

## Âmbito

Este conjunto de dados foi desenvolvido para amostras de ressecção de cancro do pulmão. Não se aplica a amostras de biopsias broncoscópicas e transtorácicas. Os tumores primários síncronos devem ser descritos em relatórios separados.

## Nota 1 — Nódulos tumorais independentes (essencial)

### Razão/suporte baseado em evidências

Não raramente, são identificados mais do que um nódulo tumoral independente em amostras de ressecção de cancro do pulmão. É importante distinguir tumores primários síncronos de um tumor que apresente metástases intrapulmonares, uma vez que têm diferentes prognósticos e estádios.<sup>1,2</sup> Nódulos tumorais independentes de diferentes tipos histológicos são considerados primários síncronos e devem ser registados como tal no relatório patológico com a categoria “T” mais elevada, seguido pelo sufixo “m”, o que indica multiplicidade, ou pelo número de tumores entre parênteses [p. ex., T1b(m) ou T1b(2)]. No caso de múltiplos nódulos tumorais com histologias semelhantes, os critérios de Martini e Melamed são há muito utilizados nesta distinção.<sup>3</sup> De acordo com estes critérios, tumores de histologia semelhante são classificados como primários síncronos se estiverem em diferentes segmentos, lobos ou pulmões, forem provenientes de carcinoma in situ e não tiverem carcinoma em vasos linfáticos comuns a ambos nem metástases extrapulmonares no momento do diagnóstico.<sup>3</sup> Mais recentemente, foi proposta uma avaliação histológica abrangente como um método fiável de separação.<sup>4</sup> Apesar de uma discussão detalhada sobre esta técnica estar fora do âmbito deste documento, a avaliação histológica completa examina não apenas se múltiplos tumores partilham o mesmo padrão histológico principal, mas também as semelhanças nas percentagens de outros padrões histológicos e citológicos e nas características do estroma.

Doentes com múltiplos nódulos tumorais que se considere não representem tumores primários síncronos no mesmo lobo têm resultados de sobrevivência semelhantes aos de doentes com tumores solitários que, pelo tamanho ou por outros critérios se situam na categoria T3 e que, por esta razão, são classificados no mesmo estádio. De forma análoga, a semelhança na sobrevivência entre doentes com múltiplos nódulos tumorais que se considere não representem tumores primários síncronos em diferentes lobos do mesmo pulmão e doentes com tumores solitários que satisfaçam os critérios de T4 levou a Union for International Cancer Control (UICC — União Internacional para o Controlo do Cancro)<sup>1</sup> e a American Joint Committee on Cancer (AJCC — Comissão Americana Conjunta sobre Cancro)<sup>2</sup> a recomendarem o estadiamento idêntico para estes doentes.

 [Retroceder](#)

## Nota 2 — Aspeto macroscópico da pleura sobrejacente ao tumor (não essencial)

### Razão/suporte baseado em evidências

O aspeto macroscópico da pleura visceral sobrejacente a um tumor pode ajudar a orientar a submissão dos blocos de tecido e a determinar o índice de suspeita de invasão da pleura visceral. Contudo, é importante notar que a existência de pregas macroscópicas na pleura visceral não é, por si só, um critério de diagnóstico de invasão pleural visceral.<sup>5</sup> A presença da invasão pleural visceral tem de ser confirmada histologicamente.

 [Retroceder](#)

### **Nota 3 — Atelectasia/pneumonite obstrutiva que se estende para a região hilar (essencial)**

#### **Razão/suporte baseado em evidências**

A presença e a extensão da atelectasia/pneumonia obstrutiva contribuem para a atribuição da categoria “T”. Embora seja mais provavelmente observada em associação com tumores centrais que obstruem o brônquio principal ou um brônquio lobar proximal, este parâmetro de estadiamento pode ser difícil de avaliar com exatidão em amostras obtidas por ressecção e requer muitas vezes correlação com os achados radiológicos.<sup>6</sup> Em algumas ocasiões, a falta de disponibilidade das informações radiológicas faz com que não seja possível avaliar este parâmetro. Na 8.<sup>a</sup> edição da classificação da UICC<sup>1</sup> e da AJCC<sup>2</sup>, o impacto do estadiamento da atelectasia/pneumonite obstrutiva foi modificado em relação à 7.<sup>a</sup> edição, de tal forma que, a não ser que outras características indiquem uma categoria “T” superior, a atelectasia ou a pneumonite obstrutiva que se prolongam para a região hilar, envolvendo parte ou a totalidade do pulmão, são classificadas na categoria pT2.

