

XIV Congresso de Pneumologia

Viseu, 8 a 11 de Novembro de 1998

Textos

Correlações anátomo-clínicas no carcinoma pulmonar não de pequenas células (CPNPC). A visão do clínico**

Clinical-pathological correlations in non-small cell lung cancer. The clinical approach

RENATO SOTTO-MAYOR***

Das várias classificações propostas nos últimos 30 anos, para os **carcinomas pulmonares** a aprovada pela O.M.S. em 1982 é, provavelmente, a mais largamente usada e, com modificações mínimas, é a que, na

nossa opinião, fornece a descrição mais prática e útil do que é a compreensão da **correlação anátomo-clínica** do carcinoma brônquico.

Devido às suas características biológicas que vão

* **Textos recebidos até 98.12.15**

** Súmula da colaboração do Autor na Sessão "CORRELAÇÕES ANÁTOMO-CLÍNICAS NO CARCINOMA PULMONAR DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS", que realizou em parceria com o Prof. B. Corrin, integrada no Curso Pós-Graduado "CORRELAÇÕES ANÁTOMO-CLÍNICAS EM PATOLOGIA RESPIRATÓRIA" (*European School of Respiratory Medicine / Sociedade Portuguesa de Pneumologia*. Viseu, 8.11.98).

*** Assistente Hospitalar Graduado de Pneumologia. Unidade de Pneumologia Oncológica. Serviço de Pneumologia do Hospital de Santa Maria. Lisboa. Assistente Convidado da Faculdade de Medicina de Lisboa.

determinar uma **história natural** própria, é clássico dividir os carcinomas brônquicos em CPNPC (75-80%), que incluem o carcinoma epidermoide, o adenocarcinoma e o carcinoma de grandes células – que serão o tema destas nossas considerações –, e os carcinomas pulmonares de pequenas células/CPPC (20-25%).

O **carcinoma epidermoide** (Fig. 1) compreende cerca de 30-40% dos carcinomas brônquicos. A maior parte ocorre em fumadores masculinos e tem uma origem central, localizando-se num brônquio principal, lobar ou segmentar.

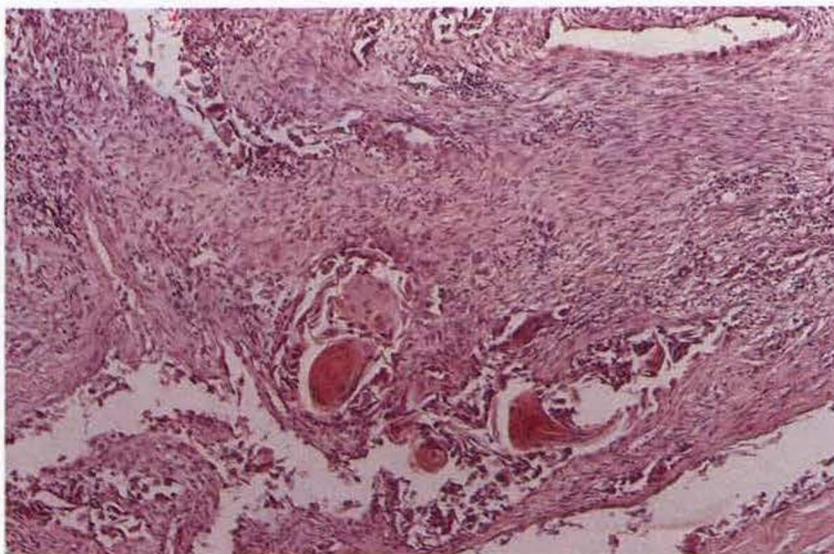


Fig. 1 – Aspecto histológico de um carcinoma epidermoide muito diferenciado do pulmão

Em 1/3 dos casos, contudo, tem origem mais periférica, por vezes, em associação com uma cicatriz pulmonar.

A maior parte dos tumores do sulco superior (tumores de Pancoast) são carcinomas epidermóides e adenocarcinomas.

O seu crescimento endobrônquico determina frequentemente atelectasia ou pneumonia obstrutiva.

Tem um crescimento preferencialmente intratorácico e, à medida que se vai tornando maior, pode necrosar e revelar uma cavitação da massa tumoral o que é frequente nas fases avançadas da doença. De facto, a

maior parte dos tumores pulmonares cavitados são do tipo epidermoide, o que se compreende dada a sua localização proximal e a facilidade com que, deste modo, pode drenar o material necrótico.

O **adenocarcinoma** do pulmão (Fig. 2) é uma neoplasia muito heterogénea e, em várias séries, está a substituir o carcinoma epidermoide como o tumor maligno do pulmão mais frequente.

