

O novo 8º sistema TNM de câncer de pulmão: um panorama geral das mudanças

The new 8º TNM lung cancer System: a general overview of changes

Pamela Alcantara Borges Santana Silva¹, Deisy Cristina Lopes da Silva¹, Marília Rossini Gusmão¹, Mirella Cristina Coetti da Costa², Nathalia Souza Santos¹, Rodrigo Afonso da Silva Sardenberg^{2,3}

¹Centro de Pesquisa Avançada em Medicina da UNILAGO (CEPAM), Faculdade de Medicina – UNILAGO, São José do Rio Preto, SP, Brasil; ²Faculdade de Medicina. Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), Presidente Prudente, SP, Brasil; ³United Health Group's Brazil (UHG), Departamento de Cirurgia Torácica, São Paulo, Brasil
[Autor correspondente: PABSS pameelaborgees@gmail.com]

RESUMO

A incidência do câncer de pulmão apresenta uma crescente curva epidemiológica. Por isso, é imprescindível manter a contemporaneidade do estadiamento. Nesta revisão descritiva foram analisados 24 artigos, selecionados nas bases de dados: PubMed e Scielo, e a partir destes foi observada a importância da atualização. De forma detalhada, o novo estadiamento apresenta um impacto significativo na qualidade de vida do paciente e consequentemente, no prognóstico. Assim, o sistema de estadiamento do tumor, linfonodo, metástase (TNM) admitido pela Associação Internacional para o Estudo do Câncer de Pulmão (IASLC) e pelo Comitê Conjunto Americano de Câncer (AJCC) é o método uniforme utilizado e depende, principalmente, da extensão anatômica da doença. Advindos da necessidade de revisão de conceitos para um prognóstico mais preciso, houve uma transição da 7ª para 8ª edição do estadiamento do câncer de pulmão. A nova edição agregou ao descritor T, o qual apresenta cinco categorias sendo a T4 com prognóstico de maior malignidade, 1 cm no ponto de corte quanto ao tamanho do tumor, além da subdivisão de T1 e T2 e a implementação da categoria Tis. Quanto ao descritor N, são identificados quatro classificações, apoiadas no componente linfonodal metastático de acordo com a localização dos linfonodos. Entretanto, nesse descritor há ausência de redefinição entre as edições. No descritor M estão designadas as categorias M0 e M1, a qual apresenta subdivisões em M1a, M1b e M1c conforme o local e número de metástases. Sendo M1b e M1c inovação da 8ª edição, o que permite uma descrição apurada frente a oligometástase e oligoprogressão. As variações entre 7ª e 8ª edição do estadiamento do câncer de pulmão impactam diretamente no prognóstico, dado que é possível categorizar com um elevado grau de precisão o estágio do tumor e, assim, definir o melhor tratamento do paciente.

Palavras – chave: Câncer de pulmão; Estadiamento; Cancer; Prognóstico; Oncologia.

ABSTRACT

Lung cancer incidence has an increasing epidemiological curve. For this reason, it is essential to keep the staging contemporary. In this descriptive review, 24 articles were analyzed, selected from the databases: PubMed and Scielo, and from these, the importance of updating was observed. In detail, the new staging has a significant impact on the patient's quality of life and, consequently, on the prognosis. Thus, the tumor, node, metastasis (TNM) staging system admitted by the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) and the American Joint Cancer Committee (AJCC) is the uniform method used and depends mainly on the anatomical extent of the disease. Due to the need to review concepts for a more accurate prognosis, there was a transition from the 7th to the 8th edition of lung

cancer staging. The new edition added to the descriptor T, which has five categories, T4 with the worst prognosis, 1 cm at the cut off point for tumor size, in addition to the subdivision of T1 and T2 and the implementation of the Tis category. As for the descriptor N, four classifications are identified, based on the metastatic lymph node component according to the location of the lymph nodes. However, in this descriptor there is no redefinition between editions. In the descriptor M the categories M0 and M1 are designated, which has subdivisions in M1a, M1b and M1c according to metastases. Being M1b and M1c an innovation of the 8th edition, which allows an accurate description of oligometastasis and oligoprogression. The variations between the 7th and 8th edition of lung cancer staging have a direct impact on the prognosis, since it is possible to categorize the tumor stage with a high degree of precision and, thus, define the best treatment for the patient.

Keywords: Staging; TNM; Cancer lung; Prognosis

1. INTRODUÇÃO

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2018, o câncer é a primeira ou segunda causa mais frequente de morte em 91 dos 172 países analisados, considerando-se pacientes até 70 anos de idade ^[1]. As estimativas são de que 600 mil novos casos de câncer ocorrerão no Brasil entre os anos de 2018 a 2029 ^[2]. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma, a neoplasia pulmonar será a segunda mais frequente em homens (8.7%) e a quarta entre as mulheres (6.2%) ^[2].

Devido à alta incidência, o estadiamento do câncer de pulmão é crucial tanto como preditor da sobrevida quanto para as opções de tratamento ^[3]. O sistema de estadiamento do tumor, linfonodo, metástase (TNM) admitido pela Associação Internacional para o Estudo do Cancer de Pulmão (IASLC) e pelo Comitê Conjunto Americano de Câncer (AJCC) é o método uniforme utilizado ^[4].

A classificação T indica as características do tumor primário, considerando o tamanho, a extensão, o local e a presença de focos tumorais separados. A ausência ou presença de metástase em linfonodos regionais é avaliada pelo descritor

N. Enquanto a classificação M informa sobre a ausência ou presença de metástase à distância ^[5].

A atual 8ª edição da classificação TNM, publicada em Janeiro de 2017, baseou-se nos dados coletados de 94.708 pacientes diagnosticados, entre o período de 1999 a 2010. Sendo que 17.552 pacientes foram excluídos, em virtude da escassez de informações referentes ao diagnóstico e estadiamento. Foram escolhidos para análise os 77.156 pacientes restantes, com câncer de pulmão de células pequenas (6.189) e não pequenas células (70.967) ^[6].

