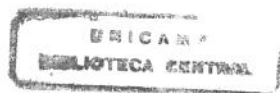


ARISTÓTELES DE SOUZA BARBEIRO

***ANÁLISE DE UMA SÉRIE DE 87 PACIENTES COM CÂNCER
DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS OPERADOS NOS
ESTÁDIOS I E II.***

CAMPINAS

2001



UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

UNIDADE BC
N.º CHAMADA:
T/ UNICAMP
B.232a
V. Ex.
TOMBO BC/ 46401
PROC. 16-392101
C ☐ D ☒
PREC. R\$ 11,00
DATA 15/09/01
1.º GRD

CM00159797-1

UNICAMP
BIBLIOTECA
15/09/01

ARISTÓTELES DE SOUZA BARBEIRO

**ANÁLISE DE UMA SÉRIE DE 87 PACIENTES COM CÂNCER
DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS OPERADOS NOS
ESTÁDIOS I E II.**

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre
em Clínica Médica, área de concentração em Clínica
Médica.*

ORIENTADOR: PROF.DR. LAIR ZAMBON

CAMPINAS

2001

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

~~B233a~~

B232a

Barbeiro, Aristóteles de Souza

Análise de uma série de 87 pacientes com câncer de pulmão não pequenas células operados nos estádios I e II / Aristóteles de Souza Barbeiro. Campinas, SP : [s.n.], 2001.

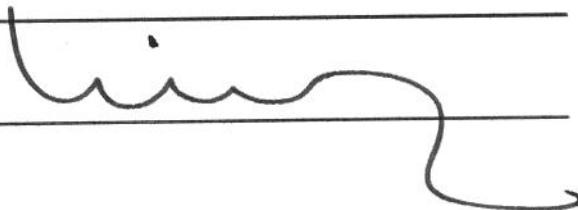
Orientador : Lair Zambon

Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Câncer. 2. Cirurgia Torácica. 3. Quimioterapia. I. Lair Zambon. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador(a): Prof.Dr. Lair Zambon



Membros:

Profa. Dra. Ilka Lopes Santoro



Prof. Dr. Ivan Felizardo Toro



Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 25/07/01

65261002

DEDICATÓRIA

Para as paixões de minha vida:

Rosana e João

Aos meus pais Augusto e Irany e aos meus irmãos Heró, Hipó, Téó e Irany responsáveis pela minha formação como indivíduo.

À Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP pela minha formação como médico e pela oportunidade da pós-graduação. Especial agradecimento ao Professor Gontijo pelo incentivo.

Ao meu orientador e mestre Prof. Dr. Lair Zambon, a quem tenho a honra de chamar de amigo, responsável por grande parte de minha formação como médico e como pessoa. Sem seu incentivo e ajuda este trabalho não teria sido terminado.

Aos meus mestres pneumologistas Reynaldo, Silvio, Ilma e Eduardo, exemplos que tento seguir.

Aos companheiros da Cirurgia Torácica e em especial ao Prof. Dr. Carlos Frazatto Jr pela perseverança que manteve unida as duas disciplinas e que nos guiou pelos anos no combate a esta doença.

Aos meus companheiros médicos da Pneumologia pelo apoio.

À Luciane, Júnia e Cristina em nome de todos os residentes que me ajudaram pelos anos.

À Margô e Vera pela atenção e amizade dadas na secretaria da Pneumologia e à Renata na pós-graduação.

Aos pacientes, única razão da existência deste trabalho.

O Homem, intérprete e ministro da natureza, só amplia seus conhecimentos e sua ação na medida em que descobre a ordem natural das coisas, seja pela observação ou pela reflexão; ele não sabe e não pode mais que isso.

Apenas a mão e o entendimento entregue a si mesmo não têm senão um poder muito limitado; são os instrumentos e os outros gêneros de auxílio que fazem quase tudo, auxílios e instrumentos não menos necessários ao espírito do que à mão; e, do mesmo modo que os instrumentos da mão excitam ou ordenam seu movimento, os instrumentos do espírito ajudam-no a servir a verdade e a evitar o erro.

A ciência e o poder humano se correspondem em todos os pontos e se dirigem para um mesmo objetivo; é a ignorância da causa que nos priva do efeito, pois só podemos vencer a natureza, obedecendo-a; e o que era princípio, efeito ou causa na teoria, torna-se regra, objetivo ou meio na prática.

Aproximar ou afastar uns dos outros os corpos naturais é ao que se reduz todo o poder do homem; o resto, a natureza o faz no interior e fora de nossa vida.

Os únicos homens que se propõem a estudar a natureza são no máximo o mecanicista, o matemático, o médico, o alquimista e o mágico; mas todos, pelo menos até agora, com tão pouco sucesso quanto com verdadeiro método.

Seria insensato, e mesmo contraditório, pensar que o que nunca foi executado o possa ser de outro modo que os meios ainda não tentados.

Francis Bacon, parte inicial de “NOVUM ORGANUM”

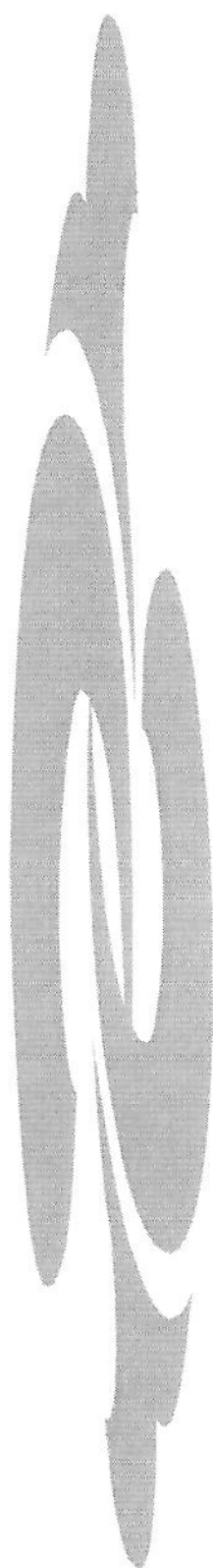
	PÁG.
RESUMO.....	xxi
1. INTRODUÇÃO.....	25
1.1. Considerações gerais.....	27
1.2. Considerações a respeito da doença.....	29
1.2.1. Incidência.....	29
1.2.2. Patologia.....	30
1.2.3. Fatores de risco.....	32
1.2.4. Detecção precoce.....	34
1.2.5. Diagnóstico histológico.....	36
1.2.6. Estadiamento anatômico.....	36
1.2.6.1. Doença local (tamanho e extensão tumoral-“T”).....	36
1.2.6.2. Disseminação local (linfonodos Ou “N”).....	37
1.2.6.3. Disseminação a distância (“M”).....	38
1.2.7. Estadiamento do carcinoma não pequenas células – classificação T N M.....	38
2. OBJETIVOS.....	41
2.1. Objetivo geral.....	43
2.2. Objetivos específicos.....	43
3. PACIENTES E MÉTODOS.....	45
3.1. Universo de estudo.....	47
3.2. O diagnóstico, estadiamento e seguimento dos pacientes.....	47
3.3. Caracterização dos pacientes.....	49
3.4. Critérios de inclusão.....	50

3.5. Critérios de exclusão.....	50
3.6. Análise estatística e informática.....	51
4. RESULTADOS.....	53
4.1. Caracterização do paciente.....	55
4.2. Estadiamento e histologia.....	56
4.3. Sintomas, <i>performance status</i> e tabagismo.....	56
4.4. Localização da doença.....	58
4.5. Investigação histológica.....	59
4.6. Cirurgia.....	59
4.7. Sobrevida.....	61
4.7.1. Sobrevida geral.....	61
4.7.2. Sobrevida e estágio.....	63
4.7.3. Sobrevida, tipo histológico e estágio.....	64
4.7.4. Sobrevida e quimioterapia adjuvante.....	68
4.8. Recidiva.....	70
4.9. Modelo de regressão de Cox.....	73
5. DISCUSSÃO.....	75
5.1. Considerações gerais.....	77
5.2. Análise descritiva.....	78
5.3. Sobrevida.....	85
5.4. Padrões recidiva.....	89
6. CONCLUSÕES.....	91
7. SUMMARY.....	95
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	99
9. APÊNDICES.....	117

A.D.N.	Ácido Desoxirribonucleico
I.N.C.A	Instituto Nacional Do Câncer
CGY.	Centgray
C.N.P.C.	Carcinoma Não Pequenas Células
C.P.C.	Carcinoma de Pequenas Células
E.K.	Escala de Karnofsky
E.U.A	Estados Unidos da América
F.C.M.	Faculdade De Ciências Médicas
F.D.G.	Flúor Deoxiglicose
L.C.S.G.	Lung Cancer Study Group
O.M.S.	Organização Mundial da Saúde
P.C.R.	Polimerase Chain Reaction
R.N.M.	Ressonância Nuclear Magnética
T.C.	Tomografia Computadorizada
T.E.P.	Tomografia Por Emissão de Pósitron
W.H.O	World Heath Organization
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas

	PÁG.
Tabela 1: Distribuição dos pacientes segundo a idade e sexo.....	55
Tabela 2: Distribuição dos tipos histológicos segundo sexo.....	56
Tabela 3: Distribuição da sintomatologia e estadiamento pós-operatório.....	57
Tabela 4: Distribuição de tipos histológicos segundo sexo e tabagismo.....	58
Tabela 5: Distribuição da localização da neoplasia no pulmão.....	58
Tabela 6: Distribuição da localização na broncoscopia e tipo histológico.....	59
Tabela 7: Distribuição dos tipos de cirurgia e estadiamento cirúrgico.....	60
Tabela 8: Distribuição dos tipos de cirurgia e histologia.....	60
Tabela 9: Distribuição do estadiamento pós operatório.....	61
Tabela 10: Distribuição do estadiamento pós operatório e histologia.....	66
Tabela 11: Distribuição dos pacientes nos esquemas quimioterápicos.....	68
Tabela 12: Distribuição dos pacientes que fizeram ou não quimioterapia no estadio II.....	68
Tabela 13: Distribuição dos locais de metástases em pacientes submetidos a quimioterapia.....	69
Tabela 14: Distribuição da localização das metástases e histologia.....	71
Tabela 15: Distribuição das metástases e estadiamento pós operatório e histologia.....	72
Tabela 16: Análise da regressão de cox para análise univariada.....	74
Tabela 17: Análise final da regressão de cox - análise multivariada.....	74

	PÁG.
Gráfico 1: Curva de sobrevida geral dos 85 pacientes (Kaplan Meier).....	62
Gráfico 2: Curva de sobrevida dos 56 pacientes com acompanhamento de 60 meses. (Kaplan Meier).....	63
Gráfico 3: Curva de sobrevida dos 85 pacientes por estadio pós-operatório. (Kaplan Meier).....	64
Gráfico 4: Curva de sobrevida em relação aos tipos histológicos adenocarcinoma e epidermóide. (Kaplan Meier).....	65
Gráfico 5: Curva de sobrevida do carcinoma epidermóide por estadio (Kaplan Meier).....	66
Gráfico 6: Curva de sobrevida do adenocarcinoma por estadio (Kaplan Meier).....	67
Gráfico 7: Curva de sobrevida dos pacientes que fizeram ou não quimioterapia no estadio II (Kaplan Meier).....	70
Gráfico 8: Tempo livre de doença e tempo de sobrevida dos pacientes que foram a óbito devido a neoplasia (n=21) (Kaplan Meier).....	73



RESUMO

O câncer de pulmão tem grande importância em saúde pública devido à sua frequência e letalidade em todo o mundo. Os pacientes nos estádios iniciais que têm a possibilidade de serem submetidos à cirurgia representam o melhor prognóstico desta patologia.

O objetivo deste estudo foi avaliar e conhecer dados epidemiológicos de uma população específica, sobrevida, avaliação dos fatores prognósticos, padrões de recidiva e da resposta terapêutica empregada.

Foram analisados 87 pacientes com câncer de pulmão não pequenas células nos estádios I e II cuja terapêutica inicial foi a cirurgia radical e que acompanhamos no Ambulatório de Oncopneumologia de 1990 a 2000. O estadiamento pós-operatório foi o seguinte: estágio IA com 17 casos (19,5%), IB com 24 casos (27,6%), IIA com 6 casos (6,9%) e IIB com 40 casos (46%). O tipo histológico mais freqüente foi o carcinoma epidermóide seguido do adenocarcinoma.

Em relação aos sintomas, 25(28,7%) pacientes eram assintomáticos e a tosse com 50 casos(80,6%) foi o sintoma mais freqüente. O hábito tabágico esteve presente em 89,7% dos casos e esteve mais associado com carcinoma epidermóide.

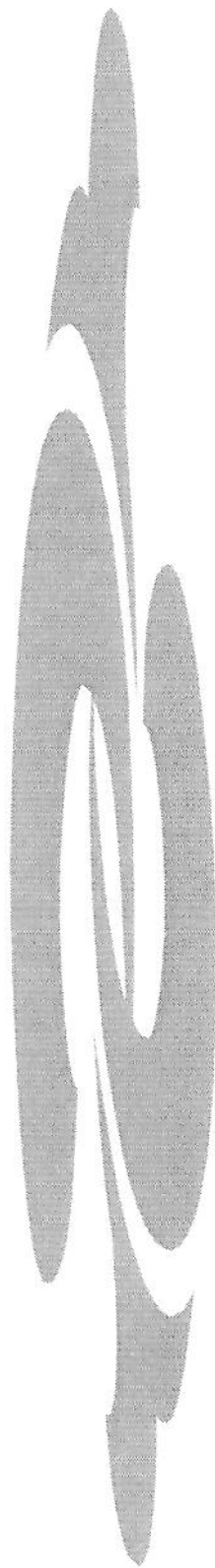
A quimioterapia foi realizada em 34 pacientes no estadio II, sendo que 30 casos estavam no estadio IIB, com sobrevida mediana de 38 meses e o tempo livre de doença mediano foi de 31 meses. No grupo de 12 pacientes que estavam no estadio II e que não fizeram quimioterapia, a sobrevida mediana foi de 38, meses e tempo livre mediano livre de doença foi de 30 meses. Na análise de sobrevivência não houve diferença significativa entre os 2 grupos, com ou sem quimioterapia.

A análise de sobrevivência de todos os 85 pacientes foi de 67,2%. A comparação da sobrevida entre os estádios I e II comprovou a diferença significativa com a maior sobrevivência a dos pacientes com estágio I (86,9% versus 54,2%).

Em relação ao dois tipos histológicos e à sobrevivência destes pacientes, esta ocorreu em grau mais elevado no grupo de pacientes com carcinoma epidermóide (77,2% no final do seguimento) do que no de adenocarcinomas (37,3%).

Quanto às recidivas, elas ocorreram em 28 pacientes (32,9%) com 4 locais e 24 a distância. O cérebro e os ossos com 8 casos foram os locais mais freqüentemente acometidos.

Na análise de Cox e considerando as variáveis idade (maior ou menor que sessenta anos), ausência ou presença de sintomas, histologia (adenocarcinoma e carcinoma epidermóide), estadio I e II, e se foi realizada quimioterapia ou não, mostrou risco significativo apenas para histologia e estadio. A análise mostra que a chance para ocorrer óbito pela neoplasia no adenocarcinoma é de 3,622 vezes maior do que os pacientes com carcinoma epidermóide. Para os pacientes com estadio II, o risco de ocorrer óbito pela neoplasia é de 5,405 vezes maior do que os pacientes no estadio I.



1. INTRODUÇÃO

1.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

O câncer de pulmão era uma doença rara no início do século XX, mas tornou-se uma epidemia no seu final. Esta epidemia iniciou-se nos países industrializados e disseminou-se por todo o mundo, tendo uma correlação direta com a curva ascendente do uso do tabaco (FRASER *et al.*, 1989; FISHMAN, 1988; SMITH & GLYNN, 2000).

As neoplasias malignas, conjuntamente com outras doenças crônico-degenerativas vêm ocupando cada vez mais importância e dimensão na população brasileira. O aumento do risco tem sido relacionado com a crescente expectativa de vida, urbanização, industrialização e as alterações no estilo de vida (HAMADA, 1997). Em relação às neoplasias, o câncer de pulmão é a primeira causa de morte em homens e segunda entre mulheres no Brasil (I.N.C.A.,2000).

O tabaco é o agente carcinogênico mais importante, ultrapassando de longe qualquer outro fator de risco, sendo considerado responsável por 90% das neoplasias pulmonares e 30% da mortalidade de todos outros cânceres (WHO, 1999).

Não há dúvida, quanto mais precoce for o câncer de pulmão descoberto, melhores serão as chances de sobrevivência do paciente. Infelizmente, em regra, o diagnóstico do carcinoma brônquico é feito tardiamente, e várias tentativas de detecção precoce falharam ou foram pouco efetivas (citologia de escarro e radiogramas seriados de tórax, em pacientes de risco) (MELAMED *et al.*, 1984; FONTANA *et al.*, 1984). Estudos recentes com tomografia computadorizada de tórax em indivíduos de risco têm se mostrado promissores, apesar do custo de tal procedimento (KANEKO,1996). A análise de escarro, usando técnicas imunocitoquímicas e por P.C.R. para a identificação da expressão de determinados oncogenes e genes supressores ligados ao carcinoma de pulmão são áreas de pesquisas onde há esperanças na detecção precoce ou seleção de pacientes de risco de neoplasia (KENNEDY *et al.*, 2000; LAM *et al.*, 1998).

Os estudos clínico-terapêuticos tendem a dividir o câncer de pulmão em dois grupos: Carcinoma de Pequenas Células (C.P.C) e Carcinoma Não Pequenas Células (C.N.P.C.). Esta divisão entre dois grupos tem nítida função prognóstica e terapêutica. O

Carcinoma de Pequenas Células representa cerca de 15 a 20% dos cânceres de pulmão (IHDE, 1995). Metástases estão presentes em dois terços dos casos, o que é o dobro do C.N.P.C. O tratamento cirúrgico é raro, porque no momento da apresentação geralmente é uma doença avançada. A terapêutica se baseia em quimioterapia e radioterapia que apresentam taxas de resposta iniciais elevadas mas a sobrevida em 5 anos é rara (IHDE, 1995). O Carcinoma de Pequenas Células não será objetivo deste estudo.

A cirurgia continua a ser praticamente o único método de cura para o carcinoma brônquico e o rígido estadiamento tem sido fundamentais para seu sucesso (MOUNTAIN, 1997). A quimioterapia adjuvante à cirurgia têm sido usadas na tentativa de se evitar recidivas, tanto local quanto a distância, mas com resultados controversos (WADA *et al.*; KELLER *et al.*, 2000; WAGNER, 2000). A quimioterapia neoadjuvante parece ser promissora em tumores C.N.P.C localmente avançados, tem atingido 10 a 20% de remissão vista em peça cirúrgica, podendo aumentar a taxa de ressecção completa em até 60% nos estádios III (DANCEY J, *et al.*, 1997; EINHORN LH, 1998). Novos protocolos neoadjuvantes estão em fase de estudos clínicos, utilizando novos quimioterápicos. Estes esquemas têm apresentado taxas maiores de resposta local, mas ainda não foram coletados dados referentes à sobrevida (BUNN and KELLY, 2000; BUNN *et al.*, 2000). Por outro lado, pode-se perder tempo para a abordagem cirúrgica em pacientes não responsivos a quimioterapia. Estudos em mutações em oncogenes K-ras para adenocarcinoma e gene supressor p53 para carcinoma epidermóide podem ajudar na seleção de pacientes que se beneficiariam com quimioterapia neoadjuvante (MURAKAMI *et al.* 2000).

A radioterapia tem sido eficiente para o controle tumoral local evitando a recorrência tanto no brônquio como no mediastino após a cirurgia (SAWYER *et al.*, 1997). A associação de radioterapia e quimioterapia parece apresentar maior eficiência, podendo aumentar a sobrevida se comparada com a radioterapia somente (SAUSE, 1999).

A quimioterapia tem conhecido grandes avanços nos últimos 20 anos. Esquemas combinados, tendo por base a cisplatina, apresentam respostas em metade dos casos, prolongam a sobrevida dos doentes, aumenta o tempo livre de sintomas e melhora a qualidade de vida (JOHNSON, 2000). Novos quimioterápicos como o paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, navelbine associados com platina têm tido resposta superiores aos esquemas mais antigos, principalmente nos carcinomas não de pequenas células (BUNN *et al.*, 2000).

Apesar de constituir grave problema de saúde, há carência de estudos que mostrem as diversas variáveis relacionadas ao carcinoma broncogênico, principalmente relacionados à falência terapêutica em estádios precoces após a cirurgia, assim como faltam programas para seu controle e tratamento (HARPOLE *et al.* 1995; MARTINI *et al.*, 1992; NESBITT *et al.*, 1995).

1.2. CONSIDERAÇÕES A RESPEITO DA DOENÇA

1.2.1. Incidência

No século XIX foram descritos somente 100 casos de câncer no pulmão. Adler, em 1912 reviu estes casos conseguiu reunir 374 casos publicados em todo mundo e taxou o câncer de pulmão como "doença das menos comuns na medicina" (apud FRASER *et al.*, 1989). Entretanto, ocorreu um aumento significativo após a década de trinta do século passado: 83.000 novos casos em 1974, 660.500 em 1980, ultrapassando o câncer gástrico, até então a causa líder de câncer (PARKIN *et al.*, 1988). No período de 1960-80, estudos realizados pela Organização Mundial da Saúde em 28 países industrializados mostraram um aumento de 19% na taxa de mortalidade geral por câncer, sendo a taxa do câncer de pulmão a que apresenta o aumento mais dramático, de 76% entre os homens e 135%, em mulheres (STANLEY *et al.*, 1989). A Organização Mundial da Saúde estimou para o ano de 2000, cerca de 1 milhão e 200 mil mortes\ano por câncer de pulmão (em um total 6 milhões de mortes\ano por todas as neoplasias) em todo mundo (W.H.O., 2000).

O alto índice de mortalidade é próximo à incidência, devido aos baixos índices de cura. Nos EUA o câncer de pulmão representou 14% de todas as neoplasias e 29% de todas as mortes por câncer. Em 1998, ocorreram 160.000 óbitos por esta neoplasia entre homens e mulheres, sendo que nas mulheres, óbitos por câncer de mama ficaram abaixo das taxas mencionadas. A taxa de câncer de pulmão em mulheres está aumentando enquanto nos homens, em algumas regiões do EUA, está diminuindo, especialmente em indivíduos menores de 50 anos (PARKER *et al.*, 1997). Na União Européia estimou em 191.000 novos casos de câncer do pulmão com 180.000 mortes (W. H.O., 2000).

Para o ano 2000, o Ministério da Saúde do Brasil relatou que em todo o país, foram registrados 284.205 casos novos e 113.959 óbitos por câncer. O principal câncer a acometer a população brasileira é o câncer de pele (42.305 casos), seguido pelas neoplasias de mama (28.340 casos), pulmão (20.082 casos) e estômago (19.860 casos). Análise da taxa de mortalidade por câncer de pulmão, entre 1980 e 1997, demonstrou aumento de 8,37/100.000 para 11,97/100.000, entre homens, e de 2,57/100.000 a 4,74/100.000, entre mulheres. O câncer de pulmão foi a primeira causa de morte por câncer no sexo masculino seguido pelo estômago e próstata. Já no sexo feminino o câncer de mama, foi a principal causa de morte, seguido pelo pulmão, colo do útero, e estômago (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2000; MINISTÉRIO DA SAÚDE E INCA, 2000; MINISTÉRIO DA SAÚDE. E INCA, 1997).

No Estado de São Paulo, o coeficiente estimado de mortalidade global para 2000 por câncer de pulmão foi de 9.18/100.000 habitantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2000; MINISTÉRIO DA SAÚDE E INCA, 2000). Levantamento da Secretaria Municipal de Saúde de Campinas em 1998 demonstrou ser o câncer de pulmão o mais freqüente em homens, com 16,3% de todos os casos de óbito por neoplasias. Nas mulheres foi a terceira maior causa de óbito com 8% do total (atrás de mama com 17% e cólon e reto com 11,8%) (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, 1998).

1.2.2. Patologia

Das neoplasias pulmonares, mais de 90% dos casos são carcinomas originados no epitélio das vias aéreas e o seu aparecimento está fortemente associado ao uso de produtos de tabaco. A inalação de inúmeras substâncias contidas no tabaco e ainda algumas poucas presentes em situações de poluição ambiental, podem provocar lesões no revestimento epitelial das vias aéreas e desencadear uma sucessão de acontecimentos que disparam um crescimento epitelial anômalo e fora de controle (ROBBINS *et al.*, 1994).

O câncer é em grande parte devido a alterações em genes, causando a perda de controle dos mecanismos de proliferação e diferenciação celular. A carcinogênese é um processo complexo que ocorre em múltiplas etapas caracterizadas por um acúmulo de danos genéticos em células susceptíveis, que levadas ao crescimento progressivo chegam à expansão clonal e a transformação maligna (MILLER *et al.*, 1997).

