2015;29[1]:20-28
ARQUIVOS DE MEDICINA

DIAGNÓSTICO PRECOCE DO CANCRO DO PULMÃO

Inês Domingues Neto[1], Henrique José Correia Queiroga[1]

RESUMO

O cancro do pulmão é atualmente a principal causa de morte por cancro em todo o mundo, inclusive em Portugal.

Apesar dos avanços recentes na abordagem terapêutica, o prognóstico do cancro do pulmão mantém-se a um nível pouco satisfatório, com uma taxa de sobrevida aos cinco anos de 15% nos USA e menos de 10% na Europa. No entanto, se o diagnóstico for estabelecido em fases precoces da doença e deste modo, o doente for submetido a cirurgia radical, a taxa de sobrevida varia entre 60% a 80%.

Assim, torna-se urgente e importante a implementação de medidas de sensibilização para a sintomatologia desta neoplasia e o desenvolvimento de técnicas que permitam a sua deteção precoce.

A radiografia torácica, a citologia da expetoração, a broncoscopia, a tomografia computorizada de baixa dose (TCBD), os biomarcadores e a tomografia emissora de positrões (PET) são técnicas que têm sido estudadas para a deteção precoce do cancro do pulmão.

O objetivo deste trabalho é abordar e rever os principais métodos desenvolvidos nas últimas décadas e o seu papel na deteção precoce do cancro do pulmão.

PALAVRAS-CHAVE: CANCRO DO PULMÃO, DIAGNÓSTICO PRECOCE, RADIOGRAFIA TORÁCICA, TOMOGRAFIA COMPUTORIZADA DE BAIXA DOSE, BIOMARCADORES

EARLY DIAGNOSIS OF LUNG CANCER

ABSTRACT

Lung cancer is currently the leading cause of death from cancer worldwide, including in Portugal.

Despite recent advances in cancer treatment, the prognostic for lung cancer patients remains inauspicious. The overall 5-year survival rate in the United States is approximately 15% and less than 10% in Europe.

However, if diagnosed in the disease early stages and as a result having the patient been submitted to radical surgery, 5-year survival rates are between 60% and 80%. That being the case, it becomes urgent and of great importance the implementation of measures that increase the awareness of lung cancer symptoms and the development of methods which lead to early detection of this cancer.

The thoracic radiography, sputum cytology, bronchoscopy, low-dose computed tomography (LDCT), biomarkers and positron emission tomography (PET) are methods that have been studied for early detection of lung cancer.

This study aims to assess and review the main methods developed in the last decades and its effectiveness in early detection of lung cancer.

KEY-WORDS: LUNG CANCER, EARLY DIAGNOSIS, THORACIC RADIOGRAPHY, LOW-DOSE COMPUTED TOMOGRAPHY, BIOMARKERS

DATA DE RECEPÇÃO / RECEPTION DATE: 30/07/2013 - DATA DE APROVAÇÃO / APPROVAL DATE: 03/02/2014

1. FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO

INTRODUÇÃO

O cancro do pulmão é atualmente a principal causa de morte por cancro em todo o mundo.

No início do século XX a neoplasia pulmonar era uma doença rara.[1]

O aumento significativo do consumo de tabaco nas primeiras décadas do século XX alterou dramaticamente o cenário deste tumor.

Após a Segunda Guerra Mundial o tabagismo aumentou significamente entre as mulheres, levando a que esta neoplasia, inicialmente epidémica no género masculino, se tornasse cada vez mais comum no género feminino.[2,3]

Nos Estados Unidos, em 1980, a incidência do cancro do pulmão atingiu um pico no género masculino, que se manteve até aproximadamente 1992, altura em que começou a apresentar uma descida de cerca de 2,3% por ano.[3]

No género feminino, o número de casos nos Estados Unidos mais que duplicou entre 1975 e 2000 e a taxa de mortalidade, atingiu valores surpreendentemente superiores à do cancro da mama. Em 2000 morreram mais mulheres por cancro do pulmão (67.600) do que por cancro da mama (40.800).[3]

Na Europa, em 2008, esta neoplasia foi a causa de morte mais comum por cancro no género masculino, enquanto no género feminino foi a terceira causa, logo a seguir ao cancro da mama e colo-rectal.[4]

Em Portugal, o cancro do pulmão é uma das principais causas de morte oncológica (apenas ultrapassado pelo cancro do cólon), embora seja o quarto tipo mais frequente, depois dos cancros da mama, próstata e cólon. Estatísticas internacionais revelam cerca de 3288 novos casos por ano, dos quais cerca de 85% não sobrevivem mais que cinco anos.[5]

Estima-se que cerca de 1,6 milhões de novos casos sejam diagnosticados anualmente a nível mundial.[6]

Está atualmente estabelecido que o principal fator de risco para o cancro do pulmão é o tabaco e vários estudos apontam para um aumento do risco de desenvolver neoplasia pulmonar associado ao tabagismo.[2]

Contudo, uma percentagem significativa de cancro do pulmão é diagnosticada em não fumadores, sugerindo que outros fatores desempenhem um papel importante no seu aparecimento.[7]

Estudos recentes sugerem que a presença de doença pulmonar preexistente, diagnósticos prévios de outras neoplasias, exposição ocupacional (asbestos,

urânio, crómio, agentes alquilantes, entre outros) e história familiar de cancro do pulmão podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de condições que levam à formação desta neoplasia[2,8,9] (**Tabela 1**).

O grande dilema do cancro do pulmão prende-se com o facto de dois-terços dos pacientes estarem a ser diagnosticados em estádios avançados da doença, inviabilizando uma terapêutica curativa e um melhor prognóstico.[7]

Apesar dos avanços recentes na abordagem terapêutica, o prognóstico do cancro do pulmão mantém-se a um nível pouco satisfatório, com uma taxa de sobrevida aos cinco anos de 15% nos USA e menos de 10% na Europa.[10]

Para um doente em estádio I submetido a cirurgia radical a taxa de sobrevida aos cinco anos é de 60% a 80%.[6]

Portanto, é importante encontrar medidas que permitam aos indivíduos com suspeitas de cancro do pulmão chegar aos cuidados primários o mais precoce possível, e que nestas unidades existam profissionais de saúde sensibilizados para o problema e com os meios disponíveis para o diagnosticar e tratar.

