

Aula 03 -

NEOPLASIAS PULMONARES

- Câncer vem da palavra carcinoma, que significa tumores derivados do epitélio, nessa aula trataremos, basicamente, dos carcinomas broncogênicos, que são nativos do pulmão. Existem tipos mais raros de tumores pulmonares, por exemplo, tumores benignos do pulmão, mas esse não é o foco da aula de hoje

- Epidemiologia
- Histologia
- Quadro clínico
- Diagnóstico e Estadiamento
- Conduta
- Fatores prognósticos

* EPIDEMIOLOGIA

- É o câncer mais letal dentre os que existe na raça humana

Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma*

Localização primária	Casos	%		Localização primária	Casos	%
Próstata	65.840	29,2%		Mama feminina	66.280	29,7%
Côlon e Reto	20.520	9,1%		Côlon e Reto	20.470	9,2%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.760	7,9%		Colo do útero	16.590	7,4%
Estômago	13.360	5,9%		Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.440	5,6%
Cavidade Oral	11.180	5,0%		Glândula Tireoide	11.950	5,4%
Esôfago	8.690	3,9%		Estômago	7.870	3,5%
Bexiga	7.590	3,4%		Ovário	6.650	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%		Corpo do útero	6.540	2,9%
Laringe	6.470	2,9%		Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
Leucemias	5.920	2,6%		Sistema Nervoso Central	5.220	2,3%

* Números arredondados para múltiplos de 10

Localização Primária Homens	Óbitos	%
Traqueia, Brônquios e Pulmões	16.137	14,0

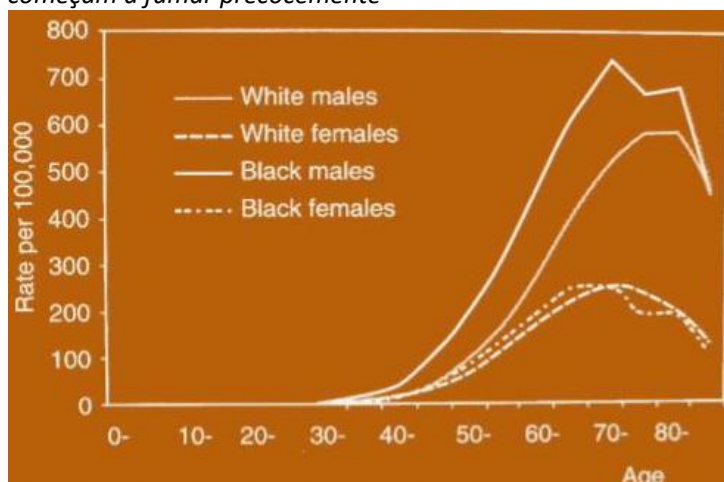
Localização Primária Mulheres	Óbitos	%
Mama	16.724	16,1
Traqueia, Brônquios e Pulmões	11.792	11,4

Brasil, INCA (estimativa 2020)

- 3ª neoplasia mais frequente em homens (depois de próstata e colorretal); 4ª em mulheres (excetuando câncer de pele, que é muito mais frequente)
- Fatores de risco – tabagismo envolvido em 85% dos casos – o tabaco carrega diversos tipos de carcinógenos que irão induzir mutações nos núcleos celulares que podem levar ao desenvolvimento de câncer
- Fumante tem 20 x mais risco de desenvolver CA pulmão que o não fumante
- Razão mortalidade / incidência (M/I) = 0,92 (altamente letal) – quantos pacientes tem o câncer e quantos morrem dele, pela estatística vemos que é um câncer altamente letal

DISTRIBUIÇÃO ETÁRIA

- frequente a partir da 5ª década, frequente em pacientes que começam a fumar precocemente



TABACO

- Maior risco para fumantes de cigarro que em outros tipos de fumo
- Há relação dose-resposta – quanto maior a exposição pior é o acometimento
- O risco aumenta se maior o tempo de exposição – parece ser mais importante que a quantidade de cigarros, por exemplo, se o paciente fumar 10 cigarros por dia durante 20 anos é pior do que se fumasse 20 cigarros por dia por 10 anos
- Risco muito maior se usado fumo precoce (antes dos 15 anos)
- Fumo passivo: aumenta o risco (35 a 53% de chance)
- Outros carcinógenos: arsênico, cádmio, radônio (gás derivado do decaimento do urânio), éter cromotílico (exposição dentro de ambiente profissional)

CARGA TABÁGICA

1. SBPT – Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

Anos-maço: N° anos tabagismo X N° maço/dia

Tabagismo pesado: índice maior que 20 a 30 maços-ano

2. Brinkman

N° anos de tabagismo X N° cigarros/dia

Por exemplo fumou por 20 anos, 20 cigarros por dia → 20 x 20 = 400, acima de 300 temos chance maior de desenvolver o câncer

SCREENING

Adultos entre 50 e 80 anos com histórico de tabagismo de 20 maços-ano e que atualmente fumam ou pararam de fumar nos últimos 15 anos

Fazer o rastreamento todos os anos com tomografia computadorizada de baixa dose (TCBD).

Interromper o rastreamento quando a pessoa não tiver fumado por 15 anos ou tiver um problema de saúde que limite a expectativa de vida ou a capacidade de realizar cirurgia pulmonar.