A classificação histopatológica do câncer de pulmão permanece como um importante guia no prognóstico e tratamento desta neoplasia (FRANKLIN, 2000) A classificação mais aceita é a da O.M.S. que periodicamente é atualizada. A última atualização é de 1999 (TRAVIS *et al.*, 1999) mas não houve alteração das categorias maiores da classificação em relação a anterior (1981), não havendo necessidade de revisões em protocolos ou estudos clínicos. Na maioria dos casos, os achados histológicos são suficientes para guiar a terapêutica e estudos acadêmicos. Em alguns casos os tumores são indiferenciados ou as biópsias são muito pequenas para o método histológico convencional tendo que se lançar mão da imunohistoquímica (FRANKLIN, 2000) Os quatro maiores tipos histológicos são o carcinoma epidermóide, adenocarcinoma, carcinoma de grandes e células carcinoma de pequenas células.

Nos EUA, o carcinoma epidermóide é responsável por aproximadamente 30 % dos cânceres de pulmão (TRAVIS *et al.* 1995; PARKIN *et al.*, 1999), enquanto que no nosso meio esta próximo dos 45% (TADOKORO, 1992, ZAMBON,1994, SANTORO, 2000). Apresentam-se em dois terços dos casos como tumores centrais, podendo cavitater e invadir vasos adjacentes com maior freqüência que os outros tipos histológicos (FRASER *et al.*, 1989).

O adenocarcinoma é responsável por um pouco mais de 30% de todos os cânceres de pulmão. Apresenta-se em sua maioria como tumor periférico (TRAVIS *et al.* 1995; ZAMBON,1994; SANTORO, 2000).

O Carcinoma de Grandes Células é um tumor pouco diferenciado não podendo ser classificado em nenhum dos outros tipos histológicos. Representando 9% dos cânceres de pulmão podendo ser central ou periférico e freqüentemente apresentam áreas necróticas (TRAVIS *et al.*, 1995).

O Carcinoma de Pequenas Células (C.P.C.) representa menos de 20% dos cânceres de pulmão. Aproximadamente dois terços apresentam massas parahilares e há frequentemente metástases linfonodais (TRAVIS *et al.* 1995).

Estudos para avaliar a significância dos tipos histológicos do Câncer de Pulmão Não Pequena Células (epidermóide, adenocarcinoma e grandes células) no prognóstico são controversos. Harpole e colegas não encontraram diferença de sobrevida em pacientes no estágio I de Câncer de Pulmão Não Pequena Células (C.N.P.C) (HARPOLE *et al.*, 1995). Outro trabalho demonstrou significativo aumento da sobrevida de 5 anos em pacientes no estágio I com carcinoma epidermóide em comparação com adenocarcinoma (NESBITT *et al.* 1995). The Lung Cancer Study Group (THOMAS *et al.*, 1987) observou maiores taxas de recorrência em tumores não epidermóides.

Em relação ao estágio II, Martini e colegas não encontraram diferença de sobrevida entre epidermóide e outros tipos histológicos em 244 casos mas encontraram padrões diferentes de recorrência, com um maior número de recorrência local nos epidermóides e um maior número de recorrência a distância no adenocarcinoma (MARTINI, 1992). Ichiose e colegas relataram vantagem na sobrevida dos pacientes estágio II com carcinoma epidermóide em relação a não epidermóide em 64 casos (ICHIOSE *et al.*, 1995).

1.2.3. Fatores de risco

Suspeitava-se que o fumo fosse causador de câncer desde 1761, fato aventado pelo médico J. Hill, que notou o aparecimento de tumores ("pólipos nasais") em pessoas que aspiravam rapé (apud CORRÊA, 1990). Observações mais detalhadas foram publicadas somente a partir de 1939 por Ochsner e Debakey (apud FRASER *et al.*, 1989). Desde então, inúmeros estudos retrospectivos e outros prospectivos, os quais permitem estimativas de risco, como o de Doll e Hill com os médicos Britânicos e o de Hammond da Associação Americana de Câncer, provaram o papel carcinogênico do tabaco (DOLL and HILL, 1964).

A Organização Mundial da Saúde estima que um terço da população mundial adulta, isto é, 1 bilhão e 200 milhões de pessoas (entre as quais 200 milhões de mulheres) sejam fumantes (W.H.O., 1999). Pesquisas comprovam que aproximadamente 47% de toda a população masculina e 12% da população feminina no mundo fumam. Enquanto nos países em desenvolvimento os fumantes constituem 48% da população masculina e 7% da população feminina, nos países desenvolvidos a participação das mulheres mais do que triplica: 42% dos homens e 24% das mulheres têm o hábito de fumar (W.H.O., 1997).

Ainda segundo a OMS, a cada ano os produtos derivados do tabaco são responsáveis pela morte de 4 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo 50% nos países em desenvolvimento. Isso se traduz em mais de 10 mil mortes por dia. Baseando-se em tendências atuais, esses números aumentarão para 10 milhões de mortes por ano durante os anos 2020 e 2030, com 7 milhões dessas mortes ocorrendo em países em desenvolvimento (W.H.O., 1999). Com base nos padrões de consumo atuais, estima-se que mais de 500 milhões de pessoas atualmente vivas, entre as quais 200 milhões de crianças e adolescentes, terão suas vidas sacrificadas pelo uso do tabaco. Cerca da metade destas mortes ocorrerá entre pessoas com idade entre 35 e 69 anos de idade, que perderão em média 20 anos de vida (CHAPMAN; 1996; W.H.O., 1997).

O crescimento do consumo de produtos derivados do tabaco nos países em desenvolvimento é atribuído às estratégias agressivas adotadas pela indústria do fumo para conquistar terreno junto à população mais jovem. Já em países como os Estados Unidos da América, a indústria do cigarro começa a sofrer as primeiras baixas causadas por ações judiciais. Finalmente está sendo reconhecida sua culpa na fabricação e venda de produtos viciantes e danosos à saúde das pessoas, bem como nas tentativas para esconder da população os males causados pelo cigarro (MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. 1996; MINISTÉRIO DA SAÚDE. COORDENAÇÃO NACIONAL DE CONTROLE DE TABAGISMO E PREVENÇÃO PRIMÁRIA, 1996). Nos EUA, a porcentagem de adultos fumantes diminuiu de 40% em 1964 para 23,% em 1997. Por contraste, há um aumento anual de 3,4 % em países em desenvolvimento, estimando-se a prevalência em homens em 48% (W.H.O., 1999). No Brasil dados de 1989 afirmam que as taxas de fumantes entre adultos são de 39,6% para os homens e de 25,4% para as mulheres (W.H.O., 1997).

Cerca de 90 % das mortes por carcinoma do pulmão está associada ao tabagismo. A mortalidade por carcinoma broncogênico é de 10 a 30 vezes maior nos fumantes, sendo que sua incidência está vinculada à quantidade de cigarros consumidos, ao tempo do hábito tabágico e ao modo de tragar (W.H.O, 1999). Estima-se que 3 a 5% dos carcinomas brônquicos sejam atribuíveis à exposição passiva (BLOT *et al.*, 1986; CARBONE 1992; HACKSHAW *et al.*, 1997).

Outros fatores relacionados são as exposições ocupacionais, (STEENLAND *et al.*, 1996), fatores genéticos e dieta baixa em frutas e vegetais (SCHWART *et al.*, 1996; COLDIZ *et al.* 1987).

1.2.4. Detecção precoce

Não é fato raro que uma neoplasia de pulmão, seja descoberta acidentalmente através de um radiograma de tórax em paciente assintomático, pois é pouco freqüente que um tumor menor de 2 cm apresente sintomatologia. Talvez este seja um dos motivos pelos quais o diagnóstico seja geralmente tardio, isto é, quando o tumor já se encontra nos estádios III e IV (TAKAGAKI, 1997). Nestes estádios, que podem chegar a representar 70% dos casos, o estadio III tem um índice de cura menor que 20% e o estágio IV a cura ocorre em casos isolados (MOUNTAIN, 1997).

A cura, necessita da detecção precoce e esta, por sua vez, envolve indivíduos assintomáticos, desta forma, deveriam existir programas efetivos que visassem a detecção, já que neste estágio existe uma terapêutica definida que resulta em melhor evolução e prognóstico (ZAMBON, 1994). Uma população-alvo é a os indivíduos tabagistas acima de 45 anos. Neste ponto há um grande vazio, pois os métodos já usados foram de pouca valia (MULSHINE, 1999).

O radiograma de tórax convencional é um exame de grande valia na hipótese do câncer de pulmão, mas seu valor na detecção precoce em pacientes prevalentes é pouco significativo. Os três maiores estudos realizados para a detecção precoce (Memorial Sloan-Kettering, John Hopkins e Mayo Clinic) fizeram a comparação entre radiograma de tórax e

citologia de escarro, no qual foram estudados aproximadamente 30.000 indivíduos de alto risco e foram detectados 211 cânceres, sendo 73% destes, apenas com radiogramas de tórax. Neste estudo, a ressecabilidade e a taxa de sobrevida final não resultaram em uma diminuição global de mortalidade. Isto deveu-se principalmente ao aparecimento de tumores mais avançados entre os períodos de seguimento com tumores de rápido crescimento e em estádios mais avançados (EARLY LUNG CANCER COOPERATIVE STUDY GROUP, 1984; MELAMED, 1984). Mesmo assim há um consenso em se realizar radiogramas de tórax seriados em pacientes acima de 50 anos e tabagistas (ARONCHICK, 1990).

Em estudos recentes de tomografia computadorizada de tórax para detecção precoce do câncer de pulmão demonstrou grande superioridade deste se comparado com o radiograma convencional para indivíduos de risco. Estudos de maior escala estão em andamento para clarear a eficácia e avaliar o custo- benefício (HENSCHKE, 2000; KANEKO *et al.*, 1996).

Novas estratégias para localizar marcadores moleculares em secreções pulmonares têm um alto potencial de aplicação clínica na identificação de indivíduos de risco. Várias alterações genéticas têm sido descritas no epitélio brônquico de pacientes com câncer de pulmão, em tabagistas e em ex-tabagistas. Por exemplo, mutações no gene p53 em células epiteliais são raramente vistas em indivíduos sem câncer de pulmão e pode definir um grupo de risco importante que venha a desenvolver câncer (MILLER *et al.* 1997; WISTUBA *et al.*, 1997) .

Mao e colaboradores encontraram mutações no gene K-ras em escarro obtido 13 meses antes do diagnóstico da neoplasia (MAO *et al.*; 1994). Em um estudo semelhante, (SOMERS *et al.*, 1998), as mutações no gene K-ras no escarro precedeu o diagnóstico da neoplasia em um período que variou de 1 mês a 4 anos. Outro trabalho pesquisando mutações no escarro e lavado brônquico de pacientes com neoplasia de pulmão e tabagistas sem evidência de neoplasia, encontraram mutações no gene *p53* e *p16^{INK4a}* em ambos os grupos, enquanto que alterações no gene K-ras só foram encontradas nos pacientes com neoplasia (KERSTING *et al.*, 2000).

1.2.5. Diagnóstico histológico

O diagnóstico histológico pode ser feito no pré-operatório em quase todos os casos usando-se broncoscopia e punção por agulha fina. Após o diagnóstico, a precisão no estadiamento torna-se essencial na decisão terapêutica e por conseguinte na avaliação prognóstica do paciente (PATZ, 2000).

A broncofibroscopia é o principal método no diagnóstico e estadiamento do câncer de pulmão. Sua positividade depende diretamente da localização dos tumores e endoscopicamente estes podem ser divididos em dois tipos: os centrais, que podem ser visualizados diretamente e os periféricos, que não podem ser visualizados diretamente pela broncoscopia (ARROLIGA *et al.*, 1993).

Por meio da broncoscopia, podem ser obtidos a biopsia endobrônquica e transbrônquica, lavado e escovado brônquico e o escarro pós-broncoscopia. A positividade está em torno de 90% nos tumores centrais e 20% nos tumores periféricos (ARROLIGA *et al.*, 1993; SUZUKI, 1997).

A punção percutânea com agulha foi usada durante mais de 100 anos para o diagnóstico do câncer pulmonar sendo inicialmente realizada por Menetrier em 1886 (Apud FRASER *et al.*, 1989). A punção por agulha, guiada por T.C. ou fluoroscopia, é um método efetivo para diagnosticar lesões torácicas. A positividade do método varia de 80-95% (SALAZAR *et al.*, 1993, SUZUKI, 1997).

1.2.6. Estadiamento anatômico

1.2.6.1. Doença local (tamanho e extensão tumoral—"T")

Para a detecção da extensão tumoral, podem ser usados o radiograma, a tomografia computadorizada (T.C.) e a ressonância magnética (R.N.M.) do tórax. O radiograma é um bom exame na avaliação do tamanho tumoral, mas é inferior ao T.C e R.N.M. na avaliação da extensão tumoral para o mediastino e parede torácica. A T.C. e a R.N.M não são necessariamente bons exames para avaliação de invasão de parede ou de

mediastino exceto quando estão presentes deformidades ou erosões em costelas, massas invadindo a parede e alterações grosseiras em estruturas mediastinais. A acurácia da T.C. nestes casos varia de 39 a 86%. A R.N.M. tem sensibilidade (63 a 90%) e especificidade (84 a 86%) semelhante a T.C. para invasão mediastinal (QUINT *et al.*, 1995). A R.N.M. tem particular utilidade em tumores de sulco superior pela melhor visualização de invasão de plexo braquial, subclávias e corpo vertebral (QUINT *et al.*, 1995; MCLOUD *et al.*, 1989).

A pleura parietal pode estar envolvida pela invasão direta do tumor ou indiretamente por disseminação linfática ou metastática. Esta invasão indireta, ao contrário da direta, é um sinal de inoperabilidade e que deve ser documentada. Derrame pleural presente, implica em investigação de sua verdadeira natureza por meio de toracocentese, biopsia pleura e toracoscopia (DESLAURIERS *et al.*, 2000).

1.2.6.2. Disseminação local (linfonodos ou “N”)

A presença de linfonodos regionais é importante fator prognóstico no câncer de pulmão não pequenas células influenciando em sua terapêutica. A simples presença de N1 implica em diminuição de taxas de cura (NARUKE *et al.*, 1997). A T.C. é a propedêutica mais usada para avaliar comprometimento hilar e mediastinal. O critério de linfonodos acometidos é ser maior do que 1cm no seu menor eixo e outros advogam, ser maior que 1,5 cm (GLAZER *et al.*, 1985;QUINT *et al.*, 1995). A acurácia da T.C. para linfonodos mediastinais varia de 55 a 89% (QUINT *et al.*, 2000; PATZ, 2000).

Uma nova modalidade de exame de imagem é a tomografia por emissão de pósitron (T.E.P.) com uso de fluordeoxiglicose (F.D.G.) e apresenta dados que sugerem uma acurácia de 81% para avaliação de linfonodos mediastinais (VANSTEENKISTE *et al.*, 1998 FARRELL *et al.*, 2000).

A mediastinoscopia, a mesdiastinostomia anterior e a toracoscopia são procedimentos diagnósticos específicos que requerem intervenção ativa. Podem ser usados quando o envolvimento linfonodal mediastinal não foi esclarecido ou está duvidoso na T.C, principalmente no acometimento contralateral (DESLAURIERS, *et al.* 2000).

1.2.6.3. Disseminação a distância (“M”)

Aproximadamente um terço dos casos de câncer de pulmão apresentam metástases na apresentação sendo que os sítios mais comuns são o cérebro, fígado, ossos, pulmão contra-lateral e supra-renal (SALVATERRA *et al.*, 1990; KLEIN *et al.*, 1991).

A investigação inicial é baseada na história e exame clínico. Sintomas como dores músculo-esqueléticas e cefaléias são sintomas freqüentes de doença metastática. Comprometimento do sistema nervoso central é normalmente associado a um exame neurológico alterado (KLEIN *et al.*, 1991). Metástases assintomáticas cerebrais ocorrem em 2,7 a 9,6% de pacientes, freqüentemente em carcinomas de grandes células e adenocarcinoma (CANADIAN LUNG ONCOLOGY GROUP, 2001).

Pacientes com metástases ósseas são geralmente sintomáticos. Radiogramas e cintilografias ósseas são úteis nestes casos. Metástases adrenais comumente não produzem achados clínicos, mas são freqüentemente avaliadas pela T.C. de tórax que deve ser rotineiramente feita com avaliação do abdome superior. Metástases hepáticas são facilmente detectadas por ultrassonografia ou por T.C. e sua presença é sinal de péssimo prognóstico (CANADIAN LUNG ONCOLOGY GROUP, 2001; SALVATERRA *et al.*, 1990). Em pacientes potencialmente cirúrgicos o estadiamento completo é de fundamental importância, para evitar sofrimento desnecessário do paciente, e otimizar custos.

1.2.7. Estadiamento do carcinoma não pequenas células – classificação T N M

O tipo histológico e o estadiamento tumoral são os dois mais importantes fatores prognósticos. O sistema TNM foi inicialmente proposto por Denoix em 1946 e aplicado para o câncer de pulmão a partir de 1973 sendo revisto em 1986 e em 1997 por Mountain (MOUNTAIN, 1986; MOUNTAIN and DRESLER, 1997; PATEL 1993). Tem por principais objetivos :

- Definir a extensão da doença de forma objetiva e clara
- Definir a evolução e o prognóstico mais prováveis
- Uniformizar a linguagem
- Orientar a terapêutica
- Comparar os resultados de populações estudadas.

Resumidamente, podemos dividir da seguinte forma (Estadiamento completo no Apêndice II):

Estádio I: Em 1997, o estágio I foi dividido em IA e IB. No estágio I, a neoplasia está circunscrita ao parênquima pulmonar e sem evidência de disseminação ganglionar ou a distância. Estádio IA é classificado como T1N0M0 baseado numa significativa melhor sobrevida em 5 anos(67%) que o estágio IB, classificado como T2N0M0, (57%) nos pacientes cirúrgicos. Na melhor das hipóteses o estágio IA e IB podem significar respectivamente 13% e 23 % dos cânceres de pulmão (MOUNTAIN,1997).O estágio I são os nódulos pulmonares, de tratamento eminentemente cirúrgico, isto é, nos pacientes que tem capacidade de suportar uma ressecção cirúrgica.

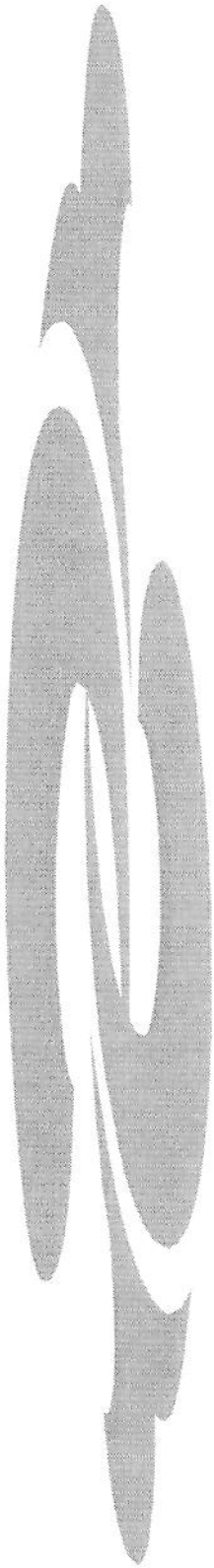
Estádios II: Também foi dividido em IIA (T1N1N0) e IIB (T2N1M0-T3N0M0), devido as diferenças de sobrevida. O T3N0M0 foi incorporado ao estágio II devido sua sobrevida semelhante ao T2N1M0. No estágio II parece haver diferença de prognóstico quando se divide por tipo celular. Um estudo realizado pelo Ludwig Lung Cancer Study Group, em pacientes submetidos à cirurgia com carcinoma epidermóide, os T1N1M0 tiveram uma sobrevida de 75% e nos adenocarcinomas em torno 52%. Nos T2N1M0, a sobrevida foi de 53% para o carcinoma epidermóide e de 25% para o adenocarcinoma (THE LUDWIG LUNG CANCER STUDY GROUP, 1987). Martini e colaboradores também encontraram menor sobrevida nos pacientes neste estágio para os adenocarcinoma (MARTINI *et al.*1992).

Estádio III – É subdividido em IIIA e IIIB. Esta distinção é importante porque diferencia a ressecabilidade cirúrgica. Estádio IIIA é definido como lesões com extensão de extrapulmonar (T3) e envolvimento de linfonodo hilar ou mediastinal (N1 ou N2). Estes pacientes são classificados como ou T3 N1 M0, ou T1-3 N2 M0 e correspondem a 10% dos cânceres no momento da apresentação (MOUNTAIN,1997). O tratamento atual para estes pacientes está em reavaliação. Porém, as recomendações atuais são terapias multimodais inclusive quimioterapia, radioterapia e cirurgia. A quimioterapia neoadjuvante tem-se mostrado promissora neste estágio com aumento da ressecabilidade e do tempo livre de doença, mas a melhora da sobrevida é controversa e requerem mais estudos (EINHORN,1998) A sobrevida em 5 anos para este estágio esta em torno de 25% (NARUKE *et al.*, 1997; MOUNTAIN, 1997).

O estágio IIIB se define com neoplasias localmente avançadas ou seja, envolvimento de estruturas extrapulmonares, linfonodos mediastinais contralaterais, supraclaviculares ou escalênicos, derrame pleural com citologia positiva. Estes pacientes podem ser classificados como ou T1-3 N3 M0 ou T4 N0-3 M0 e podem corresponder a 20% do C.P.N.P.C no momento da apresentação. A terapêutica usada é a quimioterapia e radioterapia. A taxa de sobrevida em 5 anos está próxima dos 5% com terapia de multimodal (MOUNTAIN,1997).

Estádio IV –É definido por qualquer envolvimento metastático. Estes pacientes são classificados como M1 com qualquer T e qualquer N. Cerca 27% dos pacientes com câncer de pulmão não pequenas células são estágio IV no momento da apresentação. Estes casos são irressuscitáveis, salvo algumas exceções, e o tratamento é baseado em quimioterapia e radioterapia paliativa. A taxa de sobrevida em 5 anos é próximo de 0% e o tempo de sobrevivência mediano para estes pacientes é menos de um ano (NARUKE *et al.*, 1997; MOUNTAIN, 1997).

O futuro do estadiamento pode ser modificado com novas técnicas. A constatação que um linfonodo não está acometido por metástases pela técnica de hematoxilina-eosina pode ser um dado irreal. A pesquisa de micrometástases pela técnica de PCR pode mudar a abordagem terapêutica, além de definir de forma mais precisa o seu prognóstico. Salerno estudou 23 pacientes com carcinoma não pequenas células de pulmão e analisou o linfonodo pela técnica da hematoxilina-eosina, comparando-a com o método de PCR. Onze pacientes tiveram seu estadiamento TNM alterado, sendo que cinco pacientes passaram do estágio IA para IIIA (SALERNO *et al.*, 1998). Em outro estudo, aproximadamente 30% dos pacientes com linfonodos negativos pela hematoxilina-eosina tinham acometimento de linfonodo pela técnica de PCR e em todos houve correlação com pior prognóstico (HASHIMOTO *et al.*, 2000).



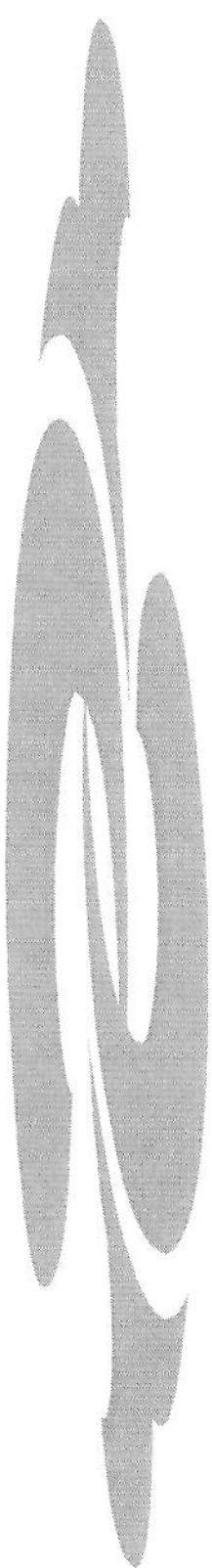
2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Analisar os resultados de 10 anos do Serviço de Oncopneumologia nos pacientes com estádios I e II com carcinomas não pequenas células submetidos à cirurgia.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Analisar as características da população estudada, em relação a idade, sexo, tipos histológicos, sintomatologia, hábito tabágico, cirurgia empregada, recidivas e óbitos.
- b) Analisar a sobrevida dos pacientes em relação aos seguintes itens:
 - Estádios
 - Carcinoma epidermóide *versus* adenocarcinoma
 - Quimioterapia no estágio II
 - Avaliar falência terapêutica e suas relações com a histologia e estágio
- c) Analisar como fator prognóstico a idade, sintomas, histologia, estágio e quimioterapia por meio do modelo de regressão de Cox.



3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1. UNIVERSO DE ESTUDO

O universo do estudo compreendeu oitenta e sete pacientes do Serviço de Câncer de Pulmão das Disciplinas de Pneumologia e Cirurgia Torácica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. Os pacientes foram atendidos em todos os níveis pelo Hospital das Clínicas da UNICAMP situado na cidade de Campinas e abrangendo toda sua área metropolitana e recebendo pacientes de outras regiões do estado e de outros estados.

