

LAIR ZAMBON

14/11

CARCINOMA BRÔNQUICO: Análise de uma série de casos atendidos no ambulatório de oncopneumologia das disciplinas de pneumologia e cirurgia torácica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP

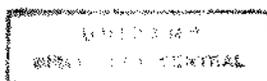
Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP para a obtenção do título de Doutor em Medicina.

Orientadora:

Prof. Dra. Ilma Aparecida Paschoal

CAMPINAS

1994



UNIDADE:	BC
EX. CLASSIFICAÇÃO:	TJUNICAMP
	214c
N.º	Ex.
N.º DE REGISTRO:	22116
PROV.	286/94
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO:	R\$ 11,00
DATA:	30/03/94
DATA CDD	

CM-00059020-4

FICHA CATALOGRAFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA CENTRAL - UNICAMP

Zambon, Lair

214c Carcinoma bronquico : analise de uma serie de casos atendidos no ambulatorio de oncopneumologia das disciplinas de pneumologia e cirurgia toracica da Faculdade de Ciencias Medicas da UNICAMP / Lair Zambon. -- Campinas, SP : [s.n.], 1994.

Orientador : Ilma Aparecida Paschoal.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciencias Medicas.

I. Carcinoma bronquico. 2. Neoplasias pulmonares. I. Paschoal, Ilma Aparecida. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciencias Medicas. III. Titulo.

20. CDD -616.994 24

Indice para catalogo sistematico:

1. Carcinoma bronquico 616.994 24
2. Neoplasias pulmonares 616.994 24

**No modesto instante dessa realização
deposito minha fé no meu trabalho e
agradeço a todos aqueles que me ajudaram.**

À Mariana

**Esposa e companheira, que junto comigo
está nessa difícil arte que é viver e educar.**

Henrique e Francisco

**Filhos cuja alegria dão o toque de
recomeçar a cada dia.**

Vicente e Leonor

**Pais, cujo esforço e sabedoria deram-me
condições de escolher e prosseguir o meu caminho.**

As irmãs Lucelena, Lisne e Néia

**Obrigado por estarem sempre presente
quando precisei de vocês.**

À Carolina (*in memoriam*)

Pelo muito que significou em minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Heitor (*in memoriam*), D. Dedé e família, pelo carinho e por terem me recebido como filho.

À Prof. Dra. Ilma Aparecida Paschoal, obrigado pelo incentivo e pela confiança depositada.

Ao Prof. Dr. Miguel Ignacio Tobar Acosta, pelas críticas construtivas e exemplo acadêmico.

Ao Prof. Dr. Reynaldo Quaguiato Jr., obrigado pelos conselhos e exemplos de bom senso.

Ao Prof. Dr. Carlos Frazatto Jr., pelo exemplo de amor aos pacientes e à medicina.

Ao Prof. Dr. Marcelo de Carvalho Ramos, pela orientação da metodologia científica.

Aos amigos Plínio Trabasso e Joaquim M. Bustorff Silva, pela ajuda e orientação em informática.

Aos docentes, médicos, residentes das disciplinas de pneumologia e cirurgia torácica, pela amizade e cooperação.

À Sra. Margareth e à Sra. Janete, pela cooperação na elaboração deste trabalho.

À Monica, pelo carinho dedicado aos meus filhos.

*-Boa tarde,
como vai o senhor?*

-Ai, doutor

*Tenho uma tosse que não passa,
uma dor que começa no braço,
desce para o costelas e vai até
o pulmão;*

*e olha, doutor, que eu me cuido:
só fumo dois maços por dia e bebo
socialmente todos os dias.*

Será que tem cura, doutor?

*— Uma pitada de "bom humor" e quarenta
minutos se passaram.*

SUMÁRIO

I- INTRODUÇÃO	001
II- CONSIDERAÇÕES A RESPEITO DA DOENÇA	004
A)-INCIDÊNCIA	004
B)-PATOLOGIA	006
C)-ETIOLOGIA	016
D)-ASPECTOS CLÍNICOS	021
E)-ASPECTOS RADIOLÓGICOS	031
F)-MÉTODOS DIAGNÓSTICOS E DE AVALIAÇÃO DA EXTENSÃO TUMORAL	037
G)-ESTADIAMENTO	045
H)-TRATAMENTO	051
III- OBJETIVOS	062
IV- CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS	064
V- RESULTADOS	080
VI- DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	102
VII- CONCLUSÕES	116
VIII- RESUMO	119
IX- ABSTRACT	122
X- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	125
XI- FONTES CONSULTADAS	160

I- INTRODUÇÃO

Atualmente, o carcinoma primitivo de pulmão é a neoplasia visceral mais freqüente na espécie humana, constituindo grave problema de saúde pública em consequência de sua acentuada morbimortalidade (205,246,254).

O fumo é o agente carcinogênico mais importante, sendo responsável por 90% das neoplasias pulmonares (48,52) e por 30 a 40% das outras neoplasias malignas (5). Nos Estados Unidos da América, a porcentagem de homens fumantes diminuiu de 50,2% em 1965 para 31,7% em 1987; e a de mulheres caiu de 31,9% para 26,8% no mesmo período (78). No Brasil, as taxas de fumantes são de 59% para os homens e de 53% para as mulheres, dados estes referentes ao período de 1975 a 1986 (254). Aproximadamente 5% dos carcinomas brônquicos em não fumantes são devidos à exposição passiva ao tabaco (49,106,224,270).

Nos últimos anos, têm-se notado um aumento das neoplasias pulmonares em não fumantes, sugerindo haver outros agentes na carcinogênese brônquica, tais como exposições ocupacionais (3,39,130,134,221,240,241,268) e fatores genéticos (129,199,261) levando a maior susceptibilidade aos desencadeantes.

O diagnóstico do carcinoma brônquico é feito tardiamente. Tentativas de detecção precoce através da citologia de escarro e radiogramas seriados de tórax, em pacientes de risco, mostraram resultados no mínimo controversos (19,44,57,71,174,183); no entanto, em se tratando de uma doença com altíssima taxa de mortalidade em que somente estádios precoces podem ser curados, parece válida a realização de radiogramas seriados de tórax em paciente acima de 50 anos e com história de tabagismo inveterado, pelo menos anualmente. Mais recentemente, análise de escarro, usando técnicas imunocitoquímicas,

e a identificação da expressão de determinados oncogenes ligados ao carcinoma de pulmão são linhas de pesquisa onde recaem esperanças na detecção precoce desta neoplasia (257).

A incidência do carcinoma de pulmão está aumentando e com alteração na proporção dos vários tipos histológicos. O carcinoma epidermóide é o mais freqüente, mas sua freqüência relativa está diminuindo, enquanto o adenocarcinoma está aumentando (58,266). Existe uma tendência em se abandonar a tradicional classificação anatomopatológica da OMS e passar a subdividir as neoplasias broncogênicas em dois grupos: carcinoma de pequenas células e carcinoma não de pequenas células.

A última modificação do sistema de estadiamento TNM proposto por Mountain (186) permite uma melhor definição de conduta terapêutica e maior correlação prognóstica. A definição dos estádios I e II permite ainda a classificação em dois níveis de extensão da doença, com ou sem acometimento ganglionar. A divisão do estágio III em dois níveis, *a* e *b*, levando em consideração a extensão extrapulmonar da doença, facilitou a seleção dos pacientes para planos terapêuticos específicos.

A cirurgia, praticamente, continua a ser o único método de cura para o carcinoma brônquico e novas técnicas do suporte pós-operatório e principalmente na melhor seleção dos grupos que serão beneficiados pela cirurgia, são fundamentais para seu sucesso. Terapias coadjuvantes em tumores localmente avançados, visando aumentar a taxa de ressecabilidade, tem resultados ainda preliminares (8,56,107,108,251).

A radioterapia tem melhorado seus resultados, principalmente devido ao melhor planejamento da área a ser irradiada, através da tomografia computadorizada de tórax. A associação de radioterapia e quimioterapia parece apresentar uma maior eficiência (50). A braquiterapia intraluminal e o laser são recursos apenas paliativos, podendo ser usados para alívio da dispnéia e hemoptise.

A quimioterapia tem conhecido grandes avanços nos últimos anos. Esquemas combinados, tendo por base a cisplatina, apresentam respostas em mais da metade dos casos e prolongam a sobrevida dos doentes mesmo em carcinoma não de pequenas células com metástase à distância (91). Novos quimioterápicos como o taxol, tapotecam e edatrexate se encontram em fase de estudos, mas de forma promissora, principalmente nos carcinomas não de pequenas células (65). Com o advento de drogas protetoras da medula (190), e um melhor controle da emese, espera-se poder aumentar a dose de citostáticos nos ciclos de quimioterapia, com menores efeitos colaterais, obtendo assim, melhores respostas.

Infelizmente, o cérebro continua sendo o local de falência mais comum em doenças controladas localmente, constituindo um dos grandes problemas para sua cura. Uma das razões é a baixa penetração dos quimioterápicos através da barreira hematoencefálica, sendo um dos desafios a ser enfrentados, já que a irradiação profilática do cérebro não é isenta de efeitos colaterais (102).

O alfa -interferon (95), e o uso de BCG (187) não mostraram quaisquer benefícios no prolongamento da sobrevida. Alguns modificadores da resposta biológica como a interleucina-2 e as células assassinas ativadas por linfocinas são esperanças na luta contra o câncer (227).

Apesar de constituir grave problema de saúde, há entre nós, carência de estudos que mostrem as diversas variáveis relacionadas ao carcinoma broncogênico, assim como faltam programas para seu controle e tratamento.

II- CONSIDERAÇÕES A RESPEITO DA DOENÇA

A)- INCIDÊNCIA

No começo do século, Adler (apud 185) conseguiu reunir 374 casos publicados em todo mundo e taxou a neoplasia de pulmão como "doença das menos comuns na medicina". Entretanto, ocorreu um aumento significativo nos últimos 80 anos; 83.000 novos casos em 1974 (247), 660.500 em 1980, ultrapassando o câncer gástrico, até então a causa líder de câncer (205), e na virada do século são esperados 2.000.0000 de novos casos em todo mundo (254).

No período de 1960-80, estudos realizados pela OMS em 28 países industrializados mostram 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 (254).

Em 1993, estima-se que nos Estados Unidos da América haverá mais mortes por carcinoma de pulmão em mulheres do que por carcinoma de mama (56.000 contra 46.000 respectivamente), e que o carcinoma de pulmão será responsável por 29% de todas as mortes por câncer (18).

Atualmente, nos países em desenvolvimento, acredita-se que a neoplasia de pulmão seja responsável por pelo menos 31% dos novos casos de câncer no mundo (254).

No Brasil, a primeira publicação foi feita por Bastos que relatou 7 casos de neoplasia de pulmão em necrópsias em 1911 e o primeiro diagnóstico em vida, foi feito em 1933 por Campos e Toledo (apud 259). Dados apresentados em 1974, referentes a população acima de 30 anos, estimou 15 casos de câncer de pulmão por 100.000 habitantes,

e o registro de mortalidade de 1986, publicado em 1991(22) revela 8690 casos de morte por câncer de pulmão, numa proporção global de 6,27 casos/100.000 habitantes, um coeficiente baixo quando comparado às taxas de mortalidade em diversos países registradas em 1979(ajustadas por idade): 114,9/100.000 habitantes na Escócia, 77,9/100.000 nos EUA, 59,3/100.000 no Uruguai e 26/100.000 habitantes no Chile (197).

No Estado de São Paulo, o coeficiente de mortalidade global em 1986 foi de 8,55/100.000 habitantes (24). Em levantamento feito pelo Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp no período de 1970-79, a neoplasia de pulmão alcançou o 2º lugar entre homens e o 7º entre as mulheres (149). Recentemente, em 1990, pesquisa feita na cidade de Campinas (237), demonstrou ser o carcinoma de pulmão o mais freqüente, com 11% de todos os casos de óbito por neoplasias, contra 29% nos Estados Unidos da América (18).

Se levarmos em consideração que mais da metade da população brasileira é fumante (254), é estranho termos coeficientes baixos de mortalidade quando comparados a outros países, podendo, neste caso ser questionada a eficiência da coleta de dados.

B)- PATOLOGIA

BIOLOGIA CELULAR

A renovação dos epitélios constitui um processo essencial à manutenção da vida de seres pluricelulares. Quando acontece em resposta a agressões, representa um poderoso mecanismo de adaptação a situações adversas e, muitas vezes, nestas circunstâncias, alterações nos padrões normais de regeneração podem produzir doenças ou facilitá-las. A recomposição epitelial após a ação de agentes lesivos repete, em linhas gerais, a mesma sequência do desenvolvimento embrionário (276).

A complexidade da troca de informações entre as células durante o processo regenerativo é muito grande e o conhecimento que se tem dela, muito limitado. Na verdade, a própria estrutura das células que compõem o epitélio respiratório, por exemplo, não está perfeitamente identificada. Fica, portanto, difícil a compreensão do comportamento do epitélio em situações de doença, tais como as neoplasias.

Doenças raras epiteliais não têm sua importância relacionada diretamente aos indivíduos que por infelicidade as apresentam; todavia, funcionam como verdadeiros experimentos científicos naturais que, analisados e compreendidos dentro de suas limitações, podem contribuir muito para o conhecimento global e para o comportamento do epitélio.

As células epiteliais de traquéia de hamsters são capazes de se multiplicar e diferenciar sobre um substrato de gel de colágeno, em meio livre de soro e suplementado com glicocorticóides, insulina, fator de crescimento epitelial, extrato de hipotálamo bovino, transferrina, toxina da cólera, ácido retinóico e vários antibióticos (280). Outros autores (168) foram capazes de reproduzir o mesmo experimento e obtiveram resultados positivos em tempos até menores; a maioria dos estádios do desenvolvimento fetal e da regeneração após agressão pôde ser reproduzida em sete dias. Os dois processos estão envolvidos na gênese

de tumores e já foi também demonstrado que lesões repetidas na traquéia de hamsters adultos, desencadeantes de sucessivas regenerações epiteliais, facilitam e aumentam as chances de indução de tumores pelo benzopireno (128).

