados mais nódulos malignos e benignos com a LDCT do que com a RxT (2,7% vs. 0,7% e 20,6% vs. 6,1%, respetivamente). Dos 27 cancros do pulmão diagnosticados com a LDCT, 23 estavam em estágio I (85%). A TC era considerada positiva se fossem identificados entre 1 e 6 nódulos não calcificados e, negativa na ausência de nódulos. Casos em que se observavam mais de 6 nódulos não calcificados, bronquiectasias difusas, opacidades em vidro despolido ou qualquer combinação destas anormalidades foram classificados como doença difusa. Mais tarde o estudo ELCAP expandiu-se internacionalmente por 38 centros distribuídos em 5 países – I-ELCAP [Henschke, 2001a; Henschke, 1999b]. Protocolos padronizados foram desenvolvidos para rastreio e consequente diagnóstico. O estudo rastreou 31.567 doentes com LDCT logo no início e, 27.456 foram sujeitos adicionalmente a uma LDCT anual. 13% das TC iniciais e 5% das subsequentes

anuais foram positivas e, o cancro do pulmão foi diagnosticado em 484 pacientes, dos quais 412 estavam em estágio I (85%).

Os estudos ELCAP e I-ELCAP [Henschke, 2001a; Henschke, 1999b] provaram que a LDCT detetava mais neoplasias em estágio I do que a RxT. Contudo, ambos os estudos foram estudos observacionais e os efeitos específicos e gerais do rastreio na taxa de mortalidade por cancro do pulmão não foram mensuráveis, apesar dos participantes apresentarem uma alta taxa de sobrevivência. Contudo, com estas conclusões o uso da LDCT na deteção precoce de cancro do pulmão foi fortemente recomendado.

THE MAYO CT EXPERIENCE

A clínica Mayo também coordenou um estudo observacional de rastreio com LDCT iniciado em 1999 [Swensen, 2005] e, comparou com os resultados que tinha obtido na década de 70 com a RxT e citologia da expetoração. Os participantes (1.520) eram homens e mulheres assintomáticas, com 50 anos ou mais e história atual ou passada (nos últimos 10 anos) de tabagismo de pelo menos 20 UMA. Neste estudo, qualquer doença que limitasse a esperança média de vida a menos de 5 anos, foi considerada fator de exclusão. O rastreio foi realizado anualmente durante cinco anos e, mais uma vez, foram diagnosticados mais cancros no estágio IA com a LDCT em comparação com a RxT e citologia da expetoração. Após os 5 anos, 74% dos doentes tinham nódulos não calcificados, sendo que 95% desses nódulos foram considerados benignos, ao longo do seguimento. Este estudo demonstrou que o rastreio com a LDCT é eficaz na deteção de pequenos nódulos e, se estes se provarem ser cancro, 61% são diagnosticados em estágio I. Contudo, a diminuição da taxa de mortalidade específica não foi demonstrada.

Estes estudos observacionais iniciaram uma nova era de estudos controlados randomizados, à escala mundial, para tentar clarificar a eficácia e o custo-efetividade do rastreio com LDCT em indivíduos de alto risco de virem desenvolver cancro do pulmão.

6.2.2. ESTUDOS RANDOMIZADOS CONTROLADOS

6.2.2.1. THE NATIONAL LUNG CANCER SCREENING TRIAL

Em julho de 2011, os resultados do NLST, o maior e mais caro estudo controlado randomizado da história da medicina dos EUA, com 53.454 participantes, foram publicados, o que marcou um ponto de viragem na história do rastreio do cancro do pulmão [The National Lung Screening Trial Research Team, 2011].

Este estudo foi conduzido pelo NCI, e representa a colaboração entre a ‘Division of Cancer Prevention’ e a ‘Division of Cancer Treatment and Diagnosis’. Estendeu-se por um período de 5 anos, entre 2002 e 2007, e teve como principal objetivo comparar os efeitos do rastreio com a LDCT e com a RxT, na taxa de mortalidade específica por cancro do pulmão. Até ao momento, foi o único estudo com resultados concretos acerca do rastreio do cancro do pulmão numa população de risco bem definida e, em 2010, alcançou o seu principal objetivo ao revelar que o rastreio com LDCT diminuiu em 20% a mortalidade por cancro do pulmão, quando realizado anualmente em comparação com a RxT, o que reavivou o interesse no rastreio do cancro do pulmão.

Os objetivos secundários deste estudo incluíram a comparação entre os 2 métodos de rastreio, LDCT e RxT, no que diz respeito à taxa de mortalidade por todas as causas, as diferenças entre os estádios encontrados no momento do diagnóstico, o impacto psicológico e na qualidade de vida do doente associado ao rastreio anual e à positividade do teste, as consequências económicas e o impacto do rastreio nos comportamentos de tabagismo.

População de estudo

O principal grupo de doentes incluídos neste estudo foram homens e mulheres, entre os 55 e 74 anos de idade, com CT \geq 30 UMA e que ainda eram fumadores ou que tivessem deixado de fumar nos últimos 15 anos. Critérios adicionais de seleção incluíram ausência de diagnóstico prévio de cancro do pulmão, ausência de tratamento de qualquer cancro nos últimos anos, com exceção do tumor da pele não melanoma e a maioria dos carcinomas in situ, sem remoção de qualquer porção do pulmão previamente e, ausência de necessidade de suplementação com oxigénio em casa. Além disso, os participantes não apresentavam qualquer sintoma de cancro do pulmão, nomeadamente perda de peso de mais de 6,8 kg nos últimos 12 meses ou hemoptise inexplicada. Por último, qualquer doente que tivesse realizado uma TC torácica nos últimos 18 meses, por qualquer outro motivo, foi critério de exclusão neste estudo. Em comparação com a população geral, os participantes deste estudo eram mais jovens, com um nível educacional mais elevado e mais provavelmente ex-fumadores [The National Lung Screening Trial Research Team, 2011].

Métodos

O programa de rastreio baseou-se num exame radiológico anual em que os doentes foram randomizados para a realização de RxT vs. LDCT, realizado durante 3 anos, seguido dum acompanhamento adicional, durante mais 3,5 anos, sem qualquer exame de imagem.

No NLST, um rastreio foi considerado positivo para potencial cancro do pulmão, na presença de nódulos pulmonares não calcificados com 4 mm de maior diâmetro ou > 4 mm no plano axial, na LDCT e, qualquer nódulo ou massa não calcificado na RxT [The National Lung Screening Trial Research Team, 2011].

Resultados

Dos 53.454 participantes, 26.722 foram aleatoriamente rastreados com LDCT e 26.732 com RxT, com base no sexo e num intervalo de 5 anos de idade de cada grupo (55-59, 60-64, 65-69, 70-74). De todo o grupo de estudo, 59% dos indivíduos eram do sexo masculino e 73% tinham menos de 65 anos. A idade média foi de 61,4 +/- 5 anos e a mediana de 60 anos. No que diz respeito à etnia, 91% eram caucasianos, 4.4% negros e 1.7% hispânicos/latinos.

Não existiu uma diferença significativa do número de cancros diagnosticados entre os 2 grupos (1060 no grupo de teste vs. 941 no grupo controlo), sendo que a grande vantagem da LDCT em relação à RxT deveu-se ao maior número de cancros diagnosticados em estágio precoce, dos quais 92,5% e 87,5%, respetivamente, foram diagnosticados em estágio IA e IB, passíveis de tratamento cirúrgico isolado ou em combinação com quimioterapia, radioterapia ou ambos. Por outro lado, foram relatadas 247 mortes devido a cancro do pulmão por 100.000 habitantes por ano com a LDCT vs. 309 com a RxT, o que se traduziu numa redução da taxa de mortalidade específica por cancro do pulmão em 20% com a LDCT.