A transição da 7ª para a 8ª edição decorreu das limitações da proposta anterior referente à dados projetados na classificação TNM, assim como a inutilização de alguns descritores. Além disso, a coleta de dados indisponha da tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT), a qual tem sido utilizada na definição do estadiamento. Ainda, a nova edição incorporou mesotelioma, tumores tímicos e câncer de esôfago ^[7].

Nesse artigo de revisão serão citadas as mudanças ocorridas entre a 7ª e 8ª edições do estadiamento TNM para o câncer de pulmão.

2. METODOLOGIA

Este é um estudo de revisão descritiva elaborado a partir de pesquisas nas bases de dados PubMed e Scielo, no período entre 2004 e 2019. As palavras-chave utilizadas foram: “novo estadiamento do câncer de pulmão” e “8ª edição TNM”, e suas correspondentes em inglês “new Lung cancer staging” e “8th TNM edition for lung cancer”. Os critérios de exclusão utilizados foram: artigos publicados antes de 2004, artigos retrospectivos e relatos de casos. Os critérios de inclusão neste estudo, contemplou estudos prospectivos randomizados e não randomizados, assim como revisões e recomendações do novo estadiamento.

Foram encontrados 1.820 artigos nas bases de dados utilizadas. Após análise do resumo e excluídos os que abrangiam outros órgãos e os que eram do tipo retrospectivo e relatos de caso, foram selecionados 34 artigos que preenchem os critérios inicialmente propostos. Ao final, para a realização deste trabalho, 27 artigos foram analisados, considerando-se que houve a exclusão de artigos com temáticas semelhantes (Figura 1).

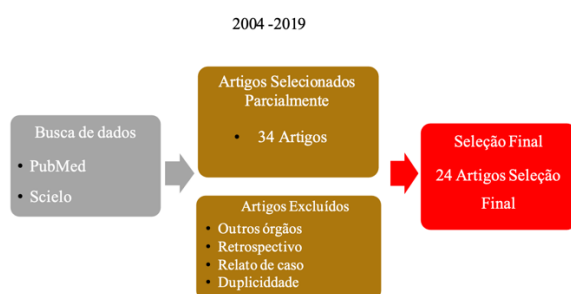


Figura 1. Revisão Descritiva – PubMed e Scielo

3. RESULTADOS

3.1. O DESCRITOR T

O descritor T do novo sistema para estadiamento do câncer de pulmão, como já citado anteriormente, é composto por tamanho do tumor, invasão tumoral e localização do tumor em separado em relação ao tumor primário ^[4].

A alteração nessa categoria foi o que permitiu uma melhor diferenciação do prognóstico dos 33.115 pacientes – dos 70.967 avaliados – com câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) ^[4], registrados para os descritores T e N; o que foi determinante para apoiar a categoria T atribuída.

Com relação ao tamanho do tumor medido no seu maior eixo, houve o incremento de 1 cm no ponto de corte, o que resultou além de diferenciação na análise do prognóstico, na modificação de diversas categorias dentro do descritor T. Os resultados obtidos podem ser melhor elucidados a seguir ^[7].

Foram analisados separadamente os pacientes com estadiamento clínico e patológico. Os resultados são consistentes nos dois grupos, nos quais há um pior prognóstico com aumento de cada centímetro no tamanho do tumor, principalmente para os tumores (com até seis cm) com aumento significativo da sobrevida, sem diferença demonstrável na sobrevida quando o tamanho excede este limite ^[7,8].

3.1.1. Tamanho do tumor

Nas categorias T1 e T2 foi validado o ponto de corte anterior de 3 cm. Contudo, com alterações importantes na 8ª classificação desses descritores há pontos a serem considerados. Com relação ao descritor T1, houve a subdivisão de T1 em T1a (tumor ≤ 1 cm de tamanho total), T1b (tumor entre 1 cm e 2 cm) e T1c (tumor maior que 2 cm, mas não maior que 3 cm total); além disso, houve a implementação do descritor T1mi, codificando o adenocarcinoma minimamente invasivo (quando o componente invasivo é $\leq 0,5$ cm em um tamanho total de ≤ 3 cm). Em um segundo momento, já relacionado ao descritor T2, os tumores de pulmão podem ser divididos agora em 2 categorias: T2a se ≤ 4 cm e T2b se o tumor for de 4 cm a 5 cm no seu maior eixo^[8].

Ademais, os descritores T3 e T4 foram diferenciados pelo ponto de corte de 7 cm. Na categoria T3 estão presentes tumores entre 5 cm e 7 cm de tamanho, ou ainda tumores envolvendo pleura parietal, parede torácica, nervo frênico, pericárdio parietal ou nódulos separados no mesmo lobo que o tumor primário^[7, 8]. Enquanto nos tumores T4, de acordo com a nova classificação, estão os tumores maiores que 7 cm de tamanho, assim como tumores envolvendo o diafragma, nervo laríngeo recorrente, grandes vasos, veia cava superior, traquéia, gordura ou outras estruturas do mediastinais, carina, pericárdio visceral, corpo vertebral ou nódulos separados no mesmo pulmão mas em lobos diferentes^[4]. É válido destacar que tumores

inseridos na categoria T4 apresentam o pior prognóstico de todos os descritores T^[7].

3.1.2. Nódulos subsólidos

Uma das importantes propostas da nova classificação foi a medição do tamanho do componente sólido radiológico ou o tamanho invasivo patológico, sendo determinante para decidir as categorias de T patológico e T clínico, particularmente, para os tipos recém-descritos de adenocarcinoma pulmonar de menor tamanho (≤ 3 cm)^[6, 7].

Assim, com relação ao descritor T houve o implemento de uma categoria chamada de Tis. Antes o termo era designado para carcinoma in situ; contudo, com a nova revisão, foi determinado que os adenocarcinomas in situ, lepidico puro, que aparecem como nódulo em vidro fosco em tomografia computadorizada (TC), com ≤ 3 cm, agora são classificados em tumor, ou adenocarcinomas, in situ; entrando na categoria de Tis^[5, 8, 9].