Foram seguidos e analisados em estudo tipo coorte prospectivo (KLEINBAUM *et al.*, 1982), os pacientes com câncer de pulmão submetidos a cirurgia entre o período de 1º. de janeiro de 1990 a 31 de dezembro de 1999, que fossem definidos na histopatologia como câncer de pulmão não pequenas células entre os estádios IA a IIB segundo classificação TNM da Organização Mundial da Saúde de 1997 (MOUNTAIN, 1997).

3.2. O DIAGNÓSTICO, ESTADIAMENTO E SEGUIMENTO DOS PACIENTES

Os pacientes foram seguidos pelo Serviço e o seguimento feito através de ficha clínica (apêndice IV) atualizada a cada reavaliação do paciente no Ambulatório de Onco-pneumologia. Todos os prontuários hospitalares foram localizados e revistos no final do estudo e comparados com a ficha clínica.

Todos pacientes do estudo receberam no estadiamento clínico os seguintes itens:

- História clínica, exame físico com especial atenção para o exame neurológico.
- Hemograma
- Função renal
- Urina tipo I
- Perfil hidroeletrolítico
- Enzimas hepáticas
- Eletrocardiograma

- Radiograma de tórax pósterio-anterior e perfil
- Ultrassonografia abdominal
- Prova de função pulmonar
- Fibrobroncoscopia
- Tomografia computadorizada de tórax
- Tomografia computadorizada de crânio (inicialmente no adenocarcinoma e a seguir nos outros tipos histológicos)
- Radiograma de ossos e/ou cintilografia óssea crânio (na suspeita clínica de metástase óssea)

Após a cirurgia, os pacientes eram reavaliados clinicamente a cada 3 meses no primeiro ano, a cada 4 meses no segundo e semestral após. O estadiamento foi refeito a cada 6 meses nos primeiros 3 anos e anualmente após.

Os pacientes submetidos a quimioterapia adjuvante a base de platina receberam quatro ciclos, um a cada 28 dias e eram avaliados clinicamente duas vezes ao mês até a finalização da terapêutica.

Sinais ou sintomas que fossem compatíveis com recidiva local ou a distância da doença foram investigados prontamente.

Pacientes que perderam seguimento por mais de 3 meses foram localizados e chamados para reavaliação pelo Serviço Social do Hospital das Clínicas ou pessoalmente pelo autor por meio de carta e/ou telefonemas. Em dois pacientes falecidos em outras localidades, familiares encaminharam cópias do atestado de óbito. Após a finalização do levantamento de dados, estes foram passados em nova ficha codificada (apêndice V) para análise por meio de programas específicos.

Os pacientes entraram para o estudo até a data limite de 31 de dezembro de 1999 sendo esta a data considerada final para o estudo. Para a apreciação da evolução e da sobrevida, os dados foram coletados até 31 de dezembro de 2000 com o tempo mínimo de seguimento dos pacientes de 12 meses.

3.3. CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES

Os pacientes incluídos no estudo foram avaliados nos aspectos descritos abaixo com análise de inter-relações entre vários deles.

- Sexo
- Etnia
- Procedência
- Idade e distribuição por faixa etária
- Histologia
- Sinais e sintomas
- *Performance status* na chegada (Escala de Karnofsky)
- Hábito tabágico, intensidade e duração
- Localização da neoplasia no pulmão
- Caracterização broncoscópica do tumor
- Positividade dos métodos diagnósticos histológicos
- Tipos de cirurgia empregada
- Complicações cirúrgicas
- Estadiamento pós-operatório
- Terapêutica adjuvante empregada
- Estadiamento clínico durante o seguimento e ao final do estudo
- Tempo livre de recidiva local

- Localização de recidiva local
- Sobrevida após recidiva local
- Tempo livre da recidiva a distância
- Localização da recidiva a distância
- Sobrevida após recidiva a distância
- Sobrevida durante a evolução e global
- Sobrevida nos grupos em diferentes estádios e terapêuticas
- Causas dos óbitos

3.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo, todos os pacientes com câncer de pulmão cujo diagnóstico anatomopatológico da peça cirúrgica evidenciava ser câncer não pequenas células e que foram operados com cirurgia com abordagem mediastinal radical, entre os anos de 1990 e 1999 nos estádios IA, IB, IIA e IIB. Os dois pacientes que faleceram até 30 dias do pós-operatório foram incluídos para análise de dados epidemiológicos mas não quanto a resposta terapêutica, recidiva ou sobrevida.

3.5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os pacientes que perderam seguimento ou que o abandonaram por opção, recusando-se ao acompanhamento e aqueles que receberam qualquer terapêutica para neoplasia antes da cirurgia. Também foram excluídos os pacientes que não tiveram esvaziamento radical do mediastino e aqueles cujos prontuários médicos não foram localizados para revisão dos dados no final do estudo.

3.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA E INFORMÁTICA

Este estudo teve uma amostragem não-probabilística, isto é, não é possível assegurar que cada sujeito do seguimento teve uma probabilidade conhecida para ser incluída na amostra, e claramente o grupo estudado não reflete a população em geral. Neste caso, as possíveis comparações poderão ser somente feitas com outros pacientes, sob as mesmas condições. Este tipo de amostragem é também denominada “convenience sampling”, ou amostra conveniente (EHBARIM *et al*, 1998) que incluiu no estudo, todos os pacientes do hospital com determinadas características. Este recurso se faz necessário em várias circunstâncias como o estudo de eventos pouco freqüentes na população ou estudos onde se procura observar eventos no interior do grupo estudado.

Para verificar quais as variáveis que melhor explicam o tempo de sobrevida foi utilizado o modelo de regressão de Cox multivariado. Este tipo de análise utilizada em estudos de sobrevida é uma adaptação do modelo de regressão múltipla com incorporação de dados censurados, onde a variável dependente é o tempo até a ocorrência de um determinado evento. Para este modelo, supõe-se que cada indivíduo do estudo apresenta além do tempo de sobrevida, uma ou mais variáveis exploratórias ($X_1, X_2, \dots, X_n$) medidas no tempo de início. Desta forma, esta regressão permite conhecer os fatores significativamente associados à distribuição do tempo de sobrevida. (COLLETT, 1994).

Desta forma, foram analisadas as variáveis sexo, idade, histologia, sinais e sintomas (presentes ou ausentes), *performance status* na chegada (Escala de Karnofsky), estadiamento pós-operatório e terapêutica adjuvante.

A análise de sobrevivência de todos os 85 pacientes que sobreviveram após a cirurgia, foi realizada através da curva de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier e considerou como evento final o óbito devido à neoplasia. Foram censurados os casos de óbito devido a outras causas. Todos os pacientes que não apresentaram óbito ao término do seguimento também foram censurados (“*censura à direita*”) (LEVINE *et al*, 1991)

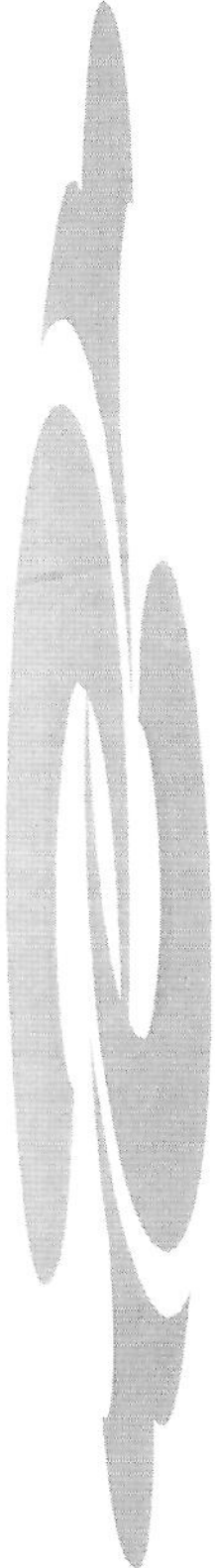
Além destes testes foram utilizados os testes de Chi quadrado e Log-Rank.

Diferenças foram consideradas expressivas quando a significância era menor que 5% ($p < 0.05$).

Para redigir este estudo foi usado o programa Microsoft Word versão 2000.

Os dados foram catalogados em Microsoft Access versão 97-2000 sendo posteriormente exportados para análise estatísticas para o programa do Centro para Controle de Doenças (C.D.C.) Epi-info versão 6,04b.

Também foram utilizados para análise estatística e feitura de gráficos de sobrevida, o programa estatístico SSPS para Windows versão 8.0. e SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 6.12. SAS Institute Inc, 1989-1996, Cary, NC, USA.



4. RESULTADOS

4.1. CARACTERIZAÇÃO DO PACIENTE

Foram incluídos no estudo 87 pacientes com câncer de pulmão não pequenas células que apresentaram no pós-operatório os estádios I e II. No período do estudo foram seguidos 1030 pacientes com C.N.P.C. pelo Serviço de Oncopneumologia representando estes 87 pacientes somente 8,5% do total.

A maioria dos pacientes, 67, representando 77% do universo analisado, era do sexo masculino; a raça predominante foi a caucasiana com 83 indivíduos (95,4%). Em relação a procedência, a maior parte (51,7%) era da região metropolitana de Campinas, 21,8% da cidade de Campinas; 13,8% de outras regiões do estado e 12,6% de outros estados (principalmente do sul de Minas Gerais).

A distribuição dos pacientes segundo o sexo e faixa etária revela que, tanto no sexo feminino como no masculino, o maior número de casos ocorreu entre 60 a 69 anos (44,8%) seguida da faixa dos 50 a 59 anos (39%) com média geral de 60,2 anos, sendo o mais jovem de 37 anos e o mais velho de 79 anos. Para o sexo feminino a idade média foi de 56,1 anos e para o masculino de 61,5 anos.

Tabela 1: Distribuição dos pacientes segundo a idade e sexo.

Faixa Etária	Feminino	Masculino	Total
30-39 anos	1 (5%)	0	1 (1,15%)
40-49 anos	2 (10%)	3 (4,5%)	5 (5,75%)
50-59 anos	8 (40%)	26 (38,8%)	34 (39%)
60-69 anos	9 (45%)	30 (44,8%)	39 (44,8%)
70-79 anos	0	8 (12%)	8 (9,2%)
Total	20 (100%)	67 (100%)	87 (100%)

4.2. ESTADIAMENTO E HISTOLOGIA

A distribuição dos pacientes segundo o estadiamento pós-operatório foi a seguinte: estágio IA com 17 casos (19,5%), IB com 24 casos (27,6%), IIA com 6 Casos (6,9%) e IIB com 40 casos (46%).

O tipo histológico mais freqüente foi o carcinoma epidermóide (50 pacientes ou 57,5 %), seguido do adenocarcinoma (30 pacientes ou 34,4%). Os sete pacientes restantes (8%) apresentavam carcinoma de grandes células.

A distribuição dos tipos histológicos segundo o sexo mostra que o carcinoma epidermóide foi o mais freqüente entre os homens (65,7%), enquanto que entre as mulheres foi o adenocarcinoma o tipo mais usual, com 60% dos casos.

O teste chi quadrado mostrou que as diferentes freqüências encontradas dos tipos histológicos foram significativamente associados ao sexo ($\chi^2 = 8.44$; gl= 2; $p=0.015$)

Tabela 2: Distribuição dos tipos histológicos segundo sexo.

Tipo Histológico	Feminino	Masculino	Total
Grandes Células	2 (10%)	5 (7,5)	7 (8%)
Epidermóide	6 (30%)	44 (65,7%)	50 (57,5%)
Adenocarcinoma	12 (60%)	18 (26,9)	30 (34,5%)
Total	20 (100%)	67 (100%)	87 (100%)

4.3 - SINTOMAS , *PERFOMANCE STATUS* E TABAGISMO

Em relação aos sinais e sintomas, 25 pacientes (28,7%) eram assintomáticos. A duração das queixas nos sintomáticos era na grande maioria dos casos de até 4 meses (46/74,2%). Os três sintomas mais freqüentes foram a tosse em 50 casos (57,5%), emagrecimento em 28 (32,2%) e dor torácica em 24 (27,6%).

Relacionando a sintomatologia com o estadiamento pós-operatório, observamos que o estágio IA foi o que menos apresentou sintomas (14 pacientes de 17). O estágio IIB foi o que mais apresentou sintomas, ou seja, 3 pacientes (7,5%) do total de 40 pacientes que, neste estágio, eram assintomáticos. A distribuição da sintomatologia no estágio IIB foi: 72,5% (29 casos) com tosse, 45% (18 casos) com dor torácica e 42,5% (17 casos) com emagrecimento.

Tabela 3: Distribuição da sintomatologia e estadiamento pós-operatório

Estádio Pós-operatório	IA	IB	IIA	IIB
Total de Pacientes	17 (100%)	24 (100%)	6 (100%)	40 (100%)
Sem Sintomas	14 (82,3%)	7 (29,1%)	1 (16,5%)	3 (7,5%)
Tosse	3 (17,6%)	13 (54,2%)	4 (66,5%)	29 (72,5%)
Emagrecimento	1 (5,9%)	9 (37,5%)	1 (16,7%)	17 (42,5%)
Dor torácica	0	5 (20,8%)	1 (16,7%)	18 (45%)

Os pacientes foram avaliados quanto ao *performance status* pela *Escala de Karnofsky (E.K)* (anexo I) na chegada ao Serviço. Todos os pacientes apresentaram-se com E.K. maior que 70, estando 78 indivíduos (90,8%) acima ou igual a 80 na escala.

Todos os pacientes foram avaliados quanto ao hábito tabágico, sendo que 78 pacientes (89,7%) eram tabagistas e 9 (10,3%) não-tabagistas. Dos tabagistas, quase todos eram do sexo masculino (66 de 67 casos) e 12 de 20 casos eram do sexo feminino. Dos 9 pacientes não-tabagistas, somente um era do sexo masculino. O cigarro de papel foi o produto mais usado (63 pacientes ou 72,5%) e o cigarro de palha foi usado por 15 pacientes (17,5%). Não houve uso de outro tipo de consumo de tabaco.

A mediana da carga tabágica foi de 40,7 anos\maço, sendo superior para os homens com 42,4 anos\maço e menor entre as mulheres com 31,3 anos\maço.

A distribuição dos tipos histológicos segundo hábito tabágico e sexo no grupo de tabagistas, mostra uma incidência maior do carcinoma epidermóide tanto no sexo masculino (66,7%) quanto no feminino (50%). No grupo dos não tabagistas, todos os 9 casos eram de adenocarcinoma.

Tabela 4: Distribuição de tipos histológicos segundo sexo e tabagismo.

Tipo Histológico	TABAGISTAS		NÃO TABAGISTAS		Total
	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	
Grandes Células	2 (16,7%)	5 (7,6%)	0	0	7 (9%)
Epidermóide	6 (50%)	44 (66,7%)	0	0	50 (64,1%)
Adenocarcinoma	4 (33,3%)	17 (25,8%)	8	1	21 (26,9%)
Total	12 (100%)	66 (100%)	8	1	78 (100%)

4.4. LOCALIZAÇÃO DA DOENÇA

Em relação à localização da neoplasia, o pulmão esquerdo foi o mais acometido com 46 (53%) dos casos e o pulmão direito 41 (47%) casos. A distribuição da localização tumoral diagnosticada via broncoscópica e/ou radiológica mostra acometimento mais freqüente em lobos superiores (44 casos ou 50,6%).

Tabela 5: Distribuição da localização da neoplasia no pulmão

Localização	Número de Casos	Percentual
Lobo Superior Direito	20	23%
Lobo Médio	6	6,9%
Lobo Inferior Direito	13	14,9%
Lobo Superior Esquerdo	29	33,4 %
Lobo Inferior Esquerdo	17	19,5%
Brônquio Intermediário	2	2,3%
TOTAL	87	100%

A broncoscopia foi realizada em 78 pacientes (89,7%) e a localização da neoplasia demonstrou um predomínio de acometimento periférico (não visível à broncoscopia) em 44 casos (50,6%) contra 34 casos (39,1%) centrais ou visíveis à broncoscopia. O carcinoma epidermóide foi proporcionalmente mais central e o adenocarcinoma mais periférico como exposto na tabela 6.

Tabela 6: Distribuição da localização na broncoscopia e tipo histológico

Tipo Histológico \ Localização	Central	Periférico
Grandes Células	2 (5,9%)	5 (11,4%)
Epidermóide	28 (82,4%)	17 (38,6%)
Adenocarcinoma	4 (11,7%)	22 (50%)
Total	34 (100%)	44 (100%)

4.5. INVESTIGAÇÃO HISTOLÓGICA

O lavado ou escovado brônquico teve positividade em 36 casos, ou seja 46% das broncoscopias realizadas com a coleta do exame. A biópsia brônquica foi positiva em 21 (56,7%) das 37 broncoscopias com biópsia endobrônquica, sendo que 20 casos dos positivos eram tumores visíveis na broncoscopia.

A punção percutânea foi realizada em 19 pacientes sendo positiva em 14 casos (72,5%) e a toracotomia como método diagnóstico e terapêutico foi realizada em 27 casos.

4.6. CIRURGIA

Quanto à abordagem cirúrgica, a maioria dos pacientes (48 ou 55,2%), foram submetidos à lobectomia e 7 (8%) a bilobectomia. A pneumectomia foi realizada em 29 (33,3%) pacientes sendo na sua maioria no estágio IIB. Três pacientes (3,4%) foram submetidos a segmentectomia devido às suas condições pulmonares limítrofes.

Tabela 7: Distribuição dos tipos de cirurgia e estadiamento cirúrgico.

	Pneumectomia	Bilobectomia	Lobectomia	Segmentectomia	Total
IA	2	1	11	3	17
IB	3	3	18	0	24
IIA	1	2	3	0	6
IIB	23	1	16	0	40
Total	29	7	48	3	87

Os tumores mais centrais foram, proporcionalmente, mais submetidos a pneumectomias e os periféricos mais a lobectomias. O carcinoma epidermóide mostrou uma maior proporção nas pneumectomias relacionado ao fato de ser mais centralizado.

Tabela 8: Distribuição dos tipos de cirurgia e histologia

	Grandes Células	Epidermóide	Adenocarcinoma	Total
Pneumectomia	3 (10,3%)	19 (65,5%)	7 (24,1%)	29 (100%)
Lobectomia	4 (8,4%)	23 (47,9%)	21 (43,7%)	48 (100%)
Bilobectomia	0	6 (85%)	1 (15%)	7 (100%)
Segmentectomia	0	2 (66%)	1 (33%)	3 (100%)

Complicações cirúrgicas ocorreram em 11 pacientes (12,7%) sendo infecção a mais freqüente (9 casos). Ocorreram dois óbitos (2,3%), um em lobectomia e o outro em pneumectomia. Estes dois pacientes serão excluídos da análise de dados referente a seguimento.

O estadiamento pós-operatório baseado na peça cirúrgica, como já exposto no início, está demonstrado na tabela 9.

Tabela 9: Distribuição do estadiamento pós operatório.

Estádio Pós –operatório	Pacientes	Percentual
IA	17	(19,5%)
IB	24	(27,6%)
IIA	6	(6,9%)
IIB	40	(46%)
Total	87 (100%)	87 (100%)

4.7. SOBREVIDA

4.7.1. Sobrevida geral

Quanto à sobrevida, 54 pacientes (63,5%) estavam vivos no final do seguimento do estudo em 31 dezembro de 2000. Destes 54 pacientes, 47 pacientes não apresentavam recidiva da doença, 4 apresentavam recidiva a distância e 3 recidiva local. Óbitos devido à neoplasia primária ocorreram em 21 pacientes (24,7%) e em virtude de outras causas em 10 pacientes (11,8%). O valor da sobrevivência acumulada ao final do seguimento foi de 67,2% para todos os pacientes do estudo e esta demonstrado no gráfico 1.

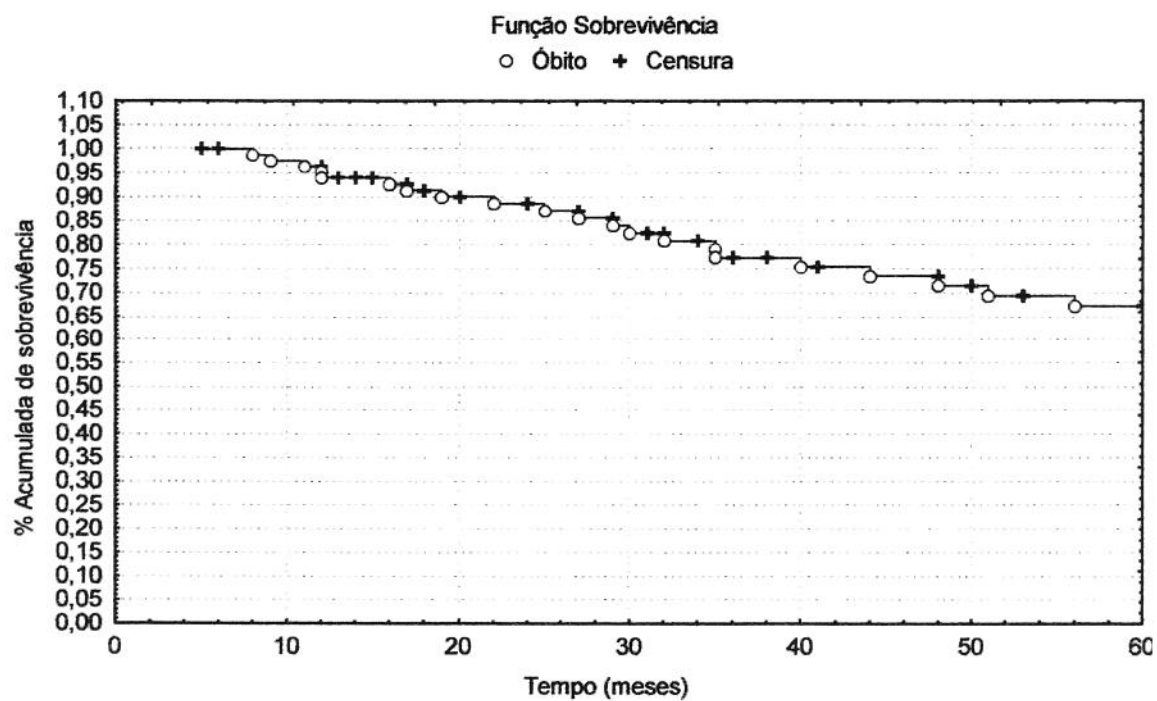


Gráfico 1: Curva de sobrevida geral dos 85 pacientes (Kaplan Meier)

Quando considerados somente os casos que foram seguidos durante sessenta meses, o número de pacientes fica reduzido de 85 a 56. Neste total, ocorreram 18 óbitos e a análise de sobrevivência para este seguimento encontrou uma sobrevivência acumulada de 64,5% e como demonstrado no gráfico 2, mostra-se semelhante ao gráfico anterior.

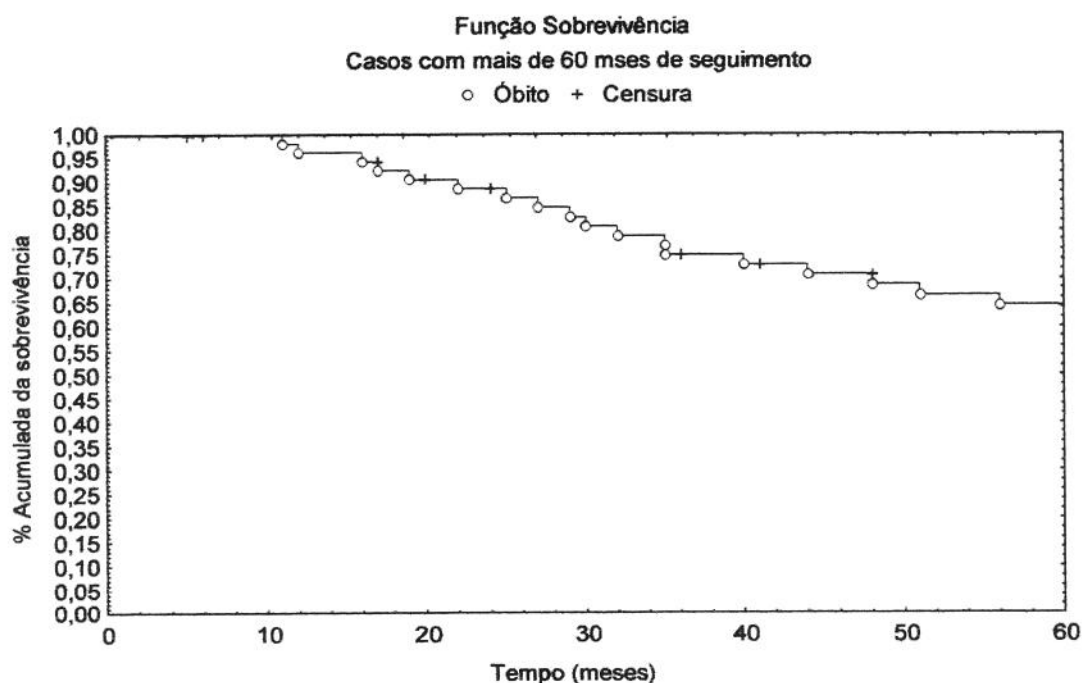


Gráfico 2: Curva de sobrevida dos 56 pacientes com acompanhamento de 60 meses.
(Kaplan Meier)

4.7.2. Sobrevida e estágio

Com relação ao estágio da doença, os pacientes foram agrupados em estágio I e II com 39 e 46 casos respectivamente.

