

## QUAL O PAPEL DA CIRURGIA NO CARCINOMA DE PEQUENAS CÉLULAS ?

Daniel Di Pietro- SC

Carcinoma Brônquico de Pequenas Células (CBPC) representa uma neoplasia com alta taxa de malignidade, crescimento rápido e com metástases precoces, se comparado ao Carcinoma Brônquico não de Pequenas Células.

Identificado como uma neoplasia do sistema neuroendócrino, com origem a partir das células de Kultchisky, o CBPC foi assim denominado (oat cells ou avenocelular) pela semelhança que suas células tem com grãos de aveia.

A incidência do CBPC é variável, a maioria das séries sugerindo que representem em torno de 20% dos casos de carcinoma brônquico. Em uma série conduzida pela Mayo Clinic que estudou as características clínicas de 5628 pacientes com câncer de pulmão, esta encontrou pequenas células em 11% dos casos.

### Aspectos clínicos e diagnósticos

O modelo de apresentação clínica dos pacientes com CBPC é o de um homem com mais de 50 anos, tabagista pesado, com emagrecimento acentuado, com sinais e sintomas respiratórios, que se apresenta aos exames radiológicos com extensas adenomegalias mediastinais, que freqüentemente englobam a neoplasia primária. Mesmo os pacientes com doença inicial, que é onde se baseia o foco do tratamento cirúrgico, nos dias atuais, aproximadamente metade dos pacientes se apresentam com sintomas no momento do diagnóstico.

Freqüentemente a punção aspirativa ou biópsias com pouco material de lesões limitadas podem falsamente sugerir CBPC. A confusão ocorre principalmente em pacientes com tumores carcinoides atípicos ou tumores mistos, pela semelhança histológica de uma linhagem celular comum (células do sistema neuroendócrino).

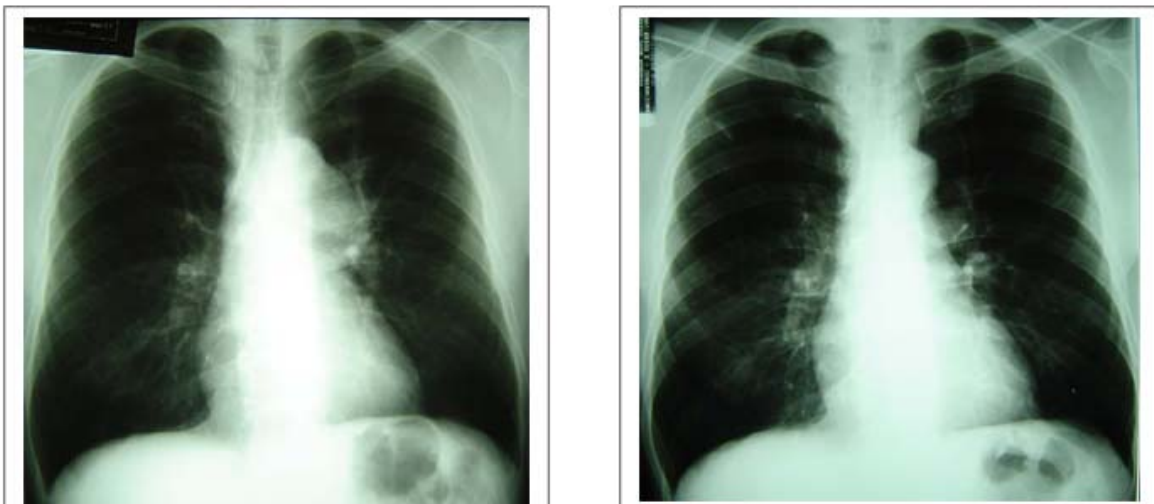
A acurada avaliação da extensão da neoplasia, bem como um adequado estudo dos linfonodos mediastinais e de metástases a distância são fatores determinantes no prognóstico. Portanto, a necessidade de um estadiamento pré-operatório rigoroso nos obriga a um protocolo exaustivo, que inclui Tomografia Computadorizada de tórax, crânio e abdome. Em alguns serviços, a Ressonância Nuclear Magnética é realizada na avaliação de metástases cerebrais, por ser considerada um exame de padrão áureo nesta condição. Além

disso, cintilografia óssea, broncoscopia, exames de laboratório que incluam contagem sanguínea completa e bioquímica do sangue também devem ser realizadas. Tomografia com emissão de Pósitrons, mesmo sendo considerado um método de imagem excelente para avaliação do mediastino, não parece demonstrar maior benefício do que outros métodos, podendo ser, no entanto, útil no diagnóstico de metástases a distância .