A grande diferença do Tis está para o descritor T1. Enquanto o primeiro refere-se à lesões com presença de nódulos em vidro fosco puro e menor ou igual a 3 cm; a partir de T1 há a descrição, além do tamanho do tumor (todos parcialmente sólidos e menores que 3 cm), do tamanho da sua parte sólida. Para ser T1mi há a presença de adenocarcinoma lepidico predominantemente, com a parte sólida ou invasiva $\leq 0,5$ cm de tamanho e, com nódulos parcialmente sólidos medindo menos que 3 cm no tamanho total. Assim como, um tumor parcialmente sólido, com

tamanho total ≤ 3 cm e parte sólida maior que 0,5 cm, é classificado como T1a, se sua parte sólida for 0,6-1,0 cm, T1b se 1,1-2,0 cm e T1c se 2,1-3,0 cm [5].

Vale destacar que a única diferença do Tis para o T1a, embora ambos sejam nódulos em vidro fosco puro, é que o primeiro refere-se à lesão menor ou igual a 3 cm, enquanto o segundo a lesão em vidro fosco será maior que 3 cm.

Dessa forma, a descrição consistente do tamanho do tumor, principalmente com relação aos nódulos subsólidos, levando em consideração que cada centímetro conta para um T mais alto, foi determinante para firmar o novo estadiamento clínico do câncer de pulmão.

3.1.3. Invasão tumoral

Quanto à invasão tumoral para estruturas adjacentes, com base também em prognósticos semelhantes, houve a alteração de algumas características, antes descritas em outras

categorias. A invasão pleural, antes designada como descritor T1, foi renomeada para categoria T2; além disso haviam descritores T em T3 que foram transferidos e agrupados em T2 como: o envolvimento do brônquio principal, independente da distância da carina e sem invasão dela; e a atelectasia parcial e total, ou pneumonite envolvendo o pulmão. Além do mais, a invasão do diafragma foi relegado de T3 para T4 por ser análogo a outros descritores daqui. Por fim, houve também a exclusão do descritor T que revela a invasão da pleura mediastinal [4, 9, 10].

Em resumo, os descritores T clínicos na 8ª edição TNM são agora agrupados em cinco categorias principais: tis, T1, T2, T3, e T4, com a subdivisão adicional de T1 e T2 em categorias.

Para melhor elucidação de todos os dados citados acima, segue a visualização da tabela a respeito da classificação T para aparência na TC de tórax na 8ª edição TNM (Tabela 1).

Tabela 1. Classificação do componente T na Tomografia Computadorizada

Classificação T	Descrição	
Tis (AIS)	GGN puro ≤ 3 cm	
T1	T1mi	$\leq 0,5$ cm de parte sólida dentro do tamanho total do tumor parcialmente sólido ≤ 3 cm
	T1a	0,6 – 1 cm de parte sólida dentro do tamanho total do tumor parcialmente sólido ≤ 3 cm
		GGN puro > 3 cm

	T1b	Tumor sólido ≤ 1 cm	
		Parte sólida de 1,1 - 2,0 cm no tamanho total ≤ 3 cm do tumor parcialmente sólido	
		> Tumor sólido de 1-2 cm	
	T1c	Parte sólida de 2,1 - 3 cm no tamanho total ≤ 3 cm do tumor parcialmente sólido	
		> Tumor sólido de 2-3 cm	
T2	T2a	3,1-4 cm	Envolve brônquio principal sem envolvimento de carina
	T2b	4,1-5 cm	Atelectasia total/parcial
			Pneumonia total/parcial
			Envolve gordura hilar
			Envolve pleura visceral (P11 ou PL2)
T3		5,1 - 7 cm	Nódulos tumorais separados no mesmo lobo que o primário
			Envolve pleura parietal (PL3)
			Pericárdio parietal
			Parede torácica
			Nervo frênico
T4		> 7 cm	Envolve diafragma
			Gordura mediastinal ou outras estruturas mediastinais (traqueia, grandes vasos, coração, nervo laríngeo recorrente, esôfago)
			Carina
			Corpo Vertebral
			Pericárdio visceral
			Nódulos tumorais separados no mesmo pulmão, mas com lóbulos diferentes do primário

Legenda: TC, tomografia computadorizada; AIS, adenocarcinoma in situ; GGN, nódulos em vidro fosco; mi, minimamente invasivo; PL1, invasão tumoral da camada elástica da pleura visceral sem atingir a superfície pleural visceral; PL2, invasão tumoral da superfície pleural visceral; PL3, invasão tumoral da pleura parietal ou parede torácica. (Adaptado de: FENG S.H., YANG S.T. The new 8th TNM staging system of lung cancer and its potential imaging interpretation pitfalls and limitations with CT image demonstrations. *Diagn. Interv. Radiol.* 2019; 25:270–279.)

3.2. O DESCRITOR N

Como os estudos realizados envolveram a classificação por prognóstico, não houve alteração do descritor N entre a 7ª e 8ª classificação.

O descritor N refere-se à classificação linfonodal metastática baseada na localização dos linfonodos. Com base nesta localização, há quatro categorias principais descritas no mapa nodal da IASLC, já desenvolvido na 7ª edição TNM [4].

É válido destacar que, para identificação de linfonodos metastáticos permanece a observação de linfonodos suspeitos, aqueles com mais de 1cm no seu menor eixo, visto na TC ou Ressonância Magnética (RM) em paciente com CPNPC, além da sua forma anormal, atenuação e necrose interna [4].

