

CANCER DO PULMAO - ESTADIAMENTO PRESENTE E FUTURO

Leandro Publio Silva Leite BA

O câncer do pulmão é a mais freqüente doença maligna e a causa mais comum de morte por câncer no mundo, com aproximadamente três milhões de novos casos estimados por ano, mundialmente. A taxa de cura do câncer de pulmão é baixa e tem permanecido inalterada durante as ultimas três décadas. O estágio da doença no diagnóstico é um dos mais poderosos determinantes do resultado em pacientes com câncer do pulmão não pequenas células, com os pacientes nos estágios precoces tendo uma melhor chance de uma sobrevida em longo prazo. Infelizmente, somente uma pequena proporção de casos de câncer do pulmão não pequenas células é diagnosticada em estágios precoces.

A relação entre a extensão anatômica da doença quando do diagnóstico e a sobrevida é a base do conceito do estadiamento oncológico.

O sistema TNM para classificação de tumores malignos foi desenvolvido por Denoix entre 1942 e 1952. Em 1950, a UICC adotou a definição geral de extensão local dos tumores malignos. Em 1958, o Comitê publicou a primeira recomendação referente a câncer de mama e laringe. Entre 1960 e 1967, o Comitê publicou nove artigos descrevendo propostas para classificação de 23 tipos de tumores. Foi recomendado que as propostas de classificação para cada tipo de tumor fossem sujeitas a testes retrospectivos e prospectivos durante um período de cinco anos. Em 1968, esses artigos foram inseridos em um livreto mostrando o estadiamento para o câncer do pulmão, e essa foi na verdade a primeira edição da UICC-TNM classificação dos tumores malignos, que foi em seguida traduzida em 11 línguas.

A classificação TNM moderna começou com a 2ª. Edição. Em 1973, Mountain et al. relatou novos critérios para o estadiamento clínico do câncer de pulmão não pequenas células, após uma avaliação de mais de 300 curvas e tabelas de sobrevida de 2155 pacientes tratados nos últimos quatro anos. Este novo sistema de estadiamento foi apresentado na 2ª. Edição.

A revisão da classificação TNM foi repetida em intervalos de 4 a 10 anos. Em 1974, (2ª. Edição), 1978 (3ª. Edição), 1987 (4ª. Edição), 1997(5ª. Edição) e em 2002 (6ª. Edição). Na 5ª. Edição, as seguintes características do sistema de estadiamento foram apresentadas:

1) a divisão do estadiamento I em IA e IB; 2) a divisão do estadiamento II em IIA e IIB e a designação de T3N0M0 para o estadiamento IIB; 3) a designação de tumores com nódulos satélites no mesmo lobo como T4 e 4) a designação de um tumor primário com uma ou mais lesões sincrônicas dentro de diferentes lobos do mesmo pulmão como M1. Portanto, o sistema de estadiamento de 1997 parece ser um grande avanço em relação às edições anteriores. Existem, entretanto, algumas controvérsias remanescentes, e debates surgem diariamente em diagnósticos e tratamentos em pacientes com câncer do pulmão, mesmo quando o novo sistema de estadiamento é aplicado. De fato, desde a revisão da 5ª. Edição, em 1997, houve muitas publicações a respeito da validade, controvérsias e propostas para o novo sistema de estadiamento TNM. Os principais temas para discussão são os seguintes:

1) Desde a 2ª. Edição, lesões T1 e T2 foram divididas no limite de três cm do tamanho do tumor. O limite de três cm de diâmetro é um ponto de corte apropriado para dividir lesões T1 e T2?

2) É válido subdividir as lesões T1 e T2 em A e B?

3) É apropriado designar todas as lesões T3N0M0 para o estágio IIB?

4) As definições de lesões T4;

5) Controvérsias no estadiamento linfonodal, especialmente onde é o limite entre N1 e N2;

6) Como classificar nódulos satélites no mesmo lobo e lesões sincrônicas em diferentes lobos do mesmo pulmão?

7) Controvérsias no presente grupo de estadiamento, porque não existe diferença estatística significativa na sobrevida nos grupos IB e IIA, IIA e IIB em muitos relatos e também entre T3N0M0 e T3N1M0 em alguns relatos.

SISTEMA INTERNACIONAL PARA ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO

O sistema internacional de estadiamento do câncer de pulmão tem sido aplicado desde sua adoção pelo American Joint Committee on Câncer (AJCC) e pelo International Union Against Câncer (UICC), em 1997. As tabelas 1 e 2 mostram as definições e os estágios dos vários subgrupos TNM. O sistema é aplicado aos quatro maiores tipos celulares do câncer de pulmão: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de grandes células, e carcinoma de pequenas células. O estadiamento clínico é baseado em toda informação obtida antes do início do tratamento, incluindo os resultados de procedimentos invasivos, tais como broncoscopia, biópsia transtorácica, mediastinoscopia, e toracoscopia diagnóstica.