Nas últimas décadas têm sido realizados vários estudos e algumas tentativas de desenvolver um modelo que apoie o diagnóstico precoce do cancro do pulmão.

O objetivo deste trabalho é abordar esta temática, no sentido de rever os principais métodos desenvolvidos nas últimas décadas e o seu papel na deteção precoce do cancro do pulmão.

TABELA 1 FACTORES DE RISCO DE CANCRO DO PULMÃO

TABAGISMO
IDADE
EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL A CANCERÍGENOS
HISTÓRIA FAMILIAR DE CANCRO DO PULMÃO
DOENÇA PULMONAR PREEXISTENTE
OUTRAS NEOPLASIAS PRÉVIAS

MÉTODOS

A pesquisa foi realizada na base de dados *Medline* (através do motor de busca *Pubmed*) entre março de 2012 e outubro de 2012.

Privilegiaram-se os estudos prospetivos, randomizados, com número de participantes significativo e publicados em revistas de referência. Foram incluídos na pesquisa artigos de 1955 a 2012, salientando-se os mais recentes. Os estudos mais antigos permitiram obter uma perspetiva histórica global e concreta acerca do diagnóstico precoce do cancro do pulmão.

A pesquisa foi dividida em três abordagens, sendo em todas feita a restrição a artigos em Inglês, com texto completo disponível e limitada a procura a palavras presentes no "Título", dado o extenso número de artigos e inespecifidade dos mesmos para o tema.

Na primeira abordagem e mais relevante, com as palavras "*Early diagnosis (title) AND Lung Cancer (title)*" surgiram 41 artigos (13 revisões), dos quais foram escolhidos 32 trabalhos.

Pelo aparecimento de referências a artigos de rastreio propriamente dito e pela proximidade destes dois conceitos, foi adicionada à pesquisa esta temática. Combinando o diagnóstico precoce e o rastreio "*Lung (title) AND Cancer (title) AND Early Diagnosis (title) AND Screening (title)*, selecionou-se 1 estudo de 8 obtidos. Posteriormente, tendo em conta somente o rastreio do cancro do pulmão, limitou-se a pesquisa a artigos de revisão "*Screening(title) AND Lung Cancer(title)*", resultando a seleção de 4 trabalhos de 148 conseguidos.

Outros trabalhos foram pesquisados aquando referências relevantes de artigos acima mencionados surgiam.

Na totalidade, selecionaram-se 66 artigos, 15 datados entre 2011 e 2012, 29 entre 2006 e 2010, 13 entre 2000 e 2005, 5 entre 1990 e 2000 e 4 artigos de investigações feitas antes da década de 80.

Consultaram-se ainda as Normas de Orientação Europeias (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) e Americanas (*National Comprehensive Cancer Network*) para o cancro do pulmão.

RESULTADOS

POPULAÇÃO DE RISCO

O diagnóstico precoce do cancro do pulmão incide em pacientes minimamente sintomáticos ou pertencendo a grupos de alto risco (história de tabagismo, com idade superior a 45 anos), de modo a permitir um diagnóstico em fases iniciais da doença e consequentemente ter a possibilidade de utilização de meios terapêuticos potencialmente curativos.[4,11,12]

As tecnologias disponíveis atualmente para o diagnóstico precoce do cancro do pulmão são a radiografia torácica, a citologia da expetoração, a broncoscopia, a tomografia computorizada de baixa dose (TCBD), os biomarcadores e a tomografia emissora de positrões (PET) (**Tabela 2**).

RADIOGRAFIA TORÁCICA

Em 1951, o *Philadelphia Neoplasm Research Project* iniciou uma avaliação da história do carcinoma

2015;29[1]:20-28
ARQUIVOS DE MEDICINA

TABELA 2 TÉCNICAS DISPONÍVEIS NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE CANCRO DO PULMÃO

RADIOGRAFIA TORÁCICA
CITOLOGIA DE EXPECTORAÇÃO
BRONCOSCOPIA
TOMOGRAFIA COMPUTORIZADA DE BAIXA DOSE (TCBD)
BIOMARCADORES
TOMOGRAFIA EMISSORA DE POSITRÕES (PET)

broncogénico em homens mais velhos através de radiografia torácica semestral e de questionários acerca da sua sintomatologia. Em 1965, com o término do estudo, pôde concluir-se que o diagnóstico precoce do cancro do pulmão com recurso a radiografia do tórax era impraticável e não apresentava redução da mortalidade.[3]

Nas décadas de 70 e 80 foram realizados diversos estudos de rastreio randomizados com recurso a radiografia torácica e concluídos com resultados semelhantes. Apesar de terem sido diagnosticadas mais neoplasias em estádios precoces e terem sido feitas mais resseções cirúrgicas, não foram demonstradas alterações na mortalidade específica do cancro do pulmão, e como tal, concluiu-se, nessa altura, que a radiografia torácica não representava um exame importante na redução da mortalidade do cancro do pulmão.[1]

Debateu-se a possibilidade dos métodos de estudo até então usados deterem uma baixa sensibilidade, e colocou-se a hipótese de se reformular o tipo de desenho, nomeadamente na definição dos critérios de indivíduos de alto risco: quanto fuma e há quanto tempo? Homens e mulheres? Idade? História familiar? Exposição a outros carcinogéneos?.[3]

Já em 1955 era certo para alguns autores que a radiografia torácica era um diagnóstico presuntivo e não definitivo.[13] Nos dias de hoje, a falta de sensibilidade constatada com a radiografia torácica transparece na necessidade de se realizarem procedimentos mais sofisticados após uma suspeita de neoplasia pulmonar e antes de se proceder a um diagnóstico definitivo e certamente a uma decisão terapêutica.[14]

A sensibilidade na avaliação de radiografias torácicas em indivíduos sintomáticos depende do tamanho e da localização do tumor, da possível presença de outra doença pulmonar, da disponibilidade de visualização de radiografias anteriores e da experiência do radiologista.[14]

Atualmente o *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) recomenda que seja realizada atempadamente uma radiografia torácica a doentes que se apresentem com sintomas de tosse ou hemoptises, dor torácica/ombro, dispneia, perda de peso e rouquidão se inexplicados ou com mais de três semanas de evolução, ou ainda com hipocratismo digital, sinais sugestivos de metástases (cerebrais, ósseas, hepáticas ou cutâneas) ou linfadenopatias cervicais e supraclaviculares.