Dessa forma, se na imagem não houver linfonodo suspeito para metástase, a classificação será N0. Os linfonodos metastáticos envolvendo linfonodos ipsilaterais periféricos, hilares ou intrapulmonares são classificados como N1. A adenopatia metastática mediastinal ipsilateral, incluindo mediastino superior, aorto-

pulmonar e inferior, é considerada N2 [7]. O envolvimento do linfonodo supraclavicular / escaleno ipsilateral ou contralateral ou dos linfonodos mediastinais, hilares, interlobar ou periféricos contralaterais é classificado como N3 [4]. Pode ser sustentada a ideia de que quanto mais estações linfonodais envolvidas, pior é o prognóstico [7].

Em resumo, visto que a quantificação clínica da doença linfonodal inclui imagens anatômicas e metabólicas, aspiração transbrônquica, endobrônquica e transoesofágica, bem como mediastinoscopia ou toracoscopia, o estadiamento clínico não conseguiu reproduzir os mesmos dados que o estadiamento linfonodal patológico e, portanto, o estadiamento clínico do descritor N não foi redefinido. Embora não haja alteração no estadiamento clínico da doença linfonodal, ainda é recomendado que os envolvimento sejam especificados quando possível, para permitir o refinamento do prognóstico pós-operatório e facilitar estudos futuros [7].

A classificação de N para a aparência em TC de tórax para a 8ª edição TNM segue melhor elucidada na Tabela 2.

Tabela 2. Classificação do componente N na tomografia computadorizada

Classificação N	Descrição
N	Componentes N na TC
N0	Sem metástase linfonodal

N1	Metástase nos nós periféricos, intrapulmonares ou hilares ipsilaterais
N2	Metástase mediastinal ipsilateral (superior, aórticos, pulmonar e inferior) e linfonodos subcarinais
N3	Linfonodo supraclavicular / escaleno ipsilateral ou contralateral ou metástase mediastinal contralateral, hilar / interlobar ou linfonodos periféricos

Adaptado de FENG S.H., YANG S.T. The new 8th TNM staging system of lung cancer and its potential imaging interpretation pitfalls and limitations with CT image demonstrations. *Diagn. Interv. Radiol.* 2019; 25:270–279.

3.3. O DESCRITOR M

A alteração da 7ª edição para a 8ª nessa categoria promoveu uma melhor definição do diagnóstico com base nas oligometástases, diferenciando o melhor e pior prognóstico.

O estadiamento do descritor M representa a presença de metástases e, atualmente, é classificado em: M1a nódulos tumorais separados em um lobo contralateral ao tumor primário ou nódulos e derrame pleural ou pericárdico; M1b metástases extratorácicas únicas e M1c para metástases para um ou mais órgãos ^[11].

Ao considerar o novo banco de dados, foram descritas diferenças significativas na sobrevida entre pacientes com diferentes classificações M. Os pacientes com metástases extra-torácicas únicas apresentaram melhor prognóstico do que aqueles com várias metástases, independentemente de se tratar de um ou vários

órgãos. Portanto, foi necessária a recategorização de M1b em M1b e M1c para ajudar a definir melhor o conceito de oligometástase. Assim, a 8ª edição TNM foi criada com a nova proposta de estadiamento, o qual divide as metástases distantes em duas categorias com base na diferença prognóstica entre pacientes com uma única lesão metastática em um único órgão (M1b) e pacientes com múltiplas lesões metastáticas em múltiplos órgãos ou em um único órgão ^[3, 8].

O descritor M1a, é caracterizador de lesão única intratorácica metastática em um único órgão, e se manteve semelhante à antiga classificação; uma vez que não foram encontradas diferenças significativas prognósticas para os descritores de metástases intratorácicas ^[12]. No grupo de metástases extratorácicas houveram achados clinicamente relevantes que levaram a algumas alterações na 7ª edição. A nova subcategoria M1b, definida por

pacientes com uma única lesão metastática extratorácicas em um único órgão distante (fígado, cérebro, ossos e glândula adrenal); e a subcategoria M1c, definida por pacientes com múltiplas metástases extratorácicas em um ou mais órgãos distantes; estão diretamente relacionadas ao número de lesões metastáticas e ao número de órgãos envolvidos. Foi confirmado que os tumores M1a têm prognóstico semelhante

ao M1b, mas representam diferentes tipos de disseminação anatômica, sendo assim, mantidos separados pois provavelmente requerem diferentes abordagens de tratamento e diagnóstico ^[13, 10].

A classificação de M com alterações para a 8ª edição segue, melhor elucidada, na Tabela 3.

Tabela 3: Classificação do componente M na tomografia computadorizada

Classificação	Descrição
M0	Sem metástase
M1	Presença de metástase distante
	Subdivisões: M1a (nódulos separados em um lobo contralateral ao tumor primário ou tumores com nódulos pleurais ou pericárdicos ou derrame maligno); M1b (Metástase extratorácica única); M1c (Múltiplas metástases extratorácicas para um ou mais órgãos)

Adaptado de: The Oncologist (2018)

3.4. MODIFICAÇÕES DA NOVA CLASSIFICAÇÃO

No que diz respeito aos grupos de estadios estabelecidos, as alterações realizadas

resultam de uma ou mais modificações em descritores específicos (Tabela 4).

Tabela 4: Novas modificações para a 8ª edição TNM

Descritores		8ª Edição
T	T1	Tx: Tumor comprovado histopatologicamente (células malignas nas secreções/ lavagens broncopulmonares), mas não pode ser avaliado ou não é demonstrável radiologicamente ou broncoscopicamente
		Tis: Carcinoma de células escamosas in situ (Padrão lepidico puro e $\leq 3\text{cm}$ na maior dimensão
		T1a: $X \leq 3\text{ cm}$
		T1b: $1\text{cm} < X < 3\text{cm}$
		T1c: $2 < X < 3\text{cm}$
		T1mi: $< 0,5\text{cm}$ total que $< 3\text{cm}$
	T2	T2a: $3\text{cm} < X < 4$ envolve brônquio principal
		T2b: $4\text{cm} < X < 5\text{cm}$ do total
	T3	Tumores $5\text{cm} < X < 7\text{cm}$
	T4	$X > 7\text{ cm}$ total é o pior prognóstico
N	N	Não modificou
M	M1a	Não modificou
	M1b	M1b: uma única metástase e um único local /órgão
		Mic: Múltiplas metástases em um ou mais órgãos