Carcinoma Brônquico de Pequenas Células é usualmente disseminado no momento do diagnóstico, e aproximadamente 2/3 dos pacientes tem doença extensa e 1/3 tem doença limitada. Este conceito no estadiamento foi instituído quando radioterapia era o tratamento de escolha para pacientes com doença limitada, ou seja, restrita ao hemitórax, que poderia incluir além da lesão primária, os linfonodos mediastinais e da fossa supraclavicular no campo de ação da radioterapia. Por outro lado, doença disseminada se refere aos pacientes com lesões que extrapolam o hemitórax da lesão primária.

A média de sobrevida, se forem considerados todos os estádios clínicos é de 1 ano para pacientes com CBPC. Este mesmo trabalho, que avaliou um grande contingente de pacientes com carcinoma brônquico de todos os tipos histológicos encontrou para Carcinoma Brônquico não de pequenas células uma sobrevida de 1,32 ano (1). Em outro estudo, que avaliou 77 pacientes submetidos à cirurgia seguida de radio e/ou quimioterapia num intervalo de 17 anos, encontrou uma sobrevida estimada em 5 anos de 23,4%. Quando restringiu a sobrevida para os estádios I e II combinados, esta foi de 37,5% se comparado a 11% nos estágios III e IV.

Raio X de tórax de paciente com Carcinoma Brônquico de Pequenas Células com extensas adenomegalias mediastinais



Resposta completa, com anormalização do mediastinoao Raio X de tórax após tratamento com Cisplatinume Etoposide

Abordagem clínico/cirúrgica

Por muitos anos, o diagnóstico de CBPC foi considerado uma contra indicação cirúrgica, pois a radioterapia foi equivalente em termos de controle local, com uma taxa de ressecabilidade muito pobre .

Não existe dúvida de que uma proposta terapêutica multimodal para uma doença tão grave, na qual a cirurgia seria utilizada como técnica com intuito de maximizar o controle local, poderia conferir vantagens na sobrevida para pacientes selecionados com CBPC usando quimioterapia baseada em Platinum e radioterapia. Na realidade, a grande maioria dos esquemas quimioterápicos utilizados atualmente incluem Cisplatinum e Etoposide (VP16). As vantagens deste regime sobre os regimes antigos englobam uma diminuição de efeitos tóxicos sobre os órgãos intratorácicos e a possibilidade de realizar radioterapia concomitante. Brock e colaboradores encontraram uma sobrevida em 5 anos bem diferente em pacientes submetidos a quimioterapia adjuvante que receberam Cisplatinum dos que receberam outro esquema terapêutico, passando a sobrevida de 68% para 32,2% respectivamente. Se somente pacientes nesta série com estadio I forem considerados, a sobrevida em 5 anos dos pacientes que tinham recebido Cisplatinum foi de 85% e somente 41% daqueles que receberam quimioterapia com não Platinum.