(<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/lung-cancer-screening>)

ONCOGENES

K-ras – associação:

- tabagismo
- carcinogênese precoce para adenocarcinomas
- evento precoce e irreversível no desenvolvimento de adenocarcinoma

GENE SUPRESSOR

p 53 – associação:

- comuns e detectadas no estágio precoce CCE
- carcinogênese para adenocarcinomas
- Existem outras mutações genéticas estudadas, para o uso de drogas alvo

* ASPECTOS HISTOLÓGICOS (OMS, 2021)

- Dividimos basicamente em dois tipos: carcinoma de células pequenas e carcinoma de células não pequenas

Carcinomas de células não pequenas:

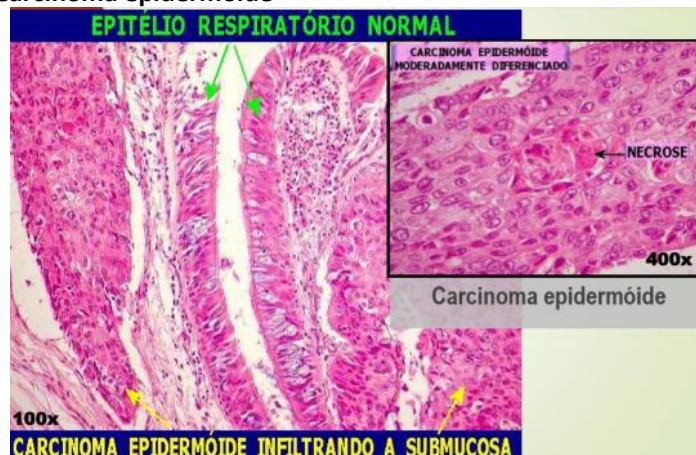
- Carcinoma de células escamosas ou carcinoma epidermoide
- Adenocarcinoma
- Carcinoma de grandes células

Carcinoma de pequenas células:

- Tumor carcinóide
- Carcinoma de pequenas células propriamente dito

COMO É FEITO O ESTUDO HISTOLÓGICO? Pegamos o tecido, fixa no formol, coloca na parafina, corta, coloca na lâmina, cora com técnica HE e vamos analisar o arranjo celular.

Carcinoma epidermoide



- aspecto em camadas, parecido com pele (epidermoide = “falsa pele”)

- Adenocarcinoma

- Lesões pré-invasivas e lesões minimamente invasivas: Não-mucinoso, mucinoso e mistas
- Invasivos: Lepídico, acinar, papilar, micropapilar e sólido
- Variantes: Mucinoso-invasivo, colóide, fetal (baixo e alto grau) e entérico

Adenocarcinoma

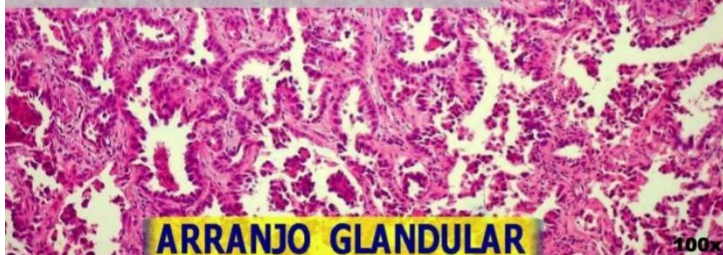
Lesões pré-invasivas e minimamente invasivas:
Não-mucinoso, mucinoso, mistas.

Invasivos:

Lepídico, acinar, papilar, micropapilar, sólido

Variantes:

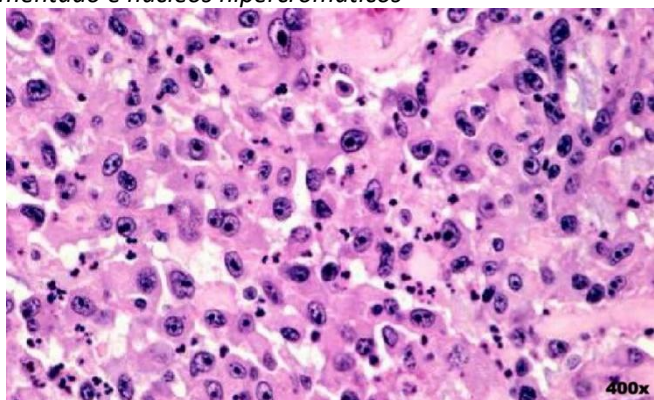
Mucinoso-invasivo, colóide, fetal (baixo e alto grau), entérico



- adeno quer dizer glândula, esse parece que tem vilosidades, tem um arranjo glandular

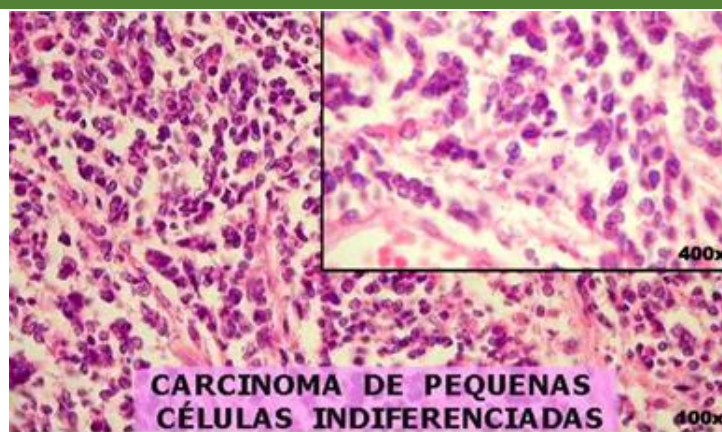
- Indiferenciado de grandes células

- sem arranjo típico, as células apresentam citoplasma aumentado e núcleos hiper cromáticos



- Carcinoma de células pequenas (indiferenciadas)

- célula quase sem citoplasma, parecendo que tem só núcleo, é uma imagem muito característica desse tipo de tumor



* IMUNOHISTOQUÍMICA

- Hoje em dia o patologista não fecha o diagnóstico sem fazer uso da imunohistoquímica. Ao invés de corar a lâmina com HE, vamos cortar o tecido mais fino e colocar um anticorpo marcado para pegar um antígeno. Então esse anticorpo, que está corado com alguma coisa, irá grudar no antígeno e corar partes das lâminas

- Auxilia no tratamento e também na determinação de sítio primário, diferenciar um adenocarcinoma do pulmão ou se é uma metástase do cólon, por exemplo, se tiver proteínas se surfactantes é pulmonar.