No estágio I ocorreram 3 óbitos e a sobrevivência acumulada no final do seguimento foi de 86,9%. No estágio II ocorreram 18 óbitos e a sobrevivência acumulada no final do seguimento foi de 54,2% (Gráfico 2).

A análise de comparação das duas curvas de sobrevivência (teste Log-Rank= -2,92 e $p=0,0034$) demonstrou que existe diferença significativa entre elas, sendo maior a sobrevivência é a dos pacientes com estágio I .

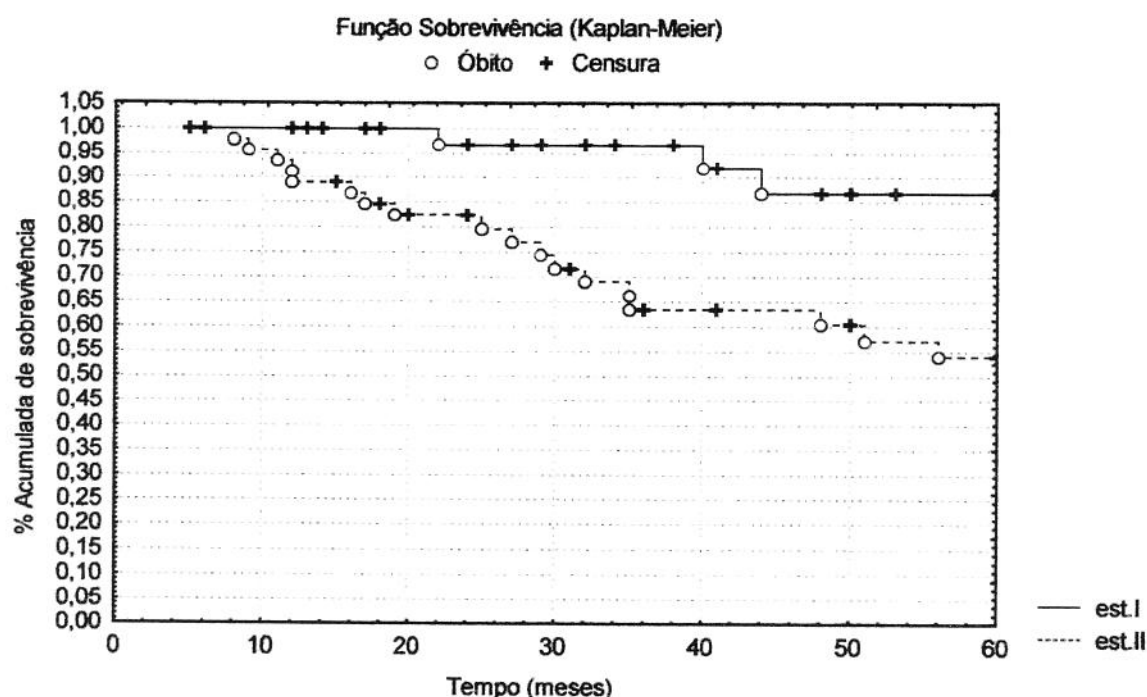
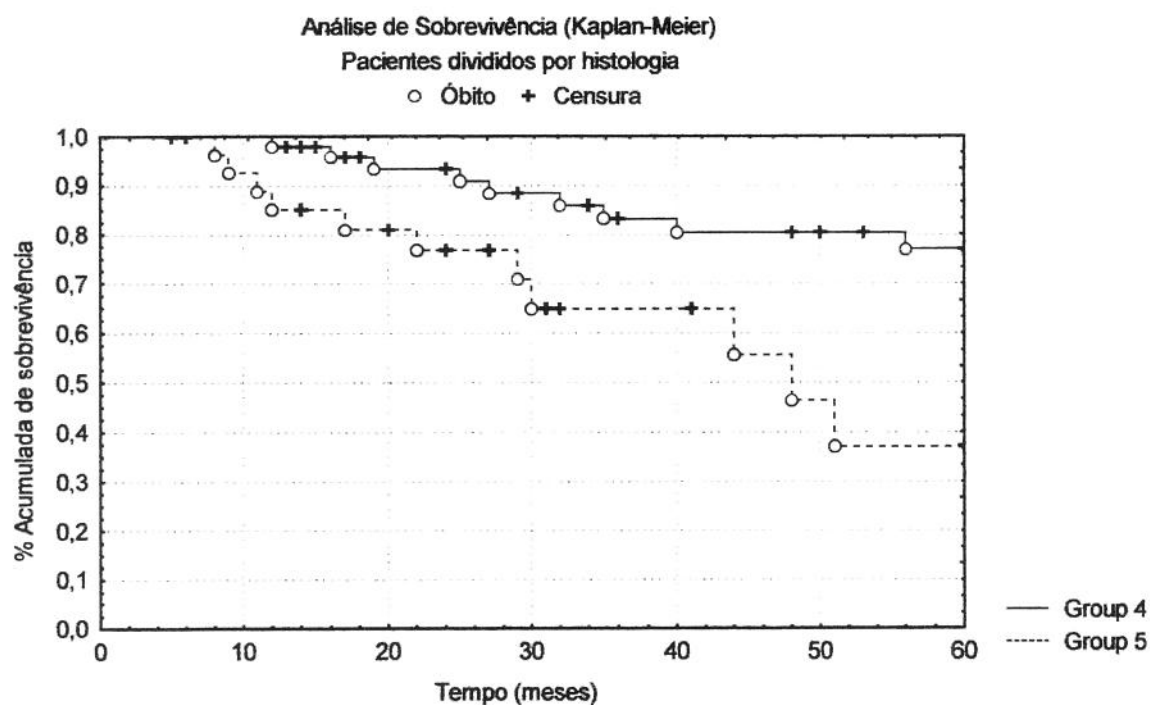


Gráfico 3: Curva de sobrevida dos 85 pacientes por estágio pós-operatório. (Kaplan Meier)

4.7.3. Sobrevida, tipo histológico e estágio

Em relação ao dois tipos histológicos mais frequentes (50 pacientes com carcinoma epidermóide e 28 com adenocarcinoma), a sobrevivência destes pacientes foi, segundo a análise de Kaplan-Meier, maior no grupo de pacientes com carcinoma epidermóide (77,2% no final do seguimento) se comparado àqueles com adenocarcinoma (37,3% no final do seguimento); esta diferença foi estatisticamente significativa (Log-Rank=-2.63; $p=0.0084$). O gráfico 4 mostra o desenvolvimento dos casos ao longo do seguimento.



(Grupo 4= carcinoma epidermóide Grupo5 =adenocarcinoma)

Gráfico 4: Curva de sobrevida em relação aos tipos histológicos adenocarcinoma e epidermóide. (Kaplan Meier)

A distribuição histológica em relação ao estadiamento pós-operatório está na tabela 10.

Tabela 10: Distribuição do estadiamento pós-operatório e histologia.

Estadiamento	Epidermóide	Adenocarcinoma	Grandes Células
IA	9 (18%)	7 (23,3%)	1 (14,3%)
IB	14 (28%)	9 (30%)	1 (14,3%)
IIA	4 (8%)	2 (6,7%)	0
IIB	23 (46%)	12 (40%)	5 (71,4%)
TOTAL	50 (100%)	30 (100%)	7 (100%)

Esta separação dos tipos histológicos em estadiamento da doença, nos dois casos, demonstra que o grupo de pacientes com estágio II teve maior ocorrência de óbitos do que o grupo com estágio I.

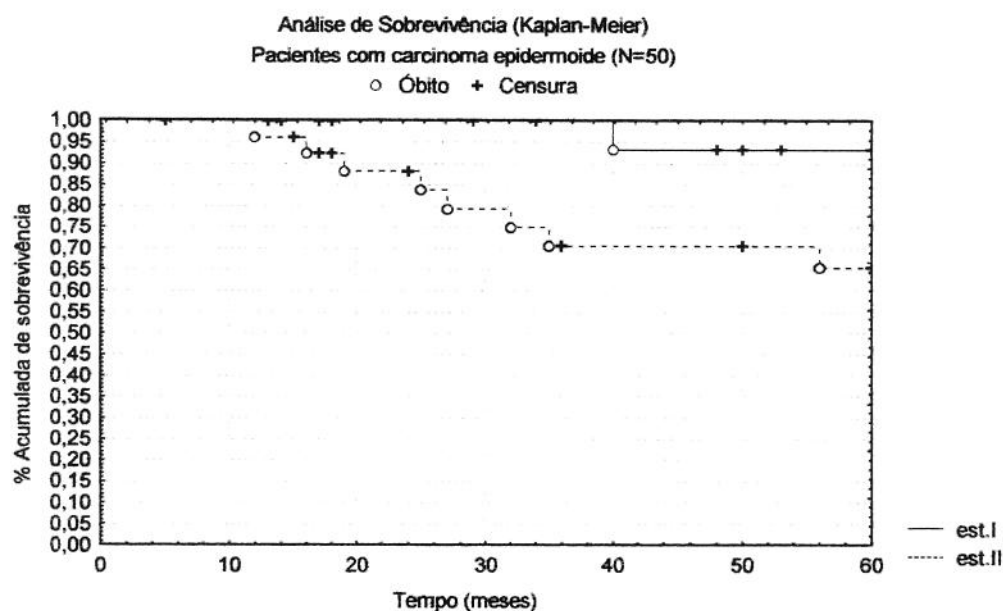


Gráfico 5: Curva de sobrevida do carcinoma epidermóide por estágio (Kaplan Meier)

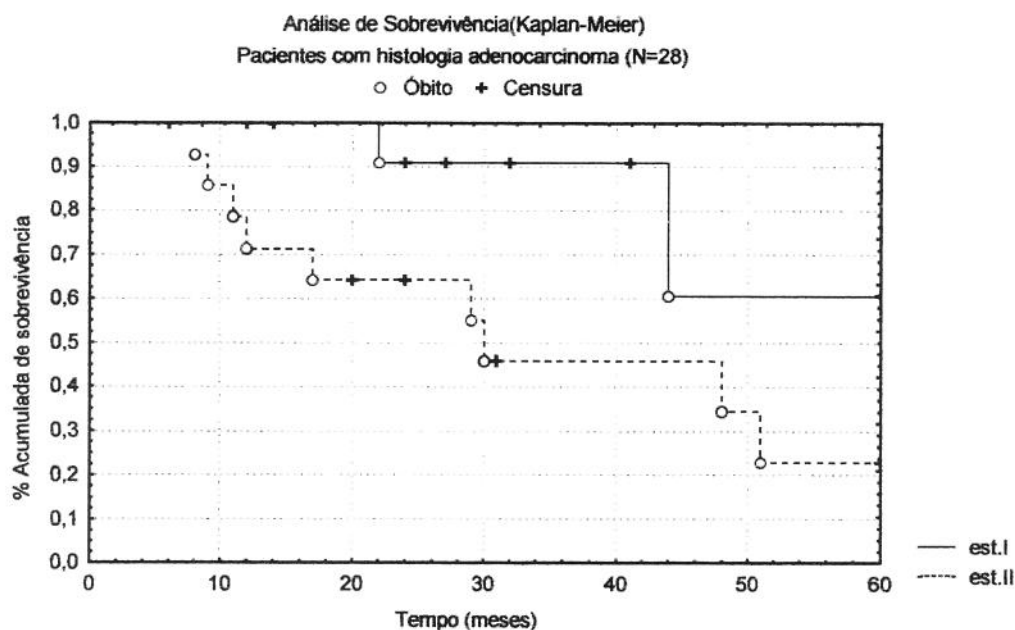


Gráfico 6: Curva de sobrevida do adenocarcinoma por estágio (Kaplan Meier)

Os gráficos acima mostram que os pacientes com carcinoma epidermóide com estágio I tiveram sobrevivência de 93,3% e com estágio II tiveram sobrevivência de 65,7%. No caso dos pacientes com adenocarcinoma, aqueles com estágio I tiveram sobrevivência de 60,6% e com estágio II sobrevivência de 22,8%. Todas essas diferenças são estatisticamente significativas segundo o teste Log-Rank, entretanto estes resultados estatísticos devem ser utilizados com cautela devido ao pequeno número de casos em cada teste (ocorreu, entre os pacientes no estágio I, 1 óbito entre aqueles com carcinoma epidermóide e 2 entre os pacientes com adenocarcinoma).

4.7.4. Sobrevida e quimioterapia adjuvante

A terapia adjuvante foi instituída em 34 pacientes (40%) no estágio II em ciclos de 28 dias com poliquimioterapia baseada em platina (dose acima de 80mg/m²) com 4 ciclos por paciente.

Tabela 11: Distribuição dos pacientes nos esquemas quimioterápicos

Esquemas de Quimioterapia	Pacientes	%
Cisplatina, Adriamicina, Ciclofosfamida	14	41,2%
Carboplatina e etoposídeo	4	11,8
Cisplatina e etoposídeo	16	47,1%
Total	34	100%

Em relação aos 34 casos que fizeram quimioterapia, a grande maioria eram do estágio IIB, com 30 casos (88,2%). O carcinoma epidermóide foi o mais frequente com 19 casos (55,9%), seguido por adenocarcinoma com 10 casos (29,4%) e grandes células com 5 casos (14,7%).

Tabela 12: Distribuição dos pacientes que fizeram ou não quimioterapia no estágio II.

Estádio Pós-operatório	Com quimioterapia	Sem quimioterapia
IIA	4	2
IIB	30	10
Total	34	12

A sobrevida mediana de todo o grupo foi de 38 meses e o tempo livre de doença mediano foi de 31 meses. Houve 14 óbitos devido à neoplasia e dois óbitos devido a outras causas. Destes pacientes que receberam quimioterapia, 17 (50%) tiveram recidiva da doença com somente 1 recidiva local. O primeiro caso de recidiva ocorreu aos 4 meses e o último aos 33 meses. O adenocarcinoma foi o tipo histológico mais incidente nos casos de recidiva com 9 casos (em 10), seguido pelo carcinoma epidermóide com 6 casos (em 19) e o carcinoma de grandes células com 2 casos (em 5).

Os locais de metástases estão descritos na tabela 13.

Tabela 13: Distribuição dos locais de metástases em pacientes submetidos à quimioterapia.

Localização	TOTAL
Cérebro	3 (18,8%)
Ossos	4 (25%)
Pulmão	1 (6,3%)
Linfonodos Periféricos	3 (18,8%)
Subcutâneo	2 (12,5%)
Fígado	1 (6,3%)
Cérebro e Pulmão	1 (6,3%)
Cérebro e Ossos	1 (6,3%)
TOTAL	16 (100%)

Em relação aos 12 casos que não receberam quimioterapia, 2 casos eram IIA e 10 casos (83,3%) eram IIB. O carcinoma epidermóide ocorreu em 8 casos (66,7%), seguido por adenocarcinoma com 4 casos (33,3%).

A sobrevida e o tempo livre de doença mediana para todo o grupo foi de 38,2 e 30 meses respectivamente. Dos 12 pacientes que não fizeram quimioterapia, 4 foram a óbito devido à neoplasia e dois de outras causas. Os pacientes vivos neste grupo são 6 (50%), sendo que um deles apresentou recidiva, mas continua vivo. Em relação à histologia, 4 casos de recidiva eram carcinomas epidermóides e 3 adenocarcinomas.

No caso particular dos pacientes no estágio II, a análise de sobrevivência (Kaplan-Meier) e teste de comparação de curvas não encontrou diferença significativa (Log-Rank=0,762) entre a porcentagem de sobrevivência de cada grupo, com e sem quimioterapia.(gráfico 7).

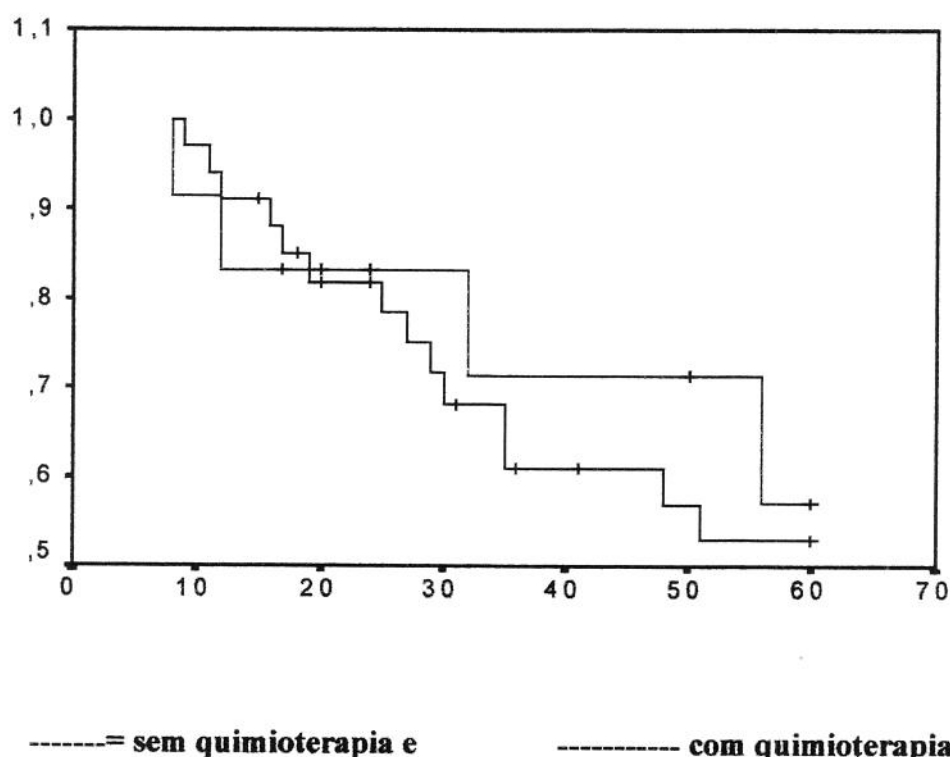


Gráfico 7: Curva de sobrevivência dos pacientes que fizeram ou não quimioterapia no estágio II (Kaplan Meier)

4.8. RECIDIVA

A falência terapêutica ocorreu em 28 pacientes (32,9%) com 4 recidivas locais e 24 falências por metástases.

A recidiva local pós-cirurgia ocorreu em 4 pacientes (4,7%), 2 casos em linfonodos (um em cadeia mediastinal e outro em supra-clavicular) e dois em brônquios. Dois pacientes eram do tipo adenocarcinoma e dois eram carcinoma epidermóide.

O tempo médio de aparecimento de recidiva local foi de 18 meses (dois pacientes com recidiva no sexto mês e dois no trigésimo mês). Um paciente destes pacientes faleceu devido à neoplasia, após 28 meses do início do acompanhamento e 22 meses após a recidiva. Nenhum apresentou metástase.

Quanto ao aparecimento das metástases, 24 pacientes (28%) dos 85 acompanhados apresentaram-nas. O sítio metastático mais freqüente foi o cérebro e ossos com 8 casos (32,8%) cada. Acometimento pulmonar veio a seguir com 4 casos (16,8%). Dois pacientes apresentaram dois sítios metastáticos simultâneos, um no cérebro e ossos e outro no cérebro e pulmão.

Os primeiros casos de metástases ocorreram com 4 meses de pós-operatório. Nos primeiros 12 meses ocorreram 50% dos casos, atingindo 66% em 24 meses e com tempo máximo de aparecimento de 45 meses.

As metástases cerebrais foram as mais precoces com 75 % (6 casos) nos primeiros 24 meses, logo a seguir vem as metástases ósseas com 71% (5 casos) e as pulmonares com 62,5% (5 casos). Os pacientes que tiveram recidiva no cérebro foram submetidos a radioterapia de crânio com 3000 cGy logo após o diagnóstico.

O tipo histológico que mais apresentou metástase foi o adenocarcinoma com 13 casos ou 54,2% das metástases. Este dado também significa que 43 % dos pacientes com adenocarcinoma desenvolveram metástases contra 18% dos pacientes com carcinoma epidermóide (9 casos). Houve significância pelo teste chi quadrado ($p < 0,05$) para o adenocarcinoma desenvolver mais metástases a distância do que o carcinoma epidermóide.

Tabela 14: Distribuição da localização das metástases e histologia

Localização	Epidermóide	Adenocarcinoma	Grandes Células	TOTAL
Cérebro	2	4	0	6 (25%)
Ossos	3	4	0	7 (29,2%)
Pulmão	1	2	0	3(12,5%)
Linfonodos Periféricos	1	0	2	3 (12,5%)
Subcutâneo	1	1	0	2 (8,3%)
Fígado	1	0	0	1 (4,2%)
Cérebro e Pulmão	0	1	0	1(4,2%)
Cérebro e Ossos	0	1	0	1(4,2%)
TOTAL	9 (37,5%)	13 (54,2%)	2 (8,3%)	24(100%)

O aparecimento de metástases foi mais freqüente no estágio IIB com 19 casos (79,2%). Isto significou que 47,5% dos pacientes no estágio IIB (19 casos em 40) desenvolveram metástases no pós-operatório. Não houve aparecimento de metástases no estágio IA, apenas 1 caso de recidiva local.

Tabela 15: Distribuição das metástases e estadiamento pós-operatório e histologia

	Grandes Células	Epidermóide	Adenocarcinoma	Total
Ia	0	0	0	0
Ib	0	1 (11,1%)	2 (15,4%)	3(12,5%)
II a	0	0	2 (15,4%)	2(8,3%)
II b	2 (100%)	8 (88,9%)	9 (69,2%)	19(79,2%)
Total	2 (8,3%)	9 (37,5%)	13 (54,2%)	24(100%)

Dos 24 pacientes com recidiva a distância, 21 evoluíram com óbito devido ao câncer de pulmão. Estes pacientes tiveram a média de 12 meses livre do aparecimento da doença e uma sobrevida mediana de 26 meses. Nos dois primeiros anos do pós-operatório apareceram 66,8% do total dos casos de metástases.

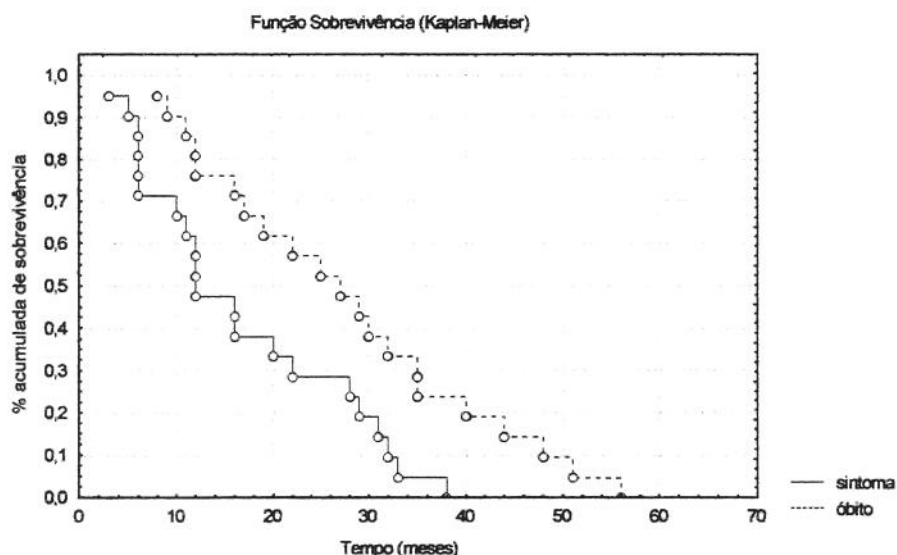


Gráfico 8: Tempo livre de doença e tempo de sobrevida dos pacientes que foram a óbito devido à neoplasia (N=21)

4.9. MODELO DE REGRESSÃO DE COX

O modelo de regressão de Cox multivariado foi utilizado no estudo com o objetivo de verificar quais das variáveis, consideradas como fatores prognósticos, explicam melhor o tempo de sobrevida dos pacientes.

A variável de resposta proposta foi o tempo de sobrevida (em meses) e o evento limitante foi o óbito por neoplasia. As variáveis independentes foram: idade (maior ou menor que sessenta anos), ausência ou presença de sintomas, histologia (adenocarcinoma e carcinoma epidermóide), estágio pós-operatório (estádios I e II), e se foi realizada quimioterapia ou não (no estágio II).

Os resultados estão expostos na tabelas 16, 17 e no apêndice V.