Ao serem transportadas para meios artificiais de sustentação celular e cultura, as células diferenciadas do epitélio respiratório perdem rapidamente suas características típicas (168). Células secretoras expelem seus grânulos e apresentam uma diminuição do retículo endoplasmático rugoso; células ciliadas retraem seus cílios para o interior do citoplasma e tornam-se de difícil identificação através de métodos de menor poder de resolução. Esta perda de funções diferenciadas comumente, ocorre durante os primeiros três dias e deve estar relacionada à dissociação e isolamento das células. Do quarto ao sétimo dia de cultura acontece um retorno à atividade secretória. Células ciliadas que não existiam no quinto dia de cultura, aparecem no sexto e sétimo dias. No sexto dia, estão presentes no meio células préciliadas e células ciliadas imaturas que combinam a presença de grânulos de secreção e agrupamentos de aparelhos basais no citoplasma apical.

Células préciliadas são freqüentes durante o desenvolvimento do epitélio (171), e no epitélio de indivíduos adultos nos processos de regeneração após agressões. Elas também aparecem no epitélio normal já desenvolvido, porém com menor freqüência, como parte do processo normal de manutenção (169).

Dos três tipos celulares mais comuns do epitélio respiratório, apenas as células basais e as células secretoras são capazes de se dividir. É muito difundido na literatura o conceito de que as células basais são as responsáveis pela reposição de células secretoras e ciliadas; no entanto, evidências se acumulam de que este fato não é verdadeiro: durante o desenvolvimento fetal, as células basais são as últimas a aparecer (170,171);

na regeneração do epitélio traqueobrônquico após vários tipos de injúria, as células secretoras apresentam alto índice mitótico, enquanto a taxa de divisão das células basais não está aumentada (167).

A julgar pela quantidade de informação disponível, as células secretoras se dividem para repor novas células secretoras e ciliadas, enquanto as células basais se dividem para repor a elas próprias. A função das células basais "in vitro" não é conhecida, mas elas podem desempenhar algum papel na aderência do epitélio ao seu substrato mesenquial. De todas as células do epitélio, apenas as células basais apresentam hemidesmossomos na porção basal da membrana celular. Estas estruturas são organelas especializadas para adesão (125).

In vivo, um dia após uma agressão mecânica ao epitélio (126,127,128,167), as células secretoras da borda do ferimento proliferam rapidamente, empilham-se e formam um epitélio estratificado queratinizado. As células metaplásicas queratinizadas também contém grânulos de secreção mucosa, achado consistente com sua origem a partir de células secretoras. Ao final de três dias, a porção superficial desta região descama e a proliferação de células mais profundas e menos queratinizadas produz novas células colunares secretoras e colunares préciliadas, que rapidamente se transformam em células ciliadas típicas. A deficiência prolongada de vitamina A diminui a capacidade de reposição do epitélio e favorece a metaplasia escamosa (170).

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 derivados de ou constituídos por tabaco, particularmente os cigarros. A inalação de inúmeras substâncias contidas no fumo do 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.

ONCOGENES

O genoma humano, contém um conjunto de genes (mais de 20 "*loci*" mas provavelmente menos de 100) que podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de todos os tipos de neoplasias malignas conhecidas. Esses genes são chamados protooncogenes e o estudo do seu comportamento pode acabar por revelar os mecanismos moleculares responsáveis pelo câncer.

Evidências de que genes específicos podem desencadear o crescimento de neoplasias malignas surgiram de pesquisas sobre vírus que causam tumores em animais. Destes vírus, os que mais forneceram informações foram os retrovírus que, apesar de só possuírem RNA, conseguem produzir DNA dentro das células por eles infectadas, através da ação de uma enzima muito específica, a transcriptase reversa. O DNA viral, assim fabricado, se integra ao DNA cromossômico da célula hospedeira e, deste modo, a célula passa a sintetizar as proteínas virais. O processo de integração do DNA viral ao genoma da célula, pode induzir o aparecimento de mutações e os próprios fragmentos de DNA viral podem carregar oncogenes, cuja expressão será suficiente para desencadear o crescimento de tumores. A existência destes oncogenes no DNA viral fica difícil de ser explicada, já que eles não contribuem em nada para a replicação do vírus. Na verdade, descobriu-se que estes genes não pertencem aos vírus, mas foram incorporados ao genoma viral durante o processo de replicação por uma "falha" do mecanismo e sua origem é o genoma da célula hospedeira. A essa "mistura" de genes, dá-se o nome de transdução e não se tem nenhum motivo para acreditar que ela se restrinja aos oncogenes. Pode-se afirmar que a transdução constitui um raro acidente da natureza (15).

Muitos oncogenes presentes em retrovírus codificam proteínas que podem atuar como enzimas cuja ação principal é fosforilar outras proteínas. Estas enzimas estão localizadas na membrana celular e sua atuação tem o potencial de alterar a estrutura e a função das células;

outros oncogenes desencadeiam a síntese de fatores de crescimento. Pode-se afirmar que o crescimento celular é regulado por vários fatores atuando de forma ordenada e que começam a interagir na membrana celular e acabam por atingir o núcleo.

Oncogenes já foram identificados em praticamente todos os vertebrados e provavelmente existem em todos os metazoários. Uma conservação evolucionária desta magnitude só pode significar que estes genes desempenham papel fundamental na célula (15). Provavelmente, eles devem controlar a replicação e a diferenciação celular e são normalmente expressos nos vários tecidos, fato que talvez recomendasse a denominação de tais genes como capazes de produzir neoplasia ou protooncogenes e não necessariamente oncogenes. Como explicar, então, essa variação de uma expressão normal para uma expressão anômala capaz de levar a uma replicação celular desenfreada?

Existem duas respostas possíveis: a transdução, ao retirar o gene de seu "ambiente normal", o afasta dos seus fatores controladores ou o submete a controles estranhos; ou o processo da transdução facilita o aparecimento de mutações.

Sinais virais, normalmente, comandam uma expressão muito intensa dos genes e muitas mutações induzidas pela transdução podem aumentar a expressão dos oncogenes; este aumento de expressão pode estar eventualmente associado à amplificação gênica e determinados oncogenes podem aparecer em certos tumores em número até 200 vezes maior que o normal (15). A amplificação de determinados genes pode funcionar como característica particular de determinados tumores, tal como acontece com o gene *c-myc* em alguns tipos histológicos do câncer de pulmão (33,219).

HISTOPATOLOGIA

Qualquer tentativa de se controlar de modo efetivo as neoplasias malignas de pulmão passa obrigatoriamente pelo conhecimento dos processos de regulação da proliferação e diferenciação das células epiteliais nos brônquios. As alterações do controle do crescimento celular que aparecem no câncer, envolvem praticamente todos os aspectos deste processo regulador (23).

As células epiteliais do pulmão, das vias aéreas à superfície de troca gasosa, compartilham algumas características. Em brônquios, bronquíolos e alvéolos, as células secretoras atuam como responsáveis pela reposição do epitélio, tanto durante o processo normal de substituição de células antigas, como na reparação que se segue a lesões epiteliais (23). Estas células secretoras são as células caliciformes, nas grandes vias aéreas; as células de Clara, nas pequenas vias aéreas e o pneumócito tipo II na membrana de troca gasosa. Existem no epitélio células que não têm capacidade de entrar em mitose, e portanto, comportam-se como células diferenciadas terminais: a célula ciliada e o pneumócito tipo I. Evidências se acumulam de que estas células secretoras que repoem o epitélio em diferentes regiões têm muitas características comuns. Além disso, o processo de diferenciação não tem tanta rigidez e permite a expressão simultânea de vários fenótipos, eventualmente (23).

A maioria das neoplasias de pulmão parece originar-se de uma das três células secretoras, repositoras do epitélio, pois são elas que proliferam em resposta a agentes agressores epiteliais. Uma proliferação descontrolada deve levar a quase totalidade das formas de câncer.

A relação entre crescimento e diferenciação celular é crucial tanto em tecidos normais como nos neoplásicos. A complexidade deste relacionamento e a falta de um caráter rígido na diferenciação complicam muito a classificação histológica das neoplasias malignas de pulmão, já que ela está fundamentada nas características estruturais e bioquímicas da diferenciação (23).

Muitas vezes, um mesmo tumor pode ter características de mais de um tipo histológico(154), dependendo do material analisado para diagnóstico, da região da massa que está sendo observada ou então da época em que o fragmento foi obtido, se antes ou depois de qualquer tratamento (em especial radioterapia e quimioterapia).

Para o futuro, talvez sejam utilizados os tipos de alterações no controle da proliferação celular como critério classificatório. Enquanto tais critérios não estão disponíveis, sobra a opção de utilizar-se a classificação proposta pela World Health Organization em 1981 (76).

**Classificação Histológica das Neoplasias Malignas de Pulmão
(de acordo com Hystological Typing of Lung Tumors, n°.1,
2nd Ed., 1981, World Health Organization, Geneve)(76).**

A-Displasia

carcinoma "in situ"

B-Malignas

1- Carcinoma de células escamosas(carcinoma epidermóide).

variante:

a: carcinoma escamoso de células fusiformes.

2- Carcinoma de pequenas células

a: carcinoma avencelular

b: carcinoma de células intermediárias

c: carcinoma misto

3- Adenocarcinoma

a: adenocarcinoma acinar

b: adenocarcinoma papilar

c: carcinoma bronquioloalveolar

d: carcinoma sólido com formação de muco.

4- Carcinoma de grandes células

variantes:

a: carcinoma de células gigantes

b: carcinoma de células claras

5- Carcinomas Adenoescamosos

C-Tumores Carcinóides

D-Carcinomas de Glândulas Brônquicas

a: carcinoma adenóide cístico

b: carcinoma mucoepidermóide

c: outros

E-Outros.

O estabelecimento de linhagens celulares "in vitro", a partir de segmentos recém obtidos dos diferentes tipos histológicos aceitos de neoplasias malignas de pulmão, têm mostrado comportamentos biológicos não uniformes dentro de um único tipo histológico, fato que talvez explique respostas terapêuticas tão variáveis (33). Descrevem-se a seguir os principais aspectos histopatológicos dos diferentes tipos de carcinomas brônquicos baseados na microscopia óptica.

Carcinoma epidermóide: é o carcinoma mais freqüente, mas sua incidência vem diminuindo em relação ao adenocarcinoma (266). Caracteriza-se pela presença de células poligonais ou escamosas com ou sem estratificação, e com citoplasma geralmente abundante e eosinófilo. São critérios essenciais para sua classificação a existencia de pérolas córneas, células queratinizadas isoladas ou, ainda, pontes intercelulares. O grau de diferenciação (bem, moderadamente e pouco diferenciado) varia de acordo com a quantidade destes elementos, sendo estes mais freqüentes nos bem diferenciados. Uma variante do carcinoma epidermóide é o carcinoma de células pequenas, que pode causar confusão para o diagnóstico, mas a microscopia eletrônica é de grande valia (24,185,211,252).

Carcinoma de pequenas células: corresponde à 20% de todos os carcinomas de pulmão. É formado por massas, ninhos, cordões e/ou infiltrados difusos de células indiferenciadas pequenas, com núcleos ovais, redondos ou fusiformes, com cromatina fina e difusamente distribuída, nucléolos em geral pequenos e indistintos, citoplasma escasso ou inaparente e, com limites celulares também indistintos. O estroma é em geral delicado, com pouca produção de colágeno (24,185,211,252).

Adenocarcinoma: constitui cerca de 25 à 35% dos carcinomas broncogênicos, incluindo aqui, a forma bronquíoloalveolar. Tem apresentação focal ou difusa, com estrutura acinar e/ou papilar, podendo apresentar muco intra ou extracelular. Também estão incluídos aqui os carcinomas sólidos, sem estrutura glandular e com muco

intracelular. É subdividido, como os epidermóides, em três graus de diferenciação que dependem da extensão e presença das estruturas glandulares, da regularidade celular e nuclear e da quantidade de citoplasma e muco. O carcinoma bronquíoloalveolar é uma forma peculiar dos adenocarcinomas, formado por células cilíndricas altas, com ou sem produção de muco, aspecto uniforme, às quais proliferam, formando papilas e utilizando, como suporte as paredes das vias aéreas distais e alveolos (24,185,211,252).

Carcinoma de grandes células: constituído de células pleomórficas grandes, com núcleos grandes e/ou vesiculosos, nucléolos proeminentes e citoplasma abundante, sem diferenciação escamosa ou glandular. Geralmente, estas células exibem o fenômeno conhecido como emperiopolese, que simula atividade fagocítica (24,185,211,252).

Carcinoma misto: pode envolver todos os tipos histológicos, sendo responsável por 5 a 10% dos casos de carcinoma brônquico. Sua classificação oferece dificuldade, causando controvérsia entre os patologistas. Estudos "in vitro" e imunohistoquímicos podem ajudar (24,185,211,252).

C)- ETIOLOGIA

TABAGISMO

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 218); observações mais detalhadas foram publicadas somente a partir de 1939 por Ochsner e Debakey (195). Desde então, inúmeros estudos retrospectivos e outros prospectivos, os quais permitem estimativas de risco, como o de Doll e Hill com os médicos Britânicos (52) e o de Hammond da Associação Americana de Câncer (100), provaram o papel carcinogênico do tabaco. Nestes estudos, 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.

Estima-se que 35 a 53% dos carcinomas brônquicos em não fumantes sejam atribuíveis à exposição passiva. A inalação feita pelo fumante, a chamada corrente primária, tem alta concentração de toxinas e partículas grandes, mas a chamada corrente secundária, que escapa do cigarro para o ambiente tem comparativamente partículas de menor tamanho e maior concentração dessas toxinas. O menor tamanho dessas partículas permite que alcancem regiões mais profundas dos pulmões, dificultando sua eliminação. Os fumantes ativos, naturalmente, inalam ambos os tipos de fumaça (220,224,225).

Entende-se por alcatrão o agregado de substâncias que resta após a subtração da nicotina e da água. A formação dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos resulta da queima do tabaco em altas temperaturas produzidas pelo cigarro, e destes, o antraceno e o 3,4-benzopireno são os componentes de maior poder carcinogênico (220,225).