Todas as subdivisões T1 associadas à doença N1 passaram do estágio IIA para IIB. A reatribuição da invasão diafragmática para T4 está associada a várias alterações. Em alguns casos, alterações nas classificações T e M podem afetar o grupo de estadios designados a um caso específico de modo que a reclassificação de tumores medindo mais de 5 cm de T2b a T3 significa que essas lesões são atribuídas a um grupo de estadios mais avançados,

independentemente da classificação N ^[14]. Quando há doença N0 e N1, esses tumores de pulmão passam do estadio IIA para o IIB e do estadio IIB para o IIIA, respectivamente, devido à alteração na classificação T; quando esses tumores estão associados à doença N2 ou N3, o grupo do estadio muda do estadio IIIA para IIIB e do estadio IIIB para IIIC, respectivamente ^[5] (Tabela 5).

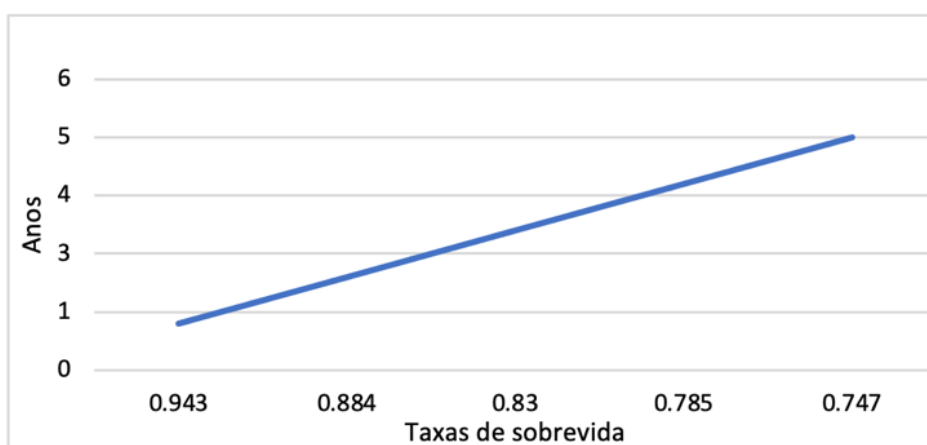
Tabela 5. Alteração do N devido mudança da classificação T

Descritores	7ª Edição	8ª Edição
N0 e N1	IIA	IIB
N0 e N1	IIB	IIIA
N2 e N3	IIIA	IIIB
N2 e N3	IIIB	IIIC

3.5. TAXAS DE SOBREVIDA

O estadiamento TNM, caracteriza o fator prognóstico mais importante na previsão das taxas de recorrência e tempos de sobrevida, seguido pelo grau histológico do tumor, sexo do paciente, idade e status de desempenho [15]. Baseado nos descritores TNM, descobriu-se que a probabilidade de sobrevida em cinco anos do

câncer de pulmão diminui com o aumento do estadio de 50-65% em pacientes com doença em estadio I para 2-3% naqueles com doença em estadio IV [16]. As estimativas atuais das taxas de sobrevida global foram de 94,3% em um ano, 88,4% em dois anos, 83,0% em três anos, 78,5% em quatro anos e 74,7% em cinco anos (Figura 2).

**Figura 2.** Taxa de sobrevida global em 5 anos

(Adaptado de: Woodard GA, Jones KD, Jablons DM. Lung Cancer Staging and Prognosis. Cancer Treat Res. 2016;170:47-75)

Segundo os estadios patológicos descritos na 7ª edição, as taxas de sobrevida em cinco anos foram de 88,9% para o estadio IA; 76,7% para o estadio IB; 64,1% para o estadio IIA; 56,1% para o estadio IIB; 47,9% para o estadio IIIA; 30,2% para o estadio IIIB e 36,1% para o estadio IV (figura 3). As taxas de sobrevida em cinco anos por estadio clínico na 8ª edição foram de 97,0% para o estadio 0, 91,6% para o estadio IA1; 81,4% para o estadio IA2; 74,8% para o estadio IA3; 71,5% para o estadio IB; 60,2% para o

estadio IIA; 58,1% para o estadio IIB; 50,6% para o estadio IIIA; 40,5% para o estadio IIIB; 37,5% para o estadio IIIC e 36,0% para o IVA / B (figura 4)^[17]. Sendo assim, interpreta-se que os tumores pulmonares com histologias diferentes demonstraram tendências de ocorrência e taxas de sobrevida diferentes, portanto a sobrevida está correlacionada tanto à histologia quanto ao estadio e pode ser fortemente melhorada pelo controle de fatores prognósticos essenciais como estadio e tratamento ^[15].

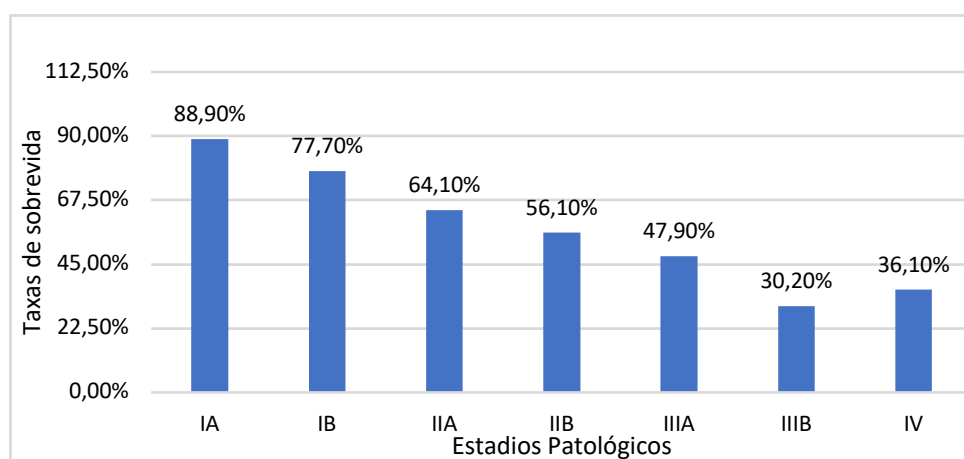


Figura 3. Estadios Patológicos - 7ª Edição

(Adaptado de: Mar J, Arrospe A, Iruretagoiena ML, Clèries R, Paredes A, Elejoste I, et al.. Changes in lung cancer survival by TNM stage in the Basque country from 2003 to 2014 according to period of diagnosis. *Cancer Epidemiol.* 2020 Apr;65:101668)