O esquema de classificação também é útil para o estadiamento pós cirúrgico, baseado no exame patológico do material ressecado. O estadiamento pós cirúrgico reflete uma avaliação mais exata da extensão da doença. As opções de tratamento definitivo e os padrões de sobrevida estão relacionados ao estadiamento pós cirúrgico. A classificação de retratamento é utilizada para avaliar a eficácia da primeira etapa do tratamento em um esquema multidisciplinar, como nos protocolos de neoadjuvância que podem usar o estadiamento como critério para avaliar ou randomizar pacientes para tratamentos subsequentes.

Tabela 1- TNM (Tumor, Linfonodos e Metástases).

Tumor Primário (T)

TX Tumor primário que não pode ser avaliado ou tumor diagnosticado pela presença de células malignas no escarro ou lavado brônquico, mas não é visualizado por imagens ou broncoscopia.

T0 Nenhuma evidencia do tumor primário

Tis Carcinoma *in situ*

T1 Tumor com três centímetros ou menos na maior dimensão, envolvido por pulmão ou pleura visceral, sem evidencia broncoscópica de invasão de um brônquio lobar.

T2 Tumor com qualquer dos seguintes aspectos de tamanho ou extensão: mais de três centímetros no maior diâmetro, envolve o brônquio principal, dois centímetros ou mais distal à carina principal, invade a pleura visceral, e está associado com atelectasia ou pneumonite obstrutiva, que estende para a região hilar, mas não envolve todo o pulmão.

T3 Tumor de qualquer tamanho que invade diretamente qualquer das seguintes estruturas: parede torácica (incluindo tumor do sulco superior), diafragma, pleura mediastinal, pericárdio parietal; ou tumor no brônquio principal menos que dois centímetros da carina principal, mas sem envolvimento da carina; ou associado com atelectasia ou pneumonite obstrutiva de todo o pulmão.

T4 Tumor de qualquer tamanho que invade qualquer das seguintes estruturas: mediastino, coração, grandes vasos, traquéia, esôfago, corpo vertebral, carina; ou tumor com derrame pleural maligno ou derrame pericárdico; ou nódulo satélite no mesmo lobo pulmonar do tumor primário.

Linfonodos (N)

NX Linfonodos que não podem ser avaliados

N0 Nenhuma metástases para linfonodos

N1 Metástases para linfonodos peribrônquico ipsilateral e/ou linfonodos hilar ipsilateral e linfonodos intrapulmonar envolvido por extensão direta do tumor primário.

N2 Metástases para linfonodos mediastinal e/ou subcarinal ipsilateral

N3 Metástases para linfonodos mediastinal contralateral, hilar contralateral, escaleno ipsilateral ou contralateral, ou linfonodos supraclaviculares.

Metástase a Distância

MX A presença de metástases à distância não pode ser avaliada

M0 Ausência de metástases à distância

M1 Presença de metástases à distância. Especificar o sítio. Nódulo satélite ipsilateral em lobo pulmonar diferente do tumor primário e classificado como M1.

Tabela 2 - TNM (TUMOR, LINFONODOS, METÁSTASES) POR ESTÁGIO.

ESTAGIO	Subgrupo TNM
0	<i>Carcinoma in situ</i>
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IIA	T1 N1 M0
IIB	T2 N1 M0
IIIA	T3 N0 M0
	T3 N1 M0
	T1 N2 M0
IIIB	T2 N2 M0
	T3 N2 M0
	T4 N0 M0, T4 N1 M0, T4 N2 M0
M0	T1 N3 M0, T2 N3 M0, T3 N3 M0, T4 N3
IV	Qualquer T Qualquer N M1

Estadiamento T1 e T2

A importância do tamanho do tumor para a sobrevida dos pacientes com câncer do pulmão não pequenas células precoce foi reconhecido, em 1997, pelo American Joint Committee on Câncer Staging System, quando o estágio I foi subdividido em estágio IA (tumores < 3 cm no diâmetro) e estágio IB (tumores > 3 cm no diâmetro), porque existia uma diferença significativa nas taxas de sobrevida entre os dois grupos, em muitos relatos.

