

## Revisão do sistema de estadiamento tumor-nódulo-metástase para câncer de pulmão: mudanças e perspectivas\*

### The revised tumor-node-metastasis staging system for lung cancer: changes and perspectives

Filipe Moreira de Andrade, Omar Moté Abou Mourad, Luiz Felipe Judice

#### Resumo

O sistema de estadiamento tumor-nódulo-metástase (TNM) para câncer de pulmão tem sido modificado desde sua primeira edição no final da década de 1960. Recentemente foi publicada sua sétima edição e, pela primeira vez, um banco de dados verdadeiramente mundial foi analisado para se propor modificações no estadiamento. Alterações significativas foram feitas nos descritores tumor e metástase. Embora as recomendações para o descritor nódulo permaneceram inalteradas, as análises dos fatores relacionados a esse descritor sugerem que modificações serão realizadas no futuro. As próximas revisões do sistema de estadiamento TNM podem levar em consideração aspectos moleculares do câncer de pulmão, objetivando um sistema de estadiamento mais refinado.

**Descritores:** Neoplasias pulmonares; Estadiamento de neoplasias; Métodos epidemiológicos.

#### Abstract

The tumor-node-metastasis (TNM) staging system for lung cancer has been modified since its first edition in the late 1960s. Its seventh edition has been recently published and, for the first time, a truly worldwide database was analyzed in order to propose modifications in the staging. Significant changes have been made in the tumor and metastasis descriptors. Although the recommendations for the node descriptor have remained unchanged, the analysis of the factors related to this descriptor suggests that modifications will be made in the future. The forthcoming revisions of the TNM staging system might take the molecular aspects of lung cancer into consideration, aiming at a more refined staging system.

**Keywords:** Lung neoplasms; Neoplasm staging; Epidemiologic methods.

O sistema de estadiamento tumor-nódulo-metástase (TNM) é um sistema de classificação bem conhecido, baseado nas características do próprio tumor, nos linfonodos regionais e em sítios potencialmente metastáticos. Esse sistema tem sido adotado para o estadiamento do câncer de pulmão desde o final da década de 1960. De acordo com esse sistema, cada um dos descritores (tumor, nódulo e metástase) é subdividido em categorias que são combinadas a fim de fornecer uma classificação final, com o objetivo de agrupar pacientes com prognósticos semelhantes em uma mesma categoria de estadiamento. Isso também auxilia na seleção do melhor tratamento do câncer de pulmão caso a caso.<sup>(1,2)</sup>

Em janeiro de 2010, cirurgiões torácicos e pneumologistas foram apresentados à sétima edição do manual de estadiamento da *American Joint Commission on Cancer* (AJCC)<sup>(3)</sup> e da *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC). Esse documento revisa o sistema de estadiamento TNM para câncer de pulmão. Diferentemente das edições anteriores, o manual da AJCC foi baseado em um banco de dados extenso de achados da Europa, Ásia, América do Norte e Oceania. É importante que todos os cirurgiões torácicos e pneumologistas estejam cientes dessas revisões, pois elas afetam diretamente a prática clínica diária.

A revisão anterior do sistema de estadiamento para câncer de pulmão ocorreu em 1997. Tal

\*Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia, Divisão de Cirurgia Torácica, Hospital Universitário Antonio Pedro - HUAP - Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense - UFF - Niterói (RJ) Brasil.

Endereço para correspondência: Filipe Moreira de Andrade. Rua Visconde do Rio Branco, 755/812, Centro, CEP 24020-006, Niterói, RJ, Brasil.

Tel 55 21 9500-1503. E-mail: filipeandrade\_torax@hotmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 3/4/2010. Aprovado, após revisão, em 4/5/2010.

revisão baseou-se na análise de 5.319 casos de câncer de pulmão não pequenas células nos Estados Unidos, e quase todos os pacientes haviam sido submetidos a tratamento cirúrgico entre 1975 e 1988.<sup>(4)</sup> Entretanto, havia limitações evidentes visto que a revisão foi baseada em uma população geograficamente específica de pacientes que, portanto, não representava toda a população de pacientes com câncer de pulmão. Essas deficiências foram enfatizadas em um workshop da *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) na cidade de Londres em 1995,<sup>(5)</sup> levando ao estabelecimento do *International Staging project and Committee* (ISC), sob a liderança do Professor Peter Goldstraw do *Royal Brompton Hospital* em Londres. O objetivo daquele comitê era coletar e analisar dados mundiais de pacientes com câncer de pulmão. Com a anuência da UICC e AJCC, os resultados da análise seriam liberados para sua inclusão na sétima edição do sistema de estadiamento TNM, publicação essa programada para 2009.<sup>(6)</sup>

Para fins de análise bioestatística, o *Cancer Research and Biostatistics* (CRAB), localizado na cidade de Seattle, WA, EUA, um grupo com longa experiência no gerenciamento de ensaios clínicos e bancos de dados extensos, concordou em dar apoio a esse projeto. Juntamente com a IASLC, o CRAB desenvolveu um dicionário de dados para a submissão de dados de instituições em todo o mundo.<sup>(6)</sup> O banco de dados incluiu dados

referentes a 100.869 casos de câncer de pulmão diagnosticados entre 1990 e 2000, um tempo relativamente curto durante o qual os métodos de estadiamento permaneceram constantes, permitindo também um acompanhamento de cinco anos antes da análise. Foram incluídos os casos submetidos a quaisquer modalidades de tratamento. Após a exclusão dos casos que não atendiam aos critérios estabelecidos, foram incluídos 81.495 casos de 45 fontes de mais de 20 países no banco de dados; desses, 68.643 eram casos de câncer de pulmão não pequenas células e 13.032 casos de câncer de pulmão de pequenas células.<sup>(7)</sup> Durante a análise, todos os achados que podiam resultar em alterações de algum componente do sistema de classificação TNM tiveram que ser validados internamente por região geográfica e por tipo de banco de dados. Esses achados também tiveram que ser validados externamente, sendo testados contra os registros do período em questão, do *Surveillance, Epidemiology, and End Results*,<sup>(7)</sup> um projeto apoiado pelo CRAB.

As análises levaram a alterações nos descritores tumor e metástase. Eis um sumário: T1 e T2 foram divididos em subcategorias “a” e “b” de acordo com o tamanho do tumor, refletindo um prognóstico semelhante para as mesmas subcategorias. Além disso, tumores T2 maiores que 7 cm foram reclassificados como T3. Nódulos tumorais separados no mesmo lobo do câncer primário foram reclassificados de T4

**Tabela 1** – Alterações sugeridas na sétima edição do sistema de estadiamento tumor-nódulo-metástase para câncer de pulmão.<sup>(7)</sup>

Descritor	Alteração sugerida
Tumor	Subclassificar T1 de acordo com o tamanho do tumor T1a: $\leq 2$ cm T1b: $> 2$ cm mas $\leq 3$ cm Subclassificar T2 de acordo com o tamanho do tumor T2a: $> 3$ cm mas $\leq 5$ cm (ou um outro descritor T2 mas $\leq 5$ cm) T2b: $> 5$ cm mas $\leq 7$ cm Reclassificar tumores T2 $> 7$ cm como T3 Reclassificar tumores T4 com nódulo(s) adicionais no mesmo lobo do tumor primário como T3 Reclassificar tumores M1 com nódulo(s) adicionais em um outro lobo ipsilateral como T4 Reclassificar tumores T4 com derrame pleural maligno como M1a
Nódulo	Sem alterações
Metástase	Subclassificar M1 M1a: nódulo(s) tumorais separados no pulmão contralateral; tumor com nódulos pleurais ou derrame pleural (ou pericárdico) maligno M1b: metástase à distância

para T3, enquanto aqueles em lobo diferente, mas ipsilateral, foram reclassificados de M1 para T4 (Tabela 1).<sup>(7)</sup> Essas alterações refletiram um “sentimento” que muitos cirurgiões torácicos experientes tinham, de que o tamanho do tumor tem implicações especiais no prognóstico, e que sua importância era subestimada na edição anterior do manual TMN.

A categoria M1 foi dividida em subcategorias “a” e “b”: M1a incluiu nódulos no pulmão contralateral e derrame pericárdico ou pleural maligno, enquanto M1b designou metástase à distância (Tabela 1).<sup>(7)</sup> Essas alterações estão de acordo com muitos relatos de pneumonectomia total ou de ressecção do pulmão contralateral após uma ressecção inicial para câncer de pulmão que foram bem sucedidas, após as quais os pacientes tiveram uma melhor sobrevida em comparação com aqueles cujo tumor havia se espalhado para outros sítios.

A análise do descritor nódulo validou sua divisão em N0, N1, N2 e N3 como fatores de prognóstico, analisados com base clínica e patológica. Além disso, nenhuma estação nodal N1 ou N2 isolada apresentou um prognóstico significativamente melhor ou pior que as outras. Essa análise levou o ISC a sugerir a classificação do descritor nódulo em zonas nodais ao invés de estações nodais.<sup>(8,9)</sup> Um achado relevante foi que a sobrevida em cinco anos em função do envolvimento de zonas nodais foi a seguinte: zona N1 única, 48%; zona N1 múltipla ou zona N2 única, 35% e 34%, respectivamente; e zona N2 múltipla, 20%.<sup>(10)</sup> Esses achados mostraram três diferentes padrões prognósticos, visto que a N1 múltipla e a N2 única tiveram praticamente a mesma sobrevida em cinco anos. Embora essas diferenças na sobrevida fossem estatisticamente significativas, os achados não puderam ser validados por área geográfica, pois a maioria dos dados com detalhes específicos quanto ao status nodal eram referentes a pacientes vindos da Ásia. Tampouco os achados puderam ser validados por categoria de tumor devido ao pequeno número de pacientes em cada categoria. Portanto, o descritor nódulo permaneceu inalterado na sétima edição do sistema de estadiamento TNM para câncer de pulmão. Entretanto, a análise sugeriu que, em revisões futuras, poderá ser apropriado subdividir as categorias N1 e N2 em subcategorias “a” e “b” com base no número de zonas nodais envolvidas.<sup>(10)</sup>

Um sistema dicotômico tem sido classicamente adotado para o câncer de pulmão de pequenas células, classificando a doença como limitada ou extensiva. Nesta edição do sistema de estadiamento TNM, 13.032 pacientes com câncer de pulmão de pequenas células foram estudados, e informações sobre a classificação TNM estavam disponíveis em 8.088 desses. Ao se analisar o descritor tumor com quaisquer categorias de nódulo, a sobrevida em cinco anos para T1, T2, T3 e T4 mostrou um prognóstico progressivamente pior. Quando o componente nódulo (com qualquer categoria de tumor) foi analisado em relação à sobrevida em cinco anos, houve três grupos diferentes: N0 e N1, para os quais os prognósticos foram similares; N2; e N3. Embora sejam necessários estudos futuros a fim de se atingir um delineamento melhor do sistema de estadiamento TNM em relação ao câncer de pulmão de pequenas células, parece razoável se utilizar o sistema TNM ao invés da classificação dicotômica clássica pois esse sistema tem implicações prognósticas melhores.<sup>(11)</sup>

Concluindo, a sétima edição do sistema de classificação TNM para o câncer de pulmão enfatiza a relevância prognóstica do tamanho do tumor muito mais do que nas edições precedentes. Embora não houve alterações no descritor nódulo, a modificação proposta de se adotar zonas nodais ao invés de estações nodais pode refletir a similaridade das zonas nodais N1 múltipla ou N2 única em termos do prognóstico. As alterações na classificação de nódulos adicionais estão de acordo com vários estudos conduzidos na década passada, nos quais foi relatada uma maior sobrevida após a reoperação, algo que concorda melhor com o seu prognóstico. A separação da doença metastática em dois grupos (M1a e M1b) teve como objetivo classificar de forma melhor os tumores que não são elegíveis para o tratamento cirúrgico, mas que apresentam diferenças em termos da sobrevida dos pacientes.

O novo sistema de estadiamento TNM inicia a era de bancos de dados mundiais, nos quais os achados de diferentes grupos de especialistas ao redor do mundo são validados interna e externamente, permitindo o refinamento do sistema de classificação anterior. Além disso, os avanços rápidos na medicina molecular no campo do câncer de pulmão nos últimos seis anos mostram a importância da classificação

dos tumores de pulmão com base em aspectos moleculares,<sup>(12)</sup> o que poderá representar a próxima fronteira para o sistema de classificação TNM.

## Referências

1. Fernandez A, Jatene FB, Zamboni M. Diagnóstico e estadiamento do câncer de pulmão. *J Pneumol.* 2002;28(4):219-28.
2. Judice LF, Mourad OA, Andrade F. Estadiamento invasivo do mediastino no câncer de pulmão. *Pulmão RJ.* 2009;Suppl 4:S29-S32.
3. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual.* New York: Springer; 2010.
4. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest.* 1997;111(6):1710-7.
5. Goldstraw P. Report on the international workshop on intrathoracic staging. *Lung Cancer.* 1997;18:107-11.
6. Goldstraw P, Crowley JJ. The international association for the study of lung cancer international staging project on lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2006;1(4):281-6.
7. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;15(1):4-9.
8. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007;2(8):694-705.
9. Pisters KM, Darling G. The IASLC Lung Cancer Staging Project: "the nodal zone". *J Thorac Oncol.* 2007;2(7):583-4.
10. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Im JG, Tsuboi M, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2(7):603-12.
11. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2(12):1067-77.
12. Hirsch FR, Dziadziusko R. Molecular staging of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2(Suppl 8):S143-S144.

## *Sobre os autores*

---

### *Filipe Moreira de Andrade*

Professor Assistente de Cirurgia Torácica. Hospital Universitário Antonio Pedro – HUAP – Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense – UFF – Niterói (RJ) Brasil.

### *Omar Moté Abou Mourad*

Professor Assistente de Cirurgia Torácica. Hospital Universitário Antonio Pedro – HUAP – Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense – UFF – Niterói (RJ) Brasil.

### *Luiz Felipe Judice*

Professor Titular de Cirurgia Torácica. Hospital Universitário Antonio Pedro – HUAP – Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense – UFF – Niterói (RJ) Brasil.