Tabela 16: Análise da Regressão de Cox para Análise Univariada

Variável	Parâmetro	S.E.	CHISQ	p-valor	Risco	IC(95%)
IDADE	-0.196416	.44291	0.19667	0.6574	0.822	(0.345; 1.957)
HISTOLOGIA	1.238248	.45691	7.34430	0.0067	3.450	(1.409; 8.447)
ESTADIO PÓSOP.	1.631241	.62378	6.83879	0.0089	5.110	(1.505; 7.354)
SÍNTOMAS	0.544883	.62379	0.76301	0.3824	1.724	(0.508; 5.856)
QUIMIOTERAPIA	0.169022	0.56724	0.08879	0.7657	1.184	0.390; 3.599

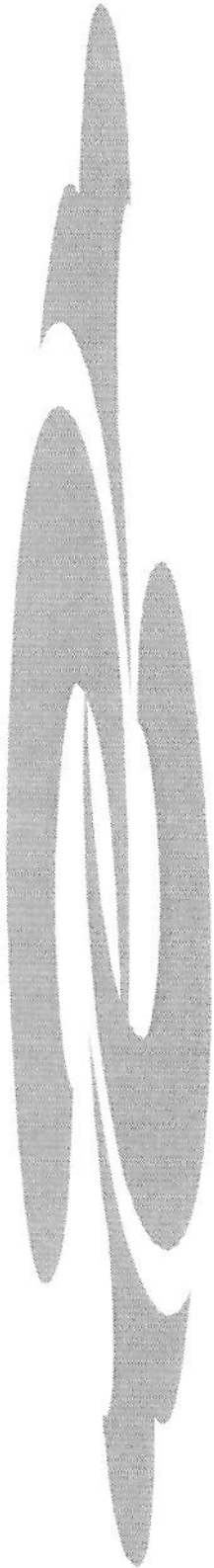
Tabela 17: Análise Final da Regressão de Cox - Análise Multivariada

Variável	Parâmetro	S.E.	CHISQ	p-valor	Risco	IC(95%)
HISTOLOGIA	1.287066	0.45558	7.98127	0.0047	3.622	(1.483; 8.846)
ESTADIO PÓS	1.687355	0.62704	7.24132	0.0071	5.405	(1.581; 18.473)

Pelos resultados apresentados na tabela 17, observa-se que para os pacientes com histologia do grupo com adenocarcinoma o risco de ocorrer óbito por neoplasia é 3,622 vezes maior do que os pacientes do grupo epidermóide. Para os pacientes com estágio II, o risco de ocorrer o óbito por neoplasia é 5,405 vezes maior do que os pacientes com estágio I.

A variável Quimioterapia não influenciou no tempo de sobrevida (p valor=0.7657) para os pacientes com estágio II, ou seja, não existiu diferença do tempo de sobrevida para quem fez ou não quimioterapia neste estágio.

A idade e a presença ou não de sintomas também não influenciou na sobrevida.



5. DISCUSSÃO

5.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Nos dias atuais, o câncer de pulmão é, seguramente, a neoplasia que mais progride em termos incidência e de mortalidade; porém, o esforço na detecção precoce ou na terapêutica não tem tido o progresso esperado nos últimos anos (BORING *et al.*,1994).

A batalha contra o maior fator evitável, o tabaco, tem sido lentamente revertida em países desenvolvidos como os Estados Unidos, mas esta batalha é largamente perdida em países em desenvolvimento como a China, a Índia e a Europa Oriental (WHO, 1999; THUN *et al.*,1995). O espectro sombrio desta doença ainda continuará por muito tempo.

Os pacientes nos estádios I e II são aqueles com melhor prognóstico em C.P.N.P.C. devido aos maiores índices de cura. Naruke, em 2382 pacientes com C.N.P.C., estadiados cirurgicamente, encontrou 33,4% pacientes no estágio I e 12,7% no estágio II (NARUKE *et al.*, 1997). Mountain relata 36% no estágio I e 8% no estágio II (MONTAIN,1997).

Infelizmente, nossos pacientes já se apresentam ao em estádios mais avançados quando entram em nosso serviço. Nossa experiência no Ambulatório de Oncopneumologia, que já completa 10 anos, tem nos angustiado devido ao pequeno número de pacientes com estádios baixos em relação ao total. No período de 1990 a 1999 foram seguidos 1030 pacientes com C.N.P.C. pelo Serviço de Oncopneumologia, mas somente 87 pacientes nos estádios I e II foram incluídos no estudo, representando 8,5% do total.

A mesma situação pode ser verificada em outros trabalhos nacionais. Martins e Pereira, no Grupo Paulistano de Tratamento de Câncer e Pulmão, analisando 1635 pacientes com C.N.P.C., constataram que somente 5% dos pacientes encontram-se no estágio I e 9% no estágio II. Pereira fez a relação entre estadios avançados (IIIA, IIIB e IV) e estádios precoces (I e II) nestes pacientes e encontrou a razão de 6.3, consideravelmente maior que o relatado pelos hospitais dos Estados Unidos no National Cancer Data Base de 1992 para C.N.P.C. que foi de 2.2. Isto significa que recebemos pacientes em estádios mais avançados (MARTINS & PEREIRA,1999; FRY *et al.*,1996)

Pereira e colaboradores citam como prováveis causas no retardo do diagnóstico de neoplasia de pulmão, os seguintes itens: falta de cadastro torácico na população, número elevado de médicos aos quais os pacientes são apresentados antes da confirmação da hipótese de neoplasia, tempo para a consulta elevado, baixa suspeita de neoplasia na consulta inicial (somente 25%) e demora para confirmação da neoplasia (superior a 90 dias em mais da metade dos casos) (PEREIRA *et al.*, 1991).

Concordamos com a maioria dos itens observados por Pereira. Em nosso serviço, 75% dos pacientes encontram-se nos estádios IIIB e IV no momento da chegada e a maioria das vezes com performance status baixo. Observamos também grande demora entre o sintoma inicial e o encaminhamento ao nosso serviço, sendo raro o paciente assintomático. O acesso ao nosso serviço após o encaminhamento com a hipótese de neoplasia não é maior que 07 dias e Zambon estimou em 14 dias o tempo médio para o diagnóstico histológico em 256 casos encaminhados ao nosso serviço (ZAMBON, 1994).

Em função da preciosidade dos pacientes nos estádios I e II e das poucas publicações em nosso meio, resolvemos fazer este estudo para analisar nossos resultados e orientar nossa futura conduta .

5.2. ANÁLISE DESCRITIVA

A procedência dos pacientes reflete, em sua maioria, a região de referência do Hospital das Clínicas da Unicamp, apesar de que 26 % deles vieram de fora desta área de referência (Sul de Minas Gerais e outras regiões do estado), demonstrando falta de acesso a serviços especializados nestas regiões.

A predominância de caucasianos foi de 95,4% dos casos. Apesar do predomínio de caucasianos na região da população atendida pelo estudo (I.B.G.E., 2000), acreditamos que houve falha na caracterização das raças devido a uma falta de padronização.

A proporção entre o sexo masculino e o feminino neste estudo foi de 3,35 homens para 1 mulher, próximo ao estudo de Martins e Pereira que demonstrou a relação de 3,2 homens para 1 mulher em pacientes observados de 1990 a 1996 com C.N.P.C (MARTINS & PEREIRA,1999). As estimativas mundiais publicadas pela O.M.S são de 3,45 homens para 1 mulher para o ano de 1999 para o câncer de pulmão (SMITH & GLYNN, 2000).

Estas estatísticas diferem das estimativas para os Estados Unidos da América de 1,3 homens para 1 mulher em 1999. No Brasil, a proporção do câncer de pulmão está em 2,6 homens para 1 mulher em 2000 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2000). O nosso estudo e o trabalho de Martins e Pereira abordam vários anos desde o início da década de 90 e a diferença de proporção entre os sexos com as estatísticas atuais de câncer de pulmão devem estar relacionadas ao aumento progressivo da neoplasia no sexo feminino. Este aumento está relacionado basicamente ao aumento do tabagismo entre as mulheres, já constatados em outros países (FIORE *et al*, 1989).

A faixa etária dos 60-69 anos foi proporcionalmente mais freqüente tanto no sexo feminino quanto no masculino apesar da idade mediana feminina ser menor (61,5 anos versus 56,1 anos). A idade menor no sexo feminino está relacionada ao fato de 12 dos 20 casos serem abaixo de 60 anos. A distribuição na faixa de 60-69 anos é também encontrada em outros trabalhos com C.N.P.C (FRY *et al*,1996,. GUEVARA & TEIJEIRO I,1997, MARTINS & PEREIRA,1999). Dados estatísticos nos E.U.A. de câncer de pulmão C.N.P.C. e C.P.C. apontam a faixa etária com maior incidência a de 65-74 anos com mediana de 70 anos para brancos e de 65 anos para negros (SMITH & THOMAS,2000). A nossa mediana de idade foi de 60,2 anos, bem abaixo quando comparada aos dados descritos acima. Este fato talvez possa ser explicado devido à casuística ser de estádios precoces e também porque o hábito tabágico em nosso meio pode ter sido iniciado mais precocemente (ZAMBON, 1994).

A análise da idade como fator prognóstico através do Método de Cox demonstrado na Tabela 16 (maior e menor que 60 anos) não foi significativa na sobrevida dos pacientes e este dado pode ser verificado em outros estudos (KELLER *et al*, 2000; MARTINS & PEREIRA, 1999; TANAKA *et al*, 2001).

O carcinoma epidermóide foi tipo histológico mais freqüente neste estudo com 57,4% dos casos seguido pelo adenocarcinoma com 34,4%. Na população masculina, a predominância de carcinoma epidermóide foi ainda maior com 65,7% dos casos. Já na população feminina, o adenocarcinoma foi o mais freqüente com 60% dos casos.

Estes dados diferem da casuística norte-americana que relata ser o adenocarcinoma o mais freqüente. Esta alteração não foi causada somente pelo aumento do adenocarcinoma, mas também pela diminuição do carcinoma epidermóide (VINCENT *et al.*, 1977; VALAITIS *et al.*, 1981, TRAVIS *et al.*, 1995). Tal fato pode estar relacionado a uma alteração dos estímulos carcinogênicos, notadamente no tabaco, já que há indícios de que o consumo de cigarros de menor nível de alcatrão, ditos “cigarros inteligentes”, esteja relacionado com o aumento do adenocarcinoma; fato este que também pode explicar a maior freqüência deste tipo histológico no sexo feminino pela preferência que as mulheres têm por este tipo de cigarro (TRAVIS *et al.*, 1995, WINGO *et al.*, 1999). Em nosso estudo houve relação significativa entre o sexo masculino e carcinoma epidermóide e sexo feminino e adenocarcinoma ($\chi^2 = 8.44$; $p=0.015$).

O aumento desse tipo histológico também pode estar ocorrendo devido a um melhor critério na diferenciação histológica, como o uso da imunohistoquímica (PROLLA, 1986).

Em estudos nacionais, o carcinoma epidermóide foi o mais freqüente seguido pelo adenocarcinoma, como ocorreu neste estudo. Martins e Pereira encontraram em 1635 pacientes com C.N.P.C. encontrou 834 (51%) com epidermóide e 533 (33%) com adenocarcinoma (MARTINS & PEREIRA, 1999). Em 300 casos de câncer de pulmão, Tadokoro encontrou 131 casos de epidermóide (43,6%) e 103 de adenocarcinoma (31%) (TADOKORO, 1992). Zambon, em 261 casos de C.P.C e C.N.P.C., encontrou 44% de carcinoma epidermóide e 30,7% de adenocarcinoma (ZAMBON, 1994). Toro em 78 pacientes operados com C.N.P.C. encontrou 59% de carcinoma epidermóide e 34,6% de adenocarcinoma (TORO, 2000).

Quanto à sintomatologia, 25 pacientes (28,7%) eram assintomáticos e isto pode estar relacionado aos estádios mais precoces (14 casos no estágio IA e 7 no IB) e lesões mais periféricas (19 casos). Somente 5% dos cânceres de pulmão são assintomáticos ao diagnóstico em todos os estádios (HYDE & HYDE, 1974; GRIPPI, 1990).

Harpole e colaboradores afirmam que a presença de sintomas no estágio I tem impacto negativo na sobrevida geral. Na sua análise de 289 pacientes no estágio I, 189 eram assintomáticos e tiveram taxa de sobrevida de 5 anos de 74% contra 41% de sobrevida nos 100 pacientes sintomáticos (HARPOLE *et al.*, 1995). Este achado não ocorreu em nossos pacientes, pois na análise estatística empregada, não houve alteração significativa na sobrevida entre pacientes sintomáticos ou assintomáticos.

Ao nosso ver, a sobrevida está mais relacionada com *performance status* do que com a sintomatologia propriamente dita. Em nosso estudo, todos os pacientes apresentaram Karnofsky maior que 70, o que conferiu um melhor prognóstico e que é referida por outros autores (NESBITT *et al.*, 1995; GAIL *et al.* 1984).

Os três sintomas mais frequentes foram tosse, emagrecimento, dor torácica e a descrição da presença destes pode ser conferida em vários estudos, mas não necessariamente na mesma ordem (MARTINS & PEREIRA, 1999; GUEVARA & TEIJEIRO I, 1997; UEHARA *et al.*, 1998; TADOKORO, 1992; FRASER *et al.*, 1989). A presença de tosse como sintoma mais referido em todos os estádios pode ser devido ao fato de que a maioria dos pacientes era formada por tabagistas. Já a dor torácica pode aparecer em estádios precoces, mas a sua origem não é clara (KRAUT, 2000).

O estágio II, neste estudo, foi o que mais apresentou sintomatologia com somente 4 pacientes assintomáticos de 46; este fato pode estar associado ao tempo de evolução mais prolongado da doença e ao tamanho tumoral. O que chama atenção na Tabela 3 é a pequena presença de sintomas no estágio IA com 17,6% dos casos contra 92,5% no estágio IIB, o que reforça a hipótese de que deveríamos fazer mais diagnósticos neste estágio, já que a presença de sintomas é frequente.

A relação causal entre hábito tabágico e câncer de pulmão conhecida por estudos epidemiológicos desde os estudos de Doll & Hill em 1950, é atualmente totalmente aceita (apud FRASER *et al*, 1989, DOLL & HILL, 1964; PETO *et al*, 2000). Aproximadamente 90 % dos nossos pacientes eram tabagistas, confirmando a relação entre o câncer e tabagismo que pode variar de 75 a 90% dos casos (SMITH & GLYNN, 2000).

Em relação ao tempo médio de exposição e ao consumo do tabaco, os dados foram concordantes com a literatura e ainda com o fato de que a carcinogênese está diretamente relacionada ao número de cigarros consumidos por dia, ao tempo de consumo e ao fato de que as os homens tendem a consumir ,em média, mais cigarros que as mulheres (DOLL & HILL, 1964, DOLL & PETO, 1978, PETO *et al*, 2000).

O carcinoma epidermóide teve uma predominância ainda maior no grupo dos tabagistas, semelhantes aos dados da literatura (AUERBACH *et al*, 1975; PRESCOTT *et al*, 1998). Já na análise dos 9 casos (8 mulheres) de não-tabagistas, todos os casos foram de adenocarcinomas. A predominância do adenocarcinoma e de mulheres neste grupo é vista na literatura, mas não de uma forma tão acentuada (BOFETTA *et al*, 1999). Justificativa parcial poderia ser relacionada ao fato de haver mais mulheres que homens na população de não-fumantes e das mulheres estarem mais expostas ao “consumo passivo” do cigarro (HACKSHAW *et al*, 1997, ZANG & WYNDER, 1996).

Neste trabalho houve uma ligeira predominância de acometimento do pulmão esquerdo (46 casos *versus* 41) que é contrária a literatura (FRASER *et al*, 1989) podendo estar relacionada ao número pequeno de casos. Houve também um discreto predomínio nos lobos superiores (49 casos) o que é relatado pela literatura (BYERS *et al*, 1984). Uma explicação possível para o maior acometimento dos lobos superiores seria a existência de uma curva dose/resposta significativa nos lobos superiores; isto é, a diluição em territórios maiores, protegeria a árvore brônquica inferior contra o câncer de pulmão (DOLL & PETO, 1978).

O acometimento periférico foi mais o freqüente, isto é, não visível à broncofibroscopia, com 44 casos dos 78 que fizeram o procedimento. Os relatos da literatura mostram o acometimento central como o mais comum, principalmente quando há

predomínio de carcinoma epidermóide (TRAVIS *et al*, 2000). A provável explicação é que nesta casuística os estádios eram precoces e também neste estudo não foram computados os carcinoma de pequenas células, sabidamente de localização central.

Nenhuma evidência definitiva tem sido relatada de que a localização tumoral no pulmão possa afetar a sobrevida (NESBITT *et al*, 1995). Algumas revisões têm sugerido que lesões mais centralizadas são piores que as periféricas, pois os tumores centrais teriam maior associação com metástases linfonodais ocultas (MARTINI *et al*, 1986, MCKENNA *et al*, 1985). Estas observações permanecem sem comprovação (NESBITT *et al*, 1995).

A presença de lesão em vias aéreas centrais (brônquios principais e subsegmentares) é típica do carcinoma epidermóide, mas pode ocorrer com qualquer tipo histológico. Esta afirmação também é válida para o adenocarcinoma, porém em localização periférica (CAPUTI *et al* 1986; GRIPPI, 1990). Em nosso estudo houve a reafirmação destas observações com predomínio dos carcinomas epidermóides em região central em 62% e dos adenocarcinomas em 91% dos casos.

A broncoscopia no estudo foi o principal método para obtenção do diagnóstico histológico nas lesões centrais. A toracotomia diagnóstica e a punção percutânea foram os principais métodos em lesões periféricas, o que são fatos bem conhecidos na literatura, mas sempre reafirmados (SHURE *et al*, 2000; BOGOT *et al*, 2000). A toracotomia é justificada quando não há possibilidade de avançar no diagnóstico ou que a hipótese de tumor seja muito clara, o que ocorreu no estudo, pois 27 pacientes que foram submetidos a toracotomia apresentavam uma dessas características (CRABBE *et al* 1991; BOGOT *et al* 2000).

Quanto ao tipo de cirurgia empregada em nossos pacientes, todos receberam investigação ampla do mediastino e somente 3 pacientes foram submetidos a segmentectomia, por apresentar função pulmonar limítrofe. Este fator pode ter favorecido este grupo de pacientes quanto à sobrevida não só pela cirurgias amplas realizadas, mas também por tê-los homogeneizados corretamente no estadiamento (MOORES & MCKNEALLY, 1987).

Alguns autores relatam que as lobectomias realizadas nos estádios I e II produzem evolução semelhante as pneumectomias, não havendo diferenças no tempo livre de doença e no tempo de sobrevida total (WERTZEL *et al*, 1998; AL-KATTAN *et al*, 1996; JAZIEH *et al*, 2000). Outros autores relatam aumento da recidiva local em cirurgias mais econômicas, principalmente nos adenocarcinomas (MITZUSHIMA *et al*, 1997; MARTINI, 1990).

O Lung Cancer Study Group realizou estudo prospectivo com pacientes T1N0 de C.N.P.C. que foram randomizados para lobectomia (n=125) ou ressecção limitada (82 segmentectomias e 40 em cunha). A recorrência para lobectomia foi de 5% e da ressecção limitada em 17%. Houve aumento em 30% da taxa de mortalidade global para o grupo de ressecção limitada sem diminuição da morbidade pós-operatória (GINSBERG & RUBINSTEIN, 1995). Kodama, em outro estudo com 63 pacientes com T1N0 submetidos a segmentectomia, não encontrou diferença na sobrevida e recorrência comparadas com 77 pacientes submetidos a lobectomia (KODAMA *et al*, 1997).

Em nosso estudo, ocorrem somente quatro casos de recidiva local (4,6%) que deve estar relacionado aos poucos casos de cirurgias menores (segmentectomias) e a eficiente exploração do mediastino.

Complicações cirúrgicas são descritas em 10% dos pacientes operados nos estádios I e II (DESLAURIERS *et al*, 1994). Em uma revisão de 961 pacientes com C.N.P.C. submetidos à lobectomia e pneumectomias, houve 2% de mortalidade e 9% de complicações pós-operatórias que incluíam pneumonia, embolia pulmonar, empiema e arritmias. A mortalidade e a morbidade foram maiores em estádios III (NAGASAKI, 1982).

Em trabalho publicado pelo L.C.S.G., um estudo de 2220 pacientes operados com câncer do pulmão, tiveram 3,7% (81 pacientes) de mortalidade pós-operatória. Na pneumectomia a mortalidade foi de 6,2% e na lobectomia de 2,9% (GINSBERG *et al*, 1983) Em nosso estudo as complicações ocorreram em 11 (12,7%) casos com 2 (2,3%) óbitos, sendo níveis bem aceitáveis.

5.3. SOBREVIDA

As taxas de sobrevida de 5 anos de pacientes nos estádios I e II submetidos à cirurgia é muito variável na literatura. No estágio I varia de 55 a 72 % (IA de 68,5% a 83% e IB de 53,8% a 65%) e no estágio II de 29 a 51%(IIA de 40 a 63% e para o IIb de 25a 45%) (NESBITT *et al*, 1995; MARTINI *et al*, 1995 MOORES & MCKNEALLY, 1987; HOLMES, 1987; HARPOLE *et al*, 1995, MOUNTAIN, 1997; THOMAS & RUBINSTEIN, 1990, JAZIEH *et al*, 2000; DESLAURIERS & GRÉGOIRE,2000). Estas diferenças podem estar relacionadas à heterogeneidade da população de pacientes, à proporção de pacientes em cada estágio, ao estadiamento cirúrgico criterioso do mediastino e à análise criteriosa pela anatomia patológica dos gânglios (GINSBERG & PORT, 2000).

Nosso estudo encontrou sobrevida para o estágio I de 86,9% e de 54,2% no estágio II,demonstrando resultados muito bons se comparados aos dados da literatura acima descritos.

A diferença de sobrevida entre os estadio I e II foi significativa ($p=0,0034$) e repete o que é bem conhecido na literatura. Estudos confirmam que o envolvimento linfonodal é o mais forte fator adverso à sobrevida (MOUNTAIN, 1997 MOUNTAIN & DRESLER, 1997; TANAKA *et al* ,2001)

O tipo histológico é um fator consistente na determinação no tempo de sobrevida no estágio I. O L.C.S.G. demonstrou que pacientes com carcinoma epidermóide T1N0 tiveram sobrevida de 5 anos de 83%, enquanto pacientes com adenocarcinoma T1N0 tiveram sobrevida em 5 anos de 69% ($p = 0.02$) (MOUNTAIN *et al*, 1987; GAIL *et al*, 1984). Outros trabalhos corroboram com a importância prognóstica do tipo histológico, mostrando sobrevida mais longa de pacientes com tumores epidermóides se comparados com não- epidermóides (SHIELDS *et al*. 1975; READ *et al*, 1998; KADRI & DUSSEK 1991). Por outro lado, Naruke e colegas não encontraram diferença significante na sobrevida em relação ao tipo histológico no estágio I (NARUKE *et al*,1988).

A importância prognóstica do tipo histológico no estágio II também foi demonstrada em vários estudos. Nos dados do L.C.S.G., a sobrevida para tumores T1N1 para o carcinoma epidermóide foi de 75% e para o adenocarcinoma de 52% e para os tumores T2N1, respectivamente, de 53% e 25% (MOUNTAIN *et al*, 1987; GAIL *et al*, 1984). Tal diferença na sobrevida ressalta a significância da associação do tipo histológico e do N dentro do estágio no prognóstico. Neste trabalho, quando foram analisados todos os pacientes no estágio II conjuntamente, a taxa de sobrevida de 5 anos para o adenocarcinoma foi de 35% e para o epidermóide de 58%. Outros estudos observaram diferenças de sobrevida baseadas somente no tipo histológico. Naruke e colaboradores, no seu grupo de pacientes no estágio II, descobriram uma vantagem de aproximadamente 8% na sobrevida em 5 anos para o carcinoma epidermóide se comparado ao adenocarcinoma (NARUKE *et al*, 1988). Martini e colaboradores reportaram vantagem de 10% para o epidermóide (44% versus 34%) neste estágio (MARTINI *et al*, 1992).

Este estudo segue o padrão descrito pelos autores acima, pois houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida em relação ao tipo histológico e ao estágio (Tabela 17). Quando comparamos todos os pacientes, a análise de sobrevida demonstrou sobrevida de 77,2% para o epidermóide e 37,3% para o adenocarcinoma. A análise de Cox demonstrou que para os pacientes com adenocarcinoma, o risco de ocorrer óbito por neoplasia é 3,622 vezes maior do que em pacientes com epidermóide.

Quando separamos por estágio, os pacientes com carcinoma epidermóide no estágio I e estágio II tiveram sobrevivência, respectivamente, de 93,3% e 65,7%. No caso do adenocarcinoma a sobrevida para o estágio I foi de 60,6% e para o estágio II de 22,8%. Para os pacientes com estágio II o risco de ocorrer óbito por neoplasia é 5,405 vezes maior do que os pacientes com estágio I (Tabela 17).

A cura dos pacientes com C.N.P.C. estádios I e II só é atingível por meio da cirurgia. Entretanto há uma grande parcela destes pacientes que terão recorrência da neoplasia, especialmente no estágio II, devido micrometástases não detectadas na apresentação (MARTINI *et al*, 1992; NESBITT *et al*, 1995).