O estágio IA representa o grupo de melhor prognóstico. (pacientes com tumores T1N0M0) Nenhuma evidencia de metástases ou invasão proximal para o brônquio lobar. A influência do tamanho do tumor, localização, e invasão sobre a sobrevida são refletidas no padrão de sobrevida para esses pacientes, cujo prognóstico é significativamente melhor que aqueles de outros estágios, de acordo os critérios clínicos e patológicos.

O estágio IB classifica tumores maiores que três centímetros no maior diâmetro, invasão da pleura visceral ou que envolve o brônquio principal dois centímetros ou mais distal à carina. Apesar de pacientes com tumores não pequenas células no estágio IB serem candidatos para tratamento cirúrgico, o prognóstico pode ser prejudicado por causa do tamanho, localização e invasão pleural visceral, refletindo na sobrevida.

Entretanto, existem controvérsias a respeito da relação entre tamanho do tumor e o prognóstico, e o apropriado ponto de corte para estratificar paciente dentro do estágio I.⁽³⁾ Na 1ª. Edição da UICC-TNM, publicada em 1968, T1 foi definido como um tumor confinado ao brônquio segmentar ou a um segmento de um lobo, T2 como um tumor confinado a um brônquio lobar ou a um lobo. Em 1974, Mountain et al. publicou que T2 deveria ser dividido no limite de 3 cm do tamanho do tumor como resultado do Task Force on Lung Cancer of AJCC. A 2ª. Edição do UICC-TNM aplicou essa classificação para o câncer de pulmão. Desde então, o limite de três cm tem sido considerado o único tamanho do tumor usado para estabelecer prognóstico no estadiamento do câncer de pulmão. Ainda que o sistema de estadiamento tenha sido revisado repetidamente, o critério do tamanho do tumor permanece nos últimos 30 anos. O valor prognóstico do tamanho do tumor tem sido discutido por muitos anos. Entretanto, a controvérsia a respeito da relação entre o tamanho do tumor e o prognóstico do paciente persiste, e o apropriado ponto de corte para o tamanho do tumor, para classificar T1 e T2, continua a ser debatido. Watanabe e cols. relatam uma diferença significativa na taxa de sobrevida, em cinco anos, entre T1N0M0 e T2N0M0, observando significante queda na taxa de sobrevida em pacientes com tumores maiores de cinco centímetros, comparados com pacientes com tumores medindo 3 a 5 centímetros. Ginsberg refere que as recentes análises sugerem que a sobrevida é pior para pacientes com tumores maiores que cinco centímetros que aqueles com tumores menores que cinco centímetros, indicando que o parâmetro de cinco centímetros tem melhor valor

prognóstico que o atual ponto de corte de três centímetros para os tumores T1. Portanto as análises prospectivas devem ser dirigidas no sentido de manter o atual ponto de corte de três centímetros para as lesões T1 ou se deve ser mudada para incluir as lesões de quatro a cinco centímetros, com os tumores maiores que cinco centímetros sendo reclassificados, criando um ponto de corte mais alto para as lesões T2.

Nos últimos anos, tem havido crescente número de publicações mostrando resultados cirúrgicos mais favoráveis em pacientes com tumores menores que um ou dois centímetros. Isto sugere ser razoável que a classificação T do câncer de pulmão deva ser subdividida de acordo com o tamanho do tumor, como já tem sido na atual classificação TNM de tumores de lábio e cavidade oral, faringe, glândula salivar, tireóide, canal anal e mama.

Estadiamento T3 e T4

As primeiras versões do sistema de estadiamento incluíam pacientes com tumores T3N0M0 no estágio IIIA; entretanto, a revisão de 1997 levou em conta que a sobrevida deste grupo foi aproximadamente idêntica para os paciente com tumores T2N1M0. Esses dois subtipos agora são classificados como estágio IIB.

Ginsberg levantou a questão se todos os tipos de T3 podem ser agrupados em um único estágio. Green e Lilenbaum, revisando publicações de Naruke, Mountain e Watanabe, concluíram que tumores T3N0-1 devem ser separados de pacientes com lesão N2 e agrupados no estágio IIB. Entretanto, essa percepção é primariamente a respeito da sobrevida de pacientes T3N0-1 que tem envolvimento da parede torácica. A classificação T3 também inclui tumores que envolvem estruturas mediastinais, brônquio principal menos que dois centímetros da carina, tumor de Pancoast. A comparação da sobrevida para cada desses quatro grupos, na literatura, faz a questão da reclassificação de todas as categorias de T3 um assunto complexo. Os pacientes com tumores T3N0-1 envolvendo a parede torácica têm um bom prognóstico após ressecção, enquanto pacientes com tumores com envolvimento mediastinal e brônquio principal têm prognósticos similares aqueles com tumores IIIA (N2) ressecados. A classificação de tumores T3 com envolvimento da parede torácica como estágio IIB pode ser justificada; entretanto classificar T3 com envolvimento mediastinal como estágio IIB não pode ser justificada.