Carcinomas Brônquicos de Pequenas Células são, usualmente, ressecados sem conhecimento prévio do seu tipo celular, principalmente quando se apresentam como nódulos pulmonares. Muitas vezes, portanto, o diagnóstico de pequenas células é feito na toracotomia. Quando isto ocorre, a escolha do procedimento depende da extensão da doença, levando-se em consideração que o controle local deve ser feito comparando-se os riscos aos de uma toracotomia exploradora, e sabendo-se que teremos um significativo aumento na taxa de sobrevida se ressecção completa for realizada. Os pacientes devem ser tratados na realidade, quando possível, com ressecções maiores como lobectomia/pneumonectomia, evitando-se as ressecções econômicas, que segundo Brock e colaboradores, revelaram uma significativa menor taxa de sobrevida em cinco anos que variou de 50% para 36% respectivamente. A avaliação dos linfonodos mediastinais é extremamente importante na decisão cirúrgica, considerando-se que o prognóstico é muito pobre em pacientes com N2 que forem tratados com ressecção pulmonar. Na realidade, a maioria dos trabalhos tem sugerido ressecção cirúrgica apenas para pacientes com doença nos estágios IA – IB e IIA – IIB. Portanto, a exploração mediastinal usando tanto mediastinoscopia ou mediastinotomia ou ambos é mandatória. Além disto, alguns autores, em CBPC a esquerda tem sugerido videotoracoscopia para avaliar linfonodos subaorticos, paraaorticos, paraesofágicos e do ligamento pulmonar que não podem ser abordados pela mediastinoscopia. Masayoshi e colaboradores quando estudaram pré-operatoriamente com mediastinoscopia pacientes com CBPC, observaram que o estadiamento clínico N0 comparativamente correspondeu ao estadiamento cirúrgico N0, que dos pacientes considerados N1 clinicamente, 60% eram N2, e concluíram que um diagnóstico clínico N1 pode corresponder a um N2.

Pacientes em estádios iniciais submetidos a cirurgia seguidos de quimioterapia com o esquema com sabidamente melhor resposta nos dias atuais, Cisplatinum e Etoposide, tiveram uma sobrevida estimada de 3 e 5 anos de 61% e 57%, similar ao Carcinoma Brônquico não Pequenas Células, e foi de 66%, 56% e 13% para pacientes no estágio I, II e III respectivamente. Resultados muito semelhantes já tinham sido reportados anteriormente em pacientes que utilizaram vários esquemas de quimioterapia, que incluíram em alguns pacientes Cisplatinum e Etoposide .

Alguns autores tem proposto quimioterapia pré-operatória neoadjuvante e quimioterapia pós-operatória associado ou não a radioterapia para tratar CBPC. Os trabalhos estudados, no entanto, não mostraram melhora na sobrevida quando avaliados os dois grupos . Além disso, uma doença com um potencial de gerar metástases tão grande, cuja resposta a quimioterapia pode não ser tão efetiva em alguns pacientes, poderia não perdoar o “timing” cirúrgico.

A recorrência é observada em uma grande parcela de pacientes, com metástase a distância sendo uma importante causas de morte, levando-se em consideração que cérebro seguido do fígado são os locais preferidos. A incidência de metástases cerebrais é de aproximadamente 15%, e estes achados altos de recorrência cerebral estimulam muitos autores a recomendar radioterapia profilática em pacientes com doença limitada com boa resposta clínica.

A idéia da “Cirurgia de Resgate” (Salvage Surgery), popularizada por Shepherd e colaboradores em 1991, cuja proposta era de indicar ressecção cirúrgica em pacientes com CBPC com pequena ou nenhuma resposta a quimioterapia, com massa residual maior do que 3 cm de diâmetro, com progressão da doença após resposta inicial e recidiva após resposta, não mostrou, segundo diversos autores, uma melhora na sobrevida que recomendasse a proposta inicial .

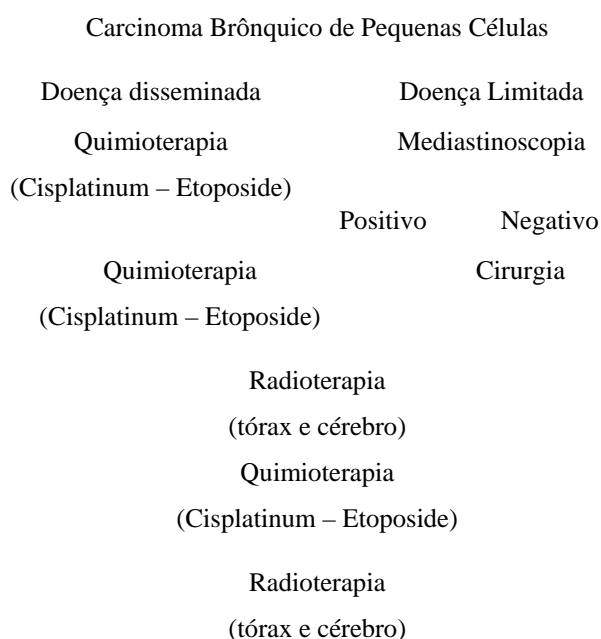


Figura 1: Proposta de fluxograma no tratamento de pacientes com CBPC.