 [Retroceder](#)

### **Nota 4 — Dimensão máxima do tumor (essencial)**

#### **Razão/suporte baseado em evidências:**

O tamanho do tumor já é há muito reconhecido como um indicador de prognóstico importante no cancro do pulmão.<sup>7</sup> Com base em dados de sobrevivência, na 8.<sup>a</sup> edição do sistema TNM, o sistema subdividiu ainda mais a categoria “T” de acordo com o tamanho do tumor.<sup>1,2</sup> O diâmetro máximo de um tumor, medido até ao milímetro mais próximo, deve idealmente ser avaliado na amostra não fixada para evitar a possibilidade de subestimar o tamanho resultante da diminuição de tamanho induzida pelo formol.<sup>8</sup> Em amostras que contenham vários tumores primários síncronos, a atribuição da categoria “T” baseia-se no tamanho do tumor de maior dimensão.

Deve ter-se cuidado para não sobrestimar o tamanho do tumor ao incluir áreas de pneumonia obstrutiva adjacente na medição do tumor. A avaliação macroscópica do tamanho do tumor deve ser confirmada microscopicamente, devendo o tamanho do tumor ser ajustado em conformidade nos casos em que pneumonia obstrutiva adjacente tenha sido erroneamente incorporada na medição do tumor.

 [Retroceder](#)

### **Nota 5 — Tumor envolve a carina (essencial)**

#### **Razão/suporte baseado em evidências**

Com base nos dados disponíveis, o impacto no estadiamento do envolvimento de um brônquio principal foi modificado na 8.<sup>a</sup> edição do estadiamento TNM, de tal modo que a distância à carina já não contribui para a designação na categoria pT em tumores que envolvem o brônquio principal, mas não a carina.

 [Retroceder](#)

## Nota 6 — Tipo histológico do tumor (essencial)

### Razão/suporte baseado em evidências

Todos os carcinomas do pulmão devem ser tipados de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2015 (ver lista abaixo).<sup>9</sup> A tipagem exata do carcinoma do pulmão está a tornar-se cada vez mais importante, uma vez que a histologia tem impacto nas decisões para prosseguir com os testes moleculares (ver abaixo) e o regime de quimioterapia mais adequado para doentes nos quais a terapêutica adjuvante está indicada. Dado o papel essencial que o tipo histológico desempenha no modo de tratamento do doente, uma designação de carcinoma do pulmão de não pequenas células, sem outras especificações (NSCLC, NOS), não é aceitável em amostras de ressecção.<sup>10</sup> Embora não seja do âmbito deste documento fornecer uma discussão detalhada sobre as características patológicas de vários tipos histológicos de carcinoma do pulmão, em casos com pouca diferenciação, a imunohistoquímica pode ser bastante útil na classificação.

A colheita de amostras de carcinomas do pulmão deve ser feita de forma adequada para garantir que características definidoras sejam representadas de forma satisfatória nos cortes de tecido examinados histologicamente. Nos casos em que o adenocarcinoma in situ ou o adenocarcinoma minimamente invasivo estejam a ser considerados, a International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC — Associação Internacional para o Estudo do cancro do Pulmão), a American Thoracic Society (ATS — Sociedade Torácica Americana) e a European Respiratory Society (ERS — Sociedade Respiratória Europeia) exigem que as lesões sejam submetidas na íntegra para exame histopatológico.<sup>10</sup>

Deve salientar-se que as recomendações mencionadas neste documento se aplicam ao carcinoma de pequenas células e a tumores carcinoides, bem como ao carcinoma do pulmão do tipo não pequenas células. Embora tenha sido originalmente utilizado, principalmente para o carcinoma do pulmão de não pequenas células, o sistema de estadiamento TNM foi modificado desde então para validar cientificamente o carcinoma de pequenas células e os tumores carcinoides.<sup>11</sup>

### Classificação de tumores do pulmão da Organização Mundial de Saúde<sup>9</sup>

#### Tumores epiteliais

Adenocarcinoma	8140/3
Adenocarcinoma lepidico	8250/3*
Adenocarcinoma acinar	8551/3*
Adenocarcinoma papilar	8260/3*
Adenocarcinoma micropapilar	8265/3
Adenocarcinoma sólido	8230/3
Adenocarcinoma mucinoso invasivo	8253/3*
Adenocarcinoma mucinoso e não mucinoso invasivo misto	8254/3*
Adenocarcinoma coloide	8480/3
Adenocarcinoma fetal	8333/3
Adenocarcinoma entérico	8144/3
Adenocarcinoma minimamente invasivo	
Não mucinoso	8256/3*
Mucinoso	8257/3*
Lesões pré-invasivas	
Hiperplasia adenomatosa atípica	8250/0*
Adenocarcinoma in situ	8140/2
Não mucinoso	8250/2*
Mucinoso	8253/2*
Carcinoma de células escamosas	8070/3
Carcinoma de células escamosas queratinizadas	8071/3
Carcinoma de células escamosas não queratinizadas	8072/3
Carcinoma de células escamosas basaloide	8083/3
Lesão pré-invasiva	
Carcinoma de células escamosas in situ	8070/2