No que diz respeito à taxa de mortalidade por todas as causas, ocorreram 1.877 mortes no grupo rastreado com a LDCT e 2.000 com a RxT, representando uma redução de 6,7% com a LDCT.

Em cada TC realizada, resultados sugestivos de cancro do pulmão eram 3 vezes mais comuns em comparação com a RxT. Efetivamente, o cancro do pulmão foi diagnosticado em 3.6% e 5.5% dos rastreios positivos, respetivamente nos grupos rastreados com LDCT e RxT, o que se traduziu numa taxa de falsos positivos de 96,4% com a LDCT e 94,5% com a RxT.

Ambos os grupos começaram o estudo nas mesmas condições, com a diferença de que 3% dos doentes rastreados com LDCT e 4% com a RxT foram perdidos durante o follow-up.

A adesão ao rastreio dentro de cada grupo foi igual ou superior a 90%, mas mais doentes rastreados com a RxT faltaram a 1 ou 2 exames, aumentando o número de cancros que podem metastizar antes de serem diagnosticados [The National Lung Screening Trial Research Team, 2011].

Discussão

População de estudo

O NLST excluiu doentes que à partida tivessem elevado risco de morrer de outra causa, antes que o cancro do pulmão tivesse tempo de se instalar ou que não fossem capazes de tolerar uma cirurgia curativa, como por exemplo, uma lobectomia. A idade por si só não era um forte preditor de risco cirúrgico mas, se associada a co morbilidades como insuficiência cardíaca ou DPOC severa, podia ter um peso importante. Assim, os critérios de inclusão no estudo definiram uma população com um risco de desenvolver cancro do pulmão, estimado entre 2-20%, no espaço de 10 anos, embora alguns doentes tenham falhado o rastreio com LDCT porque não reuniam as características necessárias [Back, 2012].

Método de rastreio

A sensibilidade da RxT na deteção de cancro do pulmão depende do tamanho e localização da lesão, da qualidade de imagem da radiografia e da capacidade do radiologista de interpretar os resultados. A LDCT tem emergido como um exame com melhor sensibilidade e especificidade no diagnóstico do cancro do pulmão, em comparação com a

RxT. Os dados da NLST demonstraram uma sensibilidade de 93,8% e especificidade de 73,4% com a LDCT, e sensibilidade de 73,5% e especificidade de 91,3% com a RxT [The National Lung Screening Trial Research Team, 2011].

Apesar da eficácia já verificada da LDCT no diagnóstico de cancro do pulmão e na otimização do seguimento de nódulos suspeitos, há um enorme número de potenciais obstáculos que limitam a implementação do rastreio do cancro do pulmão com a LDCT. Entre os mais importantes podemos referir a elevada prevalência de nódulos pulmonares detetados, o sobre diagnóstico, os potenciais riscos da exposição de radiação cumulativa e os escassos dados no que diz respeito ao custo-eficácia do rastreio. Desta forma, tem havido um debate significativo e uma enorme resistência à adoção da LDCT como uma ferramenta de rastreio.

Primeiro, a TC é um procedimento caro per se e, de um ponto de vista geral, não se encontra ainda disponível em todos os centros hospitalares. Na verdade, muitos sistemas nacionais de saúde ainda não serão capazes de sustentar um protocolo de rastreio com LDCT atualmente [Gossner, 2014].

Mas como interpretar a imagem obtida na LDCT? As técnicas de baixa dose utilizadas resultaram numa ótima visualização do parênquima pulmonar, mas uma pobre avaliação dos tecidos moles do mediastino, da parede torácica e do abdómen superior [Carter, 2014]. Os radiologistas deviam estar devidamente preparados para avaliar as imagens obtidas com o objetivo de otimizar a qualidade do programa de rastreio.

O algoritmo que serviu de orientação incluiu a avaliação de várias características dos nódulos pulmonares tais como a densidade, o tamanho, a mobilidade, a localização e outras particularidades que sejam sugestivas de malignidade [Carter, 2014].

No rastreio com LDCT foram identificados em 43% dos doentes nódulos não calcificados e destes, em cerca de 95% não se confirmou o diagnóstico de cancro do pulmão

[Moyer, 2014]. Embora a maioria dos nódulos fossem benignos, quando identificados é aconselhado fazer investigações adicionais, como TC convencional, PET-CT, procedimentos de broncoscopia, toracoscopia, toracotomia, mediastinoscopia e biópsia pulmonar, cada uma delas com os seus riscos inerentes. Isto está associado, por um lado a mais custos em consequência de mais exames realizados para confirmação do diagnóstico e, por outro lado, a uma ansiedade e angústia desnecessária nos doentes diagnosticados com um nódulo suspeito, que vivem temporariamente com a possibilidade de virem a ter cancro do pulmão. Com o intuito de diminuir o número de falsos positivos e, como a probabilidade de malignidade aumenta com o aumento do diâmetro do nódulo, tem sido sugerido aumentar o tamanho mínimo do nódulo suspeito de 4 mm para 7-8 mm, para ser considerado positivo [Prosch, 2014; Richards, 2014]. Além do tamanho do nódulo, se também se considerar a localização do nódulo, o número de nódulos identificados, o sexo e idade da pessoa rastreada e, a extensão do enfisema, o risco do nódulo ser maligno pode ser melhor predito. Assim, a ausência de um algoritmo radiológico pode aumentar o número de falsos positivos se o rastreio com LDCT for implementado largamente.

Os principais achados incidentais com a LDCT, que ocorreram em 27% dos casos, foram o enfisema e calcificações da artéria coronária. Outros achados pulmonares incluíram bronquiectasias, fibrose pulmonar, tumores carcinoides e hemartomas. Segundo o NLST cerca de 7,5% destes achados eram clinicamente significativos [Moyer, 2014; Silvestri, 2011]. Órgãos abdominais também podiam ser visualizados no abdómen superior [Carter, 2014]. Contudo, os benefícios e danos associados aos achados acidentais ainda não puderam ser, atualmente, determinados, permanecendo por esclarecer qual o efeito destes achados incidentais, mas anormais, nos cuidados ao doente. No NLST 16 doentes morreram no espaço de 60 dias, em consequência de testes invasivos realizados para melhor estudar os achados detetados durante o rastreio, nomeadamente, a biópsia transtorácica por agulha, ou de

complicações como hemorragias e pneumotórax, e 6 deles não tinham cancro do pulmão [The National Lung Screening Trial Research Team, 2011]. É importante, assim, encaminhar o doente para especialistas das respetivas áreas, para um acompanhamento adequado do mesmo.

O sobre diagnóstico, que se define como a deteção de cancro, que numa situação sem rastreio, nunca se tornaria clinicamente aparente, é outra das limitações, estimando-se que ocorra em cerca de 10-12% dos casos [Moyer, 2014]. Isto quer porque o cancro permaneceria oculto, regredia ou não cresceria, quer porque o doente morreria de outras causas antes da neoplasia se manifestar. Assim, a deteção do cancro com o programa de rastreio não resulta necessariamente numa diminuição da taxa de mortalidade uma vez que há uma proporção considerável de cancros detetados que permaneceriam assintomáticos. Estratégias para reduzir a taxa de sobre diagnóstico têm por base a redução da frequência dos exames com LDCT, uma melhor definição da população rastreada e um aumento do limiar do follow-up e dos métodos invasivos.

Quanto à frequência, e apesar de ainda não ter sido investigado num estudo prospetivo, acredita-se que um rastreio bianual com a LDCT possa ser mais custo-efetivo do que o anual, uma vez que diminui o número de cancros diagnosticados em estágio tardio e aumenta o número de estádios precoces. Porém, serão precisas mais investigações para perceber o efeito do rastreio bianual na sobrevivência. É de realçar que com longos intervalos entre o rastreio corre-se o risco de tumores de crescimento agressivo não serem detetados em estádios precoces, uma vez que o intervalo que decorre entre a origem do tumor e o momento em que se manifesta é extremamente rápido. Pelo contrário, curtos intervalos entre o rastreio aumentam a probabilidade de detetar cancros agressivos, no entanto com a desvantagem do aumento dos custos e da dose de radiação cumulativa [Prosch, 2014].