Face à ausência de outro exame simples de primeira linha que avalie melhor os sintomas do trato respiratório superior, a radiografia torácica continua a ter um papel importante no diagnóstico precoce do cancro do pulmão, a par de uma crescente consciencialização da sintomatologia, quer a nível do próprio indivíduo, quer dos médicos assistentes responsáveis.[14]

CITOLOGIA DA EXPETORAÇÃO

Há algumas décadas atrás, a citologia da expetoração foi considerada o primeiro passo no diagnóstico de nódulos e massas pulmonares suspeitas que surgiam na radiografia torácica.[15]

Nos anos 70 e 80, com a associação à radiografia torácica em grandes estudos de rastreio, avaliaram-se os dois exames em conjunto e em grupos diferentes. Nenhum demonstrou uma diminuição significativa da mortalidade do cancro do pulmão, nem foi posta a hipótese de poderem ser incluídos em programas de rastreio.[16]

Desta forma, nos finais dos anos 80 a citologia da expetoração foi caindo em desuso e nesta mesma altura o panorama do cancro do pulmão relativamente aos exames complementares de diagnósticos disponíveis também começou a mudar.

A citologia da expetoração apresenta uma sensibilidade que varia conforme o tipo celular, a localização e o tamanho do tumor.[3] É um facto que nos últimos anos tem vindo a verificar-se um aumento da incidência de adenocarcinomas (tumores periféricos) e que por outro lado, tem vindo a diminuir a proporção de carcinomas epidermóides (tumores centrais).[17] Sabe-se que o benefício que se tinha verificado com a citologia no diagnóstico precoce do cancro do pulmão se aplicava maioritariamente aos carcinomas epidermóides, e assim, com a diminuição da sua incidência, a eficácia deste método ficou significamente reduzida.

Todavia, os avanços tecnológicos que têm sido desenvolvidos recentemente, poderão fazer da citologia da expetoração uma técnica mais eficaz e com maior probabilidade de diagnosticar precocemente o cancro do pulmão, renovando o interesse inicial desta técnica. A análise de biomarcadores presentes na amostra de expetoração é o exemplo de uma técnica promissora que se tem associado ao desenvolvimento de neoplasia pulmonar.

Aguardam-se os resultados de ensaios prospetivos em curso, de modo a avaliar qual o valor destas no-

vas tecnologias no diagnóstico precoce do cancro do pulmão.

BRONCOSCOPIA

Novas técnicas de broncoscopia têm sido desenvolvidas e usadas em indivíduos de alto risco, trazendo avanços no diagnóstico precoce do cancro do pulmão.[18]

A broncoscopia de luz branca, a broncoscopia autofluorescente, a broncoscopia de alta magnificação, a imagem de banda estreita e a ecografia endobrônquica são técnicas com resultados recentes promissores, que para além de permitirem visualizar alterações precoces desta neoplasia, possibilitam a colheita de amostras para confirmação histológica.[18]

Contudo, são exames invasivos e morosos, e num período em que se exigem reduções de gastos a nível do Sistema Nacional de Saúde, estas técnicas apresentam como principal desvantagem o seu elevado custo.[19]

Serão ainda necessários mais estudos para que novos dados possam ser avaliados e posteriormente disponibilizados na literatura, dando a possibilidade destes métodos virem a desempenhar um papel dinâmico na deteção precoce do cancro do pulmão.[18-20]

TOMOGRAFIA COMPUTORIZADA DE BAIXA DOSE

Os primeiros estudos com a TCBD iniciaram-se nos anos 90 em indivíduos assintomáticos com risco elevado de desenvolver neoplasia do pulmão. Os resultados promissores na deteção do cancro do pulmão em estádios precoces renovaram o interesse dos investigadores nesta temática.[12]

O *Early Lung Cancer Action Project (ELCAP)* foi um projeto iniciado em 1992 que incluiu mil participantes assintomáticos, com idade igual ou superior a 60 anos, história de tabagismo de pelo menos 10 maços/ano, sem história de neoplasia e clinicamente capazes de serem submetidos a cirurgia torácica. Pretendia avaliar a eficácia da TCBD na deteção precoce do cancro do pulmão, comparando-a com a radiografia torácica, tanto numa primeira avaliação como no seguimento anual.[12]

A publicação dos resultados em 1999 veio demonstrar que a TCBD podia aumentar consideravelmente a probabilidade de deteção de pequenos nódulos não calcificados, assim como, detetar malignidades em estádios precoces e potencialmente curáveis (**Tabela 3**). Surgiram algumas questões pelo número de falsos positivos e pelos custos que esta modalidade podia acarretar. Contudo, este projeto marcou um passo importante na demonstração de uma nova perspetiva do diagnóstico precoce de cancro do pulmão em indivíduos de alto risco.[12]

TABELA 3 COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS OBTIDOS NA DETEÇÃO PRECOCE DO CANCRO DO PULMÃO COM A TCBD E A RADIOGRAFIA TORÁCICA NO ESTUDO ELCAP.

TÉCNICA	NÓDULOS NÃO CALCIFICADOS	DOENÇA MALIGNA	ESTÁDIO I
TCBD*	233 (23%[95% IC 21–26])	27 (2.7% [95% IC 1.8–3.8])	23 (2.3% [95% IC 1.5–3.3])
Radiografia torácica	68 (7% [95% IC 5–9])	7 (0.7% [95% IC 0.3–1.3])	4 (0.4% [95% IC 0.1–0.9])

*TOMOGRAFIA COMPUTORIZADA DE BAIXA DOSE.

Outros estudos foram desenvolvidos durante esta década e com o aparecimento progressivo de novas publicações acerca desta tecnologia, novas questões foram colocadas e resultados discordantes surgiram.[21,22]

No início do século XXI era sabido que até novos dados conclusivos estarem disponíveis, indivíduos assintomáticos não deveriam ser submetidos a programas de rastreio com a TCBD, a não ser em caso de ensaios clínicos de referência.