Tumores neuroendócrinos	
Carcinoma de pequenas células	8041/3
Carcinoma de pequenas células combinado	8045/3
Carcinoma neuroendócrino de grandes células	8013/3
Carcinoma neuroendócrino de grandes células combinado	8013/3
Tumores carcinoides	
Carcinoide típico	8240/3
Carcinoide atípico	8249/3
Lesão pré-invasiva	
Hiperplasia idiopática difusa de células neuroendócrinas pulmonares	8040/0*
Carcinoma de grandes células	8012/3
Carcinoma adenoescamoso	8560/3
Carcinoma pleomórfico	8022/3
Carcinoma de células fusiformes	8032/3
Carcinoma de células gigantes	8031/3
Carcinossarcoma	8980/3
Blastoma pulmonar	8972/3
Outros carcinomas e carcinomas não classificados	
Carcinoma semelhante a linfoepitelioma	8082/3
Carcinoma NUT	8023/3*
Tumores tipo glândula salivar	
Carcinoma mucoepidermoide	8430/3
Carcinoma quístico adenoide	8200/3
Carcinoma epitelial-mioepitelial	8562/3
Adenoma pleomórfico	8940/0

© World Health Organisation (Organização Mundial de Saúde). Reproduzido com permissão.

 **Retroceder**

## **Nota 7 — Distância do tumor à margem de ressecção mais próxima (essencial)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

Apesar de não estarem disponíveis evidências de nível III-2 e superiores que apoiem a inclusão da distância do tumor até à margem de ressecção mais próxima como um elemento essencial, esta informação é necessária para facilitar o planeamento do tratamento pós-operatório. A documentação da distância macroscópica entre um tumor e a margem de ressecção mais próxima e a especificação da margem mais próxima é valiosa nos casos em que a distância é superior à que poderia ser incluída num bloco de tecido. Nos casos em que se pode visualizar a distância numa lâmina para microscópio, recomenda-se que a medição macroscópica seja confirmada histologicamente.

Os tipos de margens variarão de acordo com a amostra recebida. Para ressecções em cunha, a única margem de ressecção é a margem parenquimatosa, que é representada pela linha de agrafos. As ressecções maiores podem incluir margens parenquimatosas (p. ex., lobectomias de doentes com fissuras incompletas) além das margens brônquicas e vasculares.

 **Retroceder**

## Nota 8 — Grau histológico (não essencial)

### Razão/suporte baseado em evidências

Apesar de um esquema de classificação em camadas para o cancro do pulmão ser especificado pela AJCC, a sua reprodutibilidade e a sua importância para o prognóstico não foram rigorosamente testadas.<sup>12</sup> De acordo com a OMS, os carcinomas sarcomatoides (carcinoma pleomórfico, carcinoma de células fusiformes, carcinoma de células gigantes e carcinosarcoma) e o blastoma pulmonar são classificados como de alto grau (com pouca diferenciação) e o carcinoma de grandes células é classificado como indiferenciado. Porém, ainda não foi estabelecido um sistema de classificação definitivo para adenocarcinomas do pulmão ressecados e não existem dados suficientes para determinar como classificar o carcinoma escamoso e adenoescamoso e, como tal, estes tumores podem ser atribuídos à categoria “não aplicável”.<sup>9</sup> Em alternativa, um sistema de classificação proposto para o adenocarcinoma do pulmão pelas International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), American Thoracic Society (ATS) e European Respiratory Society (ERS), porém ainda não formalmente adotado, baseia-se no subtipo histológico predominante e demonstrou ter correlação com o prognóstico.<sup>13-15</sup> Neste esquema, os tumores predominantemente lepidicos (grau 1) correspondem a tumores bem diferenciados; os tumores predominantemente acinares ou papilares (grau 2) comportam-se como tumores moderadamente diferenciados e os tumores predominantemente sólidos ou micropapilares (grau 3) seriam considerados tumores com pouca diferenciação.<sup>9</sup> Os tumores predominantemente cribriformes são atualmente classificados juntamente com os tumores predominantemente acinares como G2, mas podem apresentar pior prognóstico. O adenocarcinoma mucinoso invasivo e o adenocarcinoma colóide são classificados como G3. Em tumores que apresentam mais do que um grau de diferenciação, deve ser apresentado no relatório o grau histológico do componente com menor diferenciação. Deverá consultar-se a classificação da OMS do pulmão, da pleura, do timo e do coração para a aplicabilidade e/ou a atribuição do grau histológico para os tumores não abordados neste documento.

 [Retroceder](#)

## Nota 9 — Resposta à terapêutica neoadjuvante (essencial)

### Razão/suporte baseado em evidências

A quantificação da extensão da regressão do tumor em doentes que receberam quimioterapia neoadjuvante e/ou radioterapia é útil para o prognóstico.<sup>16,17</sup> No relatório, deve incluir-se uma estimativa de se a amostra de ressecção apresenta uma percentagem de tumor viável residual inferior ou igual a 10%, devendo incluir-se o prefixo “y” como parte do estágio patológico TNM.