A discussão sobre o risco carcinogénico potencial da exposição cumulativa à radiação, em consequência de TC repetidas, tem sido frequente nos últimos anos, assumindo um papel importante se o rastreio do cancro do pulmão deve ou não ser implementado a escala mundial. No estudo NLST na LDCT, a dose utilizada foi inferior a 1,5 mV, o que corresponde a menos de 20% da dose total utilizada na TAC convencional sem contraste (5-7 mV) e, cerca de metade da exposição anual ambiental estimada [Brenner, 2007; Tack, 2013; West, 2014]. Contudo, devido ao elevado número de consultas de seguimento, a dose média de radiação após três TC foi de cerca de 8 mSv. Esta radiação cumulativa parece causar uma morte por cancro por cada 2.500 pessoas rastreadas, o que depende do sexo do doente, da idade de início do rastreio, do número de TC realizadas e da exposição a outras fontes de radiação, nomeadamente outros métodos de imagem [Bach, 2012]. Estima-se que a radiação aumente a probabilidade de induzir cancro do pulmão cerca de 1,8% se o rastreio for iniciado aos 50 anos e de 0,8% se aos 60 anos, o que significa que esta desempenha um efeito aditivo no desenvolvimento de cancro do pulmão. No entanto, segundo o NLST, o rastreio com a LDCT diminui a mortalidade em 6.7% por todas as causas, pelo que ultrapassa o risco da radiação induzir cancro.

Por último, ainda se sabe pouco acerca do custo-efetividade do rastreio do cancro do pulmão, pelo que foi considerado um dos grandes obstáculos para a implementação disseminada do projeto de rastreio. Uma análise do custo-benefício ainda não foi publicada nem integrada nas recomendações clínicas. Contudo, uma análise recente [Prosh, 2014] demonstrou que, nos EUA, o rastreio do cancro do pulmão em pessoas de alto risco custa às seguradoras menos por ano de vida quando comparado com o rastreio colo-retal, da mama ou cervical. Como os sistemas de saúde diferem significativamente entre países, análises custo-efetividade obtidos dum país, não podem ser facilmente traduzidos para outro país. Uma

análise custo-benefício e o impacto na qualidade de vida ainda estão a ser analisados e serão publicados posteriormente.

O NLST comparou o custo-efetividade do rastreio com LDCT, com RxT e com a ausência de rastreio, com base na média de anos de vida, na qualidade de vida ajustada ao número de anos de vida - QALY's, nos custos por pessoas e nos rácios custo-efetividade incrementados (ICER's). A média de anos de vida foi calculada com base no número de mortes que ocorrem durante o estudo e na projeção do número de participantes que estarão vivos no final do estudo. A qualidade de vida ajustada ao número de anos de vida foi determinada com base na opinião de um subgrupo de participantes selecionados aleatoriamente, em relação à sua qualidade de vida [Black, 2014]. Os custos por pessoa foram altamente variáveis, dependendo da taxa aplicada nas técnicas para adquirir e armazenar as imagens bem como da taxa paga ao médico para interpretar o exame. Algumas instituições incluíram também programas de cessação tabágica, consultas com mais do que um profissional de saúde para aconselhamento e inclusão num programa organizado de rastreio. A determinação de quando o rastreio é custo-efetivo fora do estudo, depende de como o rastreio é aplicado. O estudo de custo-efetividade serviu para determinar quantos rastreios com LDCT custam para salvar um ano de perfeita saúde. No entanto, isto trata-se de um exercício de modelo matemático porque não existe tal como um ano de perfeita saúde. Geralmente avalia-se com base no número de anos que alguém acredita que ainda vai viver, na qualidade de vida que terá, e nos custos associados a isso, nomeadamente as intervenções e cirurgias que serão necessárias.

Os custos envolvidos na generalização de um rastreio semelhante ao NLST são elevadíssimos. A análise dos custos despendidos para obter um ano de perfeita saúde (QALY) atinge valores que variam entre 38.000 e mais de 100.000 euros de acordo com os pressupostos das avaliações. Este problema foi muito comentado na ASCO de 2012 uma vez

que a previsão económica da implementação nos EUA determinaria triplicar os atuais custos com cancro do pulmão [Goulart, 2012].

Em suma, o rastreio foi claramente mais efetivo em populações corretamente selecionadas. Isto foi particularmente verdadeiro nas mulheres, porque elas têm mais tendência a desenvolver diferentes subtipos de cancro do pulmão, que são mais facilmente detetados por LDCT, do que em homens e doentes idosos. Além disso, rastrear pessoas muito jovens, que ainda não tiveram tempo para desenvolver cancro do pulmão ou pessoas muito idosas, porque já não tem muitos anos de vida pela frente, também não se verificou ser particularmente custo-efetivo [Shorr, 2015]. Assim, verificou-se que aliado ao aumento do risco de desenvolver cancro do pulmão há aumento do custo-efetividade do rastreio. Geralmente, os clínicos não leem a literatura sobre custo-efetividade, mas os pneumologistas devem ser encorajados a investigar mais sobre o assunto. O rastreio do cancro do pulmão vai aumentar a curto prazo os custos nos cuidados médicos, no entanto, a questão do dinheiro é secundária, o mais importante é salvar vidas, aumentando a longevidade [Nelson, 2014].

Os resultados do NLST desencadearam uma enorme pressão para integrar a LDCT como parte integrante do rastreio dado o elevado número de mortes devido a cancro do pulmão que ocorrem nos EUA (cerca de 150.000 por ano) [Silvestri, 2011], a elevada proporção de doentes que se apresentou em estágio avançado da doença e a baixa sobrevivência aos 5 anos, de apenas 15%, que se tem mantido inalterada nos últimos 30 anos [Heuvelmans, 2015; Jett, 2013; Moyer, 2014; Reddy, 2011]. Para prevenir 1 morte causada por cancro do pulmão, devem ser rastreadas 300 pessoas [Four Years After NLST, 2015].

O diagnóstico de cancro do pulmão, depois do período de rastreio ter chegado ao fim, é mais comum entre os participantes rastreados com RxT do que com a LDCT, o que sugere que a radiografia deixou escapar alguns cancros durante o rastreio. Além disso, neoplasias diagnosticadas após uma LDCT positiva encontram-se mais frequentemente num estágio precoce do que as descobertas com RxT [Sox, 2011].

Estima-se que o rastreio com LDCT possa diminuir em cerca de 12.000 o número de mortes causadas por cancro do pulmão por ano, nos EUA se realizado em participantes com as características adequadas [Ma, 2013]. Contudo, os critérios, atualmente utilizados, na seleção da população que deve ser rastreada aplicam-se a apenas 26,7% de todos os cancros do pulmão nos EUA, pelo que é necessário um modelo preditivo do risco de cancro do pulmão para melhor decidir quem deve fazer rastreio.

Após décadas de estudo e, independentemente dos benefícios, controvérsias ainda permanecem no ar sobre se o rastreio efetivamente diminui a taxa de mortalidade por cancro do pulmão. Contudo, acredita-se que o rastreio é tanto mais benéfico quanto mais idosos forem os participantes e com história de tabagismo mais pesada.

Em suma, o rastreio com a LDCT pode potencialmente converter o cancro do pulmão, uma doença predominantemente diagnosticada em estádios tardios numa que é detetada numa fase em que a cura ainda é possível. Embora a probabilidade de sobrevivência aos 5 anos ainda se mantenha baixa com valores de 15%, acredita-se que o rastreio do cancro do pulmão com LDCT ofereceu um raio de esperança de que estas estatísticas irão mudar num futuro próximo.