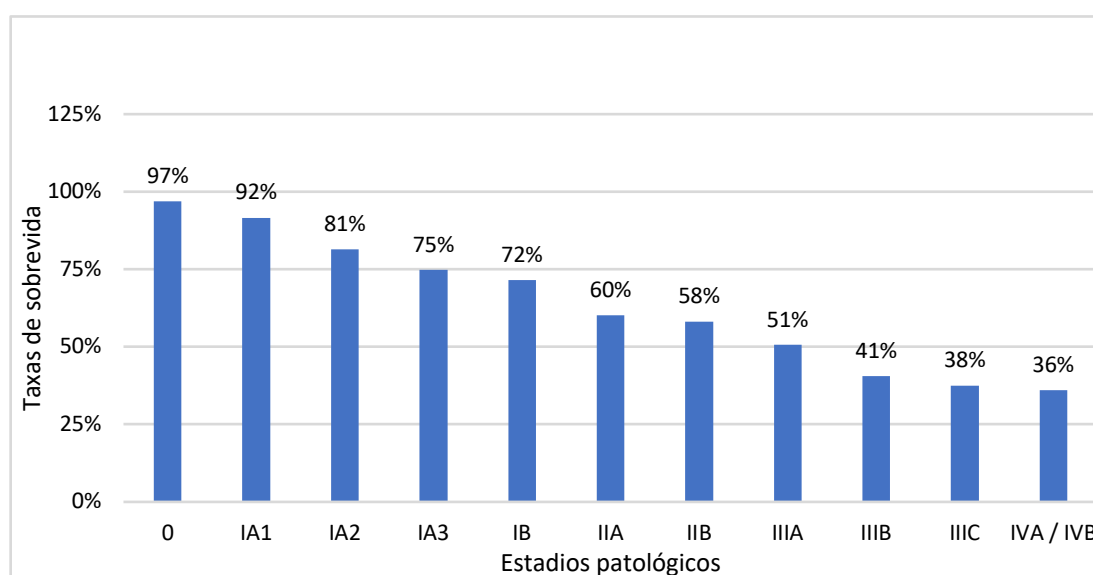


Figura 4. Estádios patológicos - 8ª Edição

(Adaptado de: Okami J, Shintani Y, Okumura M, Ito H, Ohtsuka T, Toyooka S, et al. Demographics, Safety and Quality, and Prognostic Information in Both the Seventh and Eighth Editions of the TNM Classification in 18,973 Surgical Cases of the Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry Database in 2010. *J Thorac Oncol.* 2019 Feb;14(2):212-222)

4. DISCUSSÃO

O sistema de estadiamento TNM é o método uniforme e estabelecido de estadiamento do câncer de pulmão e depende principalmente da extensão anatômica da doença. Esse sistema passou por revisões baseadas em dados prognósticos de pacientes com câncer de pulmão. A análise desses dados motivou a realização de mudanças na 7ª edição, originando a 8ª e atual edição do estadiamento [5]. As variações implementadas na 8ª edição do estadiamento do câncer de pulmão implicam diretamente na prática clínica. As modificações incluídas permitiram uma melhor categorização de pacientes com múltiplos tumores [12], no que se refere ao agrupamento de estádios de tumor e

melhor manejo terapêutico dos pacientes. As implicações específicas para a prática clínica e pesquisa trazidas pela 8ª edição serão detalhadas a seguir [13].

Com relação ao descritor T composto pelo tamanho do tumor, invasão tumoral, e localização do tumor, separado em relação ao tumor primário; na 8ª edição foi mais precisamente classificado em incrementos de 1 cm, com base na diferenciação prognóstico validado por uma amostra de pacientes com diferentes características da doença e por revisões nos diferentes grupos de ensaio [4;5]. O tamanho do tumor deve ser medido com precisão, pois pequenas alterações no tamanho significam diferenças consideráveis na sobrevivência, dado que

foi encontrado um prognóstico distinto de cinco anos para cada incremento de centímetro no tamanho do tumor entre 1 e 5 cm ^[4, 13]. Além disso, a medida precisa do tamanho do tumor também é relevante em tumores parcialmente sólidos; isso implica a medição do componente sólido na TC e da parte invasiva no exame microscópico. Os menores tumores codificados com tamanho ≤ 1 cm (T1a) e Tis e T1mi podem constituir oportunidades de pesquisa para investigar a taxa de crescimento tumoral, a densidade tumoral na TC, intensidade dos valores de captação padronizados a PET-CT, tipos de ressecção (lobectomia x segmentectomia e ressecção em cunha), terapias não cirúrgicas alternativas, perfis moleculares e assinaturas genéticas ^[11].

A diversidade de tamanhos de tumores encontrados em todas as categorias T pode ajudar a estratificar futuros ensaios clínicos ^[18]. No tocante a disseminação e localização tumoral, a invasão da pleura visceral foi também confirmada como um importante fator prognóstico e deve ser ativamente procurada pelo patologista; métodos de coloração (de fibras elásticas) devem ser utilizados se a invasão pleural visceral não for evidente na coloração com hematoxilina e eosina ^[6].