Em 2002 deu-se início ao *National Lung Screening Trial (NLST)*, o maior estudo realizado até então, com vista a determinar se a TCBD comparada com a radiografia torácica, levava a uma redução da mortalidade do cancro do pulmão em indivíduos de alto risco.[11] Os participantes tinham entre 55 e 74 anos, história de pelo menos 30 maços/ano e se ex-fumadores, teriam deixado de fumar nos últimos 15 anos. Foram randomizados 53.454 participantes, e posteriormente propostos para a realização de três avaliações por TCBD ou para radiografia torácica de incidência posterior-anterior, com um ano de intervalo.[23]

Em outubro de 2010, os resultados publicados demonstraram uma redução de 20% (95% IC, 6.8 - 26.7; P = 0.004) na mortalidade por cancro do pulmão e de 6,7% (95% IC, 1.2 - 13.6; P = 0.02) por outras causas, associada ao uso de TCBD[23] (**Tabela 4**).

Apesar dos resultados obtidos se mostrarem promissores, certos aspetos mereceram algum destaque e continuam a ser alvo de investigação.

TABELA 4 COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS OBTIDOS NA DETEÇÃO PRECOCE DO CANCRO DO PULMÃO E NA SUA MORTALIDADE COM A TCBD E A RADIOGRAFIA TORÁCICA NO ESTUDO NLST

TÉCNICA	TAXA DE RASTREIOS POSITIVOS	FALSOS POSITIVOS	INCIDÊNCIA DE CANCRO DO PULMÃO	MORTES POR CANCRO DO PULMÃO
TCBD*	24.2%	96.4%	645 per 100.000 pessoas/ano (1060)	247 per 100.000 pessoas/ano
Radiografia torácica	6.9%	94.5%	572 per 100.000 pessoas/ano (941)	309 per 100.000 pessoas/ano

*TOMOGRAFIA COMPUTORIZADA DE BAIXA DOSE.

2015;29[1]:20-28
ARQUIVOS DE MEDICINA

O método de recrutamento dos participantes foi uma das limitações apontadas, tendo possivelmente uma percentagem mais elevada de pessoas saudáveis do que aquelas encontradas na comunidade. A maioria das instituições selecionadas para este estudo são reconhecidas pela sua experiência em imagiologia, no diagnóstico e tratamento de cancro, o que será difícil de promover em todos os locais necessários. A tomografia computorizada usada atualmente, apresenta tecnologia mais avançada do que a utilizada na altura do rastreio, pondo-se a hipótese de os resultados serem ainda mais favoráveis no futuro. Por outro lado, a redução de 20% na mortalidade do cancro do pulmão associada ao uso de TCBD aplicou-se apenas a três avaliações por esta tecnologia, subestimando assim resultados de um possível seguimento mais duradouro.[23]

A ocorrência de falsos positivos já referidos em estudos anteriores, voltou a apresentar números consideráveis. No entanto, neste estudo verificou-se que a maior parte representava nódulos linfáticos intrapulmonares benignos ou granulomas não calcificados. Este fato veio a confirmar-se com a estabilidade dos achados no seguimento com a TCBD, não existindo necessidade de recorrer a procedimentos invasivos.[23]

Outro grande tema de discussão foi a presença de hiperdiagnóstico, ou seja, a deteção de cancros que por serem indolentes nunca viriam a tornar-se sintomáticos nem alterariam o tempo de sobrevida do doente.[24,25] Atualmente não existe consenso quanto à correlação entre a taxa de crescimento do tumor e a sua capacidade de metastizar e será necessário uma melhor compressão do comportamento biológico deste tumor para que mais facilmente se possa prever o seu curso ao longo do tempo.[24]

Outros estudos randomizados com a TCBD foram iniciados na mesma altura, nomeadamente na Europa. Um deles foi o *Dutch-Belgian Lung Cancer Screening Trial (NELSON)*, iniciado em 2003 e com final previsto para 2015. Os participantes tinham entre 50 e 75 anos e foram recrutados através de questionários que avaliaram o risco de desenvolver neoplasia pulmonar, privilegiando a história de tabagismo. Entraram no estudo 15.822 indivíduos, tendo ao grupo de rastreio sido proposto a TCBD aos 12, 24, 48 e 54 meses.[4] Ainda que não tenha a magnitude do *NLST*, espera-se que traga alguns esclarecimentos quanto a esta temática.

Apesar de diversas organizações estarem a projetar recomendações relativamente ao rastreio do cancro do pulmão com TCBD com base nos resultados do *NLST*, os próprios investigadores deste estudo, consideram insuficientes os presentes dados para atender inteiramente a tão importantes decisões.

A *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* apresentou em 2012 novas Normas de Orientação para o rastreio do cancro do pulmão incluindo nestas os mesmos factores de risco de neoplasia pulmonar do *NLST*. Contudo, foi dado enfâse a uma avaliação inicial mais rigorosa relativamente a outros fatores de risco, nomeadamente, exposição a radão, exposição ocupacional (asbestos e outras substâncias), história de neoplasia, história familiar de cancro do pulmão, doenças pulmonares prévias e exposição passiva a fumo de tabaco. Indivíduos considerados de alto risco devem ser submetidos a TCBD, enquanto que a indivíduos de moderado e baixo risco não é recomendado o rastreio desta neoplasia.[26]

É ainda necessário uma análise rigorosa com ponderação acerca da diminuição da mortalidade e dos possíveis prejuízos vindos de falsos positivos e do hiperdiagnóstico, assim como a sua relação custo-eficácia.