Terapia adjuvante é qualquer tratamento efetuado em adição ao tratamento primário na tentativa de se obter um resultado melhor. O objetivo da quimioterapia após cirurgia radical é abordar a neoplasia como uma doença sistêmica e erradicar qualquer células de câncer remanescentes, evitando recidiva a distância (DORR & PERRY, 1997, DEVITA *et al*, 2001).

Grande parte dos trabalhos na literatura, usou esquemas poliquimioterápicos adjuvantes baseados em platina, como em nosso estudo, devido aos seus índices de resposta tumoral já comprovados em outros estudos (NON-SMALL CELL LUNG CANCER COLLABORATIVE GROUP, 1995; WADA *et al*, 1996; PARK *et al*, 1999).

A quimioterapia adjuvante tem benefício demonstrado em vários tumores sólidos, com por exemplo em alguns estádios de câncer de mama e de cólon; entretanto, no câncer de pulmão este benefício ainda é controverso (DEVITA *et al*, 2001; EINHORN, 1998; NON-SMALL CELL LUNG CANCER COLLABORATIVE GROUP, 1995).

O L.C.S.G realizou estudo em pacientes com C.N.P.C. submetidos à cirurgia radical e classificados com T2N1 e T2N0 e randomizou pacientes elegíveis para receber ou não receber quimioterapia no trigésimo dia pós-operatório com ciclofosfamida, doxorrubicina e cisplatina. Foram incluídos 269 pacientes. Dos pacientes que apresentaram recorrência, 74% eram a distância e não houve diferença na sobrevida total entre os grupos. O cérebro foi o local mais freqüentemente acometido principalmente no adenocarcinoma (FELD *et al*, 1993).

Outro estudo randomizou 110 pacientes com e sem quimioterapia adjuvante pós-operatória com ciclofosfamida, doxorrubicina e cisplatina para C.N.P.C. T1-3N0. Após 10 anos de acompanhamento, o braço do estudo que recebeu quimioterapia apresentou sobrevida significativamente melhor (61% versus 48% $p=0.05$). O tempo livre de doença também favoreceu quem realizou quimioterapia (69 % versus 52%, $p=0.01$) (NIIRANEN *et al*, 1992).

Em 1995 foi publicado um extenso estudo de meta-análise sobre a quimioterapia do C.N.P.C (NON-SMALL CELL LUNG CANCER COLLABORATIVE GROUP,1995). Foram avaliados 52 estudos randomizados com 9387 pacientes com 7151 mortes. O objetivo principal era investigar o efeito da quimioterapia na sobrevida. Na parte do trabalho que se refere à quimioterapia adjuvante encontramos 14 estudos (4357 pacientes e 2574 mortes) com esquemas quimioterápicos como agentes alquilantes (ciclofosfamida ou nitrosuréia), regimes baseados em platina (principalmente as associações ciclofosfamida, doxorubicina e cisplatina e cisplatina e vindesine). Os regimes baseados em platina tiveram melhor benefício com aumento de 3% na sobrevida em dois anos e 5% em cinco anos. Esta meta-análise sugere que esquemas adjuvantes baseados em platina podem aumentar os resultados cirúrgicos em 5%. Entretanto, os intervalos de confiança destes trabalhos variam de 1 a 10%. Os autores concluem que apesar dos efeitos da quimioterapia adjuvante com platina serem modestos, há significativa importância em saúde pública devido à grande incidência deste câncer.

Em outro estudo randomizado de 57 pacientes com C.N.P.C. no estágio II comparando cirurgia e radioterapia mediastinal versus cirurgia e quimioterapia com mitomicina, vimblatina e cisplatina, demonstrou-se que o padrão de recorrência a distância foi o mais freqüente com diferença significativa a favor do grupo com quimioterapia (10,3% versus 46%). A sobrevida de 5 anos também foi favorável ao grupo com quimioterapia (70,1% versus 56,5%) (PARK *et al*,1999).

Em estudo publicado em 2000, tentou-se determinar se quimioterapia e radioterapia concomitantes era superior ao uso de somente radioterapia no aumento do tempo sobrevida e na prevenção de recorrência local de pacientes submetidos a ressecção completa de C.N.P.C. nos estádios II e IIIa. Foram randomizados 488 pacientes que recebiam quatro ciclos de cisplatina e etoposídeo associados à radioterapia torácica (5040 cGy) ou que recebiam somente radioterapia. A média de sobrevida total do grupo com terapia combinada foi de 38 meses e de 39 meses com radioterapia. Nenhuma diferença foi detectada no tempo livre de doença ou na recorrência local. Os autores concluem que a quimioterapia com cisplatina e etoposídeo associada a radioterapia no pós-operatório não prolongam a sobrevida ou alteram as taxas de recorrência local nestes pacientes, tanto no estágio II como no IIIa (KELLER *et al* 2000).

A terapia adjuvante após ressecção completa no estágio II falhou em demonstrar um significativo impacto na sobrevida em nosso estudo. Não houve também diferença no tempo livre de doença. Apesar deste estudo não ter um número grande de pacientes, acreditamos que a terapia adjuvante não deve ser usada rotineiramente e somente em protocolos de pesquisas, no estágio II e com novas drogas.

O pequeno número de recidivas no estágio I também nos sugere que quimioterapia adjuvante não deva ser empregada neste estágio.

A estratégia futura da quimioterapia adjuvante pode ter seu papel revisto com o advento de novas drogas como os taxanos, a vinorelbina e a gemcitabina. Estas drogas apresentaram resultados melhores em doenças avançadas, quando comparadas aos esquemas tradicionais e talvez poderão ser úteis em pacientes submetidos à cirurgias radicais (nos estágios II E IIIA) e em esquemas adjuvantes (BUNN *et al*, 2000)

5.4. PADRÕES RECIDIVA

A maioria dos pacientes no estágio I tem um longo tempo de sobrevida, mas cerca de um terço poderá apresentar recidiva, na sua maioria a distância e de 7 a 10% com recidiva local (MARTINI *et al*, 1992, HARPOLE *et al*, 1995; THE LUDWIG LUNG CANCER STUDY GROUP 1987, DESLAURIERS & GRÉGOIRE, 2000). Em nosso estudo somente um paciente no estágio IA apresentou recidiva, que foi local (1,2%) o que reforça, a hipótese que pacientes que seguramente estiverem neste estágio não é cabível a utilização de nenhuma terapia adjuvante.

Thomas e Rubinstein Thomas reviram os sítios de recorrência para 907 pacientes com T1N0 e o cérebro é o local mais comum de metástases, seguido por ossos, pulmões, fígado e adrenais (THOMAS & RUBINSTEIN, 1990). O tipo histológico do tumor é um fator freqüentemente descrito como relevante na determinação do tempo de recorrência e sobrevida nos pacientes com estágio I. Em uma análise do L.C.S.G., a recorrência era mais freqüente no tumores não-epidermóides (THOMAS & RUBINSTEIN, 1990). Em contrapartida, Martini e colegas não encontraram influência do tipo histológico

na recidiva em 598 operados pacientes no estágio I. Neste estudo a recidiva local apareceu em 7% dos casos e a recidiva a distância em 20% (MARTINI *et al*, 1995) Apesar de termos somente 3 pacientes no estágio IB com metástases, correspondendo a 7,6% do estágio I, estes seguiram o padrão descrito acima com uma recidiva no cérebro, uma no pulmão contralateral e outra nos ossos. Dois destes pacientes apresentavam adenocarcinoma.

No estágio II, a taxa de recorrência aumenta para cerca de 50% com predomínio também de metástases a distância (MARTINI *et al*, 1992). O padrão de recorrência varia com o tipo histológico com maior recidiva local no carcinoma epidermóide e a distância, no adenocarcinoma. Martini e colegas encontraram 53 % de recidiva em 234 pacientes operados no estágio II. Recidiva local e regional foram mais frequentes no carcinoma epidermóide com 34% dos casos versus adenocarcinoma com 13%. A recidiva a distância no adenocarcinoma foi de 87% e no epidermóide de 64% (MARTINI *et al*, 1992; THE LUDWIG LUNG CANCER STUDY GROUP, 1987). Encontramos em nossos pacientes no estágio II, 6,5% de recidiva local (3 pacientes, todos IIb) e 45,5% (21 casos) de recidiva a distância. Cérebro, ossos, pulmão e linfonodos periféricos formam os sítios mais frequentes. O adenocarcinoma representou 62 % dos casos e o epidermóide 42%.

Em relação a todos os pacientes do estudo e tempo de aparecimento de metástases, dois terços ocorreram nos primeiros dois anos. Este padrão repete o que é conhecido na literatura, na qual até 80% das recorrências são descritas nos dois primeiros anos (THOMAS & RUBINSTEIN, 1990, MARTINI *et al*, 1992). Pacientes com adenocarcinoma apresentaram significativo número de recidiva a distância se comparados ao epidermóide, pois 43 % dos pacientes com adenocarcinoma desenvolveram metástases contra 18% dos pacientes com carcinoma epidermóide.

Dos 24 pacientes que apresentaram recidiva, 21 faleceram até a data limite do estudo com sobrevida em dois anos de 47,5% e mediana total de sobrevida de 26 meses.



6. CONCLUSÕES

Parece ter ficado clara, tanto na literatura em geral quanto neste estudo, a relação do tabaco e aparecimento do câncer, bem como a evidência de que o adenocarcinoma é o mais freqüente entre os não-tabagistas.

Os resultados mostram que o carcinoma epidermóide esteve mais associado aos homens, enquanto o adenocarcinoma esteve mais associado às mulheres. Cumpre observar que as diferenças foram estatisticamente significantes.

Neste estudo, a sobrevida em 5 anos foi de 67%, sendo de 86,9% no estágio I e de 54,2% no estágio II. Estes dados estão entre os melhores citados na literatura.

Em relação ao dois tipos histológicos mais freqüentes, a sobrevida foi maior no grupo de pacientes com carcinoma epidermóide (77,2% no final do seguimento), se comparada à dos pacientes com adenocarcinoma (37,3% no final do seguimento). Esta diferença foi estatisticamente significativa .

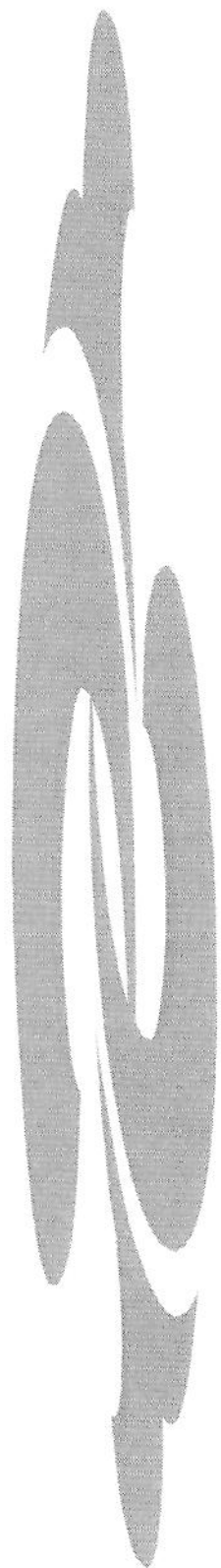
A sobrevida em 5 anos dos pacientes no estágio I com carcinoma epidermóide foi de 93,3% e dos com adenocarcinoma foi de 60,6%. Já no estágio II , os pacientes com carcinoma epidermóide tiveram sobrevida de 65,7%, e nos adenocarcinoma a sobrevida foi de 22,8%. Esta diferença significativa da nossa casuística, não é observada de maneira tão clara na literatura.

Em relação à quimioterapia, esta foi aplicada no estágio II. A análise de sobrevivência e o teste de comparação de curvas não encontrou diferença significativa entre a porcentagem de sobrevivência de cada grupo, com e sem quimioterapia. Esta comparação necessita de uma casuística maior para uma melhor definição do uso de quimioterapia adjuvante no estágio II.

A falência terapêutica ocorreu em 28 pacientes (32,9%) com 4 recidivas locais e 24 falências por metástases. O tipo histológico que mais apresentou metástase foi o adenocarcinoma que apresentou significância estatística. Nos primeiros 2 anos do pós-operatório apareceram 66,8% do total dos casos de recidivas.

Observando-se aspectos como análise univariada, a idade (maior ou menor de 60 anos), presença ou não de sintomas, e realizar ou não quimioterapia, estes não influenciaram na curva de sobrevida, enquanto que a histologia (carcinoma epidermóide *versus* adenocarcinoma) e o estadiamento (estádio I *versus* estágio II) influenciaram diretamente na sobrevida .

A análise multivariada mostra que o risco de óbito no adenocarcinoma é de 3,622 vezes maior do que no grupo do carcinoma epidermóide. Para os pacientes com estágio II, o risco de ocorrer óbito por neoplasia é 5,405 vezes maior do que os pacientes com estágio I.



7. SUMMARY

Lung cancer has great importance in public health due to its frequency and death rate all over the world.. The patients in the initial stages that have the possibility to be submitted to the surgery, represent the best prognostic of this pathology.

The objective of this study is to evaluate and to know epidemiological data of a specific population, life expectation, evaluation of the prognostics, factors patterns recidivism and of the therapeutic answer used.

Eigthy seven patients with non-small cells lung cancer in the stages I and II and whose initial therapy was radical surgery, and that we have followed in the Ambulatorio de Oncopneumologia from 1990 to 2000 were analyzed. In the staging IA we had 17 cases (19,5%), in the IB 24 cases (27,6%), in the IIA 6 cases (6,9%) and the IIB 40 cases (46%). The most frequent histological types were the squamous carcinoma followed by the adenocarcinoma.

In relation to the symptoms, 25 (28,7%) patients were didn't present any symptoms, and the cough, with 50 patients (80,6%), was the most frequent symptom. Smoking habits were present in 89,7% of the cases and it was more associated with squamous carcinoma.

The chemotherapy was performed in 34 patients in the stage II, and 30 cases were in the stage IIB, with life expectation average of 38 months and the average period without the disease was 31 months. In the 12-patient group that was in the stage II and didn't have chemotherapy, the average life expectation was 38 months and the average period without the disease was 30 months. In the life expectation analysis there was no significant difference between the 2 groups, with or without chemotherapy.

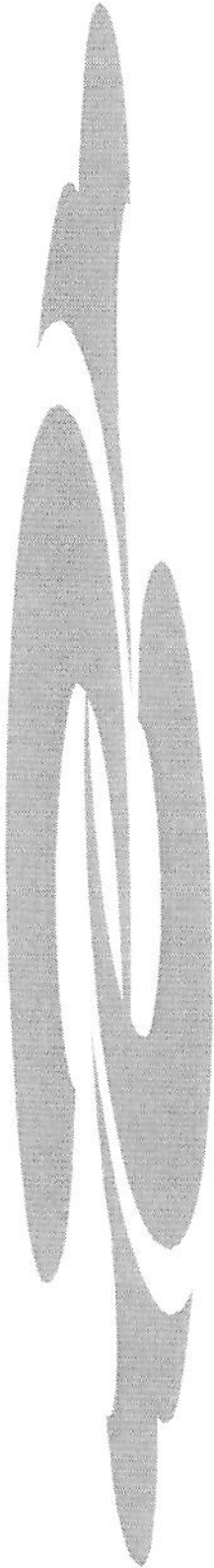
The value of the life expectation accumulated at the end of the period for all 85 patients was 67,2%. It was found that there is a significant difference in patient's life expectation between stages II, and I and the longest expectation was found in stage I (86,9% versus 54,2%).

In relation to the two histological types, the life expectation of these patients was larger in the patients' group with squamous carcinoma (77,2% at the end of the period) than the adenocarcinoma group (37,3%).

In relation to recidivism, they happened in 28 patients (32,9%) 4 of them were local and 24 were distant. The brain and the bones with 8 cases were the most frequently attacked places.

In the analysis of Cox and considering variables the age (larger or smaller than sixty years), the absence or presence of symptoms, the histology (adenocarcinoma and squamous carcinoma), the stages I and II, and if chemotherapy was used or not, it showed significant risk just for histology and stages. In the multi-varied analysis, it is showed that the chance of death in the adenocarcinoma is 3,622 times larger than the patients with squamous carcinoma. For the stage II patients, the risk of death for the cancer is 5,405 times higher than the stage I patients

Keywords: Non-small cell lung cancer, surgery, adjuvant chemotherapy



8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL-KATTAN, K.; SEPSAS, E.; TOWNSEND, E.; FOUNTAIN, S.W. Factors affecting long term survival following resection for lung cancer. **Thorax**, **51**:1266-1269; 1996.
- ARONCHICK JM Lung Cancer: Epidemiology and Risk Factors. **Semin Roentgenol.**, **25**(1):5-11,1990.
- ARROLIGA AC & MATTHAY RA. The role of bronchoscopy in lung cancer. **Clin Chest Med.**, **14**(1):87-98, 1993.
- AUERBACH O; GARFINKEL L; PARKS VR. Histologic type of lung cancer in relation to smoking habits; year of diagnosis and sites of metastases. **Chest**. **67**(4) :382-7, 1975.
- BLOT WJ & FRAUMENI JF; Passive Smoking in Lung Cancer. **J Natl Cancer Inst.**, **77**(5):993-1000, 1986
- BOGOT N; SHAHAM D; Semi- invasive and Invasive Procedures for the Diagnosis and Staging of Lung Cancer II. **Radiol Clin North Am**, **38**(3):535-544, 2000.
- BOFFETTA P, AHRENS W, NYBERG F, MUKERIA A, BRUSKE-HOHLFELD I, FORTES C, CONSTANTINESCU V, SIMONATO L, BATURA-GABRYEL H, LEA S, GABORIEAU V, BENHAMOU S. Exposure to environmental tobacco smoke and risk of adenocarcinoma of the lung. **Int J Cancer**, **83**(5):635-9,1999.
- BORING CC; SQUIRES TS; TONG T; MONTGOMERY S. Cancer statistics; 1994.**CA Cancer J Clin**, **44**(1):7-26, 1994.
- BYERS TE; VENA JE; RZEPKA TF. Predilection of lung cancer for the upper lobes: an epidemiologic inquiry. **J Natl Cancer Inst.**, **72**(6):1271-5, 1984.
- BUNN PA & KELLY K. New Combinations in the Treatment of Lung Cancer. **Chest**, **117**:138S-143S, 2000.
- BUNN PA, MAULT J, KELLY K. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: a time for reassessment? **Chest**, **117**(4 Suppl 1):119S-122S, 2000.

- CAPUTI M; DI FILIPPO A; FERRARO G; ALIBERTI M; CANCIELLO C; SPERANZA, A. Endobronchial aspects of pulmonary neoplasia. **Panminerva Med**, 28(3):195-9, 1986.
- CARBONE D; Smoking and Cancer. **Am J Med**, 15;93(1A):13S-17S, 1992.
- CHAPMAN P; Recent Advances: Tobacco control. **BMJ**, 313:97-100, 1996.
- COLLETT, D. Modelling Survival Data in Medical Reserch. CRC Press, LLC 1st ed, 1994.
- COLDIZ GA; STAMPFER MJ ; WILLETT.WC. Diet and lung cancer. A review of the epidemiologic evidence in humans. **Arch Intern Med**, 147(1):157-60, 1987.
- CORRÊA LC. Tabagismo in Compêndio de Pneumologia, Fundo Editorial BYK, São Paulo, 1990.
- CRABBE MM; PATRISSI GF; FONTENELLE LJ. Minimal Ressection for Broncogenic Carcinoma. An Update. **Chest**, 99: 1421-1424; 1991.
- DANCEY J & LE CHEVALIER T. Non –small Cell Lung Cancer: An Overview of Current Management. **Eur J Cancer**, 33; Suppl. 1; S2-7; 1997.
- DESLAURIERS J; GINSBERG RJ; PIANTADOSI S; FOURNIER B. Prospective assessment of 30-day operative morbidity for surgical resections in lung cancer. **Chest**, 106 (6 Suppl):329S-330S, 1994.
- DESLAURIERS J & GRÉGOIRE J; Clinical and surgical staging of non-small cell lung cancer. **Chest**, 117:96S-103S, 2000.
- DEVITA VT, HELLMAN S AND ROSENBERG SA. Cancer : Principles and Practice of Oncology . Philadelphia; PA; 6 th ed. Lippincott; 2001.
- DOLL R & HILL A; Mortality in Relation to Smoking: Ten Years' Observations of British Doctors. **B.M.J**, 1:1399-1410; 1964

- DOLL R & PETO R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. **J Epidemiol Community Health**, **32(4)**:303-13, 1978.
- DORR VJ, PERRY MC. Adjuvant therapy for stage I and II non-small cell lung cancer. **Hematol Oncol Clin North Am.**; **11(2)**:267-78, 1997.
- ERASMUS JJ, MCADAMS HP, CONNOLLY JE. Solitary pulmonary nodules: Part II. Evaluation of the indeterminate nodule. **Radiographics**; **20 (1)**:59-66, 2000.
- EARLY LUNG CANCER COOPERATIVE STUDY GROUP. Early lung cancers detection : summary and conclusion **Am Rev Respir Dis**; **130**:565-7, 1984.
- EHBARIM GJ; & SULIVAN KR; Mother and Child Research Methods; Book-aid; London 1998
- EINHORN LH; Neoadjuvant and Adjuvant Trials in Non-small Cell Lung Cancer;. **Ann Thorac Surg** , **65**: 208-11,1998.
- FARRELL; MA.; MCADAMS; HP.; HERNDON; J. E.; PATZ EF Jr. Non-Small Cell Lung Cancer: FDG PET for Nodal Staging in Patients with Stage I Disease. **Radiology** **215**: 886-890, 2000.
- FELD R, RUBINSTEIN L, THOMAS PA. Adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with completely resected stage I non-small-cell lung cancer. The Lung Cancer Study Group. **J Natl Cancer Inst.**, **85(4)**:299-306, 1993.
- FIORE MC, NOVOYNY TE, PIERCE JP, HATZIANDDREU EJ, PATEL KM, Davis RM. Trends in cigarette smoking in the United States. The changing influence of gender and race. **JAMA**, **261 (1)**:49-55,1989.
- FISHMAN A.P: Pulmonary Diseases and Disorders. New York NY; McGraw-Hill; Chapter 121, 1988.

- FONTANA RS, SANDERSON DR, TAYLOR WF, WOOLNER LB, MILLER WE, MUHM JR, UHLEBHOPP MA. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. **Am Rev Respir Dis.**,130(4):561-5, 1984.
- FRANKLIN WA; Diagnosis of Lung Cancer ; Pathology of Invasive and Pre invasive Neoplasia; **Chest**, 117:80S-89S. 2000.
- FRASER RG & PARE PG; et al: Neoplastic disease of the lungs; in Diagnosis of Diseases of the Chest. Philadelphia; PA; Saunders; pp1327-1623,1989.
- FRY WA; MENCK HR; WINCHESTER DP. The National Cancer Data Base report on lung cancer. **Cancer**, 77 (9):1947-55, 1996.
- GAIL MH; EAGAN RT; FELD R; GINSBERG R; GOODELL B; HILL L; HOLMES EC; LUKEMAN JM; MOUNTAIN CF; OLDHAM RK; et al. Prognostic factors in patients with resected stage I non-small cell lung cancer. A report from the Lung Cancer Study Group. **Cancer**, 54 (9):1802-13, 1984.
- GINSBERG RJ; HILL LD; EAGAN RT; THOMAS P; MOUNTAIN CF; DESLAURIERS J; FRY WA; BUTZ RO; GOLDBERG M; WATERS PF; et al. Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 86 (5) 654-8, 1983.
- GINSBERG JR & PORT JL. Surgical Therapy of Stage and Non-T3N0 Stage II Non-Small Cell Lung Cancer in PASS HI; MITCHEL JB; JOHNSON DH; TURRISI AT and MINNA DJ (eds): Lung Cancer Principles and Practice. Philadelphia; PA; Lippincott;; pp683-693.2000
- GINSBERG RJ; RUBINSTEIN LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. **Ann Thorac Surg**, 60(3):615-22, 1995.

- GLAZER GM; GROSS BH; AISEN AM; QUINT LE; FRANCIS IR; ORRINGER MB. Imaging of the pulmonary hilum: a prospective comparative study in patients with lung cancer. **AJR Am J Roentgenol**, **145(2)**:245-8, 1985.
- GLAZER GM; GROSS BH; QUINT LE; FRANCIS IR; BOOKSTEIN FL; ORRINGER MB. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. **AJR Am J Roentgenol**, **144(2)**:261-5, 1985.
- GRIPPI MA. Clinical aspects of lung cancer. **Semin Roentgenol.**, **25(1)**:12-24, 1990.
- GUEVARA E.A. & TEIJEIRO I; Cancer de pulmon: clinica; epidemiologia; histologia y terapéutico. **Ver. Soc. Quir. Hosp. Emerg. Perez Leon**, **28(1)**: 15-27; 1997.
- HACKSHAW A.K.; LAW M.R.; WALD N. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke **BMJ**, **315**:980-988, 1997.
- HAMADA GS ; Epidemiologia do Câncer de Pulmão in Tumores Torácicos; YOUNES RN; São Paulo; SP; MEDSI;; pp137-146, 1997.
- HARPOLE DH Jr; HERNDON JE 2nd; YOUNG WG Jr; WOLFE WG; SABISTON DC Jr. Stage I nonsmall cell lung cancer. A multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence. **Cancer**, **76(5)**:787-96, 1995.
- HASHIMOTO T; KOBAYASHI Y; ISHIKAWA Y; TSUCHIYA S; OKUMURO S; NAKAGAWA K; TOKUCHI Y; HAYASHI M; NISHIDA K; HAYASHI S; HAYASHI J; TSUCHIYA E. Prognostic value of genetically diagnosed lymph node micrometastasis in non-small cell lung carcinoma cases. **Cancer Res**, **60(22)**:6472-8, 2000.
- HENSCHKE CI & YANKELEVITZ DF. CT screening for lung cancer **Radiol Clin North Am**, **38(3)**:487-95; 2000.
- HOLMES EC. Treatment of stage II lung cancer (T1N1; T2N1). **Surg Clin. North Am**; **67**: 945,1987.