 [Retroceder](#)

## Nota 10 — Invasão direta das estruturas adjacentes (essencial)

### Razão/suporte baseado em evidências

A extensão do tumor para estruturas extrapulmonares é um fator de prognóstico adverso, cujo grau depende das estruturas envolvidas.<sup>1,2</sup> Ocasionalmente, as ressecções do cancro do pulmão incluem estruturas extrapulmonares em bloco ou em separado. Em tais casos, a presença ou a ausência de invasão das estruturas extrapulmonares deve ser indicada no relatório com especificação das estruturas envolvidas.

 [Retroceder](#)

## Nota 11 — Invasão linfovascular (essencial)

### Razão/suporte baseado em evidências

A invasão linfovascular foi demonstrada como sendo um fator de prognóstico independente no carcinoma do pulmão e é um critério de exclusão para novas entidades de adenocarcinoma in situ (AIS) e carcinoma minimamente invasivo (MIA).<sup>9,18-21</sup> Vários estudos avaliaram o impacto para o prognóstico da invasão de grandes vasos (arteriais e/ou venosos) independente da invasão linfática com resultados de alguma forma contraditórios.<sup>22-24</sup> Por este motivo, é permissível não indicar no relatório a presença de invasão vascular e/ou linfática na secção com título único de invasão linfovascular.

 [Retroceder](#)

## Nota 12 — Invasão da pleura visceral (essencial)

### Razão/suporte baseado em evidências

A presença do tumor na superfície da pleura visceral é reconhecida como um fator de prognóstico independente já há algum tempo.<sup>7</sup> Mais recentemente, foi demonstrado que a penetração da camada elástica da pleura visceral tem o mesmo impacto para o prognóstico.<sup>25,26</sup> Com o lançamento da atual classificação de estadiamento, os critérios para a invasão da pleura visceral foram definidos de forma mais clara para englobar a invasão para além da camada elástica e a extensão até à superfície pleural visceral.<sup>5</sup> No caso de tumores que estejam em contacto com a pleura visceral e não se estendem de forma clara para a superfície pleural visceral, corantes para tecidos elásticos podem ajudar na deteção das células tumorais para além da camada elástica da pleura visceral.

Frequentemente, não existe uma, mas duas camadas elásticas da pleura visceral perceptíveis. Na maioria dos indivíduos, a camada elástica que está mais próxima da superfície da pleura visceral, tipicamente designada como a camada elástica exterior ou externa, é mais espessa e mais contínua, enquanto dentro do tecido conjuntivo da pleura visceral adjacente ao parênquima alveolar reside uma camada elástica interna (interior) menos proeminente e/ou algo fragmentada. A recomendação da International Staging Committee (Comissão Internacional de Estadiamento) é de que a camada elástica mais espessa seja utilizada para avaliar a invasão da pleura visceral.<sup>5</sup> Por vezes, as células tumorais são misturadas com fibras da camada elástica da pleura visceral sem penetrarem inequivocamente para além da camada elástica da pleura visceral. Isto não deve ser interpretado como evidência de invasão da pleura visceral.

Uma pequena percentagem de casos é indeterminada em relação à invasão da pleura visceral. Ocasionalmente, a camada elástica da pleura visceral é imperceptível, mesmo com corantes de tecidos elásticos, em casos onde o tumor está em contacto com a pleura visceral, mas não se prolonga até à superfície da pleura visceral. Nessas circunstâncias, a classificação TNM determina a atribuição da categoria mais baixa (ou seja, os tumores não devem ser atribuídos a um estágio superior com base em invasão da pleura visceral ambígua).<sup>2</sup> O mesmo acontece quando a pleura visceral na vizinhança de um tumor é fibrótica ou elastótica até ao ponto de ocultação das referências anatómicas elásticas da pleura visceral normal, pelo que os corantes de elastina são difíceis, se não impossíveis de interpretar. Raramente, devido a aderências ou a outros fatores técnicos, uma amostra é recebida sem pleura visceral sobrejacente ao tumor e, simplesmente, não é possível avaliar a invasão da pleura visceral.

Os dados sobre tumores que atravessam uma fissura interlobar para um lobo ipsilateral adjacente, mas não estão presentes na superfície da pleura visceral são limitados, embora nas recomendações de estadiamento atuais, sejam classificados como T2.<sup>5</sup>

 [Retroceder](#)

## Nota 13 — Extensão do envolvimento pleural (não essencial)

### Razão/suporte baseado em evidências

Apesar de ter sido demonstrado que a penetração do tumor para além da camada elástica da pleura visceral tem a mesma importância de diagnóstico do que a extensão de tumor para a superfície da cavidade pleural (ver acima), o patologista pode desejar fornecer mais detalhes no relatório, documentando a extensão da invasão pleural. Um esquema para a classificação do envolvimento pleural pelo tumor proposta por Hammar, que foi reconhecida pela Japan Lung Society (Sociedade Japonesa do Pulmão) e foi recentemente sujeita a ligeira modificação pela International Staging Committee é:

PL0, sem penetração para além da camada elástica da pleura visceral;