Ressalva-se o fato deste estudo ter sido conduzido em vários centros médicos com peritos no acompanhamento de cancros e, os resultados obtidos podem não ser comparáveis com aqueles obtidos nos hospitais comunitários [Reddy, 2011].

6.2.2.2.ESTUDOS EUROPEUS – EUCT

Atualmente, na Europa vários estudos controlados randomizados sobre rastreio de cancro do pulmão estão em contínua progressão. Ao reunir todos os dados, os EUCT (Tabela 1) pretendem estar aptos para fornecer informações adicionais à discussão do rastreio do cancro do pulmão, no que diz respeito à seleção ideal da população rastreada, a comparação entre o modo como deve ser acompanhado o crescimento do volume vs. diâmetro do nódulo e, dos intervalos adequados decorridos entre as avaliações [Field, 2013]. A metodologia de recrutamento dos participantes no estudo varia entre os diferentes estudos europeus.

Os EUCT foram publicados em 2013 e incluíram o NELSON (Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek), o UKLS (United Kingdom Lung Cancer Screening), o DLCST (Danish Lung Cancer Screening Trial), o LUSI (German Lung Cancer Screening Intervention), o MILD (Multi-centric Italian Lung Detection Trial), o ITALUNG (Italian Lung Cancer Computed Tomography Screening Trial) e o DANTE (Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology and Molecular Assays) [Field 2013]. Embora os 7 estudos comparem a eficácia do rastreio com a LDCT com a ausência de rastreio em ex-fumadores e fumadores atuais, existem algumas pequenas diferenças entre eles.

ESTUDO	NELSON	DLCST	LUSI	MILD	ITALUNG	DANTE	UKLS
PAÍS	Holanda e Bélgica	Dinamarca	Alemanha	Itália	Itália	Itália	Grã-Bretanha
ANO DE INÍCIO	2003	2004	2007	2005	2004	2001	2012
DURAÇÃO DO ESTUDO (anos)	15	5	5	5	10	10	SD
NÚMERO DE TC REALIZADAS	4	5	5	5 ou 10	4	5	1
INTERVALO DO RASTREIO (anos)	1, 2 e 2.5	1	1	1 ou 2 (randomizado)	1	1	SD
Nº DE PARTICIPANTES	15.822	4.104	4.052	4.099	3.206	2.811	32.000 (planeado)
INDIVÍDUOS DO SEXO MASCULINO (%)	84	55	66	68	65	100	SD
IDADE	50-75	50-70	50-69	50-75	55-69	60-74	50-75
IDADE MÉDIA	59(6)	57(5)	58(5)	59(6)	61(4)	65(5)	SD
UMA	>15	≥20	>15	≥20	≥20	≥20	SD
UMA média	42 (19)	36(13)	36(18)	43(15)	43(18)	47(25)	SD

Tabela 1: *Visão geral dos estudos EUCT (SD – sem dados até ao momento – estudo em curso). Adaptado de [Heuvelmans, 2015].*

O estudo NELSON foi publicado em setembro de 2003 na Holanda e Bélgica. NELSON é um acrónimo para “Dutch-Belgian Lung Cancer Screening trial” [van Iersel, 2007]. A principal diferença entre este estudo e o NLST, fundamenta-se no fato de que o grupo de controlo não é rastreado, contrariamente ao NLST em que é sujeito a uma RxT. Os participantes são predominantemente homens, com idades compreendidas entre os 50 e 75 anos, com CT ≥ 15 cigarros por dia, durante no mínimo 25 anos ou menos de 10 cigarros por dia, durante pelo menos 30 anos. Ex-fumadores foram incluídos neste estudo, caso tenham deixado de fumar nos últimos 10 anos. Como critérios de exclusão podemos enumerar uma má performance em associação com a incapacidade de subir dois lances de escadas, história pessoal de cancro renal, da mama ou melanoma, história pessoal de cancro do pulmão nos

últimos cinco anos ou cancro do pulmão, para o qual o doente ainda esteja a receber tratamento, uma TAC torácica realizada no último ano ou peso corporal superior a 140kg. A seleção dos participantes baseou-se assim, no estilo de vida, nas condições gerais de saúde e nos hábitos tabágicos. O seguimento, com duração de 15 anos, é mais longo em comparação com o NLST. O programa consiste em realizar uma LDCT no início do estudo, e posteriormente nos anos 1, 2 e 4. Os resultados finais serão conhecidos em 2018, contudo, o estudo NELSON já forneceu informações sobre como lidar com nódulos em vidro despolido e na análise volumétrica das taxas de crescimento de nódulos, pois foi o primeiro estudo que se baseou no volume e crescimento do nódulo em vez do diâmetro transversal, usualmente utilizado.

No caso de nódulos sólidos ou componentes sólidos de nódulos parcialmente sólidos, o volume foi calculado por uma avaliação volumétrica a 3 dimensões, utilizando um software de medições de volumes semi-automático. O objetivo final consistiu em identificar os nódulos maiores ou com crescimento mais rápido. Segundo o estudo NELSON os nódulos foram considerados negativos se o volume fosse $<50 \text{ mm}^3$ (4.6mm de diâmetro se o nódulo fosse perfeitamente esférico), o que é recomendação para uma avaliação regular com LDCT [Becker,2012]. Por outro lado o resultado foi positivo nos nódulos com volume $> 500 \text{ mm}^3$ ($> 9.8\text{mm}$ de diâmetro), devendo ser encaminhados para um pneumologista para um estudo mais aprofundado [Becker,2012]. Os nódulos com volume $50-500 \text{ mm}^3$ são classificados de indeterminados e devem ser sujeitos a um follow-up a curto prazo com LDCT para avaliação da taxa de crescimento [Becker,2012]. O crescimento do nódulo foi definido como um aumento do volume de $\geq 25\%$, entre 2 LDCT realizadas sequencialmente, de acordo com a fórmula $(V2-V1) / V1 \times 100\%$, em que V1 representa o volume medido na primeira TAC e V2, o volume na segunda TAC [Xu, 2006].

De fato, o volume e/ou taxa de crescimento do nódulo pulmonar são medidas mais fiáveis e com menor número de falsos positivos associados, do que o diâmetro transversal máximo do nódulo uma vez que muitos dos nódulos não são totalmente esféricos, o que leva a uma superestimação do tamanho exato do nódulo na maioria dos casos [van Klaveren, 2009].

A percentagem de testes positivos nas duas primeiras LDCT, publicadas em 2009 no estudo NELSON, foi consideravelmente inferior à obtida com o NLST (2,6% na 1ª TC e 1,8% na 2ª TC vs 27.3% na 1ª TC e 27.9% na 2ª TC, respetivamente) com um valor preditivo negativo comparável (99.7% a 99.9% vs 99.9%, respetivamente) [van Klaveren, 2009]. Isto sugere que uma avaliação rigorosa do volume do nódulo, que além de utilizado no estudo NELSON, também foi aplicado nos estudos UKLS e DLCST, é mais eficiente e tem menos morbidades e custos associados. Contudo, no que diz respeito a uma deteção mais precoce de cancro do pulmão, taxas de morbidade e mortalidade, exposição à radiação e custos, as diferenças entre a avaliação do nódulo baseado no volume ou baseado no diâmetro ainda permanecem por demonstrar, sendo que é necessário esperar pelos resultados finais dos EUCT antes das recomendações do rastreio do cancro do pulmão serem implementadas [Heuvelmans, 2015]. Prevê-se, no entanto, que haja uma diminuição da taxa de mortalidade por cancro do pulmão de cerca de 25% aos 10 anos [Netherlands Trial Register, 2011].