Tumores que invadem somente a pleura parietal têm melhor prognóstico que aqueles que invadem o fascia endotorácico, musculatura da parede torácica ou costelas. Ginsberg propôs que somente a invasão pleural parietal deve ser classificada como T2, uma vez que a sobrevida em 5 anos dessas lesões, seguindo ressecção completa, é 50% ou mais. Invasões profundas devem permanecer como T3. Tumores invadindo o mediastino, tumores do sulco pulmonar superior, agora classificados como T3, não têm o mesmo prognóstico do estágio IIB e deveriam, portanto permanecer no estágio IIIA.

Yokoi e cols., revisando 63 pacientes submetidos à ressecção de tumores T3 invadindo o diafragma, sendo 55 ressecções completas, relata taxa de sobrevida de 22,6% em 5 anos. A taxa de sobrevida foi de 33%, em 5 anos, quando ocorreu envolvimento apenas do tecido subpleural, enquanto que, pacientes com invasão muscular e peritoneal, foi de 14,3% ($p=0,036$). Eles concluem que a invasão diafragmática, especialmente da camada muscular ou tecidos mais profundos, não é considerada lesão T3, porque esses tumores são geralmente tecnicamente ressecáveis, mas oncológicamente incuráveis. Inoue e cols. propuseram que invasão do diafragma deve ser classificada como T4.

A diferença entre invasão pleural mediastinal designada como T3 e mediastino designada como T4 não é clara. Ginsberg propôs que tumores invadindo o nervo frênico ou nervo vago, na região aórtica ou sub aórtica, agora classificados como T3, têm pior prognóstico e devem ser classificados como T4. Uma melhor definição para classificação do tumor do sulco pulmonar superior (T3 x T4) é necessário. A presença da síndrome de Horner, disfunção motora do plexo braquial inferior (envolvimento de C8) ou envolvimento dos vasos subclávios devem classificar esse tumor como T4.

Classificação do N

Existem algumas diferenças nas características dos principais mapas linfonodais mediastinais utilizados. O mapa proposto por Naruke é baseado na árvore brônquica e nos achados da toracotomia. O mapa proposto por Mountain é baseado na pleura mediastinal e na identificação pela mediastinoscopia.

Mountain propõe que pontos de referência anatômicos identificam todos os linfonodos dentro da reflexão pleural como N2 e todos os linfonodos distais à reflexão da pleura mediastinal e dentro da pleura visceral como N1. O ponto de fusão das duas reflexões pleurais não pode ser determinado clinicamente; os brônquios dos lobos superiores são usados como o mais apropriado ponto de referência. Os linfonodos mais proximais no compartimento N1, números 10 L e 10 R são designados linfonodos hilares, e 11 R/L até 14 R/L são linfonodos intrapulmonares com específicas designações relacionadas à localização ou entre os brônquios.

Após a proposta de Mountain, existem algumas dúvidas a respeito da classificação do N, especialmente os limites entre 7 (subcarinal) e 10 (hilar). Para Naruke, o linfonodo 7 é definido como o linfonodo em contato com a subcarina. Entretanto, Mountain define todos os linfonodos da área subcarinal dentro da reflexão pleural como 7, incluindo parte dos linfonodos designados como 10 na classificação de Naruke. Metástases para linfonodos subcarinais são classificadas como N2, enquanto metástases para linfonodos hilar são classificadas como N1.

Onde é o limite entre N1 e N2 no câncer de pulmão? Asamura e cols., analisaram o padrão de envolvimento e prognóstico em 180 pacientes N1. O prognóstico foi comparado entre N1 sem envolvimento do linfonodo 10 (n=145), N1 com envolvimento do linfonodo 10 (n=35), e N2 (n=166). A taxa de sobrevivência, em 5 anos, foi 70%, 54% e 37%, respectivamente. Uma diferença significativa foi observada entre as lesões N1 e N2, mas não foi observada diferença significativa entre as lesões N1. Asamura e cols. concluem que, em termos de prognóstico, a

reflexão pleural não parece ser um limite anatômico apropriado entre as estações N1 e N2, no câncer de pulmão.

Classificação de Nódulo Satélite

Desde a 5ª. Edição do Sistema Internacional do Estadiamento do Câncer do Pulmão, quando foi definida a presença de nódulo satélite no mesmo lobo como T4 e nódulo em um lobo diferente como M1, surgiram controvérsias a respeito dessa nova classificação. As dificuldades decorrem principalmente do pequeno número de pacientes disponíveis, dificuldades clínicas em separar metástases linfonodais intrapulmonares de nódulos satélites e um número significativo de nódulos, aparentemente secundários, provados serem benignos na cirurgia.