PL1, penetração tumoral para além da camada elástica da pleura visceral;

PL2, extensão tumoral para a superfície da pleura e

PL3, extensão para dentro da pleura parietal.<sup>5,27</sup>

A PL0 é classificada como invasão da pleura visceral não identificada, enquanto os tipos PL1 e PL2 da alteração da invasão da pleura visceral alteram a categoria de outros tumores que, de outra forma, seriam T1 para T2. Tumores que de outra forma seriam classificados como T1 ou T2 mudam para T3 na presença de envolvimento pleural de tipo PL3.<sup>1,5,2</sup>

 [Retroceder](#)

## Nota 14 — Estado da margem cirúrgica (essencial)

### Razão/suporte baseado em evidências

A integridade da ressecção não é apenas um importante fator de prognóstico, mas também influencia o tratamento pós-operatório, incluindo decisões sobre a terapêutica adjuvante.<sup>28</sup> O estado da(s) margem(ns) de ressecção cirúrgica deve ser indicado no relatório para todas as ressecções, mas o número e os tipos de margens variam de acordo com a amostra recebida. Para ressecções em cunha, a única margem de ressecção é a margem parenquimatosa, que é representada pela linha de agrafos. As ressecções maiores podem incluir margens parenquimatosas (p. ex., lobectomias de doentes com fissuras incompletas) além das margens brônquicas e vasculares. Dependendo da anatomia e da extensão da ressecção, as margens podem ser singulares (uma margem brônquica e uma margem vascular composta por uma margem arterial e uma venosa) ou múltiplas.

Uma margem brônquica ou vascular positiva é amplamente considerada como representativa de tumor dentro do lúmen que esteja densamente aderente e/ou a envolver a parede. De acordo com vários estudos, o tumor restrito ao tecido mole peribrônquico ou perivascular na margem ou a presença isolada de permeabilidade linfática na margem também são importantes para o prognóstico.<sup>29-32</sup> Porém, recentemente, a importância do envolvimento do tecido mole peribrônquico sem envolvimento da mucosa tem sido debatida.<sup>33</sup> Os dados sobre o impacto do tumor intraluminal isoladamente na margem são demasiado limitados para retirar conclusões significativas. Ao mencionar no relatório a presença de tumor na margem brônquica ou vascular, o patologista deve delinear a natureza do envolvimento.

A importância do carcinoma in situ (CIS) na margem brônquica continua por desvendar devido à ocorrência rara.<sup>34</sup> Os resultados de vários estudos sugerem que a presença de CIS na margem não é um fator de prognóstico independente.<sup>34,35</sup> Apesar disso, é importante mencionar no relatório o CIS na margem, para que dados adicionais possam permitir uma avaliação mais conclusiva do seu papel no prognóstico.

Ressecções em bloco contêm margens adicionais (p. ex., costela, tecido mole da parede torácica), cuja natureza depende do tipo e da extensão das estruturas extrapulmonares ressecadas. Idealmente, o cirurgião designará a localização da(s) margem(ns) de ressecção das estruturas extrapulmonares antes da submissão da amostra, mas, em casos ambíguos, a comunicação direta ajudará a garantir a adequação do manuseamento e da submissão de tecidos para exame histopatológico. O estado de uma ou mais margens adicionais e das respectivas localizações deve ser especificado no relatório patológico.

 **Retroceder**

## **Nota 15 — Estado dos gânglios linfáticos (essencial)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

As metástases nos gânglios linfáticos são um fator de prognóstico adverso, cuja extensão está dependente da localização dos gânglios linfáticos envolvidos.<sup>36</sup> O(s) local(is) de envolvimento (estações de gânglios linfáticos) deve(m) ser registado(s) de acordo com o mapa de gânglios linfáticos da IASLC.<sup>2</sup> Dada a natureza do procedimento, os gânglios linfáticos obtidos por mediastinoscopia são frequentemente recebidos fragmentados e, exceto se for especificado pelo cirurgião, pode não ser possível distinguir um gânglio linfático fragmentado único de fragmentos de vários gânglios linfáticos. Por este motivo, só se deverá quantificar se o número efetivo de gânglios linfáticos for conhecido ou fornecido. Caso contrário, é permissível indicar no relatório os locais das metástases ganglionares sem especificar o número envolvido. Casos que tenham apenas micrometástases (superiores a 0,2 mm, mas inferiores ou iguais a 0,2 cm) nos gânglios linfáticos podem ser classificados como envolvimento apenas por micrometástases. Células tumorais isoladas em gânglios linfáticos (com menos de 0,2 mm na dimensão maior) não têm impacto na designação pN, sendo os casos que apenas contenham células tumorais isoladas designados por pN0.