É a forma mais comum de cancro do pulmão no sexo feminino e nos não-fumadores, embora muitos doentes com adenocarcinoma sejam fumadores.

Mais agressivo que o carcinoma epidermoide, é

frequente apresentar-se na altura do diagnóstico com metástases ganglionares hilares e/ou mediastínicas, ou com depósitos secundários à distância, mesmo quando o tumor primitivo é de pequenas dimensões.

De facto, dos CPNPC, representa o tipo histológico que se acompanha mais frequentemente de metástases à distância, logo seguido do carcinoma de grandes células.

A maior parte tem uma localização periférica (subpleural), podendo revelar-se como achado radiológico num doente assintomático.

Este tipo de tumor costuma envolver a pleura, pelo

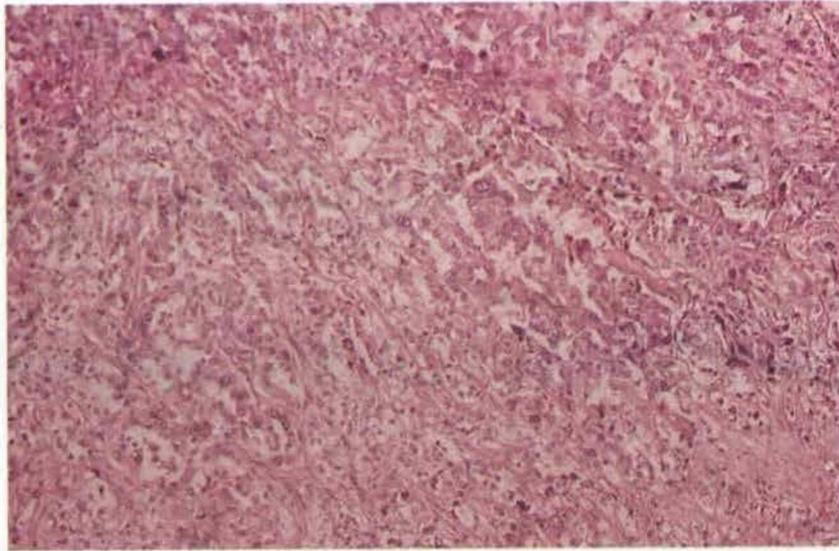


Fig. 2 – Aspecto histológico de um adenocarcinoma brônquico de tipo acinoso

que o derrame pleural é uma forma frequente de apresentação da doença.

Contudo, pode situar-se na zona média do pulmão, ter uma forma quística ou localizar-se (raramente) num grande brônquio.

Com alguma frequência, relaciona-se com uma cicatriz pulmonar. Segundo alguns AA, será antes uma

reação desmoplásica ao próprio tumor e não a formação da neoplasia numa cicatriz.

É clássica a associação do **carcinoma bronquiolo-alveolar** (Fig. 3) a fibrose pulmonar intersticial difusa (p. ex., na esclerodermia). Pode apresentar-se como nódulos únicos ou múltiplos, ou com um padrão pneumónico difuso (multicêntrico), com broncograma

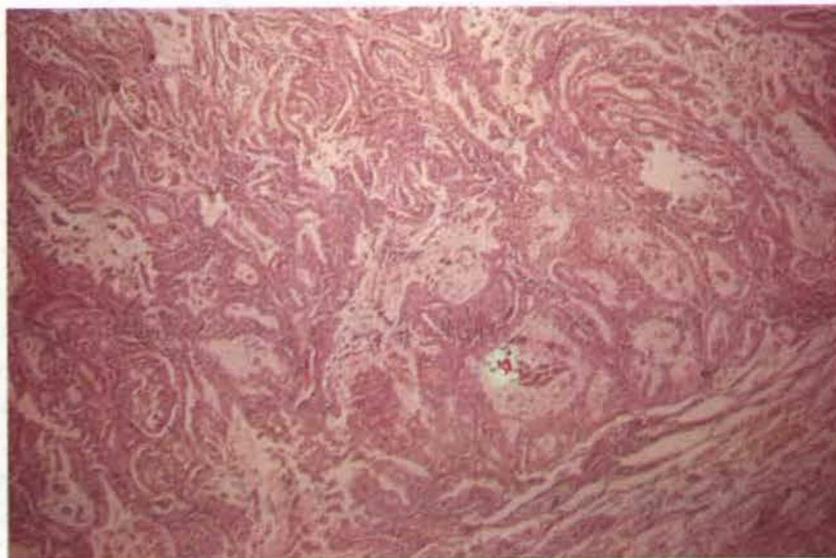


Fig. 3 – Aspecto histológico de um carcinoma bronquiolo-alveolar

aéreo no seu seio, tipicamente em aspecto de nevão e que é devido à sua metastização aerógena.