Deslauriers e cols. publicaram estudo sobre a influência de nódulos satélites sobre o prognóstico. Eles demonstraram que nódulos satélites tinham um efeito deletério sobre o prognóstico e recomendaram que tais casos deveriam ser classificados como T3, estágio IIA. Eles concluíram que o achado de nódulo satélite não deveria desencorajar ressecção curativa, incluindo tumores localizados em lobos diferentes.

Pacientes com nódulo satélite no mesmo lobo podem ter comportamento mais favorável que pacientes em outros subgrupos de T4, estágio IIIB. Como resultado, pacientes com estágio IIIB mostram prognóstico favorável, porque um razoável número de pacientes com nódulo satélite (T4) é incluído.

Urschel agrupou para análise resultados de 11 artigos publicados previamente. De 568 pacientes submetidos à ressecção curativa com nódulos satélites, a taxa de sobrevida, em 5 anos, foi de 20%. Cinco artigos dão em separado as taxas de sobrevida para nódulos satélites no mesmo lobo versus nódulo satélite em lobo diferente. Todos os artigos mostraram melhor sobrevida para pacientes com nódulo satélite no mesmo lobo.

A sobrevida é melhor para pacientes com câncer de pulmão ressecado com nódulo satélite no mesmo lobo que o usualmente observado para tumores T4 (IIIB).

Isto é relevante porque as regras atuais colocam os pacientes com nódulos intrapulmonares dentro dos estágios IIIB e IV, os quais, com poucas exceções, são

considerados inoperáveis. Esses pacientes podem nunca ser referidos para uma opinião cirúrgica pelo seu clínico.

REFERÊNCIAS

1. Smith RA, Glynn TJ. Epidemiology of lung cancer. *Radiol Clin North Am* 2000;453-470.
2. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111:1710-1717.
3. Wisnivesky JP, Yankelevitz D, Henschke C I. The effect of tumor size on curability of stage I non-small cell lung cancers. *Chest* 2004;126:761-765.
4. Watanabe Y. T N M Classification for Lung Cancer. *Ann Thorac Cardiac Surg* 2003; 9:343-350.
5. Watanabe Y, Shimizu J, Oda M, et al. Proposal regarding some deficiencies in the new international staging system for non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1991;21:160-168.
6. Ginsberg R. Continuing controversies in staging NSCLC: an analysis of the revised 1997 staging system. *Oncology* 1998;12(Suppl 2):51-54.
7. Gajra A, Newman N, Gamble GP, et al. Impact of tumor size and survival in stage IA non small cell lung cancer: a case for subdividing stage IA disease. *Lung Cancer* 2003;42:51-57.
8. Riquet M, Manac'h D, Le Pimpec Barthes F et al. Prognostic value of T and N in non small cell lung cancer three centimeters or less in diameter. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:440-443.
9. Read RC, Yoder G, Schaeffer RC. Survival after conservative resection for T1 N0 M0 non small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1990;49:391-398.
10. UICC. TNM classification of malignant tumors, 5th and 6th eds. Geneva: UICC, 1997 and 2002.
11. Green MR, Lilenbaum RC. Stage IIIA category of non-small cell lung cancer: a new proposal. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:586-588.
12. Detterbeck FC, Socinski MA. IIB or not IIB: the current question in staging non-small cell lung cancer. *Chest* 1997;112:229-234.

13. Yokoi K, Tsuchiya R, Mori T, et al. Results of surgical treatment of lung cancer involving diaphragm. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:799-805.
14. Inoue K, Sato M, Fujimura S, et al. Prognostic assessment of 1 310 patients with non-small lung cancer who underwent complete resection from 1980 to 1983. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116:407-411.
15. Mountain CF. Staging classification of lung cancer. *Clinics in Chest Medicine* 2002; 23:103-121.
16. Asamura H, Nakayama H, Kondo H, et al. Where is the boundary between N1 and N2 stations in lung cancer? *Ann Thorac Surg* 2000;70:1839-1846.
17. Deslauriers J, Bisson J, Cartier R, et al. Carcinoma of the lung: Evaluation of satellite nodules as a factor influencing prognosis after resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:504-512.
18. Urschel JD, Urschel DM, Anderson TM, et al. Prognostic implications of pulmonary satellite nodules: are 1997 staging revisions appropriate? *Lung Cancer* 1998;21:83-87.