 **Retroceder**

## **Nota 16 — Marcadores imuno-histoquímicos (não essencial)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

Deve ser feito um esforço concertado para classificar cancros do pulmão com pouca diferenciação em amostras de ressecção. Houve vários estudos que examinaram a melhor forma de o fazer utilizando uma abordagem imuno-histoquímica, que mostram que os marcadores TTF-1, napsin, CK5/6 e p63 estão entre os marcadores mais fiáveis.<sup>37,38</sup> O anticorpo p40, direcionado contra uma isoforma do p63, foi recentemente descrito como sendo um marcador altamente específico de carcinoma de células escamosas.<sup>39</sup>

Os adenocarcinomas mucinosos do pulmão podem apresentar coloração aberrante para marcadores que são mais frequentemente associados a carcinomas do trato gastrointestinal, como CK20 e CDX-2, e/ou não coram com marcadores tipicamente associados ao carcinoma pulmonar, como CK7 e TTF-1.<sup>40</sup> Em tais casos, a exclusão de metástases de um tumor primário extrapulmonar é melhor conseguida através de correlação cuidadosa com a distribuição cuidadosa da doença.

 **Retroceder**

## Nota 17 — Dados moleculares (não essencial)

### Razão/suporte baseado em evidências

#### Resultado do EGFR

Uma proporção dos adenocarcinomas do pulmão alojam mutações no gene do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR — epidermal growth factor receptor) que os torna suscetíveis aos inibidores da tirosina quinase do EGFR (EGFR-TKI) erlotinib e gefitinib.<sup>41,42</sup> Foi demonstrado que os EGFR-TKI melhoram a taxa de sobrevivência livre de progressão em doentes com adenocarcinoma do pulmão com a mutação EGFR, estando estes agentes a ser considerados como terapêutica de primeira linha em fases avançadas da doença em muitos países.<sup>43</sup> Por este motivo, foi recomendado pela IASLC/ATS/ERS que em doentes com adenocarcinoma do pulmão em estágio avançado os tumores fossem testados relativamente à presença de mutações do EGFR, sendo a sequenciação do ADN o método de análise preferido.<sup>10</sup> As linhas de orientação propostas pelo College of American Pathologists (CAP — Colégio de Patologistas Americanos), a International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) e a Association for Molecular Pathology (AMP — Associação para Patologia Molecular) alargam a recomendação para o teste de mutação do EGFR, de modo a incluir todos os adenocarcinomas do pulmão.<sup>44,45</sup> A metodologia do EGFR deve seguir as recomendações locais/regionais ou nacionais.

#### Outros dados moleculares

As mutações do KRAS e os rearranjos da EML4-ALK são apenas algumas do conjunto de alterações moleculares continuamente em expansão além do EGFR que têm implicações para o prognóstico e/ou terapêutica do cancro do pulmão.

As mutações do KRAS podem estar associadas à falta de resposta aos EGFR-TKI.<sup>46</sup> Os rearranjos da ALK ocorrem num subconjunto pequeno de doentes com cancro do pulmão, tipicamente doentes com adenocarcinoma pulmonar que nunca fumaram ou foram fumadores ligeiros e estão associados a resposta aos inibidores da ALK, como crizotinib.<sup>47,48</sup> Os rearranjos da ALK são quase sempre mutuamente exclusivos das mutações do EGFR e do KRAS.<sup>49</sup> Tal como os rearranjos da ALK, foram identificados rearranjos do c-ros oncogene 1 (ROS1) num pequeno subconjunto de doentes que também respondem ao crizotinib.<sup>50</sup> A National Comprehensive Cancer Network (NCCN — Rede Nacional Abrangente Contra o Cancro) recomendou que os doentes com carcinoma de não pequenas células não escamoso seja testado não apenas em relação a mutações EGFR, mas também para rearranjos da ALK.<sup>51</sup> Nos EUA, os métodos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA — Agência para os Medicamentos e Alimentos) para o teste do rearranjo do EML4-ALK incluem a hibridação in-situ fluorescente (FISH — fluorescent in-situ hybridization) utilizando uma sonda “break-apart” e, mais recentemente, a imuno-histoquímica Ventana ALK D5F3 para ajudar na identificação de doentes elegíveis para o crizotinib.<sup>52,53</sup> Apesar de o folheto informativo do crizotinib indicar que, como um método aprovado pela FDA, a ALK D5F3 pode ser utilizada isoladamente para determinar a elegibilidade dos doentes para o tratamento, uma prática comum consiste em rastrear casos com imuno-histoquímica e prosseguir para o FISH apenas nos casos em que os resultados sejam ambíguos ou positivos por imuno-histoquímica para confirmação do estado da ALK.