Sobre esta última, é importante reforçar que os custos não se aplicam somente aos custos da técnica de rastreio, mas também às despesas de seguimento, ao tratamento e particularmente na cessação tabágica.[24]

Os investigadores do *NLST* continuam a analisar os efeitos na qualidade de vida dos doentes, os custos, a relação custo-eficácia do rastreio do cancro do pulmão e planeiam num futuro próximo pedir a colaboração da *Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network* para investigar o potencial efeito da TCBD nos vários cenários possíveis.[23]

BIOMARCADORES

De forma a contornar algumas das limitações dos métodos anteriormente citados, outros exames têm sido desenvolvidos e considerados no diagnóstico precoce da neoplasia do pulmão, particularmente métodos de análise da expetoração, testes respiratórios, amostras de sangue e da urina.[3]

A importância de identificar a presença de lesões em indivíduos assintomáticos antes destas serem visíveis na tomografia computorizada, assim como a capacidade de diferenciar as lesões malignas das benignas, e ainda diminuir o número de intervenções cirúrgicas desnecessárias, incutiu nos últimos anos um papel central aos biomarcadores na investigação do diagnóstico precoce do cancro do pulmão. Enquanto estudos randomizados anteriores não conseguiram demonstrar uma redução da mortalidade do cancro do pulmão com recurso à análise da expetoração por microscopia de luz convencional, outras técnicas mais precisas e com maior poder de identificação desta neoplasia têm sido recentemente desenvolvidas, como a citometria de imagem quantitativa automática, a

hiperexpressão de A2B1(hnRNP), a identificação do p53, a mutação Ras e a hipermetilação do promotor.[3]

Os testes respiratórios apesar de apresentarem a vantagem de serem um método de diagnóstico precoce não invasivo, ainda são uma área relativamente pouco estudada. Nos últimos 20 anos a técnica mais utilizada foi a cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (CG/EM),[27] através da qual não foi possível alcançar a sensibilidade exigida para a utilização de um biomarcador no diagnóstico precoce do cancro do pulmão.[28] Atualmente alguns autores expressam a opinião de que os níveis de biomarcadores encontrados nos testes respiratórios são baixos, todavia, com novas tecnologias como a espectrometria de massa de ião tubar selecionado, resultados promissores são esperados no futuro.[28]

A procura de biomarcadores em análises sanguíneas têm sido alvo de diversas pesquisas, nomeadamente a nível da metilação dos promotores (APC), mutações genes (P53, Ras) e marcadores de proteínas (Anexina II, MUC5AC, TLP).[3,29-30]

Os ácidos microribonucleicos (miRNAs) têm tido recentemente um papel importante na investigação do diagnóstico precoce do cancro do pulmão. Os miRNAs são pequenos RNAs não codificantes e endógenos, envolvidos na expressão genética e com diversas funções a nível de vias fundamentais, como são as do desenvolvimento e as vias oncogénicas.[31] Estas moléculas apresentam uma estrutura estável, não vulnerável e não degradável, com especificidade tecidular e encontram-se desreguladas nos órgãos lesados e em tumores.[32] Vários estudos que usaram os miRNAs em indivíduos com carcinoma do pulmão não pequenas células, demonstraram a capacidade destas moléculas em classificar a histologia e os seus subtipos, e fazer prever o prognóstico e a recorrência da doença em estádios precoces.[33,34]

Atualmente, o papel importante dos miRNAs para o qual os estudos vão apontando, associa-se à identificação de cancro do pulmão em estádio precoce em indivíduos assintomáticos de alto risco e ainda na distinção entre lesões malignas das benignas reveladas pela TCBD.[35,36]

Os biomarcadores e em especial, os miRNAs, representam um marco fundamental no diagnóstico precoce do cancro do pulmão, tanto em uso isolado como associado à TCBD, prevendo-se que com novos resultados promissores o modelo de diagnóstico desta neoplasia possa ser alterado e melhorado num futuro próximo.

TOMOGRAFIA EMISSORA DE POSITRÕES

Como referido anteriormente, a capacidade de distinguir lesões malignas das benignas apresenta-se como um problema chave no diagnóstico precoce do cancro do pulmão. A tomografia emissora de positrões (PET) é uma tecnologia recente no âmbito da medicina nuclear, que tem ganho relevância como meio de resposta a esta questão.

O marcador mais comummente utilizado para avaliação desta neoplasia é o ^{18}F-fluorodesoxiglicose (^{18}F-FDG), um análogo da glicose marcada com Flúor-18, que entra nas células do tumor devido ao aumento do metabolismo glicolítico.[37]

No entanto, devido às características deste composto, a sensibilidade e a especificidade desta técnica nem sempre apresentam valores expectáveis. Falsos positivos são encontrados principalmente na tuberculose, sarcoidose e abcessos inflamatórios. Falsos negativos surgem no carcinoma bronquíolo-alveolar e em tumores carcinóides, pela baixa atividade metabólica.[38-40]

Consequentemente, têm sido estudados novos radiofármacos dirigidos a uma gama mais ampla de alvos moleculares, como ADN, antigénios de superfície celular, recetores celulares e hipóxia. Alguns desses exemplos são o 18F-3-fluorotimidina (^{18}F-FLT), ^{18}F-1-(2'-desoxi-2'-fluoroβ-D-arabinofuranosil) timina (^{18}F-FMAU), ^{64}Cu-diacetil-bis (N^4-metiltio-semicarbazona) (^{64}Cu-ATSM) e fluoromisonidazole (^{18}F-MISO).[37]

Atualmente, a PET apresenta um papel central bem definido a nível do estadiamento e deteção de recidivas ou metástases do cancro do pulmão. Todavia, tem vindo a ser equacionada a possibilidade de alargar o uso sistemático desta técnica à avaliação do nódulo solitário do pulmão e ao diagnóstico de tumores.[41]

Atendendo às Normas de Orientação da *NCCN*, um indivíduo de alto risco que apresente na TCBD inicial um nódulo sólido ou parcialmente sólido, com diâmetro superior a 8 mm, deve ser proposto à realização de PET/CT[26] (**Figura 1**).

Apesar de vários estudos corroborarem a avaliação proposta pela NCCN, a informação disponível ain-

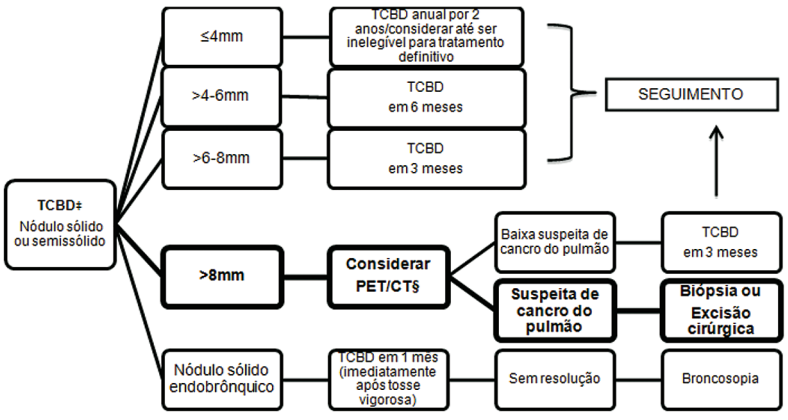


FIGURA 1 USO DA TOMOGRAFIA EMISSORA DE POSITRÕES (PET) NO RASTREIO DO CANCRO DO PULMÃO.
‡ TOMOGRAFIA COMPUTORIZADA DE BAIXA DOSE.
§ TOMOGRAFIA EMISSORA DE POSITRÕES/ TOMOGRAFIA COMPUTORIZADA.

2015;29[1]:20-28
ARQUIVOS DE MEDICINA

da é limitada. Existem interrogações relativamente à evidência de benefício na sobrevida destes indivíduos, tornando assim necessário que novos estudos permitam validar a utilidade da PET no rastreio do cancro do pulmão.[41,42]

A PET deve ser considerada no diagnóstico precoce do cancro do pulmão como uma importante técnica não invasiva, que pode ajudar a reduzir exames invasivos desnecessários, como a biópsia de aspiração por agulha fina ou a broncoscopia.

Decisões ao nível de administração, no que diz respeito ao uso generalizado da PET, devem ser consideradas não apenas relativamente à eficácia de diagnóstico, mas também nos resultados clínicos e nos custos associados.

OS SINTOMAS E OS CUIDADOS PRIMÁRIOS

A consciencialização da possível presença de cancro do pulmão é fundamental no diagnóstico precoce desta neoplasia.[13]

Nos últimos anos tem sido demonstrado em diversos estudos a presença de um longo período sintomático, até os doentes procurarem apoio médico.[43]

Na perspetiva do doente, este atraso é influenciado pelo tipo de sintomas experienciados previamente, má combinação entre a expetativa e a experiência dos sintomas e a falta de consciencialização do significado dessa sintomatologia.[6,44,45]

Têm sido realizadas campanhas de sensibilização na comunidade com o intuito de modificar a atitude dos doentes, encorajando-os a reportar os sintomas habitualmente associados ao cancro do pulmão e desta forma, chegarem aos cuidados primários o mais precocemente possível.

A sintomatologia atribuída ao cancro do pulmão representa um desafio para os médicos de família. Os sintomas são comuns e inespecíficos, podendo uma tosse num fumador ser facilmente atribuída a uma doença benigna. Desta forma, revela-se complicado distinguir numa primeira abordagem um doente que necessite de ser investigado, de um outro a quem uma atitude mais conservadora seja indicada.[7,46]

Nos dias de hoje, uma das questões que se coloca no diagnóstico precoce do cancro do pulmão prende-se com o facto de os doentes demorarem demasiado tempo a procurar ajuda médica e ainda, a falta de consciencialização para o problema a nível dos cuidados primários.

O NICE aconselha uma avaliação com recurso a radiografia torácica urgente a doentes com hemoptises, ou outros sintomas e sinais sugestivos de neoplasia pulmonar, se inexplicados ou com mais de três semanas de evolução.[47]

No entanto, estudos recentes apoiam a criação de um modelo que englobe a sintomatologia apresentada pelo doente associada aos principais fatores de risco do cancro do pulmão.

Hoje em dia sabe-se que a idade, o estatuto socioeconómico, diagnósticos prévios de outras neoplasias, pneumonia prévia, história familiar de neoplasia pulmonar, exposição ocupacional a asbestos, aumentam o risco independentemente de se ser fumador.[8,9]

Uma variedade de fatores precisam de ser combinados para se desenvolver um modelo que possa apoiar os clínicos, nomeadamente a nível dos cuidados primários, numa avaliação correta e na priorização dos doentes de alto risco, para que lhes possa ser dado o seguimento adequado.[7]

Segundo o *NICE*, com o diagnóstico precoce da neoplasia do pulmão e com a referenciação a equipas especialistas, seria possível alcançar diferenças significativas nas taxas de sobrevida destes doentes num futuro próximo.[47]

DISCUSSÃO

O prognóstico do cancro do pulmão depende em grande parte do estádio da doença no momento do diagnóstico.

Contudo, atualmente, não existe consenso quanto ao comportamento biológico deste tumor nos diferentes indivíduos nomeadamente a nível do seu crescimento e capacidade de metastizar e assim, certos aspetos necessitam de mais estudo para que melhores conclusões possam ser retiradas e posteriormente se consiga uma melhor abordagem clínica.[24]

Muitos estudos de rastreio foram realizados nas últimas décadas. Indivíduos assintomáticos, a maioria com mais de 50 anos e história de tabagismo foram selecionados. Os resultados evoluíram, acompanhando a evolução tecnológica, mas até à atualidade ainda não se obtiveram conclusões que levassem à globalização do rastreio da neoplasia do pulmão.

Recentemente, perante a ausência da diminuição da taxa de mortalidade do cancro do pulmão, começou a colocar-se a hipótese de tentar identificar-se a doença em estádios sintomáticos precoces, ou seja, proceder-se ao diagnóstico precoce desta doença.

Diversos estudos têm confirmado a presença de um longo período sintomático até à procura de apoio médico[43] e como tal, é urgente que aumentem na comunidade as campanhas de sensibilização para os sintomas do cancro do pulmão, mantendo sempre a par o papel da cessação tabágica.

Se os doentes chegarem mais precocemente às Unidades de Cuidados Primários, a probabilidade de se

apresentarem com sintomas inespecíficos é maior. Assim, é fundamental que os médicos tenham presente a possibilidade de estarem perante uma neoplasia do pulmão e ponderem essa hipótese, completando a história do doente de forma adequada.

É importante que nas Unidades de Cuidados Primários se criem modelos de abordagem para doentes com sintomatologia suspeita de cancro do pulmão, nomeadamente a nível de um questionário relativo a outros sintomas associados e a fatores de risco relevantes como a idade, história de tabagismo, estatuto socioeconómico, diagnósticos prévios de outras neoplasias, pneumonia prévia, história familiar de neoplasia pulmonar e exposição ocupacional a cancerígenos.[8,9] Aos indivíduos que após esta avaliação inicial fique a suspeita da presença de uma neoplasia pulmonar, deve ser disponibilizado um exame auxiliar de diagnóstico, como a radiografia torácica ou a TCBD.