Os três estudos italianos (MILD, ITALUNG e DANTE) exigem os mesmos critérios no que diz respeito à história de tabagismo: pelo menos 20 UMA e, no caso dos ex-fumadores, que tenham deixado de fumar há menos de 10 anos. O MILD [Pastorino, 2006] comparou o rastreio anual ou bianual com LDCT com a ausência de rastreio e, foi considerado pela USPSTF como sendo um estudo de baixa qualidade. Os participantes incluíam homens e mulheres, entre os 50 e os 75 anos, que foram selecionados com base nos anúncios e artigos publicados na imprensa e estações de televisão. Nos resultados, publicados em 2012, não se verificou qualquer diferença no risco relativo de mortalidade por todas as

causas entre os grupos combinados de estudo e o grupo de controlo. O ITALUNG [Lopes, 2009] recrutou os participantes através de questionários enviados a indivíduos entre os 55 e 69 anos. O DANTE [Infante, 2008], um estudo randomizado de rastreio do cancro do pulmão com LDCT, selecionou homens fumadores dos 60 aos 74 anos. Todos os doentes foram sujeitos a uma RxT e citologia da expetoração no início do estudo e, posteriormente, rastreou aleatoriamente alguns com LDCT anual durante 4 anos e os restantes sem rastreio. Este estudo foi desenvolvido com o objetivo de avaliar a taxa de mortalidade específica por cancro do pulmão durante 10 anos. Ao fim de 3 anos, foram relatadas 20 mortes por cancro do pulmão em cada grupo, o que se pode concluir que o rastreio com LDCT não terá assim tanto impacto na mortalidade, como aquilo que se esperava. Contudo, temos que esperar que terminem os 10 anos de estudo para retirar as devidas conclusões. Independentemente dos resultados que virão a ser publicados, estes três estudos italianos são muito pequenos para demonstrar qualquer estatística significativa, tendo uma aplicabilidade limitada.

O DLSCT [Pedersen, 2009] comparou a ausência de rastreio com o rastreio com a LDCT. Este estudo tem a duração de 5 anos e baseia-se num programa constituído por uma LDCT efetuada no início, seguida de mais 4 realizadas anualmente. A população rastreada inclui homens e mulheres entre os 50 e 70 anos de idade, que sejam atuais fumadores ou ex-fumadores com $CT \geq 20$ UMA. Estes últimos devem ter parado de fumar após os 50 anos e há menos de 10 anos para serem incluídos no estudo. Além disso, como critério de inclusão os participantes devem ser capazes de subir pelo menos 36 escadas consecutivamente, sem terem necessidade de parar. Após um follow-up de 4,8 anos, o risco relativo de ter cancro do pulmão foi de 1,37 e o risco de todas as causas de mortalidade foi de 1,46, no grupo de estudo com LDCT.

O impacto de um modelo de risco mais sofisticado na efetividade do rastreio do cancro do pulmão tem sido investigado no estudo UKLS [McRonald, 2014], em que apenas os

doentes com um risco de pelo menos 5% de desenvolver cancro do pulmão podem ser incluídos no rastreio. O risco é calculado usando um modelo do LLP (Liverpool Lung Project), que inclui a idade, o sexo, história de tabagismo, história familiar de cancro do pulmão, história de tumores malignos não pulmonares, história de pneumonia e história de exposição ocupacional ao asbesto. Prevê-se que, usando estes critérios de inclusão, a prevalência de cancro do pulmão na população rastreada seja o dobro daquela que se verifica no estudo NELSON [Prosh, 2014].

Existem muitas questões que podem ser respondidas após os dados dos estudos europeus serem publicados, não só no que diz respeito à redução da taxa de mortalidade específica e geral por cancro do pulmão em populações de risco, mas também a identificação da população ótima para rastreio, protocolos ideias em termos de estratégias para acompanhamento dos nódulos identificados, follow-up, técnicas utilizadas e duração, número de scans a realizar e tempo decorrente entre cada um deles, o efeito do sobre diagnóstico e o custo efetividade do rastreio do cancro do pulmão.

6.3.RECOMENDAÇÕES CLÍNICAS

Após os vários estudos publicados mundialmente, atualmente, existem diferenças no que diz respeito às recomendações clínicas europeias e americanas do rastreio do cancro do pulmão

Nos EUA, os testes de rastreio são muitas vezes introduzidos nas recomendações clínicas antes da evidência adequada ser garantida. Isto pode estar a acontecer com a promoção da LDCT no rastreio do cancro do pulmão.

A maioria destas recomendações guiaram-se em torno dos resultados do estudo NLST, sendo que os estudos I-ELCAP e o NELSON também demonstraram um papel importante.

Considerando os milhares de indivíduos que podem ser potencialmente selecionados para fazer rastreio de cancro do pulmão, é de grande importância traçar um programa de rastreio com o mínimo de danos e custos, mas com eficácia preservada.

Segundo os resultados do estudo do NLST, o rastreio anual, com a LDCT, durante 3 anos, tem demonstrado uma redução de cerca de 20%, na taxa de mortalidade por cancro do pulmão, em comparação com a RxT [National Lung Screening Trial Research Team, 2011]. Desta forma, os dados promissores do NLST têm encorajado várias sociedades médicas americanas a recomendar o rastreio com LDCT nos pacientes de alto risco (Tabela 2).

Estas sociedades recomendam um rastreio do cancro do pulmão e um seguimento apertado de lesões suspeitas, que devem ser integrados num programa estruturado e de alta qualidade incluindo uma equipa multidisciplinar com competências para avaliar e tratar o cancro do pulmão.

Muitos programas de rastreio incluem iniciativas de cessação tabágica [Carter, 2014; Moyer, 2014; NCCN, 2015], uma vez que vários estudos demonstraram que o sucesso da cessação tabágica aumenta entre os indivíduos, quando é incluído como parte do programa de rastreio. Assim, a cessação e prevenção tabágica permanecem como uma estratégia fundamental para reduzir drasticamente o número de casos de morte por cancro do pulmão nos EUA e em todo o mundo. Fumadores ativos devem ser informados acerca do risco continuado do tabagismo no desenvolvimento do cancro do pulmão e devem ser oferecidos tratamentos de cessação antes de iniciar o programa de rastreio. Deixar de fumar em qualquer idade, melhora a saúde e diminui o risco de cancro do pulmão e de outras doenças cardiovasculares. Nunca é tarde para ajudar os doentes a parar de fumar. Por um lado, um rastreio negativo pode influenciar o doente no sentido de que o efeito iatrogénico do tabaco não tem influência no desenvolvimento do cancro do pulmão, não compensando entrar num processo de cessação tabágica; pelo contrário, resultados positivos podem ser uma motivação para deixar de fumar ou manter-se abstinente. Estas relações de contraste podem ser particularmente importantes em adultos idosos alvo de rastreio, que tenham histórias pesadas de tabagismo, mas que tenham menor tendência para deixar de fumar, apesar de serem aqueles que mais beneficiariam de tal atitude.

Uma tomada de decisão partilhada, precedida dum aconselhamento cuidadoso sobre os benefícios, riscos, limitações e incertezas do rastreio adequado a cada doente, é imprescindível. Na verdade, o benefício do rastreio varia com o risco, sendo que as pessoas com história de tabagismo ou com outros fatores de risco, tem mais tendência a beneficiar do rastreio, em comparação com os doentes de baixo risco [Moyer, 2014]. As limitações impostas podem ser vistas quer como uma potencial barreira ao rastreio quer como uma segurança de que o rastreio é conduzido adequadamente. É fundamental que os doentes percebam que existe uma elevada probabilidade de detetar um ou mais nódulos, o que

conduzirá a mais exames de investigação e, possivelmente, a uma potencial intervenção, mas que, no entanto, é improvável tratem-se de cancro do pulmão. Além disso, infelizmente nem todos os cancros serão diagnosticados a tempo de tratamento curativo mesmo com o programa de rastreio implementado [West, 2014].