 [Retroceder](#)

## Nota 18 — Estadiamento patológico (TNM 8.ª edição) (essencial)

### Razão/suporte baseado em evidências

O documento de referência: TNM Supplement: A commentary on uniform use”, 4th Edition (Suplemento da TNM: observações sobre a utilização uniforme, 4.ª edição) (editora C Wittekind) pode ser útil para efetuar o estadiamento.<sup>54</sup>

↑ Retroceder

### Referências

- 1 Brierley JD, Gospodarowicz MK and Wittekind C (eds) (2016). *UICC TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition*, Wiley-Blackwell.
- 2 Amin MB, Edge SB and Greene FL et al (eds) (2017). *AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed.*, Springer, New York.
- 3 Martini M and Melamed MR (1975). Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 70(4):606-612.
- 4 Girard N, Deshpande C and Lau C et al (2009). Comprehensive histologic assessment helps to differentiate multiple lung primary nonsmall cell carcinomas from metastases. *Am J Surg Pathol* 33:1752-1764.
- 5 Travis WD, Brambilla E, Rami-Porta R, Vallières E, Tsuboi M, Rusch V and Goldstraw P (2008). Visceral pleural invasion: pathologic criteria and use of elastic stains: proposal for the 7th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 3(12):1384–1390.
- 6 Marchevsky AM (2006). Problems in pathologic staging of lung cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 130(3):292-302.
- 7 Mountain CF, Carr DT and Anderson WA (1974). A system for the clinical staging of lung cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 120:130-138.
- 8 Hsu PK, Huang HC and Hsieh CC et al (2007). Effect of formalin fixation on tumor size determination in stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 84:1825-1829.
- 9 WHO (World Health Organization) (2015). *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Fourth edition* Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A and Nicholson AG. IARC Press, Lyon, France.
- 10 Travis WD, Brambilla E and Noguchi M et al (2011). International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 6:244-285.
- 11 Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, Shaikh Z and Goldstraw P (2007). 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* 2(12):1067–1077.
- 12 Chung CK, Zaino R, Stryker JA, O'Neill M J and DeMuth WE Jr (1982). Carcinoma of the lung: evaluation of histological grade and factors influencing prognosis. *Ann Thorac Surg* 33:599-604.

- 13 Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, Powell CA, Beer D, Riely G, Garg K, Austin JH, Rusch VW, Hirsch FR, Jett J, Yang PC and Gould M (2011). International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary. *Proc Am Thorac Soc* 8(5):381-385.
- 14 Tsuta K, Kawago M, Inoue E, Yoshida A, Takahashi F, Sakurai H, Watanabe S, Takeuchi M, Furuta K, Asamura H and Tsuda H (2013). The utility of the proposed IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma subtypes for disease prognosis and correlation of driver gene alterations. *Lung Cancer* 81(3):371-376.
- 15 Yoshizawa A, Motoi N and Riely GJ et al (2011). Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol* 24:653-664.
- 16 Junker K, Langer K, Klinker F, Bosse U and Thomas M (2001). Grading of tumor regression in non-small cell lung cancer: morphology and prognosis. *Chest* 120(5):1584-1591.
- 17 Pataer A, Kalhor N and Correa AM et al (2012). Histopathologic Response Criteria Predict Survival of Patients with Resected Lung Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy. *J Thorac Oncol*.
- 18 Bréchet JM, Chevret S, Charpentier MC, Appere de Vecchi C, Capron F, Prudent J, Rochemaure J and Chastang C (1996). Blood vessel and lymphatic vessel invasion in resected nonsmall cell lung carcinoma. Correlation with TNM stage and disease free and overall survival. *Cancer* 78(10):2111–2118.
- 19 Gabor S, Renner H, Popper H, Anegg U, Sankin O, Matzi V, Lindenmann J and Smolle Jüttner FM (2004). Invasion of blood vessels as significant prognostic factor in radically resected T1-3N0M0 non-small-cell lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 25(3):439–442.
- 20 Rigau V, Molina TJ, Chaffaud C, Huchon G, Audouin J, Chevret S and Brechet JM (2002). Blood vessel invasion in resected non small cell lung carcinomas is predictive of metastatic occurrence. *Lung Cancer* 38(2):169–176.
- 21 Miyoshi K, Moriyama S, Kunitomo T and Nawa S (2009). Prognostic impact of intratumoral vessel invasion in completely resected pathologic stage I non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 137(2):429–434.
- 22 Pechet TT, Carr SR, Collins JE, Cohn HE and Farber JL (2004). Arterial invasion predicts early mortality in stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 78:1748-1753.
- 23 Yilmaz A, Duyar SS and Cakir E et al (2011). Clinical impact of visceral pleural, lymphovascular and perineural invasion in completely resected non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 40:664-670.
- 24 Shimada Y (2010). Extratumoral vascular invasion is a significant prognostic indicator and a predicting factor of distant metastasis in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 5:970-975.
- 25 Shimizu K, Yoshida J and Nagai K et al (2004). Visceral pleural invasion classification in non-small cell lung cancer: a proposal on the basis of outcome assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 127(6):1574-1578.