O diagnóstico do **carcinoma de grandes células** faz-se, em geral, por exclusão e aplica-se a tumores que não possuem as características dos CPPC e em que não há evidência de diferenciação glandular ou escamosa (Fig. 4).

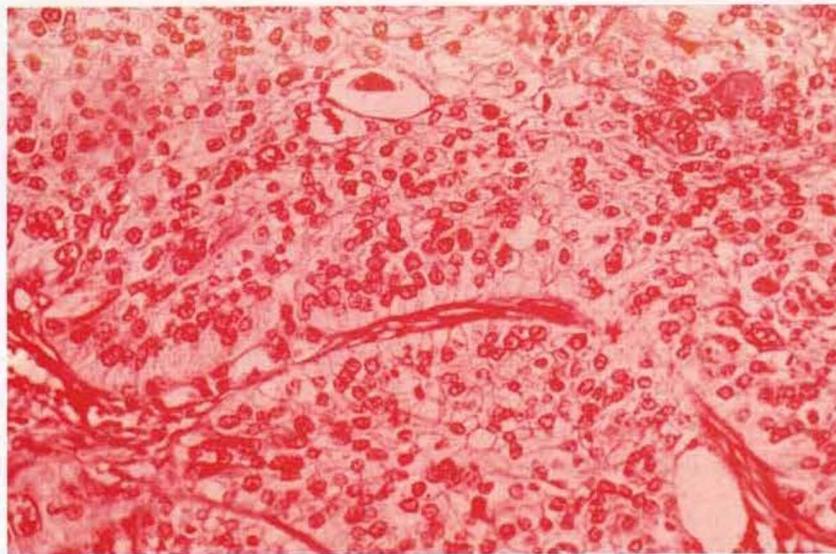


Fig. 4 –Aspecto histológico de um carcinoma pulmonar de grandes células

A sua incidência – que é a mais baixa de todos os carcinomas brônquicos – varia substancialmente dependendo do tamanho da amostra tecidual disponível e das técnicas usadas para o seu estudo (microscopia óptica *versus* ultraestrutural).

Tende a diminuir à medida que dispomos de maior quantidade de tecido para estudo: se o diagnóstico é feito em pequenas amostras de tecido colhidas por biópsia endobrônquica ou aspiração transtorácica, muitos falsos positivos de carcinoma de grandes células podem ser obtidos pela dificuldade em identificar os componentes glandulares ou escamosos do tumor.

Geralmente, apresenta-se como volumosas massas periféricas, que podem revelar múltiplos focos de necrose. Contudo, só mais raramente que os carcino-

mas epidermóides é que se apresentam como massas cavitadas.

Metastiza à distância mais tardiamente que os adenocarcinomas, tendo um padrão de disseminação semelhante a estes.

Os **sinais e sintomas** do cancro do pulmão vão depender de: 1) crescimento central ou periférico da

neoplasia primitiva; 2) disseminação regional do tumor para o mediastino; 3) disseminação metastática do tumor; 4) presença de síndromes paraneoplásicas.

Estes factores são condicionados pelo tipo histológico da neoplasia, o qual vai determinar uma biologia tumoral e uma história natural própria.

Deste modo, na altura da apresentação da doença e atendendo às características de cada tipo histológico de cancro do pulmão, que descrevemos anteriormente, a origem dos sintomas e sinais é, em termos gerais, o que se apresenta no Quadro I, adaptado de um trabalho de Cohen.

Podem relacionar-se os **aspectos radiológicos** de apresentação do carcinoma brônquico com os respectivos tipos histológicos.

A massa de localização periférica relaciona-se mais

QUADRO I

Origem dos sintomas e sinais do cancro do pulmão na apresentação clínica da doença

Tipo histológico	Tumor Primário	Disseminação		Síndromes Paraneoplásicas
		Regional	à Distância	
Epidermóide	+++	++	*	++
Adenocarcinoma	++	*	+++	++
Grandes células	+++	++	++	++
Pequenas células	++++	+++	+++	++

+ < 10% dos doentes; ++: 10-25% dos doentes; +++: até 50% dos doentes; ++++: > 50% dos doentes

(Modificado de Cohen MH)

com o adenocarcinoma e com o carcinoma de grandes células, mas enquanto os primeiros costumam ter menores dimensões, os carcinomas de grandes células não raramente revelam-se por grandes massas.

A localização central é mais frequente no carcinoma epidermóide, mas os carcinomas de grandes células podem ter essa apresentação pelo que a atelectasia e a pneumonia obstrutiva são comuns nestas neoplasias. Quando de grande volume, podem cavar, o que acontece contudo mais nos carcinomas epidermóides.

O envolvimento pleural aparece mais nos adenocarcinomas. O compromisso ganglionar é frequente nos carcinomas de grandes células e no carcinoma epidermóide, com um envolvimento mediastínico mais marcado nos primeiros e nos adenocarcinomas.

Uma forma particular de adenocarcinoma, o carcinoma bronquiolo-alveolar, pode apresentar-se na forma de nódulo solitário, lobulado ou espiculado, de localização periférica, indistinguível radiologicamente de outras formas de carcinoma brônquico (nalguns consegue-se demonstrar broncograma aéreo, especialmente por TC de alta resolução), ou então por uma opacidade mais ou menos bem definida, com broncograma aéreo, imitando uma pneumonia, por um aspecto broncopneumónico difuso, ou por nódulos difusos uni ou bilaterais.

Raramente, pode ver-se atelectasia. A cavitação é rara.

Contudo, há que chamar a atenção para o facto de existir uma considerável sobreposição nas manifesta-

ções clínicas e radiológicas relacionadas com os diferentes tipos histológicos de cancro do pulmão.

Todos os tipos histológicos de cancro do pulmão têm **capacidade metastizante**, especialmente os CPPC. No que se refere aos CPNPC, os carcinomas epidermóides são aqueles que revelam maior tendência para se limitarem ao tórax.

Os locais mais frequentemente atingidos são o fígado, as glândulas suprarrenais, os ossos e o SNC.

A frequência das metástases varia de acordo com as características histológicas do tumor – e o respectivo grau de diferenciação (quanto mais indiferenciados maior a capacidade metastizante), – conforme demonstra um estudo realizado por Matthews MJ, em autópsias de doentes com cancro do pulmão (Quadro II).

O significado prognóstico dos diferentes tipos histológicos quando analisados isoladamente, tem sido motivo de grande controvérsia, pois sabe-se que o principal factor determinante daquele é o estadiamento anatómico (TMN) da doença na altura do diagnóstico.

Num trabalho clássico de Mountain et al., o **prognóstico** global do carcinoma epidermóide foi superior ao dos outros tipos histológicos, mas análises posteriores referiram que aquele se relacionava fundamentalmente com o estadiamento anatómico da doença, tendo uma sobrevida semelhante no mesmo estágio TMN.

Entretanto, vários parâmetros histopatológicos têm sido estudados como potencialmente úteis nesta discussão. Dentro estes poderão citar-se os tipos e subtipos histológicos, conforme aceites pela O.M.S.

QUADRO II

Padrão metastático encontrado em autópsias de doentes com CPNPC (%)

Local de Metastização	Carcinoma epidermóide (n = 126)	Adenocarcinoma (n = 100)	Carcinoma de grandes células (n = 80)
• Hilos/mediastino	77	80	84
• Pleura	34	60	67
• Parede torácica	20	20	20
• Limitado ao Tórax	46	18	14
• Fígado	25	41	48
• Glândulas suprarrenais	23	50	59
• Ossos	20	36	30
• S.N.C.	18	37	25
• Gânglios linfáticos abdominais	10	24	30

(Modificado de Matthews MJ).

na classificação aprovada em 1982, o grau de diferenciação histológica e ultraestrutural, heterogeneidade histológica, neovascularização tumoral e infiltração linfoide peritumoral.

Um dado comum aos estudos publicados acerca desta matéria, é a inconsistência dos resultados.

No CPNPC ressecado com fins curativos, o carcinoma epidermóide terá, segundo uns, um melhor prognóstico que os adenocarcinomas e os carcinomas de grandes células; para outros, o adenocarcinoma será o grupo histológico com melhor prognóstico, enquanto outros AA não encontram qualquer diferença nos vários grupos histológicos de CPNPC. A mesma inconsistência é referida no CPNPC em estádios não cirúrgicos. Deste modo, poderá concluir-se que a haver alguma diferença prognóstica nos diferentes grupos histológicos de CPNPC, ela deverá ser bastante modesta.

No que diz respeito aos restantes aspectos histopatológicos (que não a "simples" classificação da O.M.S.), a sua valorização, até à data, é negativa ou insuficiente.

Outros parâmetros, como a infiltração linfoide peritumoral ou a neo-angiogénese tumoral são possibilidades a investigar como potencialmente valorizáveis.