Usando modelos preditivos de risco cirúrgico, outras causas de mortalidade e o risco de desenvolver cancro do pulmão, podem ajudar a melhor definir as pessoas que mais beneficiam em fazer parte do programa de rastreio. Segundo o NLST, por cada 10 mortes causadas por cancro do pulmão, evitadas com o rastreio, verificaram-se 3 mortes devido a testes invasivos de follow-up e a tratamento cirúrgico do cancro do pulmão [National Lung Screening Trial Research Team, 2011].

Após os resultados da NLST várias foram as organizações que publicaram as recomendações clínicas e os algoritmos, que têm sido a base do rastreio do cancro do pulmão [Winston, 2015], nomeadamente a American Cancer Society (ACS), o American College of Chest Physicians (ACCP), a American Thoracic Society (ATS), a American Society of Clinical Oncologists (ASCO), o National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e o U. S. Preventive Service Task Force (USPSTF). Todas estão de acordo que a LDCT deve ser recomendada em doentes assintomáticos, com idade entre os 55 e 74 anos (a USPSTF é a única que estende o limite superior de idade até aos 80 anos), com história pessoal de tabagismo de pelo menos 30 UMA, quer sejam fumadores ativos quer tenham deixado de fumar nos últimos 15 anos e que não tenham história pessoal de carcinoma nos últimos 5 anos. Nenhuma destas associações defende o rastreio do cancro do pulmão com RxT ou citologia da expetoração.

ORGANIZAÇÃO	CARACTERÍSTICAS DOS DOENTES	TÉCNICA E INTERVALO DO RASTREIO	ANO
American Thoracic Surgery (ATS)	Idade 55-74 anos com CT ≥ 30 UMA ou que deixaram de fumar < 15 anos OU sobreviventes de cancro do pulmão OU idade ≥ 50 anos com CT de ≥ 20 UMA e um fator que adicione em 5% o risco de desenvolver cancro nos 5 anos seguintes	LDCT anual	2012
American Society of Clinical Oncologists (ASCO)	Idade 55-74 anos com CT ≥ 30 UMA ou que deixaram de fumar < 15 anos	LDCT anual	2013
American College of Chest Physicians (ACCP)	Idade 55-74 anos com CT ≥ 30 UMA, atuais fumadores ou que deixaram de fumar < 15 anos	LDCT anual	2013
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Idade 55-74 anos com CT ≥ 30 UMA, atuais fumadores ou que deixaram de fumar < 15 anos OU Idade ≥ 50 anos e CT ≥ 20 UMA em associação com um fator de risco (excluindo fumador passivo)	LDCT anual	2012
US Preventive Services Task Force (USPSTF)	Idade 55-79 anos com CT ≥ 30 UMA ou que deixaram de fumar < 15 anos	LDCT anual	2013
American Cancer Society (ACS)	Idade 55-74 anos com CT ≥ 30 UMA, atuais fumadores ou que deixaram de fumar < 15 anos	LDCT anual	2013

Tabela 2: “Recomendações do Rastreio do Cancro do Pulmão” (fator de risco inclui exposição ao radão, exposição ocupacional – sílica, asbestos, arsénico, berílio, crómio, níquel e diesel - história pessoal de cancro, história de doença pulmonar – DPOC ou fibrose pulmonar - ou história familiar de cancro do pulmão). Adaptado de [Richards, 2014]

Em 2013, USPSTF [US Preventive Services Task Force, 2013] reviu as evidências atuais de modo a atualizar as suas publicações de 2004, referindo que o rastreio deve ser abandonado nos casos em que os doentes já não fumem há mais de 15 anos ou que tenham desenvolvido uma doença que limite substancialmente a esperança média de vida ou impossibilite uma cirurgia pulmonar curativa.

O ACCP, a ASCO e a ATS, desde 2012 [Bach, 2012], recomendam o rastreio do cancro do pulmão com LDCT anual em fumadores ativos com história de tabagismo de pelo menos 30 UMA ou ex-fumadores nos últimos 15 anos, dos 55 aos 74 anos, com base nos resultados do estudo NLST. As recomendações estipulam que o rastreio deve ser efetuado nas condições semelhantes àquelas que se apresentavam nesse mesmo estudo. A ATS acrescenta ainda que o rastreio possa ser iniciado nas idades compreendidas entre os 50 e os 79 anos de idade em doentes que tenham história de tabagismo de 20 UMA em associação a comorbilidades que aumentem a probabilidade de cancro nos 5 anos seguintes em 5%. Adicionalmente, é recomendado o rastreio em sobreviventes de cancro do pulmão devido ao risco aumentado de desenvolverem outro cancro do pulmão.

Em 2013, a ACS [Wender, 2013] também recomendou rastreio do cancro do pulmão com LDCT em doentes de alto risco que sejam saudáveis e que respeitem os critérios do estudo NLST.

Por último, o NCCN é o único que apresenta uma estratificação meticulosa dos grupos, com base na idade, história de tabagismo e outros fatores de risco [NCCN, 2015]. O NCCN recomenda rastreio em doentes, que tenham 50 anos ou mais e tenham história de tabagismo de 20 UMA e um fator de risco adicional, como por exemplo doenças como a DPOC e a fibrose pulmonar, exposição ocupacional ou ao radão, história pessoal de cancro ou

história familiar de cancro do pulmão. Por último, sobreviventes a longo prazo de neoplasias devem realizar rastreio anual entre os 55 e 79 anos.

O rastreio em pessoas de médio risco (com 50 anos ou mais, história de tabagismo de 20 UMA ou exposição passiva ao tabaco, sem outros fatores de risco adicionais) ou de baixo risco (menos de 50 anos e história de tabagismo de menos de 20 UMA) atualmente não é recomendado.

Os clínicos devem estar preparados para responder às perguntas dos doentes que não reúnem os critérios necessários para ser integrados no rastreio do cancro do pulmão com LDCT, nomeadamente fumadores que não têm a idade mínima limite ou o número de UMA exigido, doentes saudáveis que nunca fumaram ou doentes que tenham outras doenças que representam um fator de risco como a DPOC. A USPSTF recomenda que os doentes de baixo risco devam ser informados sobre os potenciais riscos dum rastreio e que ainda não existem evidências concretas do benefício do rastreio neste grupo de indivíduos.

Enquanto o rastreio do cancro do pulmão com LDCT tem sido implementado cada vez mais em diversos centros americanos, atualmente existem apenas alguns projetos na Europa. Na verdade, ao contrário dos resultados do NLST, os resultados obtidos de três estudos europeus que já apresentaram os seus resultados até ao momento, nomeadamente o DANTE, o MILD e o DLCST, não demonstraram qualquer redução significativa da mortalidade por cancro do pulmão. Uma das razões que pode justificar a falta de diferença significativa entre os grupos de estudo e os grupos de controlo, no que diz respeito à taxa de mortalidade específica por cancro do pulmão pode ser devido ao relativo pequeno número de participantes que fizeram parte destes estudos ou o período de follow-up também relativamente curto. No entanto, antes de tirar conclusões definitivas deve-se aguardar pelos resultados do maior

estudo europeu até agora conduzido, o NELSON, bem como dos restantes estudos EUCT. Esta reserva por parte da Europa em instituir o programa de rastreio pode ser explicada pelo fato de haver vários estudos em curso, referidos anteriormente, sendo esperados resultados nos próximos anos.

A Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) não recomenda o rastreio do cancro do pulmão como um teste de rotina que deva ser oferecido aos doentes. Os doentes que pretendam realizar rastreio devem ser integrados num programa com o controlo de qualidade assegurado, especialistas em LDCT e infraestruturas que assegurem um seguimento adequado.