- CCE – Carcinoma de células escamosas

- p40, CK5/6, CK5 e p63: mais de 90% positivam com estes marcadores

- Adenocarcinoma de pulmão

- TTF1 e Napsin A: encontrados em 85-90%

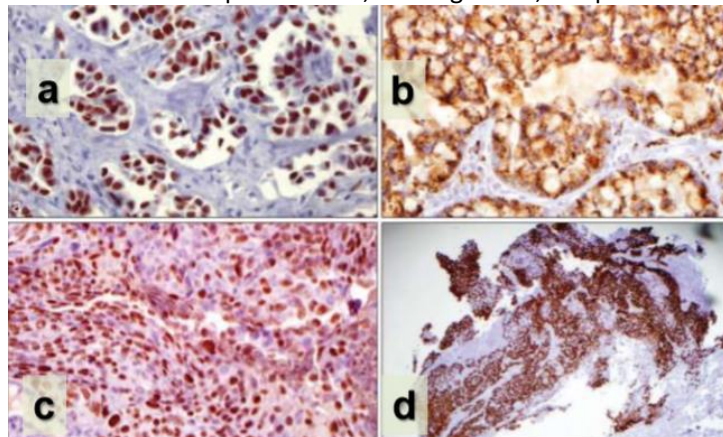
- 50% apresenta positividade para proteínas do surfactante pulmonar o que diferencia o adenocarcinoma primário de metástases

- EGFR (Epidermal Growth Factor): A presença de sua mutação define a resposta à terapia com inibidores da tirosinaquinase de primeira geração

- PD-L1: é uma proteína que, quando expressa pelas células tumorais, impede o sistema imunológico de atacá-las, permitindo que o tumor cresça. A função do PD-L1 é, portanto, "sequestrar" as células de defesa (células T), evitando que elas destruam o câncer, ao se ligar a um receptor chamado PD-1. A alta expressão de PD-L1 no tumor é um biomarcador que indica uma maior probabilidade de resposta à imunoterapia

- Carcinoma neuroendócrino

- CD56. 90% de positividade, cromogranina, sinaptofisina

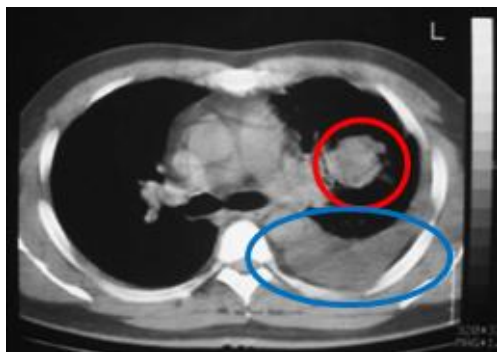


a) AdenoCa + para TTF1 – marcador específico para adenocarcinoma de pulmão e de tireoide, partes coradas em marrom (pontilhado), representam a presença do TTF1

- Metástase em fígado
- Hepatomegalia
- Sítios mais comuns:
 - SNC (cérebro) 20-50%
 - Ossos até 25%
 - Adrenais 2-21%
 - Fígado: apenas em doenças muito avançadas

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS

- são causadas por secreções do tumor, que mimetizam algumas substâncias do nosso organismo
- Hipercalcemia – CCE
- Síndrome de Trousseau – Adenocarcinoma
- Osteoartropatia hipertrófica pulmonar – carcinoma de não pequenas células
 - Baqueteamento digital
- SIADH (Síndrome de Secreção Inapropriada de ADH) – carcinoma de pequenas células
- Produção ectópica de ACTH – carcinoma de pequenas células
- Síndrome de Eaton-Lambert – carcinoma de pequenas células



Derrame Pleural Neoplásico

- dor torácica
- dispneia
- *circulado em vermelho = neoplasia*
- *circulado em azul = derrame pleural*

* DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

Não invasivo

- História e exame físico
- Radiografia de tórax
- Tomografia
- Ressonância Magnética- Toracoscopia
- Cintilografia óssea
- PET scan / PET-CT

Invasivo

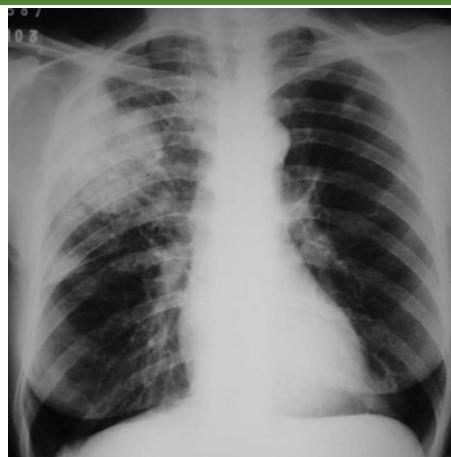
- Biópsia transtorácica
- Broncoscopia
- Mediastinoscopia
- Toracotomia