A radiografia torácica foi um exame que nas décadas de 70 e 80 não demonstrou resultados significativos na redução da mortalidade do cancro do pulmão em grandes estudos de rastreio, no entanto, fruto de diversas críticas e da evolução do modelo de desenho de estudo, esta técnica assume uma importância renovada.

Apesar de apresentar uma sensibilidade e especificidade inferior à TCBD, é uma técnica mais barata e presente na maior parte dos centros, sendo considerada atualmente a técnica recomendada para o diagnóstico precoce do cancro do pulmão, particularmente na Europa. Todavia, é necessário realçar que se um número considerável de pedidos de radiografia torácica for feito, sem uma correta avaliação da sintomatologia e dos fatores de risco, o diagnóstico de neoplasias indolentes do pulmão irá aumentar e consequentemente expor os doentes a um trauma físico e mental desnecessário.[14]

O diagnóstico precoce do cancro do pulmão com a TCBD tem sido muito estudado nos últimos 20 anos. A evolução tecnológica trouxe à TCBD claras vantagens relativamente à radiografia torácica, particularmente a nível do aumento da sensibilidade e da especificidade na deteção do cancro do pulmão e no tempo de execução da técnica, que passou de alguns minutos para poucos segundos.

Após quase duas décadas de investigação e controvérsias, em 2010 surgiram os primeiros resultados promissores acerca desta técnica e com estes, as primeiras hipóteses de mudanças na abordagem do diagnóstico precoce do cancro do pulmão.

A redução em 20% de mortalidade de cancro do pulmão demostrada pelo NLST renovou a discussão desta temática.[23] Se por um lado foram apresentadas limitações ao uso desta técnica no rastreio do cancro do pulmão, por outro, existe uma expressa vontade de diminuir o número de mortes atribuído a esta neoplasia.

De notar que a diminuição da taxa da mortalidade por qualquer causa com o rastreio da TCBD, sugere que o uso dessa técnica poderá não ser assim tão prejudicial.[23]

É fundamental que continue a investigação e seja esclarecido o impacto do uso da TCBD na deteção precoce do cancro do pulmão, nomeadamente, a relação do risco-benefício desta técnica, a avaliação da presença dos falsos positivos e o seu seguimento, o hiperdiagnóstico e os custos.

A TCBD é um exame mais caro que a radiografia torácica, e consequentemente menos atrativo nos dias de hoje.

Neste cenário, torna-se imprescindível criar uma estratégia que permita limitar o recurso aos exames auxiliares de diagnóstico (nomeadamente à TCBD) a doentes minimamente sintomáticos e de alto risco, e é neste contexto que os biomarcadores podem vir a desempenhar um papel relevante.

É certo que atualmente ainda não se reconheceu um biomarcador com a sensibilidade necessária para se poder proceder ao seu uso na deteção de lesões precoces pulmonares. No entanto, nos últimos anos têm sido realizados diversos estudos e os resultados promissores deixam uma boa perspetiva para um futuro próximo. O conhecimento quanto aos miRNA tem aumentado, mas ainda existem algumas questões quanto às suas células de origem e à sua representatividade no plasma total. Estudos prospetivos com maior dimensão, serão necessários para consolidar os importantes achados verificados.[35,36]

Será necessário aguardar por novos resultados dos estudos em curso para que se possam definir recomendações explícitas no que diz respeito ao cancro do pulmão e ao seu diagnóstico precoce.