Aplicabilidade das Recomendações

A criação e implementação dum programa de rastreio de cancro do pulmão num hospital ou instituição é um esforço complexo e multifacetado que exige uma equipa multidisciplinar dedicada ao sucesso de tal projeto, constituída por radiologistas, pneumologistas, cirurgiões, oncologistas, internistas, enfermeiros e outros profissionais de saúde. Os programas de rastreio devem ser focados em pessoas consideradas de alto risco, para que a sensibilidade, especificidade e custo-efetividade do estudo seja melhorada. Mais de 80% das mortes causadas por cancro do pulmão não são preveníveis com o rastreio e o rastreio não previne outros cancros nem outras doenças causadas pelo tabagismo [Lin, 2015], pelo que a cessação tabágica deve fazer parte integrante do programa de rastreio.

Idealmente, indivíduos com elevado risco de desenvolver cancro do pulmão podem ser identificados com bio marcadores específicos, os quais podem também ser utilizados para identificar o risco de desenvolver cancro, na presença de um nódulo pulmonar detetado. Contudo, este método de melhor selecionar a população para rastreio ainda não se encontra

disponível para ser aplicado, não existindo se quer estudos em desenvolvimento relativamente a este tópico.

Investigações do futuro estarão direcionadas para uma melhor seleção dos indivíduos em risco, com o apoio de bio marcadores do sangue, expetoração, respiração ou urina [Jett, 2013].

Atualmente ainda não existe um consenso europeu estandardizado acerca de um programa estruturado de rastreio de cancro do pulmão com a LDCT, como aquele que se verifica por exemplo, com o cancro da mama.

O clínico deve perceber e estar consciente das recomendações atuais, mas a decisão de rastrear ou não deve ser individualizada ao doente e/ou situação específica.

7. CONCLUSÃO

O cancro do pulmão é, de longe, a principal causa de morte por neoplasias a nível mundial, principalmente devido à elevada proporção de cancros diagnosticados em estágio avançado. Teoricamente, a deteção de cancro do pulmão em estádios precoces, passíveis de tratamento curativo, através do rastreio de populações consideradas de alto risco melhorará a sobrevivência e diminuirá a taxa de mortalidade.

Estudos sobre a eficácia da RxT com citologia da expetoração foram, desde muito cedo, alvo de inúmeras investigações por parte de várias associações médicas e científicas mas, falharam na demonstração do benefício na redução da mortalidade por cancro do pulmão.

Até o estudo do NLST ter sido publicado, uma melhoria da mortalidade por cancro do pulmão, estatisticamente significativa, era questionável quando usados protocolos de rastreio com a LDCT. Após décadas de investigação e da participação de centenas de indivíduos em vários estudos, o rastreio do cancro do pulmão com exames de imagem finalmente apresentou resultados promissores com o NLST, demonstrando uma diminuição da taxa de mortalidade específica por cancro do pulmão e por qualquer outra causa, respetivamente em 20 e 6,9%. Assim, atualmente está recomendado implementar o rastreio do cancro do pulmão com a LDCT aplicando-o a indivíduos assintomáticos com idades compreendidas entre os 55 e 74 anos e CT de pelo menos 30 UMA, quer sejam fumadores ativos quer tenham deixado de fumar nos últimos 15 anos e que não tenham história pessoal de carcinoma nos últimos 5 anos. Nos doentes mais jovens, não fumadores ou com história de tabagismo menos pesada, o rastreio ainda não demonstrou ser eficaz. Estender o rastreio a pessoas que estejam fora dos critérios de inclusão do NLST neste momento ainda não é oportuno. O resultado é considerado positivo para potencial cancro do pulmão, na presença de nódulos pulmonares

não calcificados com 4 mm de maior diâmetro ou > 4 no plano axial na LDCT e qualquer nódulo ou massa não calcificado na RxT.

Por outro lado, cada vez mais dados têm apresentado evidências de ultrapassar os potenciais obstáculos ao rastreio do cancro do pulmão, nomeadamente nas questões que dizem respeito à extensão do sobre diagnóstico e aos riscos da dose de radiação cumulativa. Os doentes sujeitos a rastreio devem ser acompanhados e informados sobre a elevada taxa de falsos positivos e a possibilidade de necessitarem de fazer exames adicionais para esclarecimento de lesões suspeitas, tais como biópsia e ressecção.

Além disso, uma análise custo-benefício deve ser cuidadosamente escrutinada antes de implementar um protocolo de rastreio. O custo-efetividade e o impacto dos procedimentos invasivos adicionais devem ser cuidadosamente considerados aquando da implementação dos protocolos de rastreio de cancro do pulmão.

Em suma, os resultados do NLST demonstraram que o rastreio com a LDCT salva vidas, e este achado não deve ser minimizado. Hoje em dia, a LDCT é o único método de rastreio recomendado e aceitável no cancro do pulmão.

O rastreio com LDCT não previne o cancro do pulmão mas reduz a taxa de mortalidade em pessoas com alto risco de vir a desenvolver a neoplasia, baseado na idade e na história individual de tabagismo. O rastreio pode complementar, mas não substituir, os esforços de prevenção primária de cancro do pulmão através do controlo do tabaco e de outros fatores de risco associados.

O rastreio não previne todas as mortes relacionada com o cancro do pulmão, envolvendo uma interação complexa entre a seleção dos indivíduos, a modificação dos fatores

de risco, nomeadamente a cessação tabágica que permanece atualmente como o objetivo mais desejado num futuro próximo, e um processo organizado de seleção, interpretação e avaliação dos resultados do rastreio, minimizando o protocolo apenas aos casos em que é essencial. Na verdade, dada a crescente lista de fatores de risco para o desenvolvimento do cancro do pulmão, determinar os indivíduos que devem ser integrados nos grupos de alto risco, com idade entre os 55-74 anos e $CT \geq 30$ UMA, será um desafio para a comunidade científica.

A implementação de um programa de rastreio do cancro do pulmão de alta qualidade é uma questão mundial prioritária. Como a maioria dos dados publicados resultam de um único estudo, o NLST, estes precisam de ser confirmados, pelo menos em parte, pelos dados dos estudos europeus em curso.

Desta forma, como o rastreio se tem tornado cada vez mais prevalente é essencial que o médico esteja consciente dos critérios de elegibilidade para o rastreio bem como deve fazer parte de uma equipa multidisciplinar para assegurar o devido acompanhamento.

Grandes avanços têm sido feitos no último século no sentido de melhorar a qualidade de vida dos indivíduos e a esperança de vida no entanto, ainda muito trabalho tem de ser feito no que diz respeito à divulgação e educação do rastreio do cancro do pulmão, para que este seja bem-sucedido.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA*. 2012;307:2418-29
- Becker N, Motsch E, Gross ML, et al. Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: study design and results of the first screening round. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012; 138:1475-1486
- Black W. C. et al. Cost-Effectiveness of Ct Screening in The National Lung Screening Trial. *New England Journal Med*. November 6, 2014; 371: 1793-1802
- Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography – an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2277-2284
- Brett GZ. The value of lung cancer detection by six-monthly chest radiographs. *Thorax*. 1968; 23(4): 565-570
- Carter B. W.; Groot P. M. de; Godoy M. C. B.; Munden R. F. Lung Cancer Screening: How to Do it. Elsevier. 2014. 82-86
- Chiles C. Lung Cancer Screening: Achieving a Reduction in Mortality. Elsevier. 2011. 230-240
- Costa F., Soares R. Nicotine: A pro-angiogenic factor. 2009. *Life Sci* 84 (23-24):785-790
- Detterbeck F. C. et al. Screening for Lung Cancer Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* May, 2013. 143(5): e78S-e92S
- Field JK, van Klaveren R, Pedersen JH, et al. European randomized lung cancer screening trials: post NLST. *J Surg Oncol*. 2013; 108:280-286

- Flehinger BJ, Melamed MR, Zaman MB, et al: Early lung cancer detection: Results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Memorial Sloan-Kettering Study. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130:555-560
- Fontana R. S.: The Mayo Lung Project: A perspective. 2000. *Cancer* 89:2352-2355
- Fontana R.S., Sanderson DR, Wooner LB, et al: Screening for lung cancer: A critique of the Mayo Lung Project. 1991. *Cancer* 67(4 suppl): 1155-1164
- Fontana R.S., Sanderson DR, Wooner LB, et al. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med.* 1986; 28(8):746-750
- Four Years After NLST, Lung Screening Uptake ‘Way Too Slow’. *Medscape.* Jan 14, 2015
- Frost JK, Ball Jr WC, Levin ML, et al: Early lung cancer detection: Results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study. *Am Rev Respir Dis* 1989; 130(4):549-554
- Gossner J. Lung cancer screening – don’t forget the chest radiograph. *World Journal of Radiology.* April 28, 2014; 6(4): 116-118
- Goulart B, ASCO Educational Book 2012
- Groot P. M. et al. Lung Cancer Screening – Why Do It? Tobacco, the History of Screening, and Future Challenges. Elsevier. 2014. 72-79
- Gulati S.; Mulshine J. L. Lung Cancer Screening Guidelines: Common Ground and Differences. *Transl Lung Cancer Res.* 2014; 3(3): 131-138
- Hecht SS: Biochemistry biology, and carcinogenicity of tobacco-specific N-nitrosamines. *Chem Res Toxicol* 1998; 11(6):559-603
- Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, et al. Early lung cancer action project: initial findings on repeat screenings. *Cancer.*2001; 92(1):153-159

- Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet*. 1999; 354(9173):99-105
- Heuvelmans M. A.; Vliegenthart R.; Oudkerk M. Contributions of the European Trials (European Randomized Screening Group) in Computed Tomography Lung Cancer Screening. *Journal Thoracic Imaging* Volume 30, Number 2. March, 2015. 101-107
- Hocking WG, Hu P, Oken MM, et al; PLCO Project Team. Lung Cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102(10):722-731
- Hoffman D: The changing cigarette: Chemical studies and bioassays. In: Boyle P, Gray N, Henningfield JF, et al, eds: Tobacco Science; policy and public health. New York, NY, Oxford University Press. 2010. 93-126
- Infante M, Lutman FR, Cavuto S, et al. Lung cancer screening with espiral CT: baseline results of the randomized DANTE trial. *Lung Cancer*. 2008; 59:355-363
- Jett James R. Screening for lung cancer with low-dose CT scans. Elsevier. 2013. 205-206
- Kanelo M, Eguchi K, Ohmatsu H, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1990; 201(3): 798-802
- Kubik A, Parkin DM, Zatloukal P: Czech study on lung cancer screening: Post-trial follow-up of lung cancer deaths up to year 15 since enrollment. *Cancer*. 2000; 89:2363-2368
- Kubik A, Parkin DM, Khlát M, et al: Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung: follow-up report of a randomized controlled trial on population of high-risk males in Czechoslovakia. *Int J Cancer*. 1990; 45(1):26-33

- Kubik A, Polak J: Lung cancer detection: Results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. *Cancer* 1986; 57:2427-2437
- Lopes P. A., Picozzi G, Maschalchi M, et al. Design recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low dose CT. *Lung Cancer*. 2009; 64:34-40
- Ma J, Ward EM, Smith R, et al. Annual number of lung cancer deaths potentially avertable by screening in the United States. *Cancer*. 2013;119(7):1381-5
- McRonald FE, Yadegarfar G, Baldwin DR, et al. The UK Lung Screen (UKLS): demographic profile of first 88,897 approaches provides recommendations for population screening. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014; 7:362-371
- Melamed MR, et al. Screening for early lung cancer: Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest*. 1984; 86(1): 44-53
- Moyer V. A. Screening for Lung Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine* volume 160, number 5. March 4, 2014. 330-338
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines for Patients: Lung Cancer Screening, Version 1.2015
- Nelson R. CT Lung Cancer Screening Would Cost Medicare \$9 Billion. *Medscape*. May 15, 2014
- Netherlands Trial Register. Dutch Belgian randomized lung cancer screening trial (NELSON). www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=636. Accessed March 15, 2011
- Obuchowsky NA, Graham RJ, Baker ME, et al: Ten criteria for effective screening: Their application to multislice CT screening for pulmonary and colorectal cancers. *AJR Am J Roentgenol*. 2001; 176:1357-1362

- OkenMM, Hocking WG, Kvale PA, et al. PLCO Project Team. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *Jama*. 2011;306(17):1865-1873
- ONDR. 10º Relatório Panorama das Doenças Respiratórias em Portugal - Caminhos para o Futuro. 2014/2015: 157-166
- Pastorino U. Early detection of lung cancer. *Respiration*. 2006; 73:5-13
- Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A, et al. The Danish randomized lung cancer CT screening trial-overall design and results of the prevalence round. *J Thorac Oncol*. 2009; 7:608-614
- Prosch H. Implementation of lung cancer screening: promises and hurdles. *Translational Lung Cancer Research*. September 28, 2014;3(5): 286-290.
- Reddy C.; Chilla D.; Boltax J. Lung Cancer Screening: A Review of Available Data and Current Guidelines. *Hospital practice*, volume 39, issue 4. Oct, 2011; 107-111
- Richards T. B. et al. Lung Cancer Screening with Low-Dose Computed Tomography for Primary Care Providers. *Prim Care*. 2014 June; 41(2): 307-330
- Shorr A. F. CT Screening for Lung Cancer: A Study in Cost-Effectiveness. *Medscape*. Jan 22, 2015
- Silvestri G. A. Screening for Lung Cancer: It Works, but Does It Really Work? *Annals of Internal Medicine*. 2011; 155: 537-539
- Sox H. C. Screening for Lung Cancer With Chest Radiographs. *JAMA*. Vol 306, No17. November 2, 2011. 1916-1918
- Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology*. 2005; 235(1):259-265
- Tack D.; Salame H. Dosimetry: Which Dose For Screening, Diagnosis and Follow-Up? *JBR-BTR*. 2012, 96:160-162

- Tan W. W. Non-Small Cell Lung Cancer Guidelines. *Medscape*. Mar 16, 2015
- The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung Cancer Mortality with Low-dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med*. 2011;365:395-409
- Tockman M. Survival and mortality from lung cancer in a screened population: the Johns Hopkins study. *Chest*. 1986; 89(suppl): 325S-326S
- US Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer. 2013 Available at: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/usostf/uspslung.htm>
- van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomized lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J Cancer*. 2007;120:868-874
- van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, et al. Management of lung nodules detected bay volume CT scanning. *N Engl J Med*. 2009;361:2221-2228
- Wender, R, Fontham ET, Barrera E Jr, et al. American Cancer Society lung cancer screening guidelines. *Ca Cancer J Clin*. 2013;63:107-17. [PMID:23315954]
- West H. J. CMS Proviso on Lung Cancer Screening: Good or Bad? *Medscape*. December 11, 2014
- Wilson JMG, Jungner G.: Principles and practice of screening for disease. World Health Organization. Public Health Pap. 1968; 34:1-151
- Xu DM, Gietema H, de Jong PA, et al. Nodule management protocol of the NELSON randomized lung cancer screening trial. *Lung Cancer*. 2006;54:177-184

AGRADECIMENTOS

À Dra. Filipa Costa por toda a dedicação e apoio prestados desde o primeiro minuto. Sem ela este trabalho não seria possível.

Aos meus pais que são os pilares mais importantes da minha vida e que, mais uma vez não deixaram de estar presentes nesta etapa.

Ao meu irmão, por todas as discussões que me fazem ‘aliviar o stress’ nos momentos mais difíceis.



**FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

2016