Um factor que não é estritamente histológico mas que se tem revelado de marcado significado prognóstico é a citometria de fluxo. A aneuploidia relacionou-se com pior prognóstico nos CPNPC, o que foi inde-

pendente do tamanho do tumor, histologia, grau de diferenciação, envolvimento ganglionar (N) idade ou sexo dos doentes. Também, um alto índice de proliferação (> 7.5%) foi considerado um factor prognóstico desfavorável.

Em 10-20% dos CPNPC foi demonstrada a presença de marcadores de **diferenciação neuro-endócrina (NE)**, estando ainda por estabelecer o verdadeiro significado clínico desta constatação.

Mais frequente nos adenocarcinomas e nos carcinomas de grandes células do que nos carcinomas epidermóides, os CPNPC-NE podem revelar um comportamento biológico entre os CPNPC e os CPPC, com uma apresentação clínica e radiológica à altura do diagnóstico sobreponível à dos CPNPC sem aquela diferenciação, mostrando uma disseminação metastática mais precoce que estes. A semelhança dos CPPC, podem ser bastante quimio e radiosensíveis.

Permanecem muitas dúvidas sobre a importância clínica da diferenciação NE dos CPNPC. A expressão de marcadores NE poderá ser um factor de prognóstico negativo; contudo, outros AA indicam que a sobrevida dos doentes com estes tumores é melhor do que nas outras formas de CPNPC.

Tendo uma maior sensibilidade à Qt e/ou à Rt que os CPNPC esta característica biológica não parece arrastar uma maior sobrevida dos doentes, apesar de encontrarmos mais respostas à terapêutica neste grupo.

Também nos doentes operados, os resultados não

são unânimes. Uns referem que a sobrevida dos doentes é melhor nos CPNPC-NE do que naqueles sem essa diferenciação, enquanto outros defendem que esta não parece ser factor prognóstico no que diz respeito à recidiva e à sobrevida.

Queremos **concluir** reafirmando que os CPNPC constituem um grupo heterogéneo de tumores do

pulmão.

O estudo das correlações anátomo-clínicas destas neoplasias tem toda a oportunidade pois pode fornecer-nos importantes elementos para a compreensão da sua biologia e história natural, e para uma melhor abordagem diagnóstica, do estadiamento, prognóstico e terapêutica.

BIBLIOGRAFIA

- BUCCHERI G, FERRIGNO D. Prognostic factors in lung cancer: tables and comments. *Eur Respir J* 1994; 7: 1350-1364.
 - DAIL DH, HAMMAR SP, COLBY TV (eds). *Pulmonary Pathology Tumors*. Springer-Verlag. New York, 1994.
 - FRASER PARÉ, FRASER PARÉ (eds). *Synopsis of Diseases of the Chest/second edition*. W.B. Saunders Company. Philadelphia. 1994.
 - SOTTO-MAYOR R, TEIXEIRA E, MAÇANITA J (eds). *Oncologia Pneumológica*. Permanyer Portugal. Lisboa 1993.
 - SPIRO SG (ed). *Carcinoma of the lung*. *Eur Respir Mon*, vol.1, monograph 1, October 1995.
 - STRAUS MJ (ed). *Lung cancer. Clinical diagnosis and treatment*. Grune & Stratton. New York. 1977.
 - THATCHER N, SPIRO S (eds). *New perspectives in lung cancer*. BMJ Publishing Group. London. 1994.
 - ZATLOUKAL P, PETRUZELKA L, GREGOR A (eds). *Lung cancer. Current topics*. Scientia Medica, Prague, 1996.
-

Correlações anátomo-clínicas em patologia respiratória: carcinoma de células pequenas

LINA CARVALHO

The small cell carcinoma of the lung was initially described by WG Barnard in the paper «The nature of oat-celled sarcoma of the mediastinum», *J Pathol Bacteriol* 1926, 29: 241-244. Leiv Kreyberg gave emphasis to small cell carcinoma in his first work dated from 1954 when divided lung cancers in two groups, ordering it in the first group, among the more frequent. In 1968, H Spencer and al. defined the relationship between bronchial carcinoid and oat-cell carcinoma of the lung.

The WHO classification from 1982 and the WHO/IASLC classification of 1998 comprehend not only

the small cell carcinoma but also the other neuroendocrine tumors of the lung. The latest one introduces the atypical form of carcinoid and the neuroendocrine variant of large cell carcinoma, according with works of W Travis and other groups.

The endobronchial biopsies, together with the CT-guided core biopsies allow the diagnosis of small cell carcinoma, with or without application of antibodies to define its neuroendocrine differentiation, being the NSE still the most used, together with chromogranin, synaptophysin, PGP 9.5 and NCA molecules.

Chemotherapy may induce histological changes