- 26 Osaki T, Nagashima A, Yoshimatsu T, Yamada S and Yasumoto K (2004). Visceral pleural involvement in nonsmall cell lung cancer: prognostic significance. *Ann Thorac Surg* 77:1769-1773.
- 27 Dail DH and Hammar SP (eds) (1994). *Pulmonary Pathology. 2nd ed*, Springer-Verlag, New York.
- 28 Rami-Porta R, Mateu-Navarro M and Freixinet J et al (2005). Type of resection and prognosis in lung cancer. Experience of a multicentre study. *Eur J Cardiothorac Surg* 28:622-628.
- 29 Soorae AS and Stevenson HM (1979). Survival with residual tumor on the bronchial margin after resection for bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 78:175-180.
- 30 Snijder RJ, Brutel de la Riviere A, Elbers HJ and van den Bosch JM (1998). Survival in resected stage I lung cancer with residual tumor at the bronchial resection margin. *Ann Thorac Surg* 65:212-216.
- 31 Kawaguchi T, Watanabe S, Kawachi R, Suzuki K and Asamura H (2008). The impact of residual tumor morphology on prognosis, recurrence, and fistula formation after lung cancer resection. *J Thorac Oncol* 3:599-603.
- 32 Kaiser LR, Fleshner P, Keller S and Martini N (1989). Significance of extramucosal residual tumor at the bronchial resection margin. *Ann Thorac Surg* 47:265-269.
- 33 Sakai Y, Ohbayashi C and Kanomata N et al (2011). Significance of microscopic invasion into hilar peribronchovascular soft tissue in resection specimens of primary non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 73:89-95.
- 34 Vallieres E, Van Houtte P, Travis WD, Rami-Porta R and Goldstraw P (2011). Carcinoma in situ at the bronchial resection margin: a review. *J Thorac Oncol*. 6:1617-1623.
- 35 Wind J, Smit EJ, Senan S and Eerenberg JP (2007). Residual disease at the bronchial stump after curative resection for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 32:29-34.
- 36 Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Im J-G, Tsuboi M, Tsuchiya R and Vansteenkiste J (2007). The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the N descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2(7):603-612.
- 37 Terry J, Leung S, Laskin J, Leslie KO, Gown AM and Ionescu DN (2010). Optimal immunohistochemical markers for distinguishing lung adenocarcinomas from squamous cell carcinomas in small tumor samples. *Am J Surg Pathol*. 34:1805-1811.
- 38 Mukhopadhyay S and Katzenstein AL (2011). Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: Utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. *Am J Surg Pathol* 35:15-25.
- 39 Bishop JA, Teruya-Feldstein J, Westra WH, Pelosi G, Travis WD and Rekhtman N (2012). p40 (DeltaNp63) is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. *Mod Pathol* 25:405-415.
- 40 Rossi G, Murer B and Cavazza A et al (2004). Primary mucinous (so-called colloid) carcinomas of the lung: a clinicopathologic and immunohistochemical study with special reference to CDX-2 homeobox gene and MUC2 expression. *Am J Surg Pathol* 28:442-452.
- 41 Paez JG, Janne PA and Lee JC et al (2004). EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 304:1497-1500.

- 42 Pao W, Miller V and Zakowski M et al (2004). EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101:13306-13311.
- 43 Azzoli CG, Baker Jr S, Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, Johnson DH and Laskin JL et al (2009). American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 27:6251-6266.
- 44 Cagle PT and Chirieac LR (2012). Advances in treatment of lung cancer with targeted therapy. *Arch Pathol Lab Med* 136:504-509.
- 45 Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, Jenkins RB, Kwiatkowski DJ, Saldivar JS, Squire J, Thunnissen E and Ladanyi M (2013). Molecular Testing Guideline for Selection of Lung Cancer Patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol.* 8(7):823-859.
- 46 Pao W, Wang TY and Riely GJ et al (2005). KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med.* 2:e17.
- 47 Shaw AT, Yeap BY and Mino-Kenudson M et al (2009). Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 27:4247-4253.
- 48 Kwak EL, Bang YJ and Camidge DR et al (2010). Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 363:1693-1703.
- 49 Soda M, Choi YL and Enomoto M et al (2007). Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 448:561-566.
- 50 Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, Riely GJ, Varella-Garcia M, Shapiro GI, Costa DB, Doebele RC, Le LP, Zheng Z, Tan W, Stephenson P, Shreeve SM, Tye LM, Christensen JG, Wilner KD, Clark JW and Iafrate AJ (2014). Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 371(21):1963-1971.
- 51 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (2012). Non-Small-Cell Lung Cancer. Version 2. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf).
- 52 Shaw AT, Solomon B and Kenudson MM (2011). Crizotinib and testing for ALK. *J Natl Compr Canc Netw.* 9:1335-1341.
- 53 Ventana Medical Systems Inc (2015). *Media Release: Ventana receives FDA approval for the first fully automated IHC companion diagnostic to identify lung cancer patients eligible for XALKORI® (crizotinib).* <http://www.ventana.com/site/page?view=press-release-jun15-2015>. Accessed 20th May 2017
- 54 Wittekind C (ed) (2012). *TNM Supplement : A Commentary on Uniform Use*, The Union for International Cancer Control (UICC), Wiley-Blackwell.