Com o surgimento dos cigarros com baixo nível de alcatrão e nicotina, houve esperança na diminuição do número de novos casos de carcinoma brônquico; entretanto, esses consumidores têm a tendência de consumir um maior número de cigarros diários e fazer inalações mais profundas, tentando contrabalançar o menor nível de alcatrão e nicotina contidos neste tipo de cigarro (265). Após a interrupção do hábito tabágico, o risco de carcinoma brônquico diminui lentamente, ficando sua incidência semelhante a de não fumantes após 10 a 13 anos (225,281).

ASBESTO

Esta substância tem sido incriminada desde 1934 (241), e, após o fumo, é considerada como o agente etiológico mais importante. É uma fibra mineral, geralmente obtida em minas, sendo a do tipo crocidolita a mais usada e a que tem maior poder carcinogênico (134). A exposição ao asbesto pode ocorrer desde sua mineração, transporte, manufatura de produtos e utilização, principalmente em revestimento, como isolante térmico (45).

O risco de trabalhadores que manipulam asbesto, não fumantes, de desenvolverem neoplasia de pulmão parece ser pequeno, em torno de 1,4 a 4 vezes maior do que os não expostos ao fumo e asbesto (60). Entretanto, o que chama a atenção é o efeito sinérgico com o tabaco, aumentando o risco para mais de 100 vezes em relação a indivíduos não expostos a nenhum destes dois fatores (14,241). O desenvolvimento do carcinoma brônquico, usualmente, ocorre quando se tem um tempo longo de exposição ao asbesto (240,241), e também, naqueles indivíduos com alterações radiológicas compatíveis com asbestose (76,105).

RADIAÇÃO

Em mineiros de urânio, Archer (apud 225), encontrou taxas de 7,1/100.000/ano de carcinoma brônquico em não fumantes e 42,2/100.000/ano em fumantes, parecendo haver maior ocorrência do carcinoma indiferenciado de pequenas células neste grupo populacional (225,268). Recentemente, o radônio presente em determinados solos tem sido incriminado como fator de risco, (232) em indivíduos com história de longo tempo de exposição, mas ainda é especulativo seu valor epidemiológico.

Outras exposições ocupacionais como o níquel (39), cromo (130), arsênico, clorometil-éter, gás mostarda e outros hidrocarbonetos (5) são relatadas como carcinogênicas, sendo difícil quantificar seus riscos, porque estas substâncias poderiam estar contaminadas por outros elementos radiotivos (76,185).

POLUIÇÃO ATMOSFÉRICA

Sabe-se que a incidência de carcinoma brônquico é maior nas regiões urbanas que nas rurais e isto levou a se acreditar que a poluição atmosférica tivesse um papel importante na patogenia do carcinoma brônquico. No entanto, ela entra como co-fator do tabagismo na epidemiologia do câncer de maneira complexa. Diversos estudos como os realizados pelo instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos, de Hammond sobre 1 milhão de indivíduos norte-americanos, e os realizados por Stoks e Campbell na Inglaterra mostram que pouco ou nada se pode culpar a poluição atmosférica como agente etiológico importante. Apesar da controvérsia, dois fatos não sofrem mais contestação: a frequência do carcinoma brônquico é muito baixa tanto na zona rural como na urbana nos não fumantes e os poluentes podem ser responsáveis por uma pequena parte dos casos que, quando comparados ao fumo, tem relevância muito pequena (100,225).

ASSOCIAÇÃO COM OUTRAS NEOPLASIAS

Está bem demonstrada a associação entre carcinoma brônquico e tumores de cabeça e pescoço. Em uma série de 415 pacientes curados de carcinoma de faringe, 26% desenvolveram carcinoma brônquico, fato provavelmente explicado por fatores etiológicos em comum (40,282). Outras associações, também descritas, de aparecimento do carcinoma brônquico em pacientes com leucemia crônica e linfomas, sugerem um papel da imunossupressão na facilitação do aparecimento das neoplasias (142).

ASSOCIAÇÃO COM OUTRAS DOENÇAS

Vários autores têm relatado que processos inflamatórios crônicos do parênquima favorecem o desenvolvimento do carcinoma brônquico no chamado "câncer de cicatriz" (9,252). Estima-se que o "câncer de cicatriz" seja responsável por 50% de todos os adenocarcinomas, mas existem controvérsias, pois os adenocarcinomas podem produzir colágeno dentro do próprio tumor, havendo dificuldade para saber se a fibrose precede, ou é uma consequência do tumor já estabelecido (156). Também é relatado aumento na incidência de carcinoma brônquico em pacientes com esclerodermia (209).

DIETA E CÂNCER

Existem alguns estudos que sugerem que certos alimentos podem ser protetores e outros indutores do carcinoma brônquico. Baixos níveis séricos de vitamina A observados em fumantes inveterados, trariam um risco de até 4 vezes maior que aqueles com alta ingestão e bons níveis séricos desta vitamina (175,269). A explicação para este fato é a habilidade do B-caroteno em inativar radicais livres orgânicos e a importância da sua presença na diferenciação celular (113). Entretanto, o efeito protetor das

vitaminas, na prevenção do carcinoma de pulmão, ainda permanece obscuro (92,179). Outros nutrientes como os folatos, vitamina C e selênio também têm sido descritos como importantes na prevenção do câncer (92).

ASPECTO FAMILIAL E GENÉTICO

São cada vez mais fortes as evidências da predisposição genética ao desenvolvimento do carcinoma brônquico. Determinadas famílias, mostram um aumento desta neoplasia quando comparadas à população em geral, expostas aos mesmos carcinogênicos (129,199,261).

A aryl-hidrocarbono-hidroxilase (AHH) é uma enzima que pode ser encontrada em altas concentrações em linfócitos de determinadas famílias com carcinoma brônquico e história de exposição ao fumo. Esta enzima tem a propriedade de transformar hidrocarbonetos aromáticos policíclicos em epóxidos, substâncias sabidamente de alto poder carcinogênico (129). Outras pesquisas tem mostrado uma forte associação de alta atividade da enzima 4-debrisoquina hidroxilase e do carcinoma brônquico. A atividade aumentada desta enzima, presente em 90% da população, está associada a um acréscimo na incidência desta neoplasia(140), parecendo também estar elevada em indivíduos expostos ao asbesto (5).

Estes dados poderiam sugerir que certos indivíduos expostos aos mesmos agentes carcinogênicos poderiam ter predisposição para o desenvolvimento do carcinoma brônquico, em razão da manifestação de certos genes. Tais genes poderiam determinar reações produtoras de substâncias com alto poder cancerígeno. Por outro lado, um importante fator protetor contra neoplasias é o gene *p53*, localizado no cromossoma 17. O produto do gene *p53* é capaz de interferir na proliferação celular e a sua ausência favorece o crescimento de tumores de pulmão, do colon e de vários outros (117,158,219).

D)- ASPECTOS CLÍNICOS

FASE PRÉ-CLÍNICA

Não é fato raro que uma neoplasia de pulmão, seja descoberta acidentalmente através de um radiograma de tórax em paciente assintomático; mas, infelizmente, é comum o diagnóstico ser feito em fase avançada, diminuindo muito sua chance de cura. No entanto, o crescimento deste tumor não é tão rápido, como se acredita, na grande maioria das vezes. Uma célula tumoral tem em torno de 10μ de diâmetro. Se for considerada uma taxa de crescimento exponencial constante, após vinte duplicações, a neoplasia terá uma massa de 10^6 células com diâmetro aproximado de 1 mm; após 30 duplicações atingirá uma massa de aproximadamente 10^9 células, com um tamanho aproximado de 1cm e dificilmente será visualizada pela radiologia convencional. O tempo para alcançar este tamanho varia de 2,5 a 25 anos com uma média de 10 anos e, considerando os diferentes tipos histológicos e suas velocidades de replicação, esta fase pré-clínica pode ser muito variada (80,93). É muito raro que um tumor menor de 2 cm apresente sintomatologia e, como os indivíduos procuram o médico somente quando sintomáticos, é freqüente que o diagnóstico seja feito tardiamente, isto é, no último ano da doença, fase em que serão mínimas as possibilidades terapêuticas (255).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Levando em conta que o carcinoma de pulmão pode ter sintomatologia variada, o esquema a seguir, visa facilitar o entendimento do seu conjunto de manifestações clínicas (28,32,76,185,234).

I: Decorrentes da localização

A: Central (mais comum em carcinoma epidermóide e indiferenciado de pequenas células)

- 1-Tosse
- 2-Escarro hemoptoico/ hemoptise
- 3-Pneumonia por obstrução brônquica
- 4-Dispneia e sibilos por obstrução

B: Periférico (mais comum em adenocarcinoma e carcinoma de grandes células)

- 1- Dor torácica
- 2- Manifestações brônquicas mais tardias

II: Manifestações decorrentes da extensão direta do tumor:

A: Para o mediastino:

- 1-Disfonia
- 2-Síndrome da compressão da veia cava superior
- 3-Dispneia por lesão do nervo frênico
- 4-Arritmias(por invasão do coração)
- 5-Outros

B: Para parede torácica

- 1-Ápice (Síndrome de Pancoast)
 - 1.1:Síndrome de Claude Bernard-Horner(invasão do simpático cervical)
 - 1.2:Síndrome de Déjerine-Klumpke(invasão do plexo braquial)
 - 1.3:Destrução de arcos costais, levando à dor torácica
- 2-Pleura, costelas e musculatura
 - 2.1:Dispneia (por derrame pleural)
 - 2.2:Dor de caráter dolente

C: Para diafragma

1-Dor referida no ombro

2-Soluços

III: Manifestações gerais

A: Astenia

B: Anorexia

C: Emagrecimento

D: Febre

IV: Manifestações decorrentes da disseminação

A: Linfática

1-Gânglios mediastinais

2-Gânglios supra-claviculares

3-Outros

B: Hematológica

1-Óssea

2-Hepática

3-Cerebral

4-Supra-renal

5-Pulmão contra-lateral

6-Rim

7-Sub-cutâneo

8-Outros

V: Manifestações paraneoplásicas

A: Osteo-conjuntivas e cutâneas

1-Hipocratismo digital

2-Osteoartropatia hipertrófica

3-Cutâneas

B: Síndromes endócrino-metabólicas

- 1-Síndrome de Schwartz-Bartter(secreção inapropriada de ADH)
- 2-Síndrome de Cushing (ACTH "ectópico")
- 3-Síndrome Carcinóide
- 4-Hipercalcemia
- 5-Outras

C: Hematológicas e vasculares

- 1-Anemia
- 2-Eosinofilia
- 3-Púrpura
- 4-Trombocitose
- 5-Tromboflebite migratória
- 6-Trombose venosa profunda
- 7-Endocardite não bacteriana

D: Neuromusculares

- 1-Neuropatias
 - 1.1 Centrais
 - 1.2 Periféricas
- 2-Miopatias
 - 2.1 Síndrome miasteniforme
 - 2.2 Síndrome da polimiosite

I: Decorrentes da localização: O carcinoma epidermóide e o de pequenas células na maioria das vezes, são centrais, manifestando-se geralmente por tosse ou mudança na sua característica, escarro hemoptoico, que é a causa mais freqüente de procura ao médico, e dispnéia. Já o adenocarcinoma e o carcinoma de grandes células geralmente são periféricos, podendo se manifestar exclusivamente por dor torácica (76,101,234).

II: Manifestação da extensão direta do tumor: A extensão tumoral pode acontecer por contigüidade, atingindo estruturas como as pleuras, parede torácica e mediastino; tais extensões do tumor podem implicar em sintomatologias específicas e em prognóstico mais reservado.

O envolvimento pleural pelo carcinoma de pulmão é uma das causas mais comuns do derrame pleural neoplásico (38,178). Cerca de 15% dos carcinomas brônquicos cursam com derrame pleural no momento da apresentação e cerca de 50% dos casos avançados apresentarão derrame pleural na sua evolução (76,145), sendo o adenocarcinoma o tipo histológico mais freqüentemente envolvido.

Os mecanismos da formação do derrame pleural neoplásico incluem: [1] lesão direta da pleura(visceral e parietal), [2] obstrução linfática com envolvimento ganglionar mediastinal, [3] invasão do duto torácico com formação de quilotórax [4] envolvimento do pericárdio e coração, [5] obstrução brônquica com atelectasia e acúmulo de líquido secundariamente, [6] outros mecanismos indiretos, tais como: hipoproteinemia, tromboembolismo pulmonar, radioterapia, etc. As manifestações clínicas mais comuns são a dispnéia, tosse e dor (38). Estima-se em 3 a 4 meses a sobrevida média de pacientes com derrame pleural neoplásico, sendo o tratamento apenas paliativo, com toracocentese e pleurodese (230).

Não é raro o acometimento cardíaco mas, se presente é de difícil diagnóstico. A lesão cardíaca deve ser suspeitada em pacientes com arritmias de difícil controle, ou aumento do coração no radiograma de tórax. Os carcinomas indiferenciados parecem mais freqüentemente associados ao acometimento do coração (214).

O tumor de Pancoast, também conhecido como "tumor do sulco superior", foi descrito pela primeira vez há mais de 60 anos (202), e devido a sua localização no ápice pulmonar, junto a estruturas mediastinais e torácicas, pode vir acompanhado de manifestações clínicas típicas conhecidas como Síndrome de Pancoast. Quando completa, esta síndrome consiste em: [1] Síndrome de Claude Bernard-Horner, que se manifesta por: anisocoria (miose do lado afetado), enoftalmia, ptose palpebral e anidrose, causada pela destruição do gânglio estrelado da cadeia do simpático cervical; [2] Síndrome de Déjerine-Klumpke: produzida pela invasão do plexo braquial, consistindo em dor, impotência funcional e fenômenos vasomotores; [3] destruição dos arcos costais posteriores, principalmente o segundo e o terceiro (206).

Os tipos histológicos mais freqüentemente associados a estas síndromes são: o carcinoma epidermóide e o adenocarcinoma e, raramente, o carcinoma de pequenas células (121,206). O diagnóstico geralmente é feito pela punção percutânea (196). A tomografia computadorizada e, mais recentemente, a ressonância magnética são os melhores exames na delimitação anatômica (260).