RAIO-X

- neoplasia em lobo inferior direito
- próximo ao hilo pulmonar do lado direito está irregular, temos algo que não está legal – temos provavelmente uma massa, neoplasia do lobo inferior direito
- podemos não fazer o

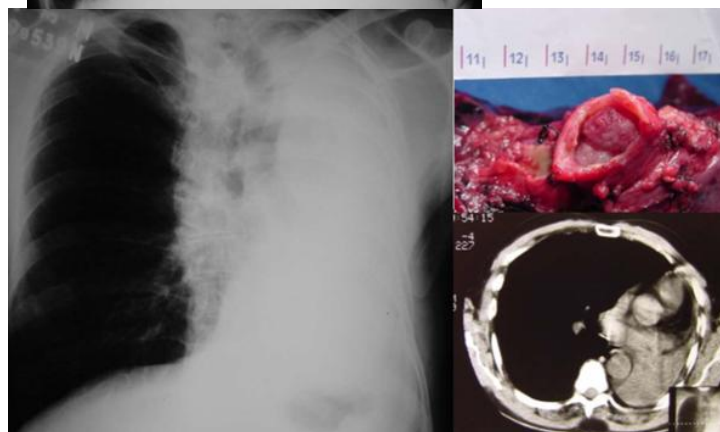
diagnóstico, mas temos que saber olhar e ver que não está normal, e partir disso solicitar um outro exame, uma TC por exemplo



RAIO-X

- massa pulmonar, pode confundir com pneumonia. Olha os sintomas do paciente
- Se fizer o tratamento, pede que o paciente volte em 15 dias, se não estiver melhor, vamos investigar

RAIO-X

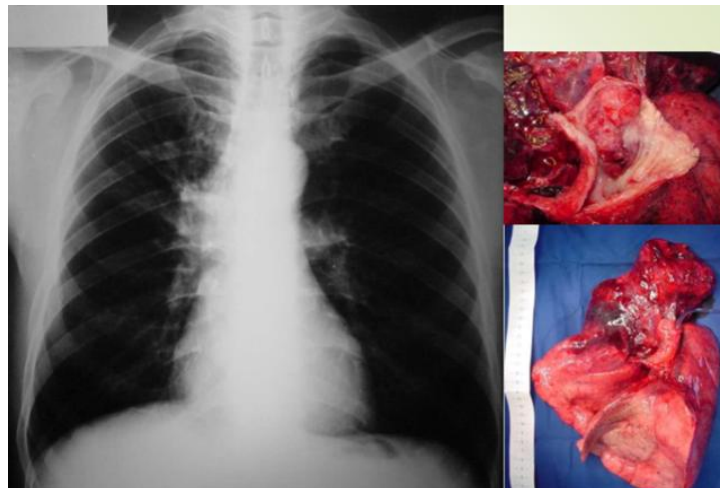


- Estamos frente a um derrame pleural volumoso ou a uma atelectasia completa de pulmão? Vamos analisar, a aérea cardíaca está desviada, a via aérea está desviada, diminuição dos espaços intercostais, desvio do mediastino. Como está tudo puxado para um lado, temos uma atelectasia pulmonar.

Se fosse um derrame, o coração estaria no mesmo lugar, ou até desviado para o lado oposto.

- Peça cirúrgica – tumor no interior do brônquio

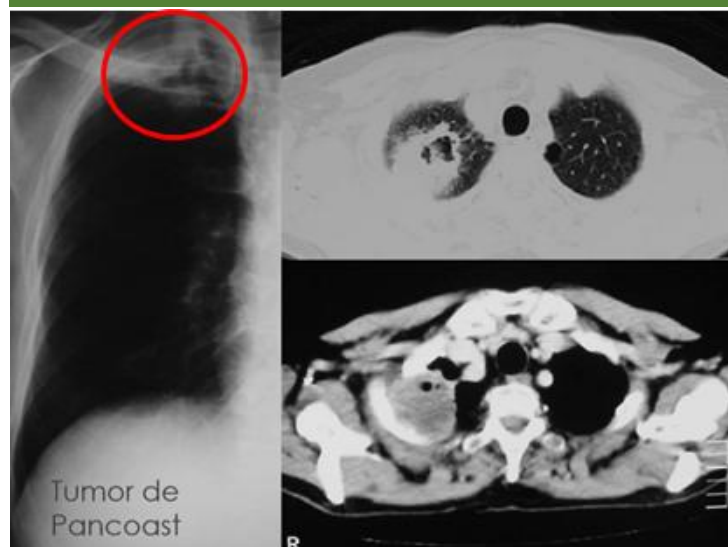
RAIO-X



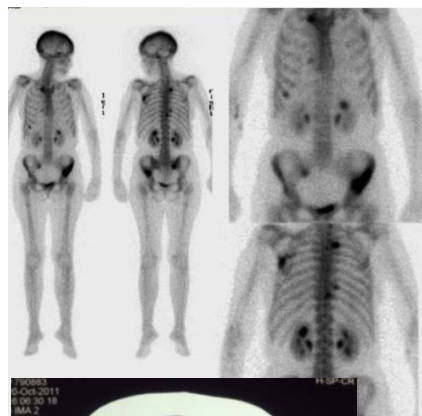
- Hilo elevado do lado direito, temos uma alteração mais difícil de ser enxergada.