## BIBLIOGRAFIA

- 1- Yang, P.; Allen, M.S.; Aubry, M.C.; Wampfler, J. A.; Marks, R.S.; Edell, E.S.; Thibodeau, S.; Adjei, A.A.; Jett, J.; Deschamps, C. Clinical features of 5,628 primary lung cancer patients. *Chest* 2005; 128(1): 452-62.
- 2- Mulshine, J.L.; Sullivan, D.C. Lung cancer screening. *N Engl J Med* 2005; 352: 2714-20.
- 3- Brock, M.V.; Hooker, C.M.; Syphard, J.E.; Westra, W.; Xu, L.; Alberg, A.J.; Mason, D.; Baylin, S.B.; Herman, J.G.; Yung, R.C.; Brahmer, J.; Rudin, C.M.; Ettinger, D.S.; Yang, S.C. Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy: Its time has come. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 64-72.
- 4- Ginsberg, R.J. Small Cell Lung Cancer: How should we treat it ? What is it ? *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1453-4.
- 5- Leo, F.; Pastorino, U. Surgery in Small-Cell Lung Carcinoma. Where is the rationale ? *Semin Surg Oncol* 2003; 21: 176-81.
- 6- Inoue, M.; Nakagawa, K.; Fujiwara, K.; Fukuhara, K.; Yasumitsu, T. Results of Preoperative Mediastinoscopy for Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1620-3.
- 7- Tsuchiya, R; Suzuki, K.; Ichinose, Y.; Watanabe, Y.; Yasumitsu, T.; Ishizuka, N.; Kato, H. Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I – IIIa Small Cell Lung Cancer: The Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 977-83.
- 8- Szczesny, T.J.; Szczesny, A.; Shepherd, F.A.; Ginsberg, R.J. Surgical treatment of Small Cell Lung Cancer. *Semin Oncol* 2003; 30: 47-56.
- 9- Nichols, F.C.; Chandra, V.; Allen, M.S.; Deschamps, C.; Cassivi, S.D.; Pairolero, P.C. Small Cell Carcinoma of the lung: The role of surgery. *Chest* 2004; 126(4): 7705.
- 10- Turrisi, A.T.; Kim, K.; Blum, R.; Sause, W.T.; Livingston, R.B.; Komaki, R.; Wagner, H.; Aisner, S.; Johnson, D.H. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy

in limited Small Cell Lung Cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 2005; 340: 265-71.

11- Zatopek, N.K.; Holoye, P.Y.; Ellerbroek, N.A.; Hong, W.K.; Roth, J.A.; Ryan, M.B.; Komaki, R.; Pang, A.C.; Glisson, B.S. Resectability of Small-Cell Lung Cancer following induction chemotherapy in patients with limited disease (stage II-IIIb). *Am J Clin Oncol* 1991; 14: 427-32.

12- Inoue, M.; Miyoshi, S.; Yasumitsu, T.; Mori, T.; Iuchi, K.; Maeda, H.; Matsuda, H. Surgical Results for Small Cell Lung Cancer Based on the New TNM Staging System. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1615-9.

13- Kaiser, L.R.; Singhal, S.; Mosby, E. Surgical foundations: essentials of Thoracic Surgery. *Chest* 2005; 127(6): 2303-4.

14- Dosios, T.; Theakos, N.; Chatziantoniou, C. Cervical mediastinoscopy and anterior mediastinotomy in superior vena cava obstruction. *Chest* 2005; 128(3): 1551-1556.

15- Shepherd, F.A.; Ginsberg, R.J.; Feld, R.; Evans, W.K.; Johansen, E. Surgical treatment for limited small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 385-93.

16- Shepherd, F.A.; Ginsberg, R.J.; Patterson, G.A.; Feld, R.; Goss, P.E.; Pearson, F.G.; Todd, T.J.; Winton, T.; Rubinger, M.; Johansen, E. Is there ever a role for salvage operations in limited small cell lung cancer ? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 196-200.