A disfonia e a paralisia do diafragma, dados pelo acometimento do nervo laríngeo recorrente e do frênico, devido a extensão tumoral para mediastino, são situações comuns e, quase sempre, implicam em definição como não cirúrgico e tem, por isso, pior prognóstico (76,93).

A síndrome da compressão da veia cava superior é uma condição freqüentemente associada ao carcinoma brônquico, especialmente ao carcinoma de pequenas células (204,236). Ela acontece pela compressão extrínseca ou mesmo, obstrução intraluminal da veia cava pela massa tumoral. Existe uma certa dificuldade no diagnóstico

histológico do tumor nestes casos, pois sua presença dificulta procedimentos diagnósticos invasivos. O tratamento, geralmente é feito pela radioterapia e/ou quimioterapia, sendo controversa a consideração desta situação como urgência para radioterapia (93).

III: Manifestações clínicas sistêmicas: São os sintomas mais freqüentes e de mais difícil controle, principalmente porque na sua gênese podem estar envolvidos uma gama muito grande de fatores, tais como: (1) secreção de TNF(*tumor necrosis factor* ou caquetina) em resposta à presença de tumor levando a anorexia, (2) alterações no metabolismo dos aminoácidos ramificados(leucina, valina e isoleucina) levando à síntese exagerada de serotonina, (3) distorções alimentares, provenientes tanto de alterações do paladar e olfato, como também das aversões a determinados alimentos condicionados a sintomas como náuseas e vômitos que o paciente experimentou durante o tratamento, (4) por efeitos colaterais da radioterapia e quimioterapia e, (5) desnutrição por obstrução mecânica do tumor (64).

Mais recentemente, vem sendo estudadas a taxa metabólica basal(TBN) e as alterações no metabolismo de hormônios e eicosanóides, como justificativa para o emagrecimento (64). Certamente, um bom estado nutricional é um importante fator no sucesso da terapêutica contra o câncer; entretanto, não existem evidências de que um suporte agressivo de nutrição melhore o grau de resposta à quimioterapia e a sobrevida do paciente (62). A perda de peso em pacientes com doença limitada de qualquer tipo histológico e sem tratamento, tem indicado um pior prognóstico; em pacientes com doença avançada, a perda de peso não tem influenciado no tempo de sobrevida (1).

IV: Manifestações clínicas secundárias à metástase à distância: A disseminação da neoplasia pode acontecer por via linfática ou hematogênica para qualquer parte do corpo e apresentar sintomas conforme sua localização (76,93). Ocasionalmente, sinais e sintomas relacionados às metástases podem ser as primeiras manifestações da doença e, muitas vezes, acompanham-se de radiogramas de tórax considerados normais, principalmente no carcinoma de pequenas células. Em uma série de 67 pacientes neoplásicos de diferentes órgãos com metástases disseminadas (201), em 18(27%) elas originaram-se no pulmão. Em uma outra série de 387 pacientes com carcinoma de pulmão e metástases (41) foram achados 28(7,2%) sítios primários de pulmão não suspeitados antes da morte e, em ambas as séries, o SNC e ossos foram os outros locais mais freqüentemente acometidos.

Com o aumento da sobrevida devido aos novos esquemas de tratamento, aumentaram também proporcionalmente os casos com metástases cerebrais (6,,226), gerando novos desafios a serem enfrentados. As metástases ósseas são muito freqüentes (77,231), caracterizando-se por dor do tipo dolente e progressiva. O fígado e as supra-renais, menos comumente os rins, podem estar associados às lesões metastáticas e apresentarem sintomas inespecíficos de difícil diagnóstico.

V: Manifestações clínicas paraneoplásicas: O carcinoma brônquico é uma das causas mais freqüentes de síndromes paraneoplásicas que incluem: manifestações osteoconjuntivas-cutâneas, endócrino-metabólicas, hematológico vasculares e manifestações neuromusculares.

Das manifestações do tecido ósteo-conjuntivo, o hipocratismo digital e a síndrome da osteoartropatia hipertrófica são as mais comuns, aparecendo em 4 a 12% dos pacientes com neoplasias pulmonares mas raramente nos carcinomas de pequenas células. Esta síndrome consiste em hipocratismo digital, artralguas, fenômenos vasomotores cutâneos e, alterações osteoperiósticas ("periostite embainhante") . Quando adquirida

na idade adulta, quase sempre está relacionada com neoplasia primária de pulmão. Pode também estar associada com neoplasias do trato respiratório superior e doenças como cirrose hepática e retocolite ulcerativa. Manifestações cutâneas como a Hypertrichosis lanuginosa, síndrome de Bazex's, sinal de Leses- Trélat e acanthosis nigricans são raras (76).

Manifestações endócrino-metabólicas: Dentro das neoplasias, o carcinoma de pulmão é responsável por 12,1% (217), das manifestações paraneoplásicas endócrino-metabólicas, sendo o carcinoma de pequenas células o mais freqüentemente envolvido, devido as suas propriedades neuroendócrinas mais acentuadas dentre os carcinomas de pulmão (55,148).

A síndrome de Cushing caracteriza-se por fraqueza progressiva, atrofia muscular, edema facial, hipopotassemia e alcalose hipoclóremica e, dentre as causas neoplásicas, o carcinoma do pulmão é a mais freqüente, particularmente o carcinoma de pequenas células (116,144). O hormônio produzido é uma substância parecida com a corticotrofina e chamada de "corticotrofina-like" (144). A elevação dos níveis deste hormônio parece estar relacionada com a presença de metástase.

A síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético quando presente no carcinoma brônquico, invariavelmente está associada ao carcinoma de pequenas células, aparecendo entre 7 a 11% dos casos (98,147). Caracteriza-se clinicamente por astenia, irritação e confusão mental, principalmente se o sódio plasmático estiver abaixo de 120 mEq/l.

Outras síndromes endócrino-metabólicas que podem estar associadas ao carcinoma brônquico são: carcinóide, um quadro semelhante ao hiperparatireoidismo, secreção de gonadotrofinas, secreção de calcitonina, secreção de insulina, somatostatina, prolactina (76) e hipercalcemia (189).

Manifestações vasculares e hematológicas: A tromboflebite migratória é uma manifestação paraneoplásica vista mais frequentemente no carcinoma de pâncreas mas pode ser encontrada no carcinoma brônquico (150). Parece estar mais relacionada ao adenocarcinoma e caracteriza-se por acometer os quatro membros e ser resistente aos anticoagulantes.

A anemia é uma manifestação comum e pode estar associada a várias causas que vão desde parasitoses até o acometimento da medula pelo tumor. Outras manifestações paraneoplásicas hematológicas e vasculares que podem aparecer são: púrpura, endocardite asséptica, leucocitose (76).

Manifestações paraneoplásicas neuromusculares são raras, e quando presentes no carcinoma brônquico, o carcinoma de pequenas células deverá ser pesquisado, sendo sua patogênese desconhecida. Existem duas miopatias: uma que simula a miastenia e outra, a polimiosite. Outras manifestações que podem aparecer são a neuropatia periférica, degeneração cerebelar subaguda, encefalomiopatia e síndrome paraneoplásica visual (76).

E)- ASPECTOS RADIOLÓGICOS

Os aspectos radiológicos do carcinoma brônquico podem ser comuns a muitas outras patologias pulmonares e portanto, qualquer alteração radiológica pode estar associada a sua presença. É de fundamental importância considerar estas alterações em conjunto com o quadro clínico.

A radiologia é um exame de grande valia na hipótese do carcinoma brônquico, mas seu valor na detecção precoce de câncer em paciente tabagista, acima de 45 anos associado à citologia de escarro, é cercado de controvérsias (57,188,193), devido a baixa positividade e custos altos; em contrapartida, o fato de ser uma doença que somente tem cura em estádios precoces e que é freqüente na população de tabagistas, talvez justificasse seu emprego. Atualmente, parece estar havendo um consenso em se realizar radiogramas de tórax seriados em paciente acima de 50 anos e tabagista (71,174). Tem sido relatado que 90% das lesões periféricas e 75% das lesões centrais poderiam ter sido vistas nos radiogramas realizados anteriormente, sendo que em alguns casos, há pelo menos 4 anos. Deve haver maior preocupação dos profissionais de saúde para o problema, principalmente nas análises de radiograma de paciente com risco de carcinoma brônquico (99,188).

Os carcinomas brônquicos ocorrem com mais freqüência no pulmão direito, e nos lobos superiores, em uma proporção de 3:2 (76,79). O carcinoma epidermóide e o indiferenciado de pequena células tendem a ser mais centrais, enquanto o adenocarcinoma e o carcinoma de grandes células, mais periféricos (97,101). Em recente estudo com 100 casos de adenocarcinoma, 50% cursavam com envolvimento hilar ou mediastinal e 28% cursavam apenas com localização central (250,278). Os carcinomas que têm origem na árvore brônquica mostram uma enorme predominância pelos brônquios segmentares, em torno de 60 a 80% (137), sendo que a traquéia não representa mais que 1% dos casos (215).

As manifestações clínicas e radiológicas do carcinoma brônquico, tem relação direta com o tamanho da lesão e principalmente com a sua localização. O esquema que se segue relaciona os principais padrões radiológicos(222):

I- Manifestações do tumor central

A- Massa(Opacidade) central

B- Obstrução

1-Atelectasia

2-Pneumonia

3-Impactação mucóide

C- Espessamento brônquico

D- Hiperinsuflação

E- Oclusão vascular pulmonar ou vasoconstricção reflexa

1-Oligoemia

2-Infarto

II- Opacidade focal (nodular) periférica

III- Carcinoma Apical

IV- Opacidade alveolar (Carcinoma bronquíolo-alveolar)

V- Adenopatia hilar ou mediastinal

VI- Invasão torácica extranodal

A-Pulmões

B-Pleura

C-Ossos

D-Coração e pericárdio

E-Nervo frênico e laríngeo recorrente

Manifestações radiológicas devidas à localização central:

As opacidades são as manifestações radiológicas mais comuns e, quando centrais, são decorrentes principalmente da obstrução brônquica pela massa tumoral, manifestando-se por atelectasia, pneumonite obstrutiva, etc. A atelectasia isoladamente é responsável por 16,7% dos casos em uma série da Clínica Mayo (42,139). Geralmente, a perda volumétrica é segmentar ou lobar e, muito ocasionalmente de todo o pulmão. A ausência de broncograma aéreo na imagem radiológica e pneumonia de resolução lenta em pacientes pertencentes ao "grupo de risco" de carcinoma de pulmão sempre deverão ser investigadas.

Hiperinsuflação ou hipertransparência localizada são manifestações radiológicas raras (42,139). Pode ser devida a uma obstrução endobrônquica incompleta ou a um quadro de hipovascularização localizada, dada por obstrução extrínseca da artéria ou por vasoconstricção reflexa, pela hipoventilação distal à região obstruída.

Impactação mucóide é um termo usado para designar o acúmulo de secreção brônquica (muco, pus e outros produtos inflamatórios), podendo ocorrer em uma série de condições, com ou sem obstrução brônquica, sendo o carcinoma brônquico, uma de suas causas (277).

O espessamento peribrônquico tem sido descrito como sinal radiológico precoce de neoplasia de pulmão mas de difícil observação. Pode ser notado no segmento anterior dos lobos superiores e segmento apical dos lobos inferiores. Na suspeita, estará indicada tomografia computadorizada e broncoscopia (235).

A cavitação do carcinoma brônquico pode ocorrer em cerca de 2 a 16% dos casos, sendo mais comum no carcinoma epidermóide, nos lobos superiores, caracterizando-se por paredes finas e com necrose central (76).

Opacidade nodular focal periférica: A distinção entre nódulo e massa não é inteiramente satisfatória, já que são aceitos como nódulos, lesões entre 1 a 6 cm; mais freqüentemente são diagnosticados como nódulos, lesões de até 3 cm (186). A forma, a presença ou não de calcificação, e a velocidade de crescimento são características da lesão que trazem maior ou menor probabilidade de malignidade (76,255).

Existem muitas dificuldades no diagnóstico específico, pois suas características podem ser comuns a patologias benignas e malignas. Cerca de 80% dos nódulos solitários são constituídos por granulomas e neoplasias malignas (255,263). Tamanhos menores que 2 cm não devem ser considerados como evidência de benignidade, mas diâmetros maiores que 3 cm são bons indicadores de malignidade(34,244). Em uma série recente de 36 lesões maiores que 3 cm, 35 foram maligna(283).

O carcinoma brônquico nodular pode ser curado através da terapêutica cirúrgica; por outro lado, a remoção cirúrgica de um nódulo benigno pode não ser desejável. O fluxograma sobre conduta para nódulo de pulmão(pág 66), mostra uma forma esquemática de diagnóstico de rotina do nódulo solitário do pulmão.

A caracterização de um processo maligno ou benigno pode ser baseada principalmente em 2 critérios: velocidade de crescimento e calcificação. A noção mais comumente aceita é de que um crescimento muito rápido, ou muito lento, raramente é observado no carcinoma brônquico. Os tumores, em média, têm um tempo de duplicação entre 30 a 490 dias (com média de 120 dias), sendo o carcinoma indiferenciado de pequenas células o tipo histológico de tempo de duplicação mais curto(255). A comparação de radiogramas obtidos em intervalo de pelo menos 2 anos sem que se mostre alteração é uma excelente indicação de benignidade.

A calcificação, quando presente, é um sinal de benignidade; e quando for típica (difusa, central, laminar ou em pipoca) é quase sempre um sinal patognomônico de benignidade. Considera-se que a calcificação atípica (periférica) acarreta maiores chances de malignidade; sendo que 7% das lesões malignas podem calcificar (155). A planigrafia e a tomografia computadorizada de tórax são importantes instrumentos na caracterização dos nódulos, mas a tomografia é ligeiramente superior, tanto na detecção, como na caracterização da lesão. Outros dados importantes que devem ser levados em consideração nos critérios de conduta diagnóstica são: a história clínica, idade inferior à 35 anos e exposição longa ao fumo e ao asbesto (88,245).