- Na peça temos o tumor no interior do brônquio

RAIO-X

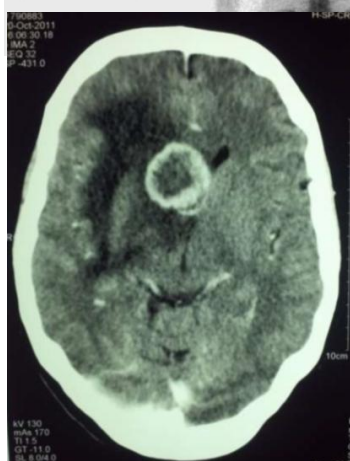


- Tumor de Pancoast fica na região superior em ápice.
- **ORDEM QUE DEVEMOS SEGUIR NA ANÁLISE DA RADIOGRAFIA:** Primeiramente vamos ver o posicionamento e técnica (digital, convencional), se está normopenetrado, hipopenetrado ou hiperpenetrado. No posicionamento analisar se as clavículas estão equidistantes, na posição correta. Vamos analisar as partes moles, buscando alterações. Analisar parte subdiafragmática, bulha gástrica, buscar pneumoperitônio. Analisar o arcabouço ósseo – falta de costelas, tumor na costela. Olhar se o mediastino está corretamente posicionado, possíveis desvios, cardiomegalia, massa mediastinal, alargamento do mediastino. Por último iremos olhar os campos pulmonares



CINTILOGRAFIA ÓSSEA

- útil para estudo de pacientes com dor óssea

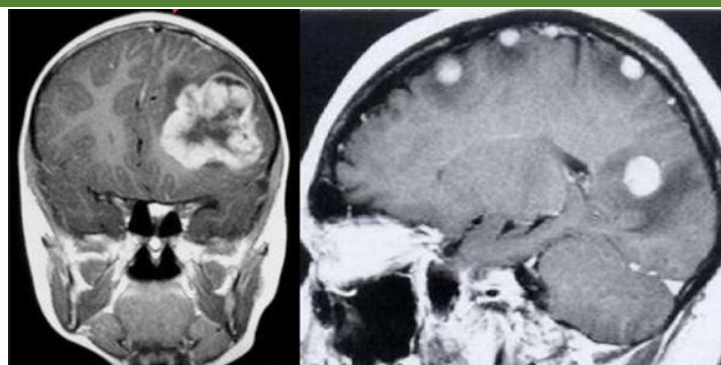


TC DE CRÂNIO COM CONTRASTE

- lesões cerebrais neoplásicas secundárias aparecem em evidência – halo de edema, reforço no contraste

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA –

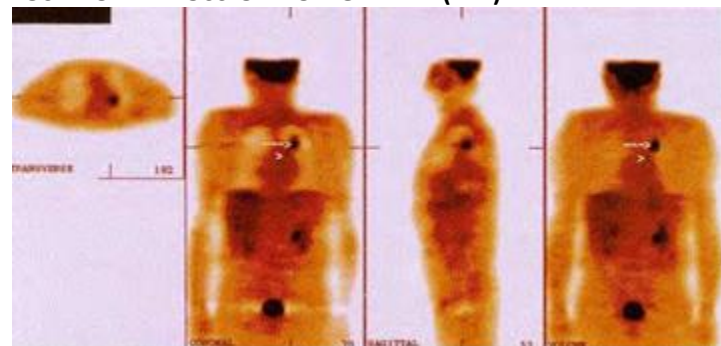
METÁSTASES CEREBRAIS



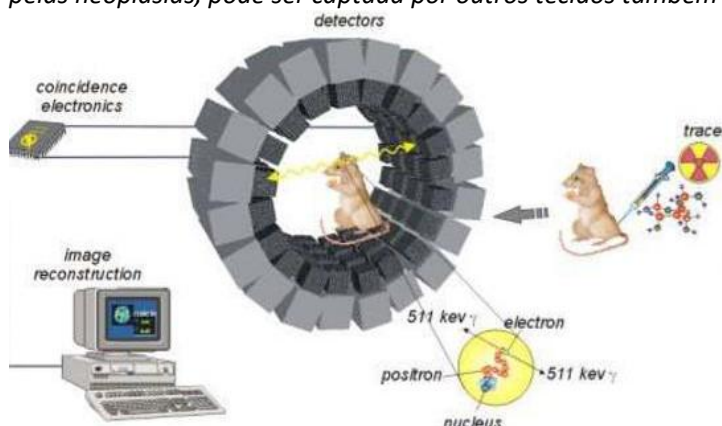
- Melhor exame para ver metástase cerebral, padrão ouro, grande detalhamento

FDG – PET

POSITRON-EMISSION TOMOGRAPHY (PET)



- Tomografia por emissão de pósitrons – partícula com massa de elétron mas carga positiva
- Pontinhos pretos nos ossos são locais de metástase onde foi captado.
- A glicose está marcada com flúor radioativo e será captada pelas neoplasias, pode ser captada por outros tecidos também



- 2-fluor-desoxi-d-glicose
- estadiamento mediastinal
- em conjunto com ct : sens. = 94 % espec. = 82 %
- método isolado sens. = 69 % espec. = 91 %
- diagnóstico de metástase oculta
- falsos positivos: doenças inflamatórias / infecciosas
- **SUV (Standardized Uptake Value)** – fornece a captação das lesões

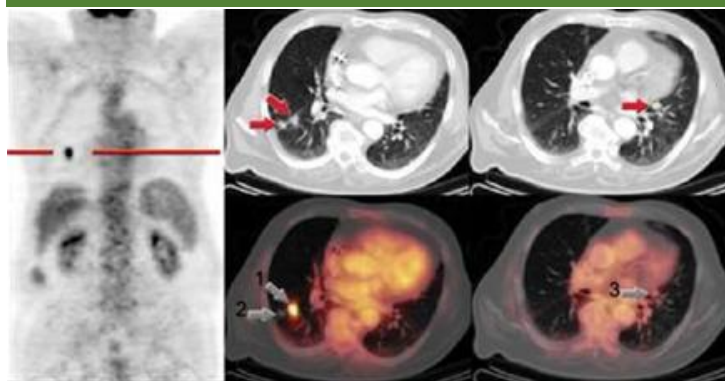
- Medida semiquantitativa: considera a atenuação do tecido, dose injetada e medida do tamanho do doente (peso ou área corporal)

- Valor corte = 2,5 – mede o tecido normal e mede quanto está captando, aí te mostra a diferença

- Acima de 2,5 é sugestivo de tumor

- Abaixo de 2,5 não é sugestivo de tumor

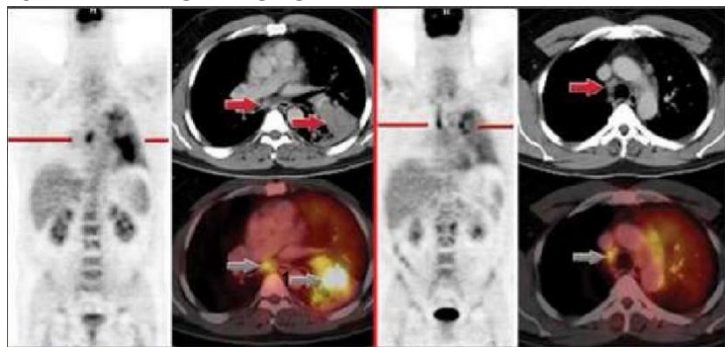
- Pet CT é importante para estadiamento.



- As biópsias a céu aberto revelaram:

- 1) Adenocarcinoma
- 2) Área de infarto por embolização tumoral
- 3) Hamartoma

ESTADIAMENTO LINFONODAL



- 1) Tumor em lobo inferior esquerdo – T2
- 2) Linfonodo subcarinal (7) – N2
- 3) Linfonodo contralateral (4R) – N3

- Sobre Estadiamento e diagnóstico invasivo – já foi conversado na primeira aula

* ESTADIAMENTO

- O prognóstico dos pacientes depende do tipo histológico e também do estágio

- Não precisa saber para a prova, professor vai mostrar mas nós fingimos que não vimos – bom saber para a vida

- TNM (Denoix, 1946)

- T – Tumor (T1a, T1b, T2a, T2b, T3, T4)

- N – Linfonodo (N0, N1, N2, N3)

- M – Metástase (M0, M1a, M1b)

M0 – sem metástase

M1b – metástase a distância

- Union Internationale Contre Cancer (UICC)

- American Joint Committee on Cancer (AJCC)

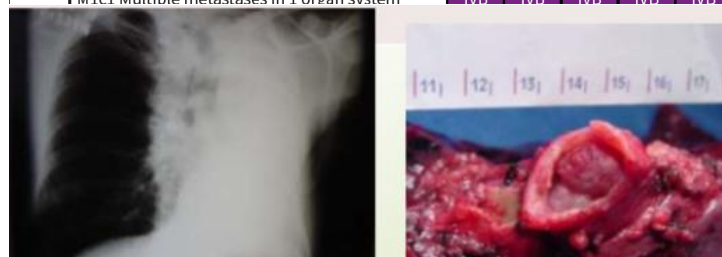
- Mountain CF, 1974

- Várias modificações: está na 9ª edição

ESTADIAMENTO – TUMOR

9th Edition TNM Descriptors and Stages

T/M	Categories and Descriptors	N0	N1	N2		N3
				N2a	N2b	
T1	T1a ≤1 cm	IA1	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1b >1 to ≤2 cm	IA2	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1c >2 to ≤3 cm	IA3	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a Visceral pleura / central invasion	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2a >3 to ≤4 cm	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2b >4 to ≤5 cm	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T3	T3 >5 to ≤7 cm	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Invasion	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Same lobe separate tumor nodules	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4 >7 cm	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 Invasion	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 Ipsilateral separate tumor nodules	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
M1	M1a Contralateral tumor nodules	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a Pleural / pericardial effusion, nodules	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b Single extrathoracic metastasis	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c1 Multiple metastases in 1 organ system	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB



ESTADIAMENTO – LINFONODO

- Parece ser o dado mais relevante para o prognóstico

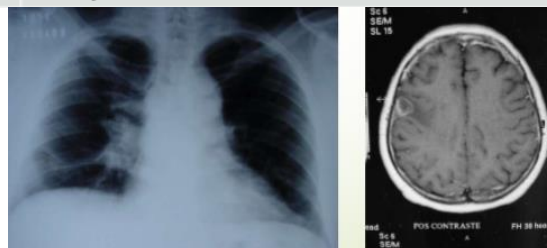
N0	Ausência de metástases linfonodais
N1	Linf. Peribrônquicos e/ou hilares ipsilaterais
N2	Linf. Mediastinais ipsilaterais ou subcarinais
N3	Linf. Contralaterais hilares ou mediastinais e/ou cervicais e pré-escalênicos.



- N elevado, pior prognóstico

ESTADIAMENTO – METÁSTASE

M0	Ausência
M1a	Nódulo tumoral em pulmão contralateral; derrame pleural ou pericárdico maligno / nódulos na pleura
M1b	Presença de metástase à distância única
M1c1	Múltiplas metástases à distância em um órgão
M1c2	Múltiplas metástases à distância em mais de um órgão



- Exemplo

- T1N0M0 = Estádio IA – tumor menor ou igual a 3cm, sem linfonodos intra-pulmonares ou mediastinais comprometidos e sem metástases a distância

- O estadiamento define a modalidade de tratamento

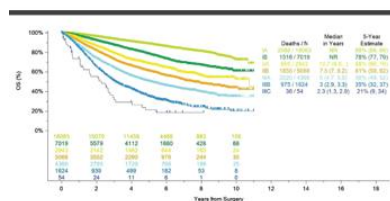
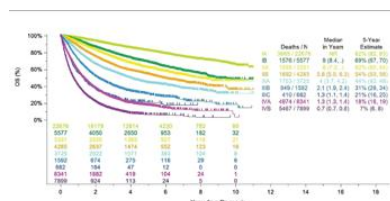
ESTÁDIO CLÍNICO DE ACORDO COM TNM

DEFINE ESTÁDIO DA DOENÇA

- EC = estádios clínicos
- São estádios não-avanzados da doença
 - Estádio I (IA, IB)
 - Estádio II (IIA, IIB)
- São estádios avanzados da doença
 - Estádio III (IIIA, IIIB)
 - Estádio IV

CURVA DE SOBREVIVÊNCIA

- Tumores menos avanzados, sobrevivem mais



A – ESTADIO CLÍNICO

- O paciente ainda não foi operado, fizemos os exames e aí estadiamos

B – ESTADIO PATOLÓGICO

- Melhor, já operamos o paciente, tiramos a peça e os linfonodos estão em estudo - conseguimos estudar melhor e estadiar o paciente corretamente

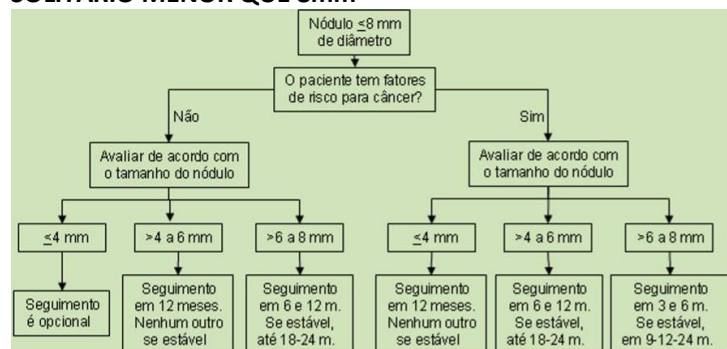
- A curva de sobrevivência nos ajuda a explicar para o paciente, quando eles perguntam “quanto tempo de vida?”. Você deve responder que depende do Estadiamento, e responde da seguinte maneira “ele tem x% de chance de estar vivo em y anos”, baseando-se na curva de sobrevivência

ESTADIAMENTO DO OAT CELL

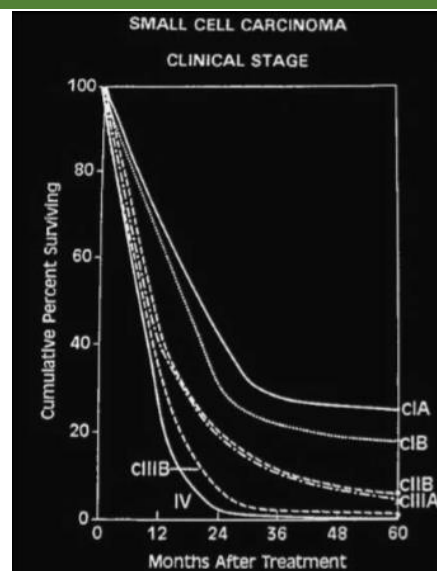
- Não possui o estadiamento TNM – só falamos em doença localizada ou disseminada
- DOENÇA LOCALIZADA: Doença confinada a um hemitórax; inclui envolvimento de linfonodos mediastinais, hilares contralaterais e/ou supraclaviculares e escalenos. Derrame pleural maligno está ausente.
- DOENÇA DISSEMINADA: Doença atinge além das definições do estágio de doença limitada ou há presença de derrame pleural

- normalmente é considerado como quase um tumor não sólido

ALGORÍTIMO DE CONDUTA NO NÓDULO PULMONAR SOLITÁRIO MENOR QUE 8mm



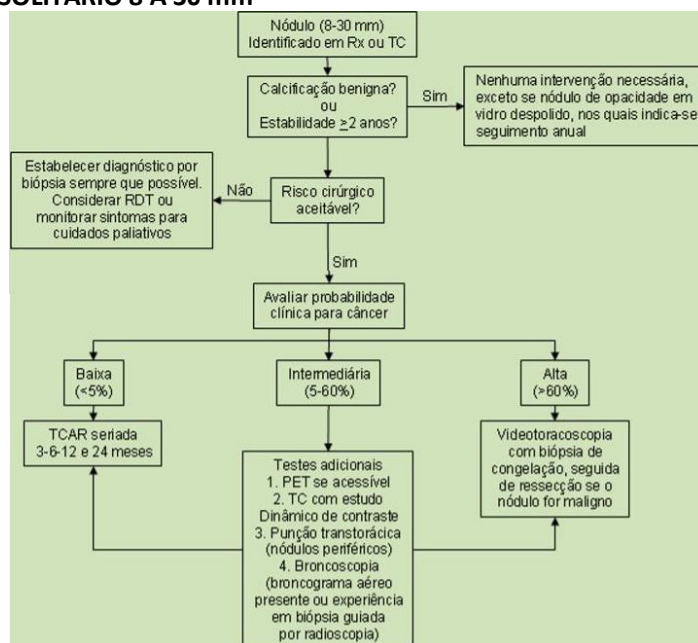
- fatores de risco para câncer – idade, tabagista – vamos avaliar de acordo com o tamanho do nódulo



- vemos na curva que a sobrevivência cai muito rápido, é um tumor muito agressivo

* CONDUTA – NEOPLASIAS PULMONARES

ALGORÍTIMO DE CONDUTA NO NÓDULO PULMONAR SOLITÁRIO 8 A 30 mm



- Segmentectomia pulmonar: recentemente validada para nódulos bem pequenos, câncer em fase mais inicial (T1), mas também em casos de paciente que não tem boa função pulmonar para aguentar uma cirurgia mais “agressiva”, pode não melhorar a sobrevivência mas vamos melhorar a qualidade de vida desse paciente

- Lobectomia – para tumores maiores (T2) tiramos o lobo, as fissuras determinam a divisão e isso também determina onde drenam os linfáticos,

- Pneumectomia – retirada de um pulmão

- Ressecções ampliadas

- Esvaziamento linfonodal

QUIMIOTERAPIA

- Neo-adjuvante – damos o quimioterápico antes da cirurgia para o paciente, é a ideal, pois está associada a maior taxa de sobrevivência ao paciente

- Adjuvante – damos a quimioterapia pós a cirurgia

RADIOTERAPIA

* TRATAMENTO

CIRURGIA

- Não usa como complemento, não aumenta a sobrevida, mas pode usar para metástase óssea, por exemplo, para diminuir a dor óssea, lesões no crânio, câncer pulmonar síncrono (múltiplas lesões primárias).

- Marca um quadrado no tórax do doente, e tudo que está dentro é irradiado. Mas acaba pegando outros locais, tendo vários tipos de complicações, esofagite, radiodermite, pneumonite actínica (destruição do parênquima pulmonar, podendo dar bronquiectasia, hemoptise).

- Atualmente então não se faz mais dessa maneira. O aparelho é mais sensível, faz um estudo prévio da lesão e mostra quanto irá concentrar de dose na lesão e nos redores é algo planejado. A Radioterapia mais moderna é aplicada através de inúmeros planos.

TERAPIA ALVO-MOLECULAR

inibidores da Tirosina-quinase, inibidores do receptor de EGFR, inibidores da ALK, inibidores da PDL-1

- Alguns protocolos já utilizam como primeiro tratamento. São medicamentos que vão tentar agir no tecido do tumor para fazer com que ele seja reconhecido pelo sistema imunológico e dessa maneira permitir a sua ação sobre aquele tecido. As células de câncer através da membrana citoplasmática inibem a detecção do sistema imunológico, então cresce enganando o sistema imune, quando conseguimos inibir essa proteína que engana o sistema imunológico, ele reconhece e consegue atuar e inibir. Esses medicamentos tem um tempo de ação, depois disso o tumor se torna resistente; tendo que usar outro tipo de medicação. São medicamentos caros, surgiram recentemente, mas estão abrindo outra frente de estudo e tratamento.



ESTÁDIO IIIA (N2) – MODALIDADE TERAPÊUTICA QT NEOADJUVANTE



PRÉ-QT



PÓS-QT – linfonodo sumiu,

massa diminuiu de tamanho (downstage)

- Mesmo não fazendo QT neo adjuvante em lesões pequenas, algumas podem acabar desaparecendo. Se isso ocorrer vamos ter que retirar o território onde estava, por que tem resíduo de célula, não conseguimos matar a última célula, pode matar todas, menos a última.

ESTÁDIO IIIA – TRATAMENTO: CIRURGIA APÓS QT NEOADJUVANTE – LOBECTOMIA



* PROGNÓSTICO

- É baseado a partir desses fatores:

- Estadiamento TNM
- Escala de Karnofsky
- Tipo histológico
- Emagrecimento acima de 10% do peso inicial

ESCALA DE PERFORMANCE STATUS: ESCALA DE KARNOFSKY

- Escala simples, baseada na clínica
- Marcador para pacientes oncológicos
- Quanto melhor a performance física do paciente melhor o prognóstico da doença, o inverso é verdadeiro
- A partir dela, podemos definir se o paciente é ou não tratável oncológicamente, se não for é considerado paliativo (lembrar que paliativo não significa não fazer nada, vamos cuidar do paciente, dar remédio para dor, cuidar da nutrição, poder até mesmo fazer uma QT não completa)

Paciente Oncologicamente Tratável:

- 100** – Normal. Sem queixas e sem evidências de doença
- 90** – Capaz de realizar atividade normal. Pequenos sinais e sintomas de doença
- 80** – Atividade normal com esforço e alguns sinais e sintomas de doença
- 70** – Cuida de si mesmo. Incapaz de realizar uma atividade ou trabalho

Paciente Oncologicamente não Tratável:

- 60** – Requer assistência ocasional, mas é capaz de cuidar de suas necessidades
- 50** – Necessita de boa assistência e cuidados especiais
- 40** – Incapacitado, requer assistência e cuidados especiais
- 30** – Grande incapacidade, indicada internação
- 20** – Muito grave, necessário tratamento intensivo
- 10** – Moribundo. Rápido progresso da doença
- 0** – Óbito