- HYDE L; HYDE CI. Clinical manifestations of lung cancer. **Chest**, **65(3)**:299-306, 1974.
- I.B.G.E. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa nacional por amostra de domicílios 1999 [CD-ROM]. Microdados. Rio de Janeiro: IBGE, 2000.
- ICHINOSE Y; YANO T; ASOH H; YOKOYAMA H; YOSHINO I; KATSUDA Y.
Prognostic factors obtained by a pathologic examination in completely resected non-small-cell lung cancer. An analysis in each pathologic stage. **J Thorac Cardiovasc Surg**, **110(3)**:601-5, 1995.
- IHDE DC; Small Cell Lung Cancer. State of Art Therapy 1994; **Chest**, **107**: 243S-248S, 1995.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER - I.N.C.A; Estimativa da Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil -2000
- JAZIEH AR; HOWINGTON JA; SPENSER HJ; HUSAIN M ; GRISMER JT ;READ RC
Prognostic factors in patients with surgically resected stages I and II non-small cell lung cancer; **Ann Thorac Surg**; **70**:1168-1171, 2000.
- JOHNSON DH. Evolution of cisplatin -based chemotherapy in non-small cell lung cancer: a historical perspective and the eastern cooperative oncology group experience. **Chest**, **117** (4 Supply 1):133S-137S, 2000.
- KADRI MA; DUSSEK JE. Survival and prognosis following resection of primary non small cell bronchogenic carcinoma. **Eur J Cardiothorac Surg**; **5**:132-6, 1991
- KANEKO M; EGUCHI K; OHMATSU H; KAKINUMA R; NARUKE T; SUEMASU K; MORIYAMA N. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. **Radiology**, **201(3)**:798-802, 1996.
- KELLER SM; ADAK S; WAGNER H; HERSKOVIC A; KOMAKI R; BROOKS BJ; PERRY MC; LIVINGSTON RB; JOHNSON DH. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group **N Engl J Med**, **343** (17):1217-22, 2000.

- KENNEDY TC; MILLER Y; PRINDIVILLE S; Screening For Lung Cancer Revisited and the Role of Sputum Cytology and Fluorescence Bronchoscopy in High-Risk Group; **Chest**, 117:72S-79S, 2000.
- KERSTING M; FRIEDL C; KRAUS A; BEHN M; PANKOW W; SCHUERMAN M. Differential frequencies of p16(INK4a) promoter hypermethylation; p53 mutation; and K-ras mutation in exfoliative material mark the development of lung cancer in symptomatic chronic smokers. **J Clin Oncol.**;18(18):3221-9, 2000.
- KLEIN JS & WEBB WR. The radiologic staging of lung cancer. **J Thorac Imaging.**, 7(1):29-47,1991.
- KLEINBAUM DG; KUPPER LL and MORGENSTERN H in Epidemiologic Research Principles and Quantitative Methods. New York; NY Van Nostrand Reinhold, Chapter 5, Typology of Observational Study Designs ; pp 62-95, 1982.
- KODAMA K; DOI O; HIGASHIMA M; YOKOUCHI H. Intentional limited resection for selected patients with T1 N0 M0 non-small-cell lung cancer: a single-institution study. **J Thorac Cardiovasc Surg**;114(3):347-53, 1997.
- KRAUT M. & WOZNIAK A. Clinical presentation in PASS HI; MITCHEL JB; JOHNSON DH; TURRISI AT and MINNA DJ (eds): Lung Cancer Principles and Practice . Philadelphia; PA; ed. Lippincott; pp521-534, 2000.
- LAM S; KENNEDY T; UNGER M; MILLER YE; GELMONT D; RUSCH V; GIPE B; HOWARD D; LERICHE JC; COLDMAN A; GAZDAR AF. Localization of Bronchial Intraepithelial Lesions by Fluorescence Bronchoscopy; **Chest**; 113: 696-702, 1998.
- LENINE MN; BROWMAN GP; GENT M; ROBERTS R; GOODYEAR M. When is a prognostic factor useful? A guide for the perplexed. **J Clin Oncol.**, 9(2):348-56, 1991.
- LEVINE G A Guide to SPSS-X for Analysis of Variance. Lawrence Erlbaum Associates, Inc., Boston 1991

- MARTINI N. Surgical treatment of lung cancer. **Semin Oncol**,17:9-10, 1990.
- MARTINI N; BAINS MS; BURT ME; ZAKOWSKI MF; MCCORMACK P; RUSCH VW; GINSBERG RJ. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 109(1):120-9,1995.
- MARTINI N; BURT ME; BAINS MS; MCCORMACK PM; RUSCH VW; GINSBERG RJ. Survival after resection of stage II non-small cell lung cancer. **Ann Thorac Surg.**, 54(3):460-5; 1992.
- MARTINI N; MCCAUGHAN BC; MCCORMACK P; et al. Lobectomy for stage I lung cancer. In: Kittle CF; ed. Current controversies in thoracic surgery. Philadelphia: Saunders:171-4, 1986.
- MARTINS SJ; PEREIRA JR. Clinical factors and prognosis in non-small cell lung cancer. **Am J Clin Oncol**, 22(5):453-7, 1999.
- MAO L; HRUBAN RH; BOYLE JO; TOCKMAN M; SIDRANSKY D. Detection of oncogene mutations in sputum precedes diagnosis of lung cancer. **Cancer Res**, 54(7):1634-7, 1994.
- MCKENNA RJ Jr; LIBSHITZ HI; MOUNTAIN CE; MCMURTREY MJ. Roentgenographic evaluation of mediastinal nodes for preoperative assessment in lung cancer. **Chest**, 88(2):206-10, 1985.
- MCLOUD TC; FILION RB; EDELMAN RR; SHEPARD JA. MR imaging of superior sulcus carcinoma. **J Comput Assist Tomogr.**, 13(2):233-9, 1989.
- MELAMED MR; FLEHINGER BJ; ZAMAN MB; HEELAN RT; PERCHICK WA; MARTINI N. Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. **Chest**, 86(1):44-53, 1984.
- MILLER YE; & FRANKLIN WA. Molecular Events In Lung Carcinogenesis. **Hematol Oncol Clinics N América**, 11(2) 215-231,1997.

- MINISTÉRIO DA SAÚDE - Sistema de Informação sobre Mortalidade; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística ano 2000;
- MINISTÉRIO DA SAÚDE E INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER /Conprev/Divisão de Epidemiologia e Avaliação ano 2000
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. COORDENAÇÃO DE PROGRAMAS DE CONTROLE DO CÂNCER."O Problema do Câncer no Brasil"; quarta edição revisada e atualizada. Rio de Janeiro; 1997.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. COORDENAÇÃO NACIONAL DE CONTROLE DE TABAGISMO E PREVENÇÃO PRIMÁRIA - CONTAPP. "Falando Sobre Tabagismo". Rio de Janeiro; 1996
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. COORDENAÇÃO NACIONAL DE CONTROLE DE TABAGISMO E PREVENÇÃO PRIMÁRIA - CONTAPP. "Como Implantar Um Programa de Tabagismo". Rio de Janeiro; 1996.
- MITZUSHIMA Y.; NOTO H.; SUGIYAMA S.; et al. Survival after pneumonectomy for lung patients in the elderly. **Ann Thorac Surg**, 64:93-98, 1997.
- MOORES DWO & MCKNEALLY L. Treatment of stage I lung cancer (T1N0M0; T2N0M0). **Surg Clin. North Am**, 67:937, 1987.
- MOUNTAIN CF. A new international staging system for lung cancer. **Chest**, 89(4Suppl):225S-233S, 1986.
- MOUNTAIN CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. **Chest**,111(6):1710-7, 1997.
- MOUNTAIN CF & CM DRESLER. Regional Lymph Node Classification for Lung Cancer Staging. **Chest**,111(6):1718-23, 1997.

- MOUNTAIN CF; LUKEMAN JM; HAMMAR SP. Lung cancer classification: the relationship of disease extent and cell type to survival in a clinical trials population. **J Surg Oncol**, 35:147-56, 1987.
- MULSHINE JL; Reducing lung cancer risk **Chest**, 116 (6 Suppl):493S-496S, 1999.
- MURAKAMI I; HIYAMA K; ISHIOKA S; YAMAKIDO M; KASAGI F; YOKOSAKI Y. p53 gene mutations are associated with shortened survival in patients with advanced non-small cell lung cancer: an analysis of medically managed patients . **Clin Cancer Res**, 6(2):526-30, 2000.
- NAGASAKI F; FLEHINGER BJ; MARTINI N. Complications of surgery in the treatment of carcinoma of the lung. **Chest**, 82(1):25-9 1982
- NARUKE T; GOYA T; TSUCHIYA R; SUEMASU K. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 96(3):440-7, 1988.
- NARUKE T; TSUCHITA R.; KONDO H; ASAMURA H; NAKAYAMA H. Implications of staging in lung cancer. **Chest**, 112(4 Suppl):242S-248S, 1997.
- NESBITT JC; PUTNAM JB Jr; GARRET L.; WALSH GL; ROTH JA; MOUNTAIN CF. Survival in early-stage non-small cell lung cancer. **Ann Thorac Surg**, 60(2):466-72. 1995.
- NIIRANEN A, NIITAMO-KORHONEN S, KOURI M, ASSENDELFT A, MATTSON K, PYRHONEN S. Adjuvant chemotherapy after radical surgery for non-small-cell lung cancer: a randomized study. **J Clin Oncol**; 10(12):1927-32, 1992.
- NON-SMALL CELL LUNG CANCER COLLABORATIVE GROUP. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. **BMJ**, 311:899-909, 1995.

- PARK JH, SHIM YM, BAEK HJ, KIM MS, CHOE DH, CHO KJ, LEE CT, ZE JI. Postoperative adjuvant therapy for stage II non-small-cell lung cancer. **Ann Thorac Surg.**,68(5):1821-6,1999.
- PARKER SL; TONG T; BOLDEN S; WINGO PA. Cancer statistics; 1997. **CA Cancer J Clin.** 47(1):5-27,1997.
- PARKIN DM; LAARA E; MUIR CS. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980.**Int J Cancer.** 15;41(2):184-97, 1988.
- PARKIN DM; PISANI P; FERLAY J. Global cancer statistics. **Cancer J Clin.**, 49(1) :33-64, 1999.
- PATEL AM; WF DUNN and VF TRASTEK. Staging Systems of Lung Cancer. **Mayo Clin Proc**, 68(5):475-82, 1993.
- PATZ EF; Imaging bronchogenic carcinoma. **Chest**, 117:90S-95S, 2000.
- PEREIRA JR; IKARI FK; MINAMOTO H; CASSIOLI JCG Fatores de retarde no diagnóstico do câncer de pulmão: um problema de saúde pública. **Rev Paul. Med** 109(3): 109-112; 1991.
- PETO R; DARBY S; DEO H; SILCOCKS P; WHITNEY e; DOLL R. Smoking; smoking cessation; and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies **BMJ**;321:323-329, 2000.
- PRESCOTT E, OSLER M, HEIN HO, BORCH-JOHNSEN K, LANGE P, SCHNOHR P, VESTBO J. Gender and smoking-related risk of lung cancer. The Copenhagen Center for Prospective Population Studies. **Epidemiology**, 9(1):79-83, 1998.
- PROLLA, J.C. Métodos Diagnósticos em Pneumologia: Citopatologia do Aparelho Respiratório. **J.Pneumol.**,12(3): 198-206, 1986.

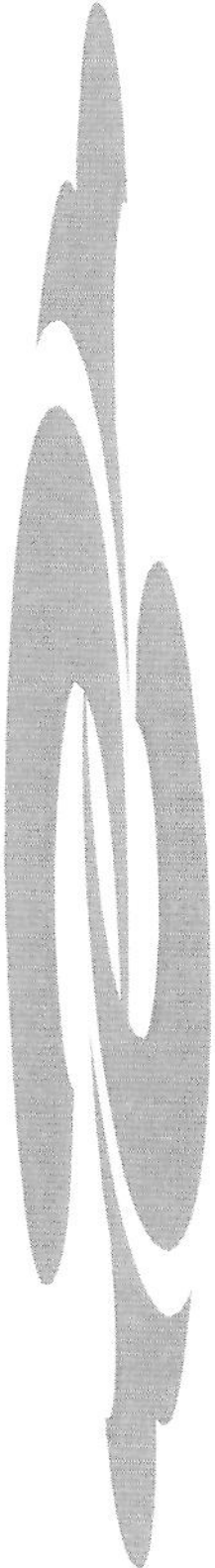
- QUINT LE; FRANCIS IR; WAHL RL; GROSS BH; GLAZER GM. Preoperative staging of non-small-cell carcinoma of the lung: imaging methods. **AJR Am J Roentgenol**, **164(6)**:1349-59. 1995.
- QUINT LE, FRANCIS IR, WAHL RL, GROSS BH. IMAGING in PASS HI; MITCHEL JB; JOHNSON DH; TURRISI AT and MINNA DJ (eds): Lung Cancer Principles and Practice . Philadelphia; PA; ed. Lippincott; pp535-578, 2000.
- READ RC; SCHAEFER R; NORTH N; et al. Diameter; cell type; and survival in stage I primary non-small cell lung cancer. **Arch Surg**, **123**:446-9, 1988.
- ROBBINS SL; COTRAN RS; AND KUMAR V; Pathologic Basis of Disease; Philadelphia; PA; W.B. Saunders; p207-245,1994.
- SALAZAR AM; WESCOTT JL. The role of transthoracic needle biopsy for the diagnosis and staging of lung cancer. **Clin Chest Méd**; **14(1)**:99-110, 1993.
- SALERNO CT; FRIZELLE S; NIEHANS GA; HO SB; JAKKULA M; KRATZKE RA; MADDAUS MA. Detection of occult micrometastases in non-small cell lung carcinoma by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. **Chest**, **113(6)**:1526-32, 1998.
- SALVATIERRA A; BAAMONDE C; LLAMAS JM; CRUZ F; LOPEZ-PUJOL J. Extrathoracic staging of bronchogenic carcinoma. **Chest**, **97(5)**:1052-8, 1990.
- SANTORO IL. Câncer de Pulmão: Correlação de Aspectos Clínicos, Tomográficos e Broncoscópicos. Universidade Federal de São Paulo- Escola Paulista de Medicina. Tese de Doutorado- 2000.
- SAWYER TE; BONNER JA; GOULD PM; FOOTE RL; DESCHAMPS C; TRASTEK VF; PAIROLERO PC; ALLEN MS; SHAW EG; MARKS RS; FRYTAK S; LANGE CM; LI H. The impact of surgical adjuvant thoracic radiation therapy for patients with nonsmall cell lung carcinoma with ipsilateral mediastinal lymph node involvement. **Cancer**, **15;80(8)**:1399-408, 1997.

- SAUSE WT. The role of radiotherapy in non-small cell lung cancer. **Chest**, 116(6 Suppl):504S-508S, 1999.
- SCHAG CC; HEINRICH RL; GANZ PA. Karnofsky performance status revisited: reliability; validity; and guidelines. **J Clin Oncol**, 2(3):187-93), 1984.
- SCHWARTZ AG; YANG P; SWANSON GM. Familial risk of lung cancer among nonsmokers and their relatives. **Am J Epidemiol**, 15;144(6):554-62, 1996.
- SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE CAMPINAS; Boletim 23 Mortalidade por Neoplasias; Prefeitura do Município de Campinas; Laboratório de Aplicação em Epidemiologia- Departamento de Medicina Preventiva e Social; Faculdade de Ciências Médicas; UNICAMP; 1998
- SHIELDS TW; YEE J; CONN JH; et al. Relationship of cell type and lymph node metastases to survival after resection of bronchial carcinoma. **Ann Thorac Surg**, 20:501-10, 1975.
- SHURE D & CONFORTI JC. Tissue Procurement: Bronchoscopic Techniques in . PASS HI; MITCHEL JB; JOHNSON DH; TURRISI AT and MINNA DJ (eds): Lung Cancer Principles and Practice . Philadelphia; PA; Lippincott; 2000; pp579-590
- SMITH RA & GLYNN TJ. Epidemiology of lung cancer. **Radiol Clin North Am**, 38(3):453-70, 2000.
- SOMERS VA; PIETERSEN AM; THEUNISSEN PH; THEUNNISSEN FB. Detection of K-ras point mutations in sputum from patients with adenocarcinoma of the lung by point-EXACCT. **J Clin Oncol**, 16(9):3061-8, 1998.
- STANLEY K & STJERNWÄRD J; .Lung cancer--a worldwide health problem. **Chest**, 96(1 Suppl):1S-5S, 1989.
- STEENLAND K; LOOMIS D ; SHY C; SIMONSEN N. Review of occupational lung carcinogens. **Am J Ind Med**, 29(5):474-90, 1996.

- SUZUKI I ; Diagnóstico do Câncer de Pulmão in Tumores Torácicos; in YOUNES RN São Paulo; SP; MEDSI;; pp175-183, 1997.
- TADOKORO H; Câncer de Pulmão: Considerações sobre 300 casos. Tese de Doutorado Escola Paulista de Medicina; São Paulo; 1992
- TANAKA F; YANAGIHARA K; OTAKE Y; YAMADA T; SHOJI T; MIYAHARA R; INUI K; WADA H .Prognostic factors in patients with resected pathologic (p-) T1-2N1M0 non-small cell lung cancer (NSCLC).*Eur J Cardiothorac Surg*,19(5):555-61,2001.
- TAKAGAKI TY ; Detecção Precoce do Câncer de Pulmão in Tumores Torácicos; in YOUNES RN São Paulo; SP; MEDSI;; pp167-175, 1997.
- THE CANADIAN LUNG CANCER ONCOLOGY GROUP. Investigating extrathoracic metastatic disease in patients with apparently operable lung cancer. *Ann Thorac Surg*,71(2):425-33; 2001.
- THE LUDWIG LUNG CANCER STUDY GROUP. Patterns of failure in patients with resected stage I and II non-small-cell carcinoma of the lung. *Ann Surg*,205(1):67-7116, 1987.
- THOMAS PA et al THE LUNG CANCER STUDY GROUP. *J. Thorac Cardiovasc. Surg*,94 :349-354,1987.
- THOMAS PA; RUBINSTEIN L. Cancer recurrence after resection: T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg*.,49(2):242-6, 1990.
- THOMAS PA & RUBINSTEIN L for THE LUNG CANCER STUDY GROUP; Malignant disease appearing late after operation for T1N0 non-small cell lung cancer . *J.Thorac Cardiovasc. Surg*;106 1053-1058,1993.
- THUN MJ; DAY-LALLY CA; CALLE EE; FLANDERS WD; HEATH CW Jr. Excess mortality among cigarette smokers: changes in a 20-year interval. *Am J Public Health*, 85(9):1223-30, 1995.

- TORO, IFC. Fatores Prognósticos Clínico-Cirúrgicos e Histológicos de Sobrevida em Pacientes com Carcinoma Não-Pequenas Células de Pulmão. Tese de Doutorado - Faculdade de Ciências Médicas; UNICAMP, 2000.
- TRAVIS WD et al. Histological typing of tumours of lung and pleura. In : Sobin LH ed World Health Organization international classification of tumours . 3rd ed Berlin: Springer Verlag; 1999
- TRAVIS WD; TRAVIS LB; DEVESA SS. Lung cancer. **Cancer** 1: 75 91, 1995.
- TRAVIS WD, LINDER J, MACKAY B, Classification, Histology, Cytology and Electron Microscopy .in . PASS HI; MITCHEL JB; JOHNSON DH; TURRISI AT and MINNA DJ (eds): Lung Cancer Principles and Practice. Philadelphia; PA; Lippincott;; pp 453-495, 2000
- UEHARA C; JAMNIK S; AND SANTORO IL. Câncer de Pulmão. **Medicina; Ribeirão Preto**, 31: 266-276, 1998.
- VALAITIS J; WARREN S; GAMBLE D. Increasing incidence of adenocarcinoma of the lung. **Cancer**, 47(5):1042-6, 1981.
- VANSTEENKISTE J.F.; STROOBANTS S.G. et al. Lymph node staging in non small cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. **J. Clin Oncol**, 16 :2142-49, 1998.
- VINCENT RG; PICKREN JW; LANE WW; BROSS I; TAKITA H; HOUTEN L; GUTIERREZ AC; RZEPKA T .The changing histopathology of lung cancer: a review of 1682 cases. **Cancer** 39(4):1647-55, 1977.
- WADA H, HITOMI S, TERAMATSU T. Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small-cell lung cancer. West Japan Study Group for Lung Cancer. **Surgery.J Clin Oncol**, 14(4):1048-54, 1996.
- WAGNER H; Postoperative Adjuvant Therapy for Patients with Resected Non-Small Cell Lung Cancer: Still Controversial After all These Years. **Chest**, 117:110S-118S, 2000.

- WERTZEL H.; SIEBERT H.; LANGE W.; et al. Results after surgery in stage-I bronchogenic carcinoma. **J Thoracic Cardiovasc Surg**, 46:365-369, 1998.
- WINGO PA; RIES LA; GIOVINO GA; MILLER DS; ROSEMBERG HM; SHOPLAND DR; THUN MJ; EDWARDS BK. Annual report to the nation on the status of cancer; 1973-1996; with a special section on lung cancer and tobacco smoking. **J Natl Cancer Inst**,91(8):675-90, 1999.
- WISTUBA II; LAM S ; BEHRENS C; ; VIRMANI AK; FONG KM; LERICHE J; SAMET JM; SRIVASTAVA S; MINNA JD; GAZDAR AF. Molecular damage in the bronchial epithelium of current and former smokers. **J Natl Cancer Inst**,89(18):1366-73, 1997.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION- WHO; World Health Report; Combating The Tobacco Epidemic ; Genebre; Chapter 5, 1999.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION- WHO :Tobacco or Health: A Global Status Report; Genebre, 1997.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION- WHO- The International Agency for Research on Cancer (IARC).GLOBOCAN and EUROCAN, official web site www.iarc.fr, 2000.
- ZAMBON L. Carcinoma brônquico: análise de uma série de casos atendidos no ambulatório de oncopneumologia e cirurgia torácica da Faculdade de ciências Médicas da UNICAMP. Campinas .Tese de Doutorado - Faculdade de Ciências Médicas; UNICAMP, 1994
- ZANG EA & WYNDER EL. Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. **J Natl Cancer Inst**;88 (3-4):183-92, 1996.



9. APÊNDICES

ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO

A seguir, a descrição detalhada em tabelas do novo Sistema Internacional de Estadiamento para o câncer pulmonar *TNM* (1997); onde *T* mede o tamanho e a extensão tumoral, *N* a presença e a localização dos gânglios, e *M* a existência ou não de lesão a distância (MOUNTAIN, 1997; PATEL et al. 1993).

T =Tumor Primário

T0	Sem evidência de tumor primário.
T X	Tumor primário não pode ser avaliado ou tumor comprovado pela presença de células malignas em escarro ou em lavado brônquico mas não visualizado por imagens ou broncoscopia..
T IS	Carcinoma <i>in situ</i> .
T 1	Tumor <3 cm em sua maior dimensão, cercado por pulmão ou pleura visceral, sem evidência broncoscópica que comprove invasão mais proximal que um brônquio lobar (ie, não no brônquio principal).
T 2	Tumor com quaisquer das seguintes características de tamanho e extensão. • >3 cm na sua maior dimensão • Envolve brônquio principal, >2 cm distalmente à carina • Invade pleura visceral. • Associado a atelectasia ou pneumonite obstrutivas que se estende a região hilar mas não envolve todo um pulmão.
T 3	Tumor de qualquer tamanho que diretamente invade qualquer das seguintes estruturas: parede torácica (incluindo o tumor de sulco superior), diafragma, pleura mediastinal, pericárdio parietal; tumor no brônquio principal <2 cm distal à carina, mas sem envolvimento da carina ou tumor associado a atelectasia ou pneumonite obstrutiva de todo um pulmão.
T 4	Tumor de qualquer tamanho que invade : mediastino, coração, grandes vasos, traquéia, esôfago, corpo vertebral, carina; tumor com derrame pleural ou pericárdico maligno, ou com nódulo satélite ao tumor no mesmo lobo do tumor primário (ipsilateral).