Quanto ao componente N, sua classificação permaneceu a mesma para a 8ª edição, baseada na localização dos linfonodos envolvidos ^[1], e determinada pela presença ou ausência de envolvimento intratorácico dos linfonodos ^[5].

Clinicamente, a quantificação da doença linfonodal tem relevância prognóstica e deve ser determinada de acordo com o número de estações ou pelo número de zonas envolvidas, especialmente no estadiamento patológico, para refinar o prognóstico e tomar decisões sobre a terapia adjuvante, mas também no estadiamento clínico, quando as decisões terapêuticas iniciais são tomadas. A cirurgia inicial para a doença N2 de estação única sem doença N1 será discutida pelos cirurgiões, mas seus proponentes deverão estar cientes de que os resultados da quantificação da doença linfonodal derivam do estadiamento patológico e não poderiam ser reproduzidos no estadiamento clínico, quando decisões terapêuticas são tomadas. Portanto, essa abordagem cirúrgica só pode ser aplicada se uma avaliação invasiva mediastinal completa for realizada no momento do estadiamento clínico. É importante perceber que, mesmo os menores tumores sólidos podem estar associados à doença linfonodal mediastinal^[13]. No banco de dados IASLC usado para informar a 8ª edição da classificação TNM, o pN3 foi encontrado em menos de 1% das 3 subcategorias de pT1, sendo que “p” indica estadiamento patológico, ou seja, doença já comprovada. No entanto, a taxa de doença pN2 foi de 3,21% para pT1a, 6,27% para T1b e 9,44% em T1c. As taxas de doença pN1 foram de 3,08% para pT1a, 4,92% para pT1b e 8,98% para pT1c. Esses resultados são importantes para tomada de decisões sobre o uso de métodos de imagem, metabólicos e invasivos no estadiamento clínico ^[13].

O descritor M é empregado para caracterizar a divisão da doença metastática nos componentes M1a e M1b para metástases intratorácicas e extratorácicas, respectivamente ^[18]. Assim, na 8ª edição, a classificação separada de uma única metástase extratorácica (M1b) a partir de múltiplas metástases extratorácicas (M1c), resulta, na prática clínica, no melhor esclarecimento das futuras definições de oligometástase e oligoprogressão e facilita a pesquisa sobre tratamento radical de pacientes com essas condições, o que configura uma das alterações clinicamente mais importantes introduzidas ^[4]. Isso é relevante pois, ao contrário do tratamento das múltiplas metástases, principalmente paliativas, o tratamento das oligometástases deve ser radical com todos os meios disponíveis: ressecção, radioterapia padrão, radioterapia estereotática, radiofrequência, microondas ou ultrassom ablação, quimioterapia e terapia direcionada, isoladamente ou, mais comumente, em combinação ^[10, 19].

As numerosas alterações nos descritores individuais de T e M no oitavo estadiamento resultaram em importantes modificações na classificação dos estadios ^[5]. A transferência de alguns casos de uma categoria no estadiamento da 7ª edição, para a 8ª edição da classificação TNM, e a criação de novos descritores e categorias, levaram à migração de certos subconjuntos TNM entre os agrupamentos de estadios tumorais ^[20].

As novas modificações incluem a edição de grupos de estadios existentes e a criação de vários novos grupos. Alguns estadios acomodam tumores com TNMs que pertenceram à edição anterior da classificação, e outros foram criados para separar grupos de tumores com prognóstico significativamente diferente ^[5]. Todos os tumores TN1M0 agora estão agrupados no estadio IIB, juntamente com o T3N0M0, exceto os tumores T3 - T4N1M0, que são agrupados no estadio IIIA. Da mesma forma, todos os tumores TN2M0 agora são estadio IIIA, exceto os tumores T3 - T4N2M0, que estão no estadio IIB, juntamente com todos os tumores N3M0, exceto os tumores T3 - T4N3M0, para os quais foi criado um novo estadio IIIC (Tabela 6).

Desse modo, muitos pacientes receberão uma categoria de estadiamento diferente, com base na 8ª edição do sistema de estadiamento TNM ^[21]. Isso porque tumores adicionais que são encontrados no mesmo lobo do tumor primário, podem agora ser considerados candidatos à quimioterapia adjuvante. Da mesma forma, pode haver um papel maior para a cirurgia em pacientes com nódulos metastáticos no lobo ipsilateral, não primário, que anteriormente teriam recebido um diagnóstico de estadio IV, mas agora pertencem ao estadio IIIA ^[22]. Em relação aos pacientes submetidos à biópsia ou ressecção cirúrgica do tumor e / ou linfonodos, estes podem ter sua classificação TNM revisada com base em achados histológicos. O estadiamento clínico do paciente, portanto, T1b N1 M0 pode se tornar pT2a pN2M0 com base em

medições e achados patológicos, influenciando as estratégias de tratamento e o prognóstico estimado [20, 23, 24].

Tabela 6. Remanejo da classificação estadio x tumor

ESTADIO	X	TUMOR
IIB		N1M0 T3N0M0
IIIA		T3 – T4 N1M0 N2M0
IIIB		T3 – T4 N2M0 N3M0
IIIC		T3-T4 N3M0

Sendo assim, o novo estadiamento baseado na análise da sobrevida em grandes bancos de dados com base no tamanho do tumor e na proliferação da doença, resulta clinicamente em uma avaliação prognóstica individual do paciente com maior precisão [3].

5. CONCLUSÃO

A mais recente edição (8ª edição) do sistema de estadiamento TNM incluiu diversas modificações em sua classificação. Dentre elas, alterações de dimensão e fusão de descritores T específicos na mesma categoria; introdução de um novo conceito de classificação de adenocarcinoma in situ (Tis) e adenocarcinoma minimamente invasivo (T1mi); e para a

classificação M foi proposta a subdivisão adicional da doença metastática em descritores que são baseados no número e locais de metástases. Em contrapartida, o estadiamento N permaneceu inalterado.

Sendo assim, os novos critérios definidores do estadiamento TNM na 8ª edição, baseado nos estadios clínicos e patológicos do câncer de pulmão, impactaram positivamente no prognóstico e nas estimativas de sobrevida da doença. As inovações estabelecidas permitiram o refinamento da análise de diferentes descritores que não eram possíveis anteriormente, e aumentaram a capacidade prognóstica, tanto no estadiamento clínico quanto patológico. Dessa forma, espera-se que o novo sistema de

estadiamento tenha impacto positivo no tratamento do câncer de pulmão, na estratificação dos pacientes e no prognóstico com maior precisão.

6. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesses nesse manuscrito.

7. REFERÊNCIAS

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre La, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. [S.I.]. 2018; 68 (6): 394-424.
- Santos M De O. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2018 mar; 64 (1): 119-120.
- Detterbeck FC. The eighth edition TNM stage classification for lung cancer: what does it mean on main street? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018; 155 (1): 356–359.
- Feng SH, Yang ST. The new 8th TNM staging system of lung cancer and its potential imaging interpretation pitfalls and limitations with CT image demonstrations. *Diagn. Interv. Radiol*. 2019; 25: 270–279.
- Carter BW, Lichtengerger JP III, Benveniste MK, De Groot PM, Wu CC, Erasmus JJ, et al. Revisions to the TNM Staging of Lung Cancer: Rationale, Significance, and Clinical Application. *RadioGraphics*. 2018; 38 (2), 374-391.
- Aritoshi H, Kazuya T, Shiaki O, Kenji S. New revisions and current issues in the eighth edition of the TNM classification for non-small cell lung cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2019 Jan; 49 (1): 3–11.
- Baldotto C, Mathias C, Mascarenhas E, Ferrigno R, Takahashi TK. Diretriz Câncer de pulmão de pequenas células. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. 2017 [acesso em 01 jun 2020]. Disponível em: https://www.sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/Pulmao_pequenas_celulas_vf_2017.pdf
- Nicholson A G, Tsao M S, Travis W D, Patil D T, Galateau-Salle F, Marino M, et al. Eighth Edition Staging of Thoracic Malignancies: Implications for the Reporting Pathologist. *Arch Pathol Lab Med*. 1 May 2018; 142 (5): 645–661
- Detterbeck R C, Nicholson A G, Franklin A W, Marom E M, Travis WD, Girard N, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Summary of Proposals for Revisions of the Classification of Lung Cancers with Multiple Pulmonary Sites of Involvement in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification. *Journal of Thoracic Oncology*. May 2016; 11 (5): 639-650
- Rami-Porta R, Eberhardt WEE. Clinical implications of the innovations in the primary tumour and metastasis of the 8th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Dis*. 2018 Aug; 10 (22): S2 682-685.
- Lababede O, Meziane MA. The Eighth Edition of TNM Staging of Lung Cancer: Reference Chart and Diagrams. *The Oncologist*. 2018; 23 (7): 844-848.
- Yilmaz U, Ozdemir O, Yilmaz U. Comparison of seventh TNM and eighth TNM staging system in stage III non-small cell lung cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. *Curr Probl Cancer*. 2019; 43(1): 33-42.
- Rami-porta R, Asamura H, Travis WD and Rusch VW. Lung cancer — major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017; 67: 138-155.
- Robold T, Neumeier J, Ried M, Neu R, Sziklavari Z, Grosser C, et al. Surgical Treatment of Lung Cancer: How Has the Introduction of the 8th Edition of the TNM Classification Affected Guideline-Based Therapy. *Zentralbl Chir*. 2020 Dec;145 (6):589-596. German.
- Woodard GA, Jones KD, Jablons DM. Lung Cancer Staging and Prognosis. *Cancer Treat Res*. 2016; 170: 47-758
- Mar J, Arrospide A, Iruretagoiena ML, Cléries R, Paredes A, Elejoste I, et al. Changes in lung cancer survival by TNM stage in the Basque country from 2003 to 2014 according to period of diagnosis. *Cancer Epidemiol*. 2020 Apr; 65: 101668.=
- Okami J, Shintani Y, Okumura M, Ito H, Ohtsuka T, Toyooka S, et al. Demographics, Safety and Quality,

- and Prognostic Information in Both the Seventh and Eighth Editions of the TNM Classification in 18,973 Surgical Cases of the Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry Database in 2010. *J Thorac Oncol.* 2019 Feb; 14 (2): 212-222.
- 18 Van SPE, Rami-Porta R, Asamura H. The 8th TNM edition for lung cancer: a critical analysis. *Annals of translational medicine.* 2018; 6 (5): 87.
 - 19 Eberhardt W E, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim Y T, Turrisi A, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* Nov 2015; 10 (11); P1515-152.
 - 20 Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* 2016; 11 (1): 39-51
 - 21 Wang J, Wu N, Lv C, Yan S, Yang Y. Recommended changes for the 8th edition of the TNM classification for lung cancer-the findings of a single-institution evaluation. *Ann Transl Med.* 2020 Feb;8 (4):123.
 - 22 Shi S, Xie H, Yin W, Zhang Y, Peng X, Yu F, et al. The prognostic significance of the 8th edition AJCC Lung Cancer according to the 8th Edition of TNM Staging System. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019 Jun;52 (3):131-140.
 - 23 Shi S, Xie H, Yin W, Zhang Y, Peng X, Yu F, Shemanski KA, Kim AW, Wang X. The prognostic significance of the 8th edition AJCC T TNM staging system for non-small-cell lung cancer is not applicable to lung cancer as a second primary malignancy. *J Surg Oncol.* 2020 Jun;121(8):1233-1240.
 - 24 Lim W, Ridge CA, Nicholson AG, Mirsadraee S. The 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications. *Quant Imaging Med Surg.* 2018 Aug; 8 (7): 709-718.
 - 25 Shin JW, Cho DG, Choi SY, Park JK, Lee KY, Moon Y. Prognostic Factors in Stage IIB Non-Small Cell