2015;29[1]:20-28
ARQUIVOS DE MEDICINA

REFERÊNCIAS

1. Postmus PE. Screening and early diagnosis in lung cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2008;8(10):1529-31.
2. Barros JA, Valladares G, Faria AR, Fugita EM, Ruiz AP, Vianna AG, et al. Early diagnosis of lung cancer: the great challenge. Epidemiological variables, clinical variables, staging and treatment. J Bras Pneumol 2006;32(3):221-7.
3. Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, Minna JD, Turrisi AT. Lung Cancer: Principles and Practice. 3th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.; 2005.
4. Van der Aalst CM, Van Iersel CA, Van Klaveren RJ, Frenken FJ, Fracheboud J, Otto SJ, et al. Generalisability of the results of the Dutch-Belgian randomised controlled lung cancer CT screening trial (NELSON): does self-selection play a role? Lung Cancer 2012;77(1):51-7.
5. Estimated incidence, mortality and 5-year prevalence of lung cancer in Portugal. GLOBOCAN 2008 – Internacional Agency for Research on Cancer. Disponível em URL: http://globocan.iarc.fr/.
6. Athey VL, Suckling RJ, Tod AM, Walters SJ, Rogers TK. Early diagnosis of lung cancer: evaluation of a community-based social marketing intervention. Thorax 2012;67(5):412-7.
7. Hippisley-Cox J, Coupland C. Identifying patients with suspected lung cancer in primary care: derivation and validation of an algorithm. Br J Gen Pract 2011;61(592):e715-23.
8. Cassidy A, Myles JP, van Tongeren M, Page RD, Liloglou T, Duffy SW, et al. The LLP risk model: an individual risk prediction model for lung cancer. Br J Cancer 2008;98(2):270-6.
9. Lubin JH, Alavanja MC, Caporaso N, Brown LM, Brownson RC, Field RW, et al. Cigarette smoking and cancer risk: modeling total exposure and intensity. Am J Epidemiol 2007;166(4):479-89.
10. Wu NY, Cheng HC, Ko JS, Cheng YC, Lin PW, Lin WC, et al. Magnetic resonance imaging for lung cancer detection: experience in a population of more than 10,000 healthy individuals. BMC Cancer 2011;11:242.
11. Aberle DR, Berg CD, Black WC, Church TR, Fagerstrom RM, Galen B, et al.The National Lung Screening Trial:overview and study design.Radiology 2011;258(1):243-53.
12. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. Lancet 1999;354(9173):99-105.
13. Victor AB. The early diagnosis of primary lung cancer. Dis Chest 1955;27(4):389-402.
14. Rogers TK. Primary care radiography in the early diagnosis of lung cancer. Cancer Imaging 2010;10:73-6.
15. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. Am J Respir Crit Care Med 1997;156(1):320-32.
16. Hirsch FR, Franklin WA, Gazdar AF, Bunn PA, Jr. Early detection of lung cancer: clinical perspectives of recent advances in biology and radiology. Clin Cancer Res 2001;7(1):5-22.
17. Almeida FA. Bronchoscopy and endobronchial ultrasound for diagnosis and staging of lung cancer. Cleve Clin J Med 2012;79 Electronic Suppl 1:eS11-6.
18. Kamath AV, Chhajed PN. Role of bronchoscopy in early diagnosis of lung cancer. Indian J Chest Dis Allied Sci 2006;48(4):265-9.
19. Divisi D, Di Tommaso S, De Vico A, Crisci R. Early diagnosis of lung cancer using a SAFE-3000 autofluorescence bronchoscopy. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2010;11(6):740-4.
20. Lee P, Colt HG. Bronchoscopy in lung cancer: appraisal of current technology and for the future. J Thorac Oncol 2010;5(8):1290-300.
21. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. N Engl J Med 2006;355(17):1763-71.
22. Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. JAMA 2007;297(9):953-61.
23. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011;365(5):395-409.
24. Ahmad U, Detterbeck FC. Current status of lung cancer screening. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2012;24(1):27-36.
25. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. J Natl Cancer Inst 2010;102(9):605-13.
26. National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Detection, Prevention Risk Reduction of Lung Cancer Screening. Washington, USA. 2012. Disponível em URL: http://www.nccn.org/index.asp.
27. Phillips M, Altorki N, Austin JH, Cameron RB, Cataneo RN, Kloss R, et al. Detection of lung cancer using weighted digital analysis of breath biomarkers. Clin Chim Acta 2008;393(2):76-84.
28. Smith D, Spanel P, Sule-Suso J. Advantages of breath testing for the early diagnosis of lung cancer. Expert Rev Mol Diagn 2010;10(3):255-7.
29. Kim DM, Noh HB, Park DS, Ryu SH, Koo JS, Shim YB. Immunosensors for detection of Annexin II and MUC5AC for early diagnosis of lung cancer. Biosens Bioelectron 2009;25(2):456-62.
30. Tarro G, Perna A, Esposito C. Early diagnosis of lung cancer by detection of tumor liberated protein. J Cell Physiol 2005;203(1):1-5.
31. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell 2004;116(2):281-97.
32. Lin PY, Yang PC. Circulating miRNA signature for early diagnosis of lung cancer. EMBO Mol Med 2011;3(8):436-7.
33. Lin PY, Yu SL, Yang PC. MicroRNA in lung cancer. Br J Cancer 2010;103(8):1144-8.
34. Yu SL, Chen HY, Chang GC, Chen CY, Chen HW, Singh S, et al. MicroRNA signature predicts survival and relapse in lung cancer. Cancer Cell 2008;13(1):48-57.
35. Bianchi F, Nicassio F, Marzi M, Belloni E, Dall'olio V, Bernard L, et al. A serum circulating miRNA diagnostic test to identify asymptomatic high-risk individuals with early stage lung cancer. EMBO Mol Med 2011;3(8):495-503.
36. Boeri M, Verri C, Conte D, Roz L, Modena P, Facchinetti F, et al. MicroRNA signatures in tissues and plasma predict development and prognosis of computed tomography detected lung cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 2011;108(9):3713-8.
37. Rice S, Roney C, Daumar P, Lewis J. The Next Generation of Positron Emission Tomography Radiopharmaceuticals in Oncology. Semin Nucl Med 2011;41:265-282.
38. Ferreira D, Oliveira A, Barroso A, Conde A, Parente B. Tomografia emissora de positrões: Indicações no cancro do pulmão – Experiência prospectiva de um serviço. Rev Port Pneumol 2007;XIII(1);35-51.
39. Nomori H, Ohba Y, Yoshimoto K, Shibata H, Shiraishi K, Mori T. Positron emission tomography in lung cancer. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2009;57:184-91.
40. Pastorino U, Landoni C, Marchianò A, Calabrò E, Sozzi G, Miceli R, et al. Fluorodeoxyglucose Uptake Measured by Positron Emission Tomography and Standardized Uptake Value Predicts Long-Term Survival of CT Screening Detected Lung Cancer in Heavy Smokers. J Thorac Oncol 2009;4:1352-6.
41. Ashraf H, Dirksen A, Loft A, Bertelsen AK, Bach KS, Hansen H, et al. Combined use of positron emission tomography and volume doubling time in lung cancer screening with low-dose CT scanning. Thorax 2011;66:315-9.
42. Chang C-Y, Chang S-J, Chang S-C and Yuan M-K. The value of positron emission tomography in early detection of lung cancer in highrisk population: a systematic review. Clin Respir J 2013;7:1–6.
43. Corner J, Hopkinson J, Fitzsimmons D, Barclay S, Muers M. Is late diagnosis of lung cancer inevitable? Interview study of patients' recollections of symptoms before diagnosis. Thorax 2005;60(4):314-9.
44. Bowen EF, Rayner CF. Patient and GP led delays in the recognition of symptoms suggestive of lung cancer. Lung Cancer 2002;37(2):227-8.
45. Doria-Rose VP, Marcus PM, Szabo E, Tockman MS, Melamed MR, Prorok PC. Randomized controlled trials of the efficacy of lung cancer screening by sputum cytology revisited: a combined mortality analysis from the Johns Hopkins Lung Project and the Memorial Sloan-Kettering Lung Study. Cancer 2009;115(21):5007-17.
46. Slatore CG, Gould MK, Au DH, Deffebach ME, White E. Lung cancer stage at diagnosis: Individual associations in the prospective VITamins and lifestyle (VITAL) cohort. BMC Cancer 2011;11:228.
47. Lung cancer overview - NICE Pathways. National Institute for Health and Clinical Excellence. United Kingdom, 2012. Disponível em URL: http://pathways.nice.org.uk/.

CORRESPONDÊNCIA:

INÊS DOMINGUES NETO
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO
AL. PROF. HERNÂNI MONTEIRO, 4200-319 PORTO
INESNETO@GMAIL.COM