N -Envolvimento Linfonodal

N 0	Sem metástases em linfonodos regionais.
N 1	Metástases para linfonodos peribrônquicos e\ou hilares ipsilaterais, e nódulos intrapulmonares envolvidos por extensão direta do tumor primário.
N 2	Metástases para linfonodos mediastinais e \ ou subcarinais ipsilaterais.
N 3	Metástases para linfonodos mediastinais contralaterais, hilares contralaterais, ipsilaterais ou contralaterais escalênicos ou supra-claviculares.(s).

M Metástases

M0	Metástases distantes não conhecidas.
M1	Metástases distantes presentes com sítio especificado [ex.: cérebro].

Distribuição por Estádios

Estádio	TX	NX	MX
Carcinoma Oculto	X	?	?
Estádio 0	Is		
Estádio I a	1	0	0
Estádio I b	2	0	0
Estádio II a	1	1	0
Estádio II b	2	1	0
	3	0	0
Estádio III a	3	1	0
	1-3	2	0
Estádio III b	Qualquer T	3	0
	4	Qualquer N	0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	1

Performance Status - Escala de Karnovsky
(SCHAG et al,1984)

Critério de atividade	%	Critério de atividade
Normal, não necessita de assistência especial	100	Normal, sem queixas e sem evidência de doença
	90	Normal com mínimos sinais ou sintomas da doença.
	80	Normal, com esforço, alguns sinais e/ou sintomas doença
Incapaz de trabalhar, capaz de viver em casa cuidando da maioria das necessidades pessoais, necessita de alguma assistência especial	70	Cuida das necessidades pessoais; incapaz de atividade normal ou de trabalhar
	60	Cuida da necessidades pessoais; necessitando de assistência ocasional
	50	Necessita de considerável assistência ocasional
Incapaz de cuidar das necessidades pessoais requer hospitalização ou tratamento domiciliar equivalente. Rápida	40	Incapacitado, requer especial assistência médica
	30	Grande incapacidade; hospitalização indicada ainda que a morte não seja iminente progressão da doença
	20	Muito doente, intenso tratamento suportivo necessário
	10	Moribundo
	0	Morte

Ficha Clínica de Acompanhamento Ambulatorial

H.C.: DATA INÍCIO Acomp.: \ 2000 DATA ficha: \ 2000

NOME:

DATA NASC.:/...../..... SEXO: M [] F [] RAÇA: Natural: Procedente:

ENDEREÇO: TEL:

SINTOMAS E TEMPO [três principais]:

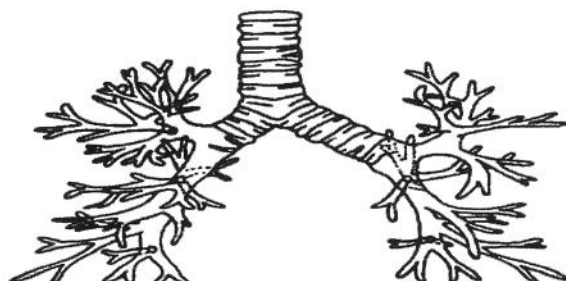
PARANEOPLÁSICA:

Exame Físico:

TABAGISMO : TEMPO: [QUANTID./DIA] PAROU

HÁ: [...] PAPEL [...] PALHA

BRONCOSCOPIA DATA: \ \ [DESCREVER LAUDO ABAIXO]



LOCALIZAÇÃO: TRAQ [] BFD [] LSD [] LM [] LID [] BFE [] LSE [] LIE [] LING. [] Paral. Corda voc. []

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS : [+ OU -] preencher todos os feitos

LAVADO [] ESCOVADO [] BIOPSIA ENDOBR. [] IN PRINT []

PUNÇÃO TRANSTÓRAX []

LIQ PLEURAL [] ESCARRO [] BIOPSIA CÉU ABERTO []

OUTRO:

TIPO HISTOLÓGICO:

DIFERENCIAÇÃO: Data do Primeiro diag. Histológico: \ 2000

RADIOLOGIA: PADRÃO : { } CENTRAL { }
} PERIFÉRICA

CT TÓRAX: DATA:

C.T. mediastino:

CT CRÂNIO: DATA:

ECOGRAFIA: DATA:

CINTILOGRAFIA: DATA:

PROVA FUNÇÃO : CVF:.....[%] VEF1:.....[%] TIFF:.....% data:.....
 PÓS-OPER. CVF:.....[%] VEF1:.....[%] TIFF:.....% data:.....
 CEA: INICIAL.....FINAL.....DATA:.....
 A.S.T.:.....A.L.T.:.....LDH.....GGT.....FOSF.ALC.....DATA:.....

LOCAL METASTASE[ADMISSÃO] :
 METÁSTASE [após terap.].....data:.....

ESTAGIAMENTO: ESPECIFICAR LOCAIS [T:.....]
 PRÉ OP\Terapêutica T.....N.....M.....[DATA.....] [N:.....]
 PÓS OP: T.....N.....M.....[DATA.....] [M:.....]

CIRURGIA[tipo]:..... DATA / \.....

ZUBROD: INICIO:.....DATA:.....KARNOFSKY:INICIO.....DATA:.....
 [0,I,II,III,IV] TERAPÊUTICA:.....DATA:..... TERAPÊUTICA:.....DATA:.....
 FINAL:.....DATA:..... FINAL TRATAMENTO:.....DATA:.....

ESQUEMA Q T XINÍCIO:.....FINAL:.....N. CICLOS:.....
 Efeitos colaterais QTX:

RADIOTERAPIA:PULMÃO.....MEDIÁSTINO.....SUPRACLAV.....
 data início:.....DATAFIM:.....
 Efeitos colaterais RTX:.....
 RTX\METASTASE[local]:.....DATA:.....DATAFIM:.....

EVOLUÇÃO :

DATA [.....]

 DATA [.....]

 DATA [.....]

 DATA [.....]

 DATA [.....]

 DATA [.....]

ÓBITO?{ }DATA.....Causa:.....
 A.S.B.

Banco de dados

FICHA BANCO DE DADOS CÂNCER DE PULMÃO

- 1] NOME _____ [30 CAMPOS SEM ACENTO]
- 2] HC _____
- 3] SEXO ____/ 0:FI 1:M 2:F
- 4] RAÇA ____/ 0:FI 1:B 2:NB 3: NEGRO 4: MONGOL 5: OUTROS
- 5] IDADE ____/____/____/ [EM ANOS DA DATA DE CHEGADA]
- 6] PROCEDÊNCIA ____/ 0:FI 1:CAMPINAS 2:R. CAMPINAS
3:O. REGIÕES 4:O. ESTADOS 5:O PAÍS
[REGIÕES ADMINISTRATIVAS DO ESTADO]
- 7] DATA DE CHEGADA ____/____/____/ 11/11/11 = FI [AMBULATÓRIOS
TORÁCICA/PNEUMOLOGIA]
- 8] ANO DA CHEGADA*** ____/____/____/ 11/11/11 = FI
- 9] DATA DO DIAGNÓSTICO ____/____/____/ 11/11/11 = FI 12/12/12 = VEIOCOM DIAGNÓSTICO
[DATA DO PRIMEIRO DIAG. HISTOLÓGICO]
- 10] DATA DO INÍCIO DO TRATAMENTO ____/____/____/ 11/11/11 = FI 12/12/12= SEM TRATAMENTO
- 11] PRIMEIRO SINTOMA AO DIAGNÓSTICO ____/____/____/ (MESES)
00=FI 99=ACHADO DIAGNÓSTICO
- 12] TEMPO P/ DIAGNÓSTICO ____/____/____/ (DIAS)
00=FI 999=ENCAMINHADO COM DIAGNÓSTICO
- 13] ESCARRO HEMÓPTICO: ____ 0:FI 1:PRESENTE 2:AUSENTE (Válido de 13 ao 26)
- 14] CHIADO ____
- 15] DOR TORÁCICA ____
- 16] DISPNEIA ____
- 17] RECORRENTE/DISFONIA ____
- 18] PNEUMONIA ____
- 19] TOSSE ____
- 20] EMAGRECIMENTO ____
- 21] DORES ÓSSEAS ____
- 22] QUADRO NEUROLÓGICO ____
- 23] SÍNDROME DE COMPRESSÃO DA CAVA ____
- 24] GÂGLIOS / MASSA PALPÁVEL ____
- 25] SÍNDROME DE CLAUDE BERNARD HORNER ____
- 26] SÍNDROME DE PARANEOPLASICA*** ____

27] LOCALIZAÇÃO DO CÂNCER ____ 0:FI 1:PULMÃO D 2:PULMÃO E 3:AMBOS 4:Tx

28] EM RELAÇÃO AOS LOBOS ____

0:FI	1:Tx	2:LSD
3:LM	4:LID	5:LSE
6:LÍNGULA	7:LIE	8:BFD
9:BFE	10:CARINA	11:LSD+LM
12:LM+LID(B.I)	13:BFD+LSD	14:BFD+BI
15:BFE+LSE	16:BFE+LIE	17:PULMÃO D
18:PULMÃO E	19:AMBOS	20:BFD+CARINA
21:BFE+CARINA	22:OUTROS	

29] TABAGISMO ____

00:FI	1 A 96 ANOS (tempo de tabagismo)	97:EX-TABAGISTA
98:POSITIVO COMTEMPO INDETERMINADO		99: NUNCA FUMOU

30] NÚMERO DE CIGARROS ____

0:FI	1- 1A5	2 5A10	3:10A20	4:20A30
5:30 ^A 40	6:>40	9:NUNCA FUMOU		

31] TIPO DE CIGARRO ____

0:FI	1:PAPEL	2:PALHA
3:CHARUTO	4:CACHIMBO	:NUNCA FUMOU

32] QUADRO RADIOLÓGICO I ____

0:FI	1:CENTRAL	2:PERIFÉRICO	3:INDEFINIDO
------	-----------	--------------	--------------

33] QUADRO RADIOLÓGICO II ____

0:FI	1:Tx
2:MASSA	3:ATELECTASIA
4:TU ESCAVADO	5:NÓDULO
6:TU PANCOAST	7:OPACIDADE RETÍCULO NODULAR
8:MASSAS MÚLTIPLAS	9:MASSA E ATELECTASIA
10:NÓDULO ESCAVADO	11:MASSA E OPAC. RETÍCULO NODULAR
12:HIPERINS. LOCAL	13:ELEVAÇÃO DO DIAFRAGMA

34] QUADRO RADIOLÓGICO III ____ (em relação ao mediastino)

0:FI	1:AUSENTE
2:PROEMINÊNCIA HILAR	3:ADENOMEGALIA MEDIASTINAL
4:MASSA MEDIASTINAL	5:OUTROS

35] QUADRO RADIOLÓGICO IV ____ (torácica extra-pulmonar e mediastino)

0:FI	1:AUSENTE
2:DERRAME PLEURAL	3:PAREDE TORÁCICA
4:VÉRTEBRA (con)	5:PAR. TÓRAX E DERRAME PLEURAL
6:PAR. TÓRAX E VÉRTEBRA	7:CORAÇÃO E/OU PERICÁRDIO
8:OUTROS	

36] CITOLOGIA DE ESCARRO ____

0:FI	1:CLASSE I
2:CLASSE II	3:CLASSE III
4:CLASSE I	5:CLASSE V [SE POSITIVA COLOCAR ESTA]
8:COM DIAGNÓSTICO	9:NÃO REALIZADO

37] PUNÇÃO COM AGULHA PERCUTÂNEA ____	1:NEGATIVA
0:FI	3:POSITIVA
2:SUGESTIVA	9:NÃO REALIZADO
4:MAT. INSUFICIENTE\INCOMCLUSIVA	
38] BIÓPSIA / PUNÇÃO DE GÂNGLIO ____	1:NEGATIVA
0:FI	3:POSITIVA
2:SUGESTIVA	9:NÃO REALIZADO
4:MAT. INSUFICIENTE\INCOMCLUSIVA	
39] ESCOVADO E/OU LAVADO BRÔNQUICO ____	1:NEGATIVA
0:FI	3:POSITIVA
2:SUGESTIVA	9:NÃO REALIZADO
4:MAT. INSUFICIENTE\INCOMCLUSIVA	
40] POR BRONCOSCOPIA ____	1:NEGATIVA
0:FI	3:POSITIVA
2:SUGESTIVA	9:NÃO REALIZADO
4:MAT. INSUFICIENTE\INCOMCLUSIVA	
41] BIÓPSIA A CÉU ABERTO ____	1:NEGATIVA
0:FI	3:POSITIVA
2:SUGESTIVA	9:NÃO REALIZADO
4:MAT. INSUFICIENTE\INCOMCLUSIVA	
42] CITOLOGIA DO LÍQUIDO PLEURAL ____	1:NEGATIVA
0:FI	3:POSITIVA
2:SUGESTIVA	9:NÃO REALIZADO
4:MAT. INSUFICIENTE\INCOMCLUSIVA	
43] BIÓPSIA DE PLEURA ____	1:NEGATIVA
0:FI	3:POSITIVA
2:SUGESTIVA	9:NÃO REALIZADO
4:MAT. INSUFICIENTE\INCOMCLUSIVA	
44] MEDIASTINOSCOPIA ____	1:NEGATIVA
0:FI	3:POSITIVA
2:SUGESTIVA	9:NÃO REALIZADO
4:MAT. INSUFICIENTE\INCOMCLUSIVA	
45] MEDIASTINOSTOMIA ____	1:NEGATIVA
0:FI	3:POSITIVA
2:SUGESTIVA	9:NÃO REALIZADO
4:MAT. INSUFICIENTE\INCOMCLUSIVA	
46] PLEUROSCOPIA ____	1:NEGATIVA
0:FI	3:POSITIVA
2:SUGESTIVA	9:NÃO REALIZADO
4:MAT. INSUFICIENTE\INCOMCLUSIVA	

47] **HISTOLOGIA** _____

0:FI	1:INDIFERENCIADO	
2:IND. PQ. CÉLULAS	3:IND. GD. CÉLULAS	
4:CA EPIDERMÓIDE	5:ADENOCARCINOMA	
6:BRONQUIÓLO-ALVEOLAR	7:ADENO-ESCAMOSO	
8:CA (2+3)	9:CA (2+4)	
10:CA (2+5)	11:CA (3+4)	
12:CA (3+5)	13:CA (2+3+4)	
14:CA (3+4+5)	15:CA (2+4+5)	
16:CLASSE V (indeterminado)	17:OUTROS	18: 3+6

PESQUISA DE METÁSTASE À DISTÂNCIA (válido de 47 a 51 E 53]

0:FI	1:AUSENTE	2:PRESENTE
3:INCONCLUSIVO	4:NÃO REALIZADO	

47] **ENZIMAS HEPÁTICAS** _____

48] **RX DE OSSOS** _____

49] **ECOGRAFIA ABDOMINAL** _____

50] **TC DE CRÂNIO** _____

51] **TC DE TÓRAX** _____

52] **TC DE TÓRAX DESCRIÇÃO***:** _____ [DESCRIÇÃO CAMPO MEMO 30
CARACTERES]

53] **CINTILOGRAFIA ÓSSEA** _____

54] **ESTÁDIO CLÍNICO (ZUBROD)** _____ (Em relação à neoplasia)

0:FI	1:E-0	2:E-I	3:E-II	4:E-III	5:E-IV
------	-------	-------	--------	---------	--------

55] **ESTÁDIO CLÍNICO (KARNOFSKY)***** _____ (Em relação à neoplasia)

56] **QUAL É O T?** _____ (confirmado)

0:FI	1:T-1	2:T-2	3:T-3
4:T-4	5:T-X	6:T in situ	7:T-0

57] **QUAL É O N?** _____ (confirmado)

0:FI	1:N-1	2:N-2	3:N-3	4:N-0
------	-------	-------	-------	-------

58] **QUAL É O M?** _____ (confirmado)

0:FI	1:M-1	2:M-0
------	-------	-------

59] **ESTADIAMENTO**

0=FI	1=I	2=II	3=III	4=IIIB
5=IV	6=OCULTO	7=EST.A	8=EST. B	

60] **ESTADIAMENTO NOVO *****

_____ (confirmado)

0=FI	1=IA	2=IB	3=IIA	4=IIB	
5=IIIA	6=IIIB	7=IV	8=OCUL.	9=A	10=B

61] **ESTADIAMENTO CIRÚRGICO?** _____

0=FI	1=I	2=II	3=III	4=IIIB
5=IV	6=OCULTO	7=EST.A	8=EST. B	

62] **ESTADIAMENTO CIRÚRGICO NOVO?***** _____

0=FI	1=IA	2=IB	3=IIA	4=IIB	
5=IIIA	6=IIIB	7=IV	8=OCUL.	9=A	10=B

63] **ESTÁDIO FINAL PRESUMIDO :** _____

0=FI	1=I	2=II	3=III	4=IIIB
5=IV	6=OCULTO	7=EST.A	8=EST. B	

64] **ESTÁDIO FINAL PRESUMIDO NOVO:***** _____

0=FI	1=IA	2=IB	3=IIA	4=IIB	
5=IIIA	6=IIIB	7=IV	8=OCUL.	9=A	10=B

65] **ESTÁDIO FINAL?** _____ (confirmado)

0=FI	1=I	2=II	3=III	4=IIIB
5=IV	6=OCULTO	7=EST.A	8=EST. B	

66] **ESTÁDIO FINAL NOVO? ***** _____ (confirmado)

0=FI	1=IA	2=IB	3=IIA	4=IIB	
5=IIIA	6=IIIB	7=IV	8=OCUL.	9=A	10=B

67] **LOCAL (A) DE METÁSTASE (S)?**

0:FI	1:SEM METÁSTASE	2:CÉREBRO
3:OSSOS	4:FÍGADO	5:SUPRA-RENAL
6:RIM	7:PULMÃO CONTRA LATERAL	8:2+3
9:2+4	10:2+5	11:2+6
12:2+7	13:3+4	14:3+5
15:3+6	16:3+7	17:4+5
18:4+6	19:4+7	20:5+6
21:5+7	22:6+7	23:2+3+4
24:3+4+5	25:4+5+7	26:3+4+7
27:SUBCUT.	28:GÂNGLIOS PERIFÉRICOS	

68] **CIRURGIA REALIZADA** _____

0:FI	1:NÃO REALIZADA
2:PNEUMECTOMIA D	3:PNEUMECTOMIA E
4:LSD	5:LM
6:LI	7:LSE
8:LIE	9:MASSA MEDIASTINAL
10:LSD+LM	11:LM+LID
12:NODULECTOMIA	13:LINGULECTOMIA+LIE
14:LINGULECTOMIA	15:CONSIDERADO INOPERÁVEL
16:REALIZADA FORA	17: SEGMENTECTOMIA
18-LID	

69] **COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS** _____

0:FI	1:NÃO REALIZADA	2:S/ COMPLICAÇÕES	3:INSUF. RESPIRATÓRIA
4:INFEÇÃO	5:HEMORRAGIA	6:ÓBITO	7:OUTRAS
8:CONSIDERADO INOPERÁVEL	9:REALIZADA FORA		

70] **PRIMEIRA QUIMIOTERAPIA USADA** _____ (pelo menos 2 ciclos)

0:FI	1:ESQUEMA I	2:ESQUEMA II
3:ESQUEMA III	4:ESQUEMA IV	5:ESQUEMA V
6:ESQUEMA VI	7:ESQUEMA VII	8:ESQUEMA VIII
9:NÃO REALIZADA	10: ESQUEMA IX	11: ESQUEMA X

71] **SEGUNDA QUIMIOTERAPIA USADA** _____

0:FI	1:ESQUEMA I	2:ESQUEMA II
3:ESQUEMA III	4:ESQUEMA IV	5:ESQUEMA V
6:ESQUEMA VI	7:ESQUEMA VII	8:ESQUEMA VIII
9:NÃO REALIZADA	10: ESQUEMA IX	11: ESQUEMA X

72] NÚMERO DE CICLOS USADOS NA QT ____ (1+2)

0:FI	1:1	2:2
3:3	4:4	5:5
6:6	7:7	8:8 OU MAIS
9:NÃO REALIZADA		

73] RADIOTERAPIA INDICAÇÃO ____

0:FI	1:NÃO REALIZADA	2:PRÉ-OPERATÓRIA	7:PREVENTIVA
3:EXCLUSIVA	4:ASSOCIADA	5:PALIATIVA	

74] LOCAIS DE APLICAÇÃO DE RTX? ____

0:FI	1:NÃO REALIZADA	2:CÉREBRO
3:PULMÃO	4:MEDIASTINO	5:OSSOS
6:F.S.C.DIREITA	7:F.S.C.ESQUERDA	8:2+3+4
9:3+4+5	10:3+4+6	11:3+4+7
12:2+5	13:4+5	14:2+3+4+5
15:3+4	16:2+4	17:OUTROS

75] REAÇÕES ADVERSAS DA RTX ____

0:FI	1:NÃO REALIZADA	2:SEM REAÇÕES	3:DERMATITE ACTÍNICA
4:NÁUSEAS E VÔMITOS		5:PNEUMONITE ACTÍNICA	6:ESOFAGITE
7:LEUCOPENIA		8:3+5	9:4+6
10:7+6	11:4+7	12:ABSCEDAÇÃO DO TU	13:PIORA FUNÇÃO PULM
14:3+6			

76] DOSE RTX TUMORAL TOTAL*: ____ [cGy]**

0=FI 0001= NÃO REALIZADA

77] DOSE RTX METÁSTASE TOTAL*: ____ [cGy]**

0=FI 0001= NÃO REALIZADA

78] RECIDIVA LOCAL PÓS-CIRÚRGICA ____

0:FI	1:NÃO REALIZADA	2:NÃO	3:SIM
------	-----------------	-------	-------

79] TEMPO DE APARECIMENTO DA RECIDIVA LOCAL ____ (meses)

000:FI	001 a 995 (tempo em meses)
998:NÃO APARECEU	999:NÃO REALIZADA

80] TEMPO DE APARECIMENTO DA 1ª METÁSTASE ____ (meses) (METÁSTASE APÓS ESTADIAMENTO TERAPÊUTICA)

000:FI	001 a 997:(tempo em meses)	999NÃO APARECEU
--------	----------------------------	-----------------

81] LOCAL DE APARECIMENTO DA 1ª METÁSTASE ____

0:FI	1:SEM METÁSTASE	2:CÉREBRO
3:OSSOS	4:FÍGADO	5:SUPRA-RENAL
6:RIM	7:PULMÃO CONTRA LATERAL	8:2+3
9:2+4	10:2+5	11:2+6
12:2+7	13:3+4	14:3+5
15:3+6	16:3+7	17:4+5
18:4+6	19:4+7	20:5+6
21:5+7	22:6+7	23:2+3+4
24:3+4+5	25:4+5+7	26:3+4+7
27:SUBCUT.	28:GÂNGLIOS PERIFÉRICOS	

- 82] **ÓBITO CAUSA** _____
 0=FI 1=VIVO 2=DEVIDO NEOPLASIA
 3=DEVIDO NEOPLASIA E OUTRAS CAUSAS 4= OUTRAS CAUSAS
- 83] **TEMPO LIVRE DE DOENÇA** _____
 0=FI 001A998 =TEMPO MESES 999=NÃO VIVEU LIVRE DOENÇA
- 84] **ABANDONO DE TRATAMENTO [MESES]** _____
 000=FI 001 A 998=-TEMPO 999=NÃO ABAND.
- 85] **AINDA VIVE***** _____
 0=FI 1=SIM 2=NÃO
- 86] **DATA DE ÓBITO** ____/____/____
 11\11\11=FI 01\01\01=MORTE SEM DATA CONF. 12\12\12=AINDA VIVE
- 87] **VIVO ATÉ**** [ATÉ ULTIMA DATA VIVO AMBULATORIO]** ____/____/____
 11\11\11=FI
- 88] **KARNOFSKY FINAL**** [FINAL DA TERAPÊUTICA OU DO ACOMPANHAMENTO]** _____
 0=FI 1=ZERO 2=I 3=II 4=III 5=IV
- 89] **TOTAL DE SOBREVIDA (campo ceapós)** _____
 01\01\01=FI

Modelo de Regressão de Cox Multivariado
Tabela de Frequências das Variáveis Utilizadas

OBITO	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
0 - (1 e 4)	64	75.3	64	75.3
1 - (2 e 3)	21	24.7	85	100.0

SINTOMA	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
0 - não	19	22.4	19	22.4
1 - sim	66	77.6	85	100.0

HISTO	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
0 - grupo 4	50	64.1	50	64.1
1 - grupo 5	28	35.9	78	100.0

ESTAD	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
0 - (1 e 2)	39	45.9	39	45.9
1 - (3 e 4)	46	54.1	85	100.0

QUIMIO	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
0 - não	43	50.6	43	50.6
1 - sim	42	49.4	85	100.0

IDADE	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
0 - (< 60)	40	47.1	40	47.1
1 - (>= 60)	45	52.9	85	100.0

QUIMIO	Frequency	Percent
0	12	26.1
1	34	73.9

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE