

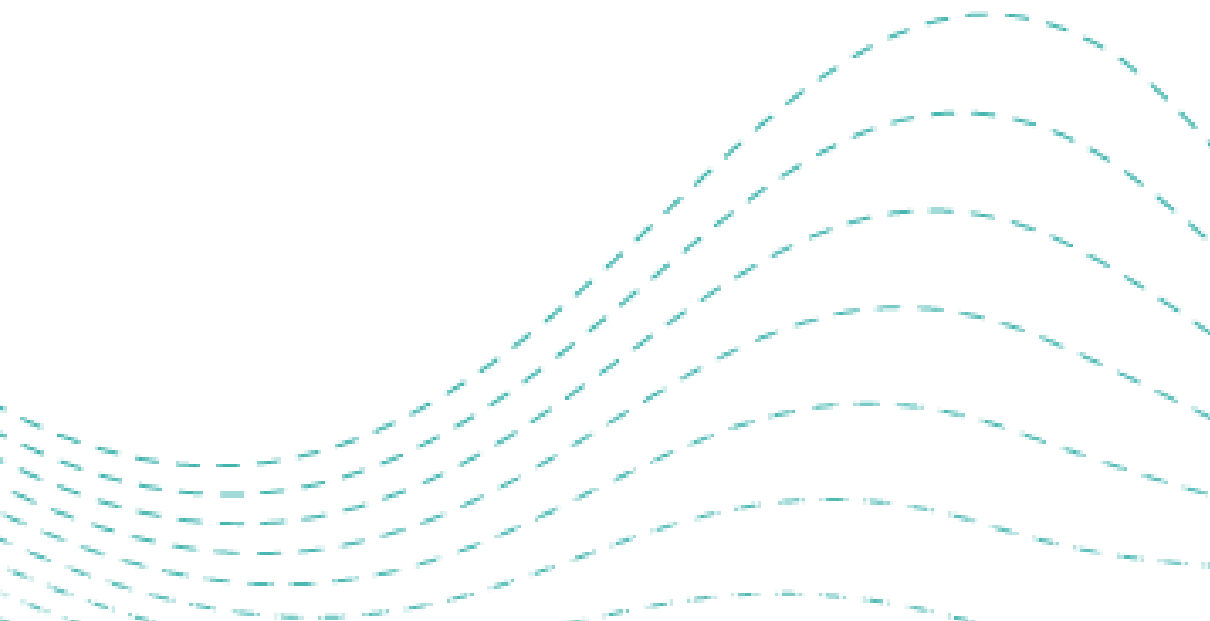


CAPÍTULO 24

Aberle DR, Adams AM, Berg CD *et al*; National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011;365(5):395-409.

por **Tércia Reis**

Médica oncologista clínica do grupo Rede D'Or Bahia; membro da Diretoria do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT)



ABSTRACT

BACKGROUND

The aggressive and heterogeneous nature of lung cancer has thwarted efforts to reduce mortality from this cancer through the use of screening. The advent of low-dose helical computed tomography (CT) altered the landscape of lung-cancer screening, with studies indicating that low-dose CT detects many tumors at early stages. The National Lung Screening Trial (NLST) was conducted to determine whether screening with low-dose CT could reduce mortality from lung cancer.

METHODS

From August, 2002 through April, 2004, we enrolled 53,454 persons at high risk for lung cancer at 33 US medical centers. Participants were randomly assigned to undergo three annual screenings with either low-dose CT (26,722 participants) or single-view posteroanterior chest radiography (26,732). Data were collected on cases of lung cancer and deaths from lung cancer that occurred through December 31, 2009.

RESULTS

The rate of adherence to screening was more than 90%. The rate of positive screening tests was 24.2% with low-dose CT and 6.9% with radiography over all three rounds. A total of 96.4% of the positive screening results in the low-dose CT group and 94.5% in the radiography group were false positive results. The incidence of lung cancer was 645 cases per 100,000 person-years (1,060 cancers) in the low-dose CT group, as compared with 572 cases per 100,000 person-years (941 cancers) in the radiography group (rate ratio, 1.13; 95% CI; 1.03-1.23). There were 247 deaths from lung cancer per 100,000 person-years in the low-dose CT group and 309 deaths per 100,000 person-years in the radiography group, representing a relative reduction in mortality from lung cancer with low-dose CT screening of 20% (95% CI; 6.8-26.7; $p=0.004$). The rate of death from any cause was reduced in the low-dose CT group, as compared with the radiography group, by 6.7% (95% CI; 1.2-13.6; $p=0.002$).

CONCLUSIONS

Screening with the use of low-dose CT reduces mortality from lung cancer.

ANÁLISE DO ESTUDO

O câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer no mundo e o diagnóstico tardio é um grande obstáculo para que se consigam melhores desfechos, apesar de toda a evolução do tratamento da doença metastática nas últimas décadas¹. A viabilidade do rastreamento do câncer de pulmão foi avaliada porque o câncer localizado pode ser tratado com intuito curativo e porque a taxa de mortalidade em outros tumores sólidos (como, por exemplo, de colo do útero e de cólon) parece diminuir com a triagem, a detecção precoce e o tratamento imediato². O diagnóstico precoce aliado ao tratamento direcionado são imprescindíveis para atingirmos maiores taxas de cura dos pacientes diagnosticados com câncer de pulmão.

A utilidade da tomografia computadorizada (TC) para o rastreamento do câncer de pulmão foi tema de bastante controvérsia até a publicação dos resultados do National Lung Screening Trial (NLST). Antes do NLST, vários estudos de coorte sugeriram benefícios significativos para a triagem de câncer de pulmão em fumantes, mas esses estudos foram persistentemente questionados devido a vários vieses, como tempo de execução, de duração e de sobrediagnóstico, inerentes a estudos não randomizados³.

Em 2011, o NLST, em um estudo randomizado de fase III, avaliou os riscos e os benefícios de tomografias computadorizadas de baixa dose em comparação com radiografias de tórax para detecção de câncer de pulmão em mais de 53 mil indivíduos com histórico de tabagismo, incluindo aqueles tabagistas ativos ou que tinham deixado de fumar⁴. O NLST mostrou que o rastreamento de indivíduos com fatores de alto risco usando tomografia computadorizada de baixa dose diminuiu a taxa de mortalidade por câncer de pulmão em 20%⁵.

Os participantes elegíveis tinham entre 55 e 74 anos de idade no momento da randomização, tinham histórico de tabagismo de pelo menos 30 anos-maço e, se fossem ex-fumantes, deveriam ter parado de fumar há menos de 15 anos. Os indivíduos foram inscritos no período de agosto de 2002 a abril de 2004. A triagem ocorreu de agosto de 2002 a setembro de 2007. Foram excluídas pessoas que já haviam recebido diagnóstico de câncer de pulmão, haviam sido submetidas à TC de tórax nos 18 meses anteriores antes da inscrição ou tiveram hemoptise ou perda de peso inexplicável de mais de 6,8kg no ano anterior. Foram inscritas 53.454 pessoas, sendo que 26.722 foram designadas aleatoriamente para rastreamento com TC de baixa dose e 26.732 para rastreamento com radiografia de tórax^{4,5}.

Os participantes foram convidados a realizar três triagens (T0, T1 e T2) com intervalo de um ano, sendo a primeira triagem (T0) realizada logo após o

momento da randomização. Os participantes nos quais foi diagnosticado câncer de pulmão não foram submetidos a testes de rastreamento subsequentes^{4,5}.

A análise primária foi uma comparação da mortalidade por câncer de pulmão entre os dois grupos de triagem, de acordo com o princípio da intenção de rastrear. Foi estimado que o estudo teria 90% de poder para detectar uma redução de 21% na mortalidade por câncer de pulmão no grupo de TC de baixa dose, em comparação com o grupo de radiografia. A taxa de adesão ao protocolo de triagem nas três etapas foi bastante elevada: 95% no grupo de tomografia computadorizada de baixa dose e 93% no grupo de radiografia^{4,5}.

A taxa de testes de triagem positivos foi de 24,2% com tomografia computadorizada de baixa dose e de 6,9% com radiografia nas três etapas. Um total de 96,4% dos resultados de triagem positivos no grupo de TC de baixa dose e de 94,5% no grupo de radiografia foram resultados falso-positivos. A incidência de câncer de pulmão foi de 645 casos por 100 mil pessoas-ano (1.060 cânceres) no grupo de TC de baixa dose, em comparação com 572 casos por 100 mil pessoas-ano (941 cânceres) no grupo de radiografia (taxa de 1,13; IC de 95%; 1,03-1,23). Houve 247 mortes por câncer de pulmão por 100 mil pessoas-ano no grupo de TC de baixa dose e 309 mortes por 100 mil pessoas-ano no grupo de radiografia, representando uma redução relativa na mortalidade por câncer de pulmão com rastreamento por TC de baixa dose de 20% (IC de 95%; 6,8-26,7; $p=0,004$). A taxa de morte por qualquer causa foi reduzida no grupo de TC de baixa dose, em comparação com o grupo de radiografia, em 6,7% (IC de 95%; 1,2-13,6; $p=0,02$)^{4,5}.

No NLST, foi observada uma diminuição de 20% na mortalidade por câncer de pulmão no grupo de TC de baixa dose em comparação com o grupo de radiografia. A taxa de resultados positivos foi maior com a triagem por TC de baixa dose do que com a triagem radiográfica por um fator superior a 3, e a triagem por TC de baixa dose foi associada a uma alta taxa de resultados falso-positivos. No entanto, a grande maioria dos resultados falso-positivos foi provavelmente devido à presença de linfonodos intrapulmonares benignos ou granulomas não calcificados, conforme confirmado de forma não invasiva pela estabilidade dos achados nas TCs de acompanhamento^{4,5}.

As complicações decorrentes de procedimentos invasivos de avaliação diagnóstica foram incomuns, com morte ou complicações graves ocorrendo apenas raramente, especialmente entre participantes que não tinham câncer de pulmão. A diminuição na taxa de mortalidade por qualquer causa com o uso de rastreio por TC de baixa dose sugere que tal rastreio não é, em geral, prejudicial^{4,5}.

Apesar de o NLST de ter sido o primeiro estudo randomizado a evidenciar de forma significativa a redução da mortalidade com rastreamento para

câncer de pulmão, existem algumas limitações neste estudo. Primeiro, como é esperado em qualquer estudo clínico, os resultados podem ser afetados pelo efeito “voluntário saudável”, o que pode modificar os resultados de tal forma que sejam mais favoráveis do que aqueles que serão observados quando a intervenção for implementada na prática clínica⁶.

Em segundo lugar, os equipamentos de imagem utilizados são tecnologicamente mais avançados do que os utilizados no ensaio. Essa diferença pode significar que o rastreo com máquinas atuais resultará em uma redução maior na taxa de mortalidade por câncer de pulmão do que a observada no NLST. No entanto, a capacidade de detectar mais anomalias pode resultar apenas em taxas mais elevadas de resultados falso-positivos⁷.

O terceiro ponto é que o NLST foi realizado em diversas instituições, muitas das quais são reconhecidas pela sua experiência em Radiologia e no diagnóstico e tratamento de câncer. É possível que as instalações na maioria dos outros serviços estejam menos preparadas para realizar programas de rastreo e os cuidados médicos que devem estar associados a esses programas. Conhecemos bem todas as barreiras e dificuldades que enfrentamos, em um país continental como o Brasil, para a implementação eficaz e custo-efetiva de um programa de rastreo para câncer de pulmão. Outro ponto importante salientado no estudo é a necessidade de programas de cessação de tabagismo durante o rastreamento, o que também contribui com a redução da mortalidade^{4,5}.

MENSAGEM FINAL

O rastreamento para câncer de pulmão realizado em pacientes de alto risco, que realizaram anualmente TC de baixa dose ao longo de três anos, resultou em uma redução da mortalidade por câncer de pulmão em torno de 20%, quando comparado ao grupo controle, que foi triado com radiografias de tórax. O NLST foi um marco na história do rastreamento do câncer de pulmão e, a partir 2011, com a publicação desse primeiro estudo evidenciando uma redução de 20% da mortalidade do câncer de pulmão com o uso de TC de baixa dose nos pacientes de alto risco é que começamos efetivamente a fazer rastreamento para câncer de pulmão.

REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin* 2024;74(1):12-49.
2. SEER*Explorer: an interactive website for SEER cancer statistics. [Internet] Surveillance Research Program Acesso em: 24 fev 2024. National Cancer Institute; 2023.
3. Broaddus VC, Ernst JD, Lazarus SC *et al* (eds.). Murray and Nadel's textbook of Respiratory Medicine (6ª ed). Elsevier; 2016.
4. Aberle DR, Berg CD, Black WC *et al*; National Lung Screening Trial Research Team. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology*. 2011;258(1):243-53.
5. Aberle DR, Adams AM, Berg CD *et al*; National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409.
6. Pinsky PF, Miller A, Kramer BS *et al*. Evidence of a healthy volunteer effect in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Am J Epidemiol*. 2007;165(8):874-81.
7. Mahesh M, Hevezi JM. Slice wars vs dose wars in multiple-row detector CT. *J Am Coll Radiol*. 2009;6(3):201-2.