Carcinomas apicais: Os chamados tumores do sulco pulmonar superior e posterior ou tumor de Pancoast representam cerca de 6% dos casos nesta localização e estão mais frequentemente associados ao carcinoma epidermóide (139). Os achados radiológicos mais comuns do tumor de Pancoast são o casquete pleural maior que 5 mm, presença de massa apical e destruição óssea adjacente. A posição lordótica é superior ao radiograma pósterio-anterior, mas a tomografia computadorizada e a ressonância magnética do tórax são as mais sensíveis tanto no diagnóstico, como na delimitação do problema, em especial a ressonância, em razão de sua capacidade de formar imagens tanto no plano sagital como coronal (81,222).

Opacidades alveolares: São imagens largamente associadas ao carcinoma bronquioloalveolar, podendo ser focais ou múltiplas; quando confluentes podem ser confundidas com quadros broncopneumônicos e inclusive acompanhadas de broncograma aéreo. Quando se apresentam como nódulo único, deverá ser utilizada a tomografia computadorizada na pesquisa de outras lesões que passaram despercebidas no radiograma simples de tórax. O carcinoma bronquioloalveolar caracteriza-se ainda por produzir secreção abundante de muco e raramente levar à obstrução endobrônquica (61).

Envolvimento ganglionar: A análise do mediastino requer experiência na descrição dos contornos, das faixas e linhas que definem sua anatomia. É difícil analisar uma discreta assimetria dos hilos e a comparação com radiogramas anteriores pode ser de grande valia. Espessamento paratraqueal direito, dupla densidade junto ao botão aórtico, borramento da janela aorto-pulmonar e a presença de uma convexidade ao longo do recesso ázigo-esofágico são algumas imagens que podem aparecer no comprometimento mediastinal pelo carcinoma brônquico (12).

A tomografia computadorizada de tórax é superior à radiologia convencional por sua melhor definição em relação aos hilos, adenomegalias e estruturas mediastinais, com índice de confiabilidade em torno de 75 a 90% (12,85,173,200). A anormalidade hilar ou mediastinal é muitas vezes a única manifestação do carcinoma brônquico e dos tipos histológicos, o carcinoma de pequenas células é o que tem maior tendência de acometimento ganglionar sem aparente lesão primária (233).

Disseminação torácica extranodal: A disseminação para os pulmões pode ser feita por via linfática ou hematogênica e apresentar-se na forma retículo-nodular, nódulo único ou nódulos múltiplos. Na presença de duas lesões em parênquima, deve ser confirmado o diagnóstico em ambas, devido à possibilidade de lesões benignas, ou até mesmo, dois tumores primários (172).

Envolvimento pleural com derrame é um achado radiológico comum, relatado em 7 a 15%, em várias séries no momento da chegada (30,229). Geralmente são extensos e tendem a refazer quando drenados. Opacidade total em hemitórax, na vigência de derrame pleural sem desvio de mediastino, deve estar associada com atelectasia ou fixação do mediastino pelo tumor. A presença de derrame pleural no carcinoma brônquico, principalmente os de pequenos volumes, não significa necessariamente comprometimento pleural, sendo fundamental seu diagnóstico etiológico. O pneumotórax é uma manifestação rara (51).

F)- MÉTODOS DIAGNÓSTICOS E AVALIAÇÃO DA EXTENSÃO TUMORAL

NÃO INVASIVOS:

Radiologia convencional: é um método importante, porque além de levantar suspeita, direciona a linha de conduta diagnóstica e o estadiamento(184). Com uma certa precisão, estadia o "T", principalmente para os tumores periféricos e os contornos mediastinais. Stanford e co-autores publicaram resultados positivos em 24 dos 27 pacientes com radiograma de tórax com evidência de adenomegalia mediastinal, enquanto que somente 1 em 16 casos com radiograma normal para mediastino foi positivo na mediastinoscopia (253). Com o aparecimento da tomografia computadorizada, a tomografia convencional ficou em plano secundário, principalmente pela incapacidade de distinguir diferenças de contraste no hilo e no mediastino, além da dificuldade em caracterizar invasões da parede torácica. Padrões radiológicos e outros pormenores foram discutidos no item "aspectos radiológicos do carcinoma brônquico".

Tomografia computadorizada: é a modalidade mais importante no estadiamento não invasivo do carcinoma do pulmão, por estadiar localmente e à distância, locais como: cérebro, fígado e supra-renais. Sua capacidade em substituir procedimentos invasivos no estadiamento local é controversa mas, quando se considera o limite de 10 mm de diâmetro para linfonodos do mediastino (82), este método tem uma sensibilidade de 80%, com especificidade entre 75 a 90% (85,173,200). A exatidão da tomografia computadorizada é menor na janela aórtico-pulmonar quando comparada à região paratraqueal, subcarinal e mediastinal anterior, devendo-se estar alerta para maior infusão de contraste quando houver suspeita de acometimento nessa região (70). Pacientes com tumores menores que 3 cm e de localização periférica parece que não encontraram nenhuma ajuda no CT no estadiamento mediastinal (141).

A tomografia computadorizada também tem papel fundamental na pesquisa de metástases, principalmente no estadiamento do cérebro. A grande maioria dos pacientes com sintomas neurológicos terão lesão confirmada pela tomografia e 5 a 10% dos pacientes assintomáticos também, principalmente no adenocarcinoma (181,258). Portanto é imperioso que se faça este exame em cérebro, pelo menos em pacientes potencialmente cirúrgicos, neste tipo histológico.

Em resumo, a tomografia computadorizada poderá ser usada nas seguintes condições: (1) confirmar ou não a presença da lesão suspeita, (2) avaliar regiões hilares e mediastinais, (3) confirmar ou excluir lesões adicionais no pulmão com técnicas mais sensíveis, principalmente no que se refere a nódulos, (4) avaliar a extensão da doença, (5) avaliar lesões extra-torácicas, particularmente cérebro, fígado, e supra-renais (155).

Ressonância magnética: é uma nova técnica de imagem, com vantagem sobre a tomografia computadorizada na distinção de estruturas vasculares, sem necessidade de contraste. Tem acuidade semelhante em relação aos linfonodos mediastinais, com a desvantagem em relação a tomografia por requerer muito tempo para a realização do exame a altos custos. Tem valor também na apreciação de invasões de parede torácica e diafragma (260).

Citologia de escarro: é um método diagnóstico, usado na suspeita do carcinoma brônquico, e que, quando colhido, armazenado corretamente e lido por citopatologista experiente, pode fazer diagnóstico em até 75% dos casos de lesão central (213,223). Tem a desvantagem em relação à broncoscopia, de não fazer o estadiamento local do tumor, ter menor positividade, exigir rotina lenta pois necessita de várias amostras. É um exame de alta especificidade e a presença de resultados falso-positivos é menor que 1% (213,223). Infelizmente, como método isolado na detecção precoce do carcinoma brônquico, os resultados não foram animadores (188,193).

MÉTODOS INVASIVOS

Broncofibroscopia: é um método seguro e definitivo no diagnóstico e estadiamento do carcinoma brônquico (29). 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 (203). Já Ikeda, em uma revisão de 676 casos, classificou suas observações em 3 tipos: sinais diretos de tumor em 558(82,7%), sinais indiretos em 73(10,8%) e nenhuma alteração em 45(6,6%) dos casos (118).

Através da broncoscopia, podem ser obtidos lavado e escovado brônquico, "*imprint*", biópsia e o escarro pós broncoscopia. A positividade está em torno de 90% nos tumores centrais e 20% nos tumores periféricos (118,256,264). Com o desenvolvimento da biópsia transbrônquica, tem sido feitos grandes avanços no diagnóstico de tumores não visíveis à broncoscopia, particularmente nas compressões extrínsecas, tanto pelo tumor como por gânglios na região subcarinal e paratraqueal.

A broncoscopia de fibra é um método relativamente seguro, suas complicações são geralmente decorrentes da medicação pré-anestésica ou do próprio ato endoscópico, podendo piorar uma patologia pré-existente. A complicação mais freqüente é a arritmia cardíaca, causada provavelmente pela piora da hipóxia, já existente neste grupo de pacientes (264).

Punção percutânea com agulha: é um método sensível e seguro, geralmente usado em lesões periféricas, podendo ser de dois tipos:(1) aspirativa para citologia; e (2) punção-biópsia, esta com maior positividade (131,273). A fluoroscopia, a tomografia computadorizada e a ecografia são os meios mais comuns para guiar a agulha. A taxa de positividade é alta em lesões malignas, variando de 74 a 96% em várias

séries (11,35,131,138,208,273). Os casos de negatividade podem ser devidos ao não posicionamento correto da agulha ou ao diagnóstico correto de uma lesão benigna, situação esta incomum.

A complicação mais comum é o pneumotoráx com uma incidência em torno de 25% dos casos, dos quais 15 a 25% requerem drenagem. Pacientes com alteração da função pulmonar têm risco marcadamente maior(35). Outras complicações são mais raras tais como: hemorragia, embolia gasosa e implante de célula tumoral no trajeto da agulha (138,164,249). As contra-indicações são: intolerância ao pneumotórax, incapacidade em permanecer em posição fixa, tosse incontrollável, inabilidade em suspender a respiração, alterações na hemostasia e hipertensão pulmonar.

Mediastinoscopia cervical: é um procedimento cirúrgico, feito através do mediastinoscópio, introduzido por uma pequena incisão supra-esternal, em um plano anterior à traquéia e usado no estadiamento ou mesmo no diagnóstico da doença primária. É um exame com limitações pois são acessíveis apenas na regiões da face anterior do espaço sub-carinal, próxima aos brônquios-fonte e regiões pré e para-traqueais. As regiões sub-carinal posterior, hilar esquerda e para-esofágica não são visualizadas pela mediastinoscopia convencional. O índice de falso-negativo é inferior a 10% e linfonodos positivos encontrados em toracotomia subsequente são atribuídos à localização em regiões não acessíveis ao mediastinoscópio (29,83).

É um procedimento seguro, com índice de mortalidade menor que 1%. As complicações mais comuns são: hemorragia, paralisia do recorrente laríngeo, pneumotórax e enfisema de mediastino. Infecção e disseminação tumoral são complicações raras. Síndrome da compressão da veia cava superior e radioterapia prévia podem ser consideradas contra-indicações relativas (83,155).

Mediastinostomia paracostal: é um procedimento mais invasivo que a mediastinoscopia, indicado em tumores do lobo superior esquerdo para avaliação da região sub-aórtica e aórtica lateral. Também está indicado para avaliação do hilo esquerdo, parte proximal da artéria pulmonar direita e veia cava superior. Tem uma taxa maior de complicações que a mediastinoscopia mas também considerada baixa, quando comparada à toracotomia convencional. Infecções, derrames pleurais e hematomas são as complicações mais comuns (29,83,123).

Toracocentese e biópsia pleural: A presença do derrame pleural no carcinoma brônquico é motivo de preocupação pois quase sempre significa extensão da doença. Portanto é imperioso que se faça o diagnóstico etiológico, pois pode indicar mudança no estadiamento e terapêutica. Geralmente, o derrame é de moderado a extenso, de aspecto sero-hemorrágico ou hemorrágico, com predomínio de linfócitos, macrófagos e células mesoteliais, sendo que os linfócitos representam a grande maioria das células. Na bioquímica, caracteriza-se por ser um exsudato, com glicose e pH geralmente baixos e a citologia do líquido pleural confirma o diagnóstico em 40 a 75% dos casos (145,229). Quando não for possível fazer diagnóstico através da punção-biópsia e isto for fundamental no estadiamento, a pleuroscopia deve ser considerada, devido à possibilidade de observar toda a superfície pleural e fazer biópsia dirigida (21).

Toracotomia exploradora: É realizada em uma pequena porcentagem de pacientes, geralmente portadores de lesões pequenas, nos quais não foi possível estabelecer o diagnóstico por outros métodos. Em muitos casos, a própria conduta diagnóstica já é terapêutica (29,73).

AVALIAÇÃO DA EXTENSÃO TUMORAL A DISTÂNCIA

Aproximadamente um terço dos casos tem metástases no momento da apresentação (224), sendo que os locais mais comuns são o cérebro, fígado, ossos, supra-renais, pulmão contra-lateral e outros (68). Em um estudo de 662 casos de necrópsias (7), 96,3% dos casos apresentavam metástases à distância. O estadiamento à distância por imagem tem a deficiência de não confirmar a histologia e sim caracterizar os achados como positivos ou anormais.

Em relação aos tipos histológicos, o carcinoma de pequenas células e o adenocarcinoma são os mais freqüentemente envolvidos com metástases (76). Já o carcinoma epidermóide, particularmente o do tipo bem diferenciado, tem uma menor tendência a disseminar, sendo sua malignidade mais relacionada à extensão direta do tumor (76). A disseminação para linfonodos regionais é elevada, da ordem de 80% dos casos e a associação de linfonodos supra-claviculares e metástases à distância é muito freqüente (185).

O cérebro representa um dos locais mais freqüentes de metástase, variando em média, de 17 a 38% de necrópsias (13,68,174), mas sendo relatado em até 80% dos pacientes com carcinoma de pequenas células que viveram mais de 2 anos (2). A tomografia computadorizada de crânio é o melhor exame na detecção da metástase cerebral (181,258). No estadiamento inicial, sua incidência varia em média de 10 a 20% dos casos. Em pacientes com sintomas neurológicos sua positividade se aproxima de 100% (258). Em pacientes com carcinoma brônquico sem sintomas neurológicos, 5% a 10% terão metástase cerebral, sendo o adenocarcinoma o tipo mais freqüentemente envolvido, e raro nos carcinomas epidermóides, razão pela qual não ser obrigatório a realização da tomografia computadorizada de crânio neste tipo histológico, em pacientes assintomáticos e potencialmente cirúrgicos (181,258). Pacientes com lesões torácicas potencialmente ressecáveis e metástase cerebral única de fácil acesso são candidatos a cirurgia e com aumento significativo

da sobrevida (157). O cérebro é o local mais freqüente de recidiva de doença em pacientes operados, sendo o adenocarcinoma o tipo histológico mais freqüentemente envolvido (151,152,153).

Na análise do abdômen superior tanto a tomografia computadorizada como a ecografia em mãos experientes, são técnicas que praticamente se equivalem (146,231), tendo a ecografia a vantagem de não necessitar de contraste e de ser um exame economicamente mais acessível. As metástases hepáticas são mais freqüentemente nos carcinomas de pequenas células ocorrendo em torno de 25% (231,238,239) no período da apresentação. Em séries de necrópsias, elas podem ser encontradas em até 80% dos casos (238). A dosagem das enzimas hepáticas alanina aminotransferase (AST), aspartato aminotransferase (AST) , Gama glutamil-transferase (GTT) e a fosfatase alcalina (FALC) é um bom método na detecção de metástase; sua sensibilidade pode variar de 65 a 94% e, quando normais, dificilmente os métodos de imagem detectarão presença de metástase hepática (146).

As glândulas supra-renais, em 5 a 15% dos pacientes com carcinoma brônquico, poderão ser acometidas por metástases. Cuidados deverão ser tomados pois até 2/3 dos casos com imagem de metástase poderão tratar-se de lesões benignas (adenomas) (198). Portanto, em pacientes potencialmente cirúrgicos com lesão única em supra-renal, a confirmação histológica é imperiosa, para que não haja erro no estadiamento.

As metástases ósseas podem ocorrer em 13 a 64% dos casos (77), sendo em sua grande maioria lesão do tipo osteolítica. Apesar de a cintilografia óssea ser o melhor método na descoberta das metástases ósseas, seu uso rotineiro em pacientes assintomáticos é controverso, devido aos altos índices de falsos positivos (231).

Nos pacientes com carcinomas de pequenas células, o acometimento da medula óssea pode ocorrer em 20 a 25% dos casos e parece que a elevação sérica da desidrogenase láctica (LDH) tem uma forte correlação com esta intercorrência (2).

Provavelmente, pacientes portadores de nódulo pulmonar único não necessitam de estadiamento local ou à distância, pois sua disseminação é extremamente baixa (207).

G)- ESTADIAMENTO

Estadiar um paciente implica em avalia-lo como um todo, isto é, a natureza biológica da neoplasia, a extensão tumoral e o estado clínico em que ele se apresenta. Serão aqui considerados como estadiamentos clínico, anatomopatológico e anatômico.

ESTADIAMENTO CLÍNICO

O termo estágio clínico refere-se ao comportamento biológico e funcional dos pacientes com câncer de pulmão e não deve ser confundido com estadiamento anatômico clínico. A escala de Zubrod (248,284) visa padronizar a linguagem em uma escala clínica.

Pacientes com quadro acentuado de anorexia, adinamia e emagrecimento, geralmente não têm benefícios com nenhum tipo de terapêutica. Outro fator importante na avaliação é a duração dos sintomas. É sabido que pacientes assintomáticos ou com sintomas há mais de 6 meses, tem melhor evolução quando comparados aos pacientes com sintomas de curta duração (31,242,248).

O carcinoma brônquico incide em uma faixa etária onde coexistem inúmeras outras doenças e dentre estas, as doenças broncopulmonares obstrutivas crônicas e as cardiopatias têm grande importância, principalmente nos pacientes com indicação cirúrgica. A seguir, são apresentados os critérios clínicos e laboratoriais para avaliação de pacientes potencialmente cirúrgicos.

Avaliação da prova funcional respiratória: De acordo com a espirometria, os pacientes podem ser divididos em três categorias, baseados no volume expiratório forçado no 1º minuto(VEF1)(185): a) com VEF1 maior ou igual a 2,5 litros, os pacientes tolerarão pneumectomia; b) com VEF1 entre 1,0 a 2,5 litros, qualquer ressecção pulmonar será

possível desde que a área estimada a permanecer após a cirurgia tenha valor de VEF1 maior ou igual a 1,0 litro, e c) com VEF1 menor que 1,0 litro, os pacientes não tolerarão qualquer perda de parênquima pulmonar. São importantes elementos na decisão pré-operatória, principalmente naqueles com significativo comprometimento pulmonar, a gasometria arterial, com especial atenção aos retentores de CO₂. A broncoespirometria, cateterismo seletivo de artéria pulmonar e a cintilografia pulmonar são exames modernos que poderão ser usados na hora da decisão terapêutica cirúrgica em pacientes com significativo comprometimento da função pulmonar (185).

Doenças cardiovasculares: são doenças comuns neste grupo de pacientes, principalmente as de natureza isquêmica. Atenção deve ser dada para esta comorbidade no sentido de diminuir a mortalidade cirúrgica. Baseados em achados clínicos e eletrocardiográficos, Goldman e colaboradores (87) em 1977 distribuíram pacientes em quatro classes de risco cirúrgico, atribuindo pontos aos diferentes achados. As variáveis e suas classes de risco seguem abaixo:

Variáveis consideradas na história e exame físico(pré-op)

- a) Ritmo de galope ou turgência jugular.(11 pontos)
- b) Infarto agudo do miocárdio nos últimos 6 meses(10 pontos)
- c) Ritmo outro que não seja sinusal ou extra-sístole auricular ao ECG no pré-operatório.(7 pontos)
- d) Mais que 5 extra-sístoles por minuto, em qualquer tempo antes da cirurgia. (7 pontos)
- e) Idade superior a 70 anos.(5 pontos)
- f) Cirurgia de emergência.(4 pontos)
- g) Cirurgia torácica ou importante estenose valvular aórtica ou mau estado geral. (3 pontos)

Escala de risco(Goldman)(87)

	complicações	
	grave	morte
Classe I (zero a 5 pontos)	0,7%	0,2%
Classe II (6 a 12 pontos)	5,0%	2,0%
Classe III (13 a 25 pontos)	11,0%	2,0
Classe IV (26 pontos ou mais)	22,0%	56,0%

Idade avançada: em pacientes com mais de 70 anos, aumenta consideravelmente o risco cirúrgico mas isto não necessariamente contra indica a cirurgia.

Hipertensão pulmonar: em pacientes com suspeita de hipertensão pulmonar, estará indicado o cateterismo cardíaco com medida da pressão na artéria pulmonar, principalmente naqueles com indicação de pneumectomia.

Outras comorbidades: tais como doenças neurológicas, renais, hepáticas, etc, deverão ser levadas em conta na hora da decisão terapêutica.

ESTADIAMENTO ANATOMOPATOLÓGICO

Devido a comportamentos biológicos diferentes, os carcinomas brônquicos são divididos em dois grupos distintos: grupo I, que são os carcinomas de pequenas células e grupo II, que são os carcinomas não de pequenas células. De um modo geral, eles têm estadiamento anatômico e terapêuticas diferentes. Atualmente, está havendo uma tendência em se classificar novamente o carcinoma de pequenas células, de acordo com o estadiamento TNM, principalmente os casos de doença limitada(I a IIIa), que podem ser potencialmente cirúrgico (176,238,239).

ESTADIAMENTO ANATÔMICO

Grupo I (carcinoma de pequenas células): é baseado na classificação do *American Veterans Administration Lung Cancer Group*, que o subdivide em dois grupos: doença limitada, quando confinada a um hemitórax que possa ser envolvida por um único campo radioterápico; doença extensa, para lesões mais avançadas que o descrito para doença limitada (238,239).

Grupo II (Carcinoma não de pequenas células): O sistema TNM, inicialmente proposto por Denoix em 1946 e modificado recentemente por Mountain (186) visa uniformizar a linguagem, orientar a terapêutica e comparar os resultados. Esta classificação(TNM), exclui os carcinomas de pequenas células por terem um comportamento biológico diferente. É particularmente útil quando os pacientes são passíveis de tratamento cirúrgico, isto é, estágio I e II e determinados estádios IIIa. A seguir, a descrição detalhada do novo sistema internacional de estadiamento para câncer pulmonar TNM, 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 à distância.

Tumor primário(T)

T-x: Tumor comprovado pelas células malignas nas secreções broncopulmonares, porém não visualizado por radiologia ou broncoscopia; ou qualquer tumor que não possa ser avaliado, como ocorre no estadiamento para retratamento.

T-0: Nenhuma evidência do tumor primário.

T-IS Carcinoma in situ.

T-1: Tumor com 3 cm ou menos em sua maior dimensão, circundado por pulmão ou pleura visceral e sem evidência de invasão proximal a um brônquio lobar na broncoscopia.*

T-2: Tumor com mais de 3 cm em sua maior dimensão, ou tumor de qualquer tamanho que ou invade a pleura visceral ou que esteja associado a atelectasia, ou pneumonite obstrutiva com extensão para região hilar, e que comprometa menos que um pulmão. Por ocasião da broncoscopia, a extensão proximal do tumor demonstrável, deverá estar dentro de um brônquio lobar ou situado a mais de 2 cm da carina.

T-3: Tumor de qualquer tamanho com extensão direta para parede torácica (incluindo os tumores do sulco superior), diafragma ou, pleura mediastinal ou o pericárdio, sem acometer o coração, os grandes vasos, a traquéia, o esôfago ou o corpo vertebral, ou então um tumor no brônquio principal dentro de 2 cm da carina, sem acometimento desta.

T-4: Tumor de qualquer tamanho com invasão do mediastino ou acometendo coração, grandes vasos, traquéia, esôfago, corpo vertebral, ou carina, ou tumor associado a derrame pleural neoplásico.**

Acometimento ganglionar (N)

N-0: Nenhuma metástase para gânglios linfáticos regionais.

N-1: Metástase para os gânglios linfáticos na região peribrônquica ou hilar ipsilateral, ou em ambas, incluindo extensão direta.

N-2: Metástases para gânglios linfáticos mediastinais ipsilaterais e gânglios linfáticos subcarinais.

N-3: Metástases para gânglios linfáticos mediastinais e hilares contra-laterais, ou gânglios linfáticos escalenos ou supra-claviculares ipsilaterais ou contra-laterais.

Metástase à distância (M)

M-0: Nenhuma metástase à distância conhecida.

M-1: Metástase à distância presente. Especificar o(s) local(ais).

* T-1 Os tumores superficiais, de qualquer tamanho que invadem apenas a parede brônquica e se estendem até o brônquio principal, podem ser chamados de T-1.

** T-4 Na maioria dos casos de derrame pleural associado a carcinoma brônquico, o derrame é devido ao tumor. Entretanto, esporadicamente há pacientes com pequenos derrames pleurais que não são exudatos, não hemorrágicos, e com citologia oncológica seguidamente negativa. Nestes casos, deve-se atribuir o derrame a fatores outros, ignorando-o como fator de estadiamento.

Distribuição por estádios

Carcinoma oculto	T-x	N-0	M-0
Estádio 0	Ca in situ		
Estádio I	T-1	N-0	M-0
	T-2	N-0	M-0
Estádio II	T-1	N-1	M-0
	T-2	N-1	M-0
Estádio IIIa	T-3	N-0	M-0
	T-1-3	N-2	M-0
Estádio IIIb	qualquer T	N-3	M-0
	T-4	qualquer N	M-0
Estádio IV	qualquer T	qualquer N	M-1

H)- TRATAMENTO

A cura do carcinoma brônquico está baseada em critérios tais como: estágio precoce, comportamento biológico do tumor e a habilidade médica em fazer o diagnóstico e instituir terapêutica correta.

Grandes avanços têm sido feitos, no sentido de conhecer as propriedades das células tumorais do câncer de pulmão e esses conhecimentos poderão melhorar em muito a prevenção, o diagnóstico precoce e o tratamento, principalmente no que se refere aos mecanismos de resistência a terapias citotóxicas(86) e ao uso de anticorpos monoclonais (54,257).

Desde a histórica cirurgia com sucesso realizada por Evarts Graham (89) em 1932, uma pneumectomia por um carcinoma epidermóide, esta modalidade terapêutica ainda continua a ser o único método com potencial de "cura". Mas, existe um consenso, de que o tratamento cirúrgico alcançou o limite de sua competência como procedimento isolado, restando a perspectiva da associação com outras formas de tratamento. Por não haver ainda uma solução efetiva para o tratamento do carcinoma brônquico, campanhas de esclarecimento do problema devem ser feitas, tanto para a população como para a classe médica, no sentido de elevar a suspeita diagnóstica e de instituir uma propeidêutica que utilize racionalmente os recursos, tanto para estadiamento como para terapêutica, numa adequada seleção, aumentando, com isto a cura, o tempo e a qualidade de vida.

De um modo geral, para o tratamento, os carcinomas de pulmão são divididos em dois grupos: carcinoma de pequenas células e não de pequenas células. Passa-se, a seguir, a discutir sucintamente o tratamento em estádios, começando pelo grupo dos carcinomas não de pequenas células.

Estádio I

É um subgrupo que inclui os tumores T1N0M0 e T2N0M0. Os tumores T1N0M0 são os nódulos pulmonares, de tratamento eminentemente cirúrgico, isto é, nos pacientes que têm capacidade de suportar uma ressecção cirúrgica. A taxa de sobrevida global em 5 anos após ressecção é de aproximadamente 70% (186). A radioterapia é outra forma terapêutica que pode ser usada nos pacientes que se negam à cirurgia ou naqueles sem condições clínicas. Tem uma eficácia baixa, comparada à cirurgia, e uma sobrevida que varia de 6% a 40% em cinco anos (4,43,47).

Nos tumores T2N0M0 também é a cirurgia o melhor tipo de tratamento, resultando numa sobrevida aproximada de 60% em 5 anos (186). Em geral, a lobectomia é o procedimento de escolha, com um índice de mortalidade em torno de 2,9%. Os pacientes no estágio I, podem ter um bom prognóstico em 5 anos, mas destes que sobrevivem, aproximadamente 20% desenvolverão novos tumores primários (193).

Estádio II

A nova classificação (179) engloba no estágio II, os tumores T1N1M0 e T2N1M0 baseada em fatores prognósticos. Parece haver diferenças de prognóstico quando se divide por tipo celular, neste subgrupo. Os pacientes submetidos à cirurgia com carcinoma epidermóide T1N1M0 tiveram uma sobrevida de 75% e nos com adenocarcinoma, 52%. Nos T2N1M0, a sobrevida foi de 53% para o carcinoma epidermóide e de 25% para o adenocarcinoma (151). Martini e colaboradores também encontraram menor sobrevida nos pacientes neste estágio para os adenocarcinomas (159).

O *Lung Cancer Study Group*(153) e o *Ludwig Lung Cancer Study Group* (151), analisaram os padrões de recidiva nesse grupo de pacientes. O primeiro encontrou uma taxa de recidiva local de 41% no carcinoma epidermóide, contra 17% nos pacientes com adenocarcinoma e carcinoma de grandes células. Em relação à recidiva à distância, nos dois tipos histológicos, o cérebro foi o local mais comum com 17%. Já o *Ludwig Lung Cancer Study Group* (151) também teve uma taxa de 41% de recidiva local, nos três tipos celulares, sendo também o cérebro com 15% o local mais freqüentemente acometido na recidiva à distância. Já o adenocarcinoma, foi o tipo histológico que mais apresentou acometimento cerebral com 19%, enquanto que o carcinoma epidermóide mostrou números mais baixos com 9% dos casos.

Existe um certo consenso de que a radioterapia pós-operatória seja eficaz, tanto nos pacientes N1 como N2, em reduzir a taxa de recidiva local (132,153), mas o aumento da sobrevida é controverso. Cox (46), em uma revisão na literatura, observou um aumento de 5% para 31% na sobrevida em três anos nos pacientes submetidos à radioterapia. Já o *Lung Cancer Study Group* (153) analisando 230 pacientes com carcinoma epidermóide operados, com gânglios positivos, notou uma redução dramática na taxa de recidiva local, de 41% para 3%, mas isto não implicou no aumento da taxa de sobrevida global.

A quimioterapia pós-operatória, associada ou não à radioterapia, em alguns estudos (69,110) mostra um aumento na taxa de sobrevida, tanto nos pacientes no estágio II como no IIIa, mas o cérebro continua sendo o principal ponto de falência na tentativa de aumentar os índices de cura.

Estádio IIIa

É uma subdivisão do antigo estágio III e serve para designar doença intra-torácica cirurgicamente ressecável e inclui os subgrupos: T3N0-N1M0 e T1-3N2M0. Discute-se, resumidamente, a seguir, os principais tipos de apresentação e seus respectivos tratamentos.

Em 5% dos pacientes com carcinoma brônquico existe invasão da parede torácica (165) e seu prognóstico está diretamente relacionado com a presença de linfonodos mediastinais. Em uma série da Mayo Clinic (210), a sobrevida de pacientes com T3N0M0 em cinco anos foi de 53,7%, mas já nos pacientes N1 e N2, a sobrevida diminuiu acentuadamente para 7,4% em 5 anos. A taxa de mortalidade cirúrgica é alta, de 15,2%, significativamente maior nos pacientes acima de 60 anos. A cirurgia em pacientes T3N0M0, onde o tumor invade a parede torácica, embora apresente uma maior mortalidade, tem uma sobrevida semelhante aos pacientes T2N0M0 (275).

Os tumores do sulco superior (tumores de Pancoast), por definição, já são considerados pelo menos no estágio IIIa (186). A terapêutica combinada de irradiação e cirurgia parece ser a que oferece os melhores resultados nestes casos (206,279). Pacientes com gânglios mediastinais negativos que receberam radioterapia pré-operatória têm uma sobrevida em 5 anos de 34% contra 21% daqueles que não a receberam. Da mesma forma, aqueles com acometimento mediastinal que receberam radioterapia, têm sobrevida em 5 anos de 15% contra 8% daqueles que não a receberam. Os fatores limitantes para a terapêutica cirúrgica são: a invasão do corpo vertebral, o acometimento dos grandes vasos, e o acometimento do plexo braquial. Esses pacientes terão maior benefício com a radioterapia associada à quimioterapia. O principal problema deste tipo de tumor é o quadro de dor, sendo essencial seu controle no intuito de melhorar a qualidade de vida destes pacientes.

A invasão do mediastino pelo tumor acontece em mais de dois terços dos casos de carcinoma brônquico, representando um desafio quando se quer instituir tratamento curativo. Além da extensão tumoral, o prognóstico está diretamente ligado à presença de adenomegalia mediastinal (271) Em uma série de toracotomias realizadas no *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (26) obteve-se uma sobrevida de 3 anos em 21% e de 5 anos em 9%. Nos pacientes sem margem cirúrgica a sobrevida não foi maior quando comparada a um grupo com evidência de invasão mediastinal não submetidos à cirurgia.

Pacientes com tumores situados próximo à carina (menos de 2 cm) podem ser beneficiados com o tratamento cirúrgico, desde que seja possível uma ressecção completa e não exista acometimento mediastinal. Nessas condições, podem alcançar sobrevida de 5 anos em até 15% dos casos mas com mortalidade cirúrgica alta, em torno de 13 a 30% dos casos. Portanto, a seleção dos pacientes deve ser criteriosa (63,119)

Alguns trabalhos mais recentes preconizam o uso da radioterapia associada a esquemas de quimioterapia baseados na cisplatina, na tentativa de melhorar a sobrevida nos pacientes no estágio III, e os primeiros resultados são interessantes; no entanto, ainda são necessários mais estudos para definição de protocolos (109,136,153).

Estádios avançados(IIIb e IV)

Com raras exceções, estes indivíduos constituem um grupo grande de doentes que não se beneficiarão com o tratamento cirúrgico. Muitos trabalhos (72,107,136,152) enfatizam o uso da quimioterapia em tumores localmente avançados, previamente à cirurgia, chamada de terapia neoadjuvante. Os objetivos são reduzir a extensão da neoplasia dentro do tórax e permitir um melhor tratamento local. Além disso, são contabilizadas outras possíveis vantagens deste procedimento: 1) melhor distribuição da droga no tumor pelos vasos intactos(não alterados por manipulação cirúrgica e/ou radioterapia); 2) maior eficácia da

quimioterapia em etapas mais precoces da história natural da doença (micrometástases são mais irrigadas que as grandes); 3) maior eficácia da radioterapia em massas menores; 4) menor incidência de margens cirúrgicas positivas; 5) erradicação precoce de micrometástases; 5) ressecções cirúrgicas mais econômicas (267).

Por outro lado, são relatadas também várias desvantagens tais como: 1) toxicidade da quimioterapia; 2) aumento do tempo de tratamento efetivo; 3) possível aumento na incidência de metástases à distância; 4) seleção de células radorresistentes pela quimioterapia; 5) perda da oportunidade para cirurgia curativa em indivíduos que não responderam aos quimioterápicos (267). Esta perda de oportunidade para cirurgia curativa torna-se especialmente perigosa nos pacientes no limite da ressecabilidade (IIIa) que, ao realizarem quimioterapia e não responderem, perdem um tempo precioso, podendo se transformar em inoperáveis. Estudos clínicos prospectivos são ainda necessários para estabelecer, inequivocadamente, o papel da quimioterapia neoadjuvante no aumento da sobrevida dos pacientes no estágio III.

De um modo geral, os pacientes em estádios IIIb e IV, são candidatos a receber quimioterapia e/ou radioterapia. Antes de 1980, a inexistência de drogas realmente eficazes contra os carcinomas não de pequenas células tornava a quimioterapia um método terapêutico bastante desacreditado, por não melhorar o tempo ou a qualidade de vida. Com o surgimento da cisplatina associada a outras drogas como a mitomicina-c, vimblastina, vindesina e o etoposide têm-se alcançado taxas de respostas superiores a 30% (75,135,216). No entanto, deve-se ter em mente a toxicidade destas drogas e avaliações devem ser feitas com cuidado, no sentido de se pesar o risco e o benefício de cada caso. Atualmente, as drogas já existentes contra os carcinomas não de pequenas células, têm tido um aumento modesto, porém significativo, na sobrevida dos pacientes

Sabe-se que as células neoplásicas com propriedades neuroendócrinas são mais sensíveis à quimioterapia. Cerca de 10 a 20% dos carcinomas não de pequenas células apresentam positividade para marcadores neuroendócrinos em estudos imunohistoquímicos. A presença de tais antígenos parece estar associada a uma melhor resposta ao tratamento quimioterápico (90). No futuro, pacientes poderão ser selecionados para quimioterapia neoadjuvante, como na seleção de pacientes que teriam real benefício da quimioterapia, melhorando o tempo e a qualidade de vida; isto sem falar na economia e efeitos colaterais desnecessários.

A radioterapia associada à quimioterapia em pacientes com carcinoma não de pequenas células com doença avançada tem resultados pouco animadores, entretanto qualquer benefício pode ser válido. A radioterapia é também muito usada de forma paliativa para diminuição dos sintomas, tais como: dispnéia, dores ósseas e em quadros clínicos relacionados a metástases para o sistema nervoso central.

TRATAMENTO DO CARCINOMA DE PEQUENAS CÉLULAS

Dentro dos carcinomas de pulmão, os carcinomas de pequenas células são os que têm comportamento clínico mais maligno, o mais curto tempo de duplicação e, em média, a sobrevida mais reduzida após o diagnóstico. Por outro lado, é o que mostra maior sensibilidade aos quimioterápicos (238,239).

Por muito tempo, o sistema TNM foi considerado inadequado para seu estadiamento porque neste tipo histológico não havia correlação das taxas de sobrevida com a extensão anatômica, de acordo com os estudos realizados pelo *Conselho de Pesquisa Médica da Grã-Bretanha* (74), que não encontrou nenhum benefício do tratamento cirúrgico em relação à radioterapia. Isto convenceu por muito tempo a classe médica para exclusão da cirurgia neste grupo histológico. Mas hoje, este estudo é

passível de muitas críticas, devido a dúvidas no estadiamento, na histologia e, principalmente, no grupo de pacientes que foram à cirurgia (176).

Atualmente, o estadiamento é baseado no sistema do *American Veterans Administration Lung Cancer Group* que classifica os tumores em duas categorias: doença limitada e doença extensa. Este sistema também é considerado inadequado, porque as pequenas massas tumorais têm um melhor prognóstico quando comparadas a massas volumosas e, no entanto, ambas são consideradas como doença limitada. Tem existido uma tendência em se classificar novamente os carcinomas de pequenas células pelo sistema TNM, principalmente os potencialmente cirúrgicos (2,24).

Os carcinomas de pequenas células são divididos em dois subtipos: "oat cell" e os de células intermediárias. Este último é dividido em dois tipos celulares: poligonais e fusiformes. Um grupo histológico é chamado de misto, por incluir o carcinoma de pequenas células e outros tipos histológicos, principalmente o carcinoma de grande células (166). Esta associação e a amplificação do oncogene *c-myc* parecem conferir uma menor resposta ao tratamento citostático, sendo freqüente seu achado em doença recidivada (194,219).

O prognóstico está ligado a inúmeros fatores, como extensão da doença, estado clínico, idade e fatores genéticos. Parece que um marcador específico para o carcinoma de pequenas células é a supressão dos locais 14-23 no ramo p(curto) do cromossoma 3, chamado de supressão 3p (274), ligado a um fenótipo mais maligno. Comportamento mais agressivo é observado nos carcinomas de pequenas células que têm um grau de amplificação do oncogêne *c-myc*, chamado de padrão variante de carcinoma de pequenas células, que lhes confere um comportamento excessivamente maligno, associado à sobrevida mais curta dos doentes (274). Parece que esta população de células variantes é encontrada com mais freqüência em pacientes pós-tratamento e doença recidivada.

Infelizmente, no momento, não existe um marcador biológico específico para os carcinomas brônquicos, embora o CEA(antígeno carcinoembrionário) e a NSE(enolase neurônio específica) possam prestar ajuda no estadiamento e prognóstico (25,94).

A principal função da quimioterapia é reduzir a carga tumoral por um padrão de cinética de primeira ordem, isto é, cada quimioterapia independente do grau de sucesso, destruirá um certo número de células tumorais e não toda massa tumoral; em cada ciclo, no caso de haver resposta, o número de células mortas será menor que o ciclo anterior (177). Para os tumores com acentuada resposta, poderá haver erradicação da doença mas, na grande maioria dos tumores malignos, os clones pré-existentes ou o aparecimento de células mutantes levam o tumor a adquirir resistência aos quimioterápicos em alguma fase do tratamento.

Atualmente, as drogas com maior atividade contra os carcinomas de pequenas células incluem os alquilantes (ciclofosfamida, ifosfamida), derivados da podofilina (etoposide, teniposide), os alcalóides da vinca (vincristina, vindesina), os derivados da platina (cisplatina, carboplatina), a doxorubicina e o metotrexate. A poliquimioterapia de forma intensiva, associada ou não a radioterapia e cirurgia, é a principal forma de tratamento para este tipo de carcinoma (120).

As combinações de quimioterápicos são superiores aos agentes únicos e esquemas agressivos produzem índices de respostas em torno de 80% em todos os estádios da doença e com maiores intervalos livres de doença (122). Na doença limitada a taxa de resposta completa é de 50 a 60%, com uma média de sobrevivência de 12 a 16 meses, sendo que destes 15 a 20% chegam a 2 anos livres da doença. Já na doença extensa, a taxa de resposta completa está em torno de 15 a 30%, com sobrevida média de 7 a 12 meses e raramente os pacientes alcançam 2 anos livres da doença(16).

Embora em pacientes não tratados a sobrevida mediana esteja em torno de 5 a 12 semanas, ainda está longe de se conseguir o esquema ou o tratamento ideal, quer pelos efeitos colaterais ou pelos altos índices de falhas. No emprego dos quimioterápicos deve-se levar em conta o estado clínico e as comorbidades associadas, pois, em muitos casos, poderá haver piora do padrão nutricional por náuseas e vômitos, cardiotoxicidade pela adriamicina, nefrotoxicidade pela cisplatina, toxicidade neurológica pela vincristina e muitas outras. O uso de fatores estimulantes da medula óssea (GM-CSF) para controlar a mielotoxicidade tem mostrado resultados promissores (161).

Nos pacientes que apresentam recidiva, o uso de esquemas alternativos parece influir pouco no aumento da sobrevida, sendo melhor a resposta nos que apresentam recidiva tardiamente quando comparados àqueles com recidiva precoce (238,239). A recidiva no cérebro é de até 50%, podendo acontecer em até 80% dos casos que sobrevivem 5 anos e isto deve-se a pouca penetração dos quimioterápicos pela barreira hemato-encefálica. A irradiação profilática do cérebro diminui significativamente as recidivas (143), mas os pacientes que sobrevivem por muito tempo estão sujeitos a sequelas com deterioração da função cortical e atrofia óptica, tornando seu uso rotineiro controverso (102).

Os pacientes com doença localizada são aceitos como candidatos a associação de quimio e radioterapia. As recidivas loco-regionais, ocorrem em 30 a 60% dos pacientes que receberam a associação dos dois tipos de tratamento, enquanto que, nos que receberam somente quimioterapia, os índices de recidiva local são de 75 a 80% dos casos (182).

O esquema da vincristina, adriamicina e ciclofosfamida alternando com a cisplatina e o etoposide, associado à radioterapia mediastinal em pacientes com doença localizada, parece aumentar as taxas de resposta e a sobrevida dos doentes em relação a outros esquemas, sendo optativa a irradiação profilática do cérebro nos pacientes com

resposta completa (120,238,239). Atualmente, as drogas mais promissoras parecem ser a carboplatina e o VM-26, pois este último parece ter uma certa penetração no sistema nervoso central

O papel da cirurgia começou a ser repensado quando se notou que os pacientes com doença limitada e com resposta completa tinham um alto índice de recidiva dentro do tórax (177). Em uma importante revisão de pacientes com tumores T1N0M0, eles alcançaram uma sobrevida de aproximadamente 59% em 5 anos, enquanto que nos T2N0M0, as taxas de sobrevida foram de 28% (176). Em uma outra série, pacientes no estágio I submetidos a cirurgia, seguido de quimioterapia intensa, alcançaram sobrevida de 30 meses em 83% dos casos.

De um modo geral, pacientes com doença limitada sem envolvimento nodal podem alcançar uma sobrevida de 48% em 5 anos, quando tratados com cirurgia e quimioterapia, associadas ou não à radioterapia mediastinal (24). Já os pacientes com doença localizada e com envolvimento nodal, tratados com cirurgia e quimioterapia, associadas ou não a radioterapia mediastinal, alcançam uma sobrevida média de 16,8 meses, parecendo não haver qualquer benefício da cirurgia, mas faltam séries com seleção de casos mais uniformes para conclusões concretas.

III- OBJETIVOS

A: OBJETIVO GERAL

- 1- Implantar um serviço de oncopneumologia ligado às disciplinas de pneumologia e cirurgia torácica, visando também:
 - 1:1- padronizar atendimento e protocolos;
 - 1:2- formar um banco de dados, a fim de criar casuística hospitalar e de saúde pública, além de material para docência e pesquisa;
 - 1:3- adquirir organização e conhecimento, em benefício dos pacientes.

B: OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1- Analisar as características da população estudada, traçando um perfil do problema no Brasil e compará-los aos países desenvolvidos.
- 2- Avaliar os tipos histológicos e sua distribuição com relação a sexo, hábito tabágico, quadro clínico e estadiamento anatômico.
- 3- Descrever os aspectos radiológicos, localização e extensão do tumor dentro do tórax.
- 4- Determinar a eficiência dos diversos métodos diagnósticos na população estudada.
- 5- Correlacionar os estádios anatômico, clínico e o tempo de queixas.

- 6- Avaliar sítios de metástases na admissão e após algum tipo de tratamento.
- 7- Avaliar o tratamento cirúrgico no que se refere a tipos e complicações, nos diferentes estádios, e os padrões de recidivas.
- 8- Iniciar a observação de pacientes submetidos à quimioterapia e a radioterapia para avaliar a resposta a esses tratamentos.
- 9- Analisar a adesão ao tratamento e as causas de óbito.

IV- CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Delimitação do problema: Devido ao grande número de casos que chegavam ao serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica com neoplasia de pulmão, pacientes estes que necessitavam de atendimento complexo, no ano de 1986, viu-se a necessidade do estabelecimento de um ambulatório e posteriormente, de um serviço de Onco-pneumologia, ligado a Pneumologia e Cirurgia Torácica e formando um grupo multidisciplinar com o Departamento de Anatomia Patológica e o Serviço de Radiologia. Este serviço funciona nas dependências do Hospital de Clínicas da FCM-UNICAMP, nos setores de ambulatório e procedimentos especializados.

CONSIDERAÇÕES ESPECÍFICAS

Universo do estudo: O universo de estudo abrangeu 261 pacientes com neoplasia de pulmão que foram encaminhados ao serviço de Onco-pneumologia no período de janeiro de 1988 a dezembro de 1990. Os pacientes eram aceitos independentemente da origem, nacionalidade, cor, sexo, credo ou condição social. As designações "carcinoma brônquico", "câncer de pulmão" e "neoplasia pulmonar" serão aqui usadas como sinônimo de neoplasia epitelial maligna primária do pulmão, por serem empregadas com freqüência na literatura médica.

Características do estudo: Os dados referentes aos pacientes foram compilados em ficha clínica específica, preenchida durante seu acompanhamento e dela foram feitas as seguintes considerações: 1) na identificação, a raça foi separada em 2 grupos: branco e não branco; 2) a procedência seguiu os critérios de regiões da Secretária de Saúde do Estado de São Paulo; 3) no quadro clínico, o tempo de sintomas foi medido entre a primeira queixa e a data de chegada ao serviço e o número de sintomas foram todos os referidos na primeira consulta.

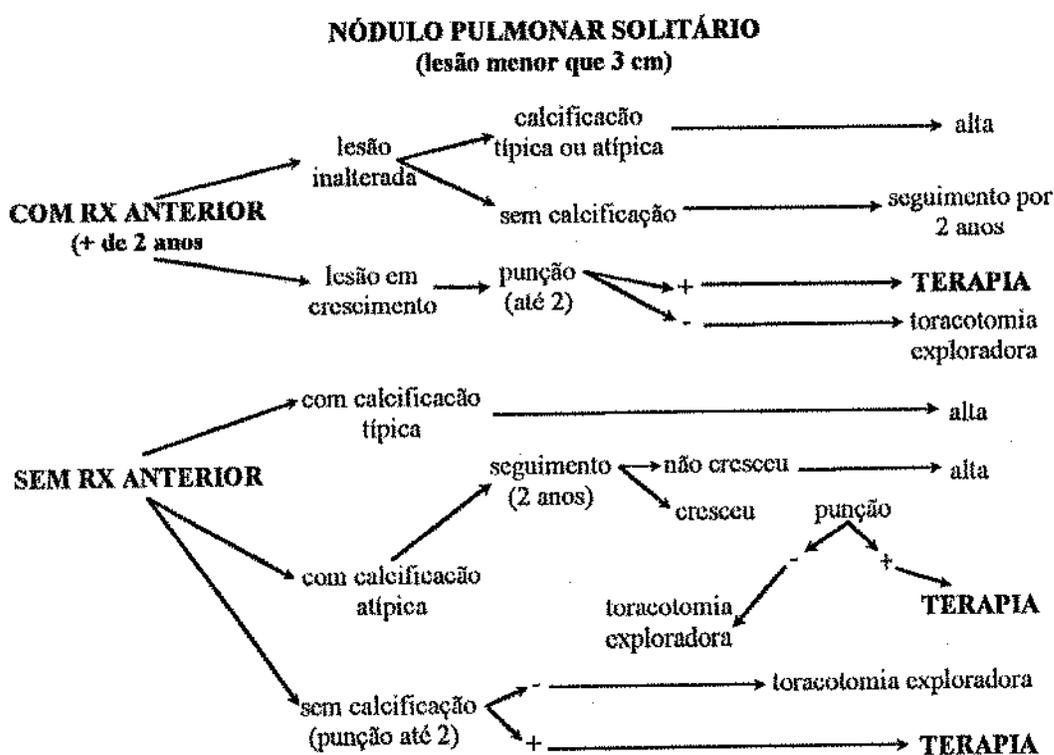
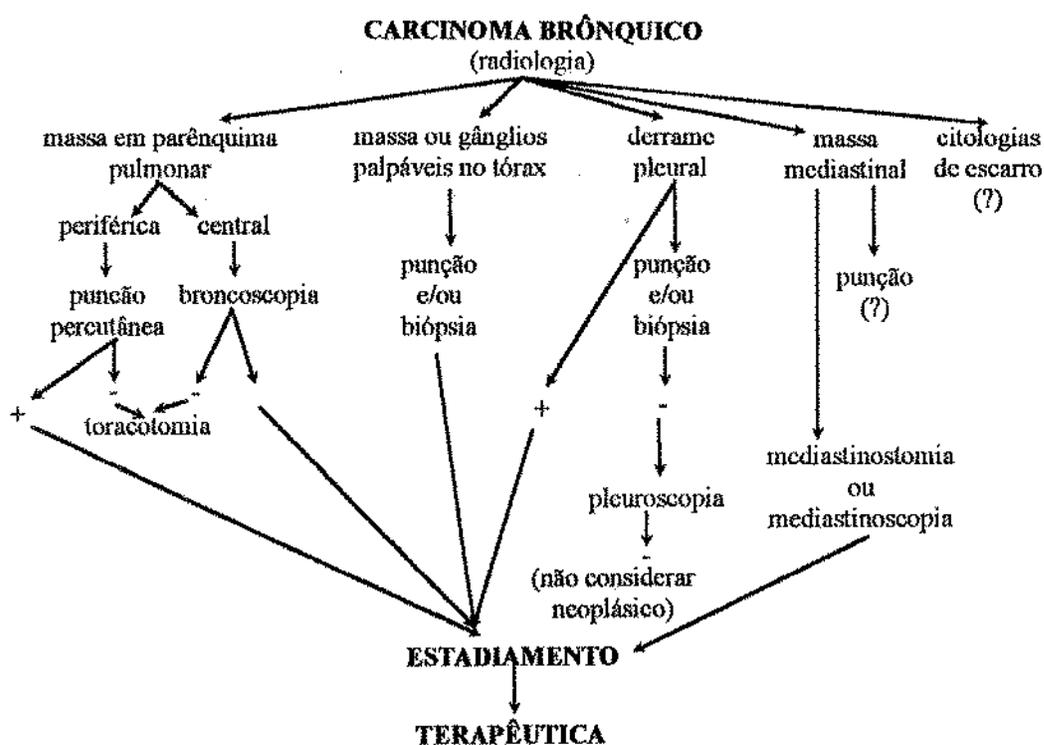
A caracterização dos aspectos radiológicos em relação ao parênquima, mediastino e caixa torácica foi feita através de radiograma de torax em duas posições (PA e perfil) ou tomografia computadorizada, quando disponíveis.

Os tumores considerados centrais foram os visíveis na broncoscopia de fibra e os periféricos, os não visíveis. Um terceiro grupo, chamado de intermediário(indefinido), foi criado para classificar os não visíveis, mas com lavado ou escovado positivo, para fins de análise de dados. Estes tumores indefinidos foram posteriormente classificados como periféricos. Em poucos casos, onde não houve dúvida quanto a localização central ou periférica, a caracterização foi feita apenas pela radiologia.

Foram considerados ex-tabagistas aqueles pacientes que fumaram por mais de 10 anos e pararam há mais de 10 anos. Na caracterização da média de cigarros consumidos por dia, consideraram-se apenas aqueles que fumavam cigarros de papel, já que a exata proporção entre o fumo de cigarro de papel e fumo de corda é muito variável.

O tempo para diagnóstico foi medido entre a data de chegada e a data de emissão do laudo pelo laboratório de anatomia patológica. Quatro casos nos quais a demora foi maior que 100 dias, foram eliminados da avaliação, já que os motivos da demora independeram das condições do serviço.

A conduta em nódulos periféricos é bastante controversa. Existem relatos de nódulos considerados "benignos" pelos critérios de tempo de duplicação e presença de calcificação que acabaram por se revelar malignos. O Serviço de Oncologia Pulmonar tentou manter uma conduta homogênea, de acordo com o fluxograma sobre nódulo de pulmão(pág. 66), sempre que possível, mas em casos duvidosos, a opção foi a toracotomia exploradora. A rotina diagnóstica de imagem alterada ao radiograma(massa e nódulos pulmonares) obedeceu à conduta a seguir:



Em relação aos métodos diagnósticos, o número de citologias de escarro variou de 2 a 5 exames; a punção percutânea com agulha foi realizada até 3 vezes; a punção e/ou biópsia de gânglios ou massa de parede torácica, assim como o lavado e o escovado brônquico, foram considerados em conjunto. A pleuroscopia, mediastinostomia e biópsia a céu aberto somente foram realizadas quando outros métodos falharam.

O tumor foi classificado como misto apenas nos casos em que se encontrou mais de um tipo de diferenciação na peça anatômica. Em casos de diagnóstico histológico conflitante em exames diferentes, aceitou-se como tipo histológico do tumor os resultados nos diferentes procedimentos assim hierarquizados: biópsia, lavado\escovado brônquico, punção percutânea e citologia de escarro. Dois casos de tumor carcinóide e um caso de mesotelioma foram incluídos por estarem na classificação dos Carcinoma de Pulmão(OMS).

No estadiamento foram considerados essenciais em todos pacientes os seguintes exames:

- 01- Hemograma
- 02- Função renal
- 03- Urina I
- 04- Protoparasitológico
- 05- Enzimas hepáticas
- 06- Rx de tórax(Pa e perfil)
- 07- Ecografia abdominal
- 08- Avaliação neurológica
- 09- Função pulmonar
- 10- Eletroforese de proteínas plasmáticas

Foram considerados exames essenciais em pacientes cirúrgicos:

- 01- Broncoscopia
- 02- Gasometria
- 03- Avaliação cardíaca
- 04- Tomografia computadorizada de tórax *
- 05- Tomografia computadorizada de crânio em pacientes com carcinoma de pequenas e grandes células e adenocarcinoma *

Foram considerados exames facultativos:**

- 01- Radiografia óssea
- 02- Cintilografia óssea
- 03- Tomografia computadorizada de crânio
- 04- Mielograma
- 05- Outros

* Sempre que foi possível realizar o exame

** Somente na suspeita de metástase

Na pesquisa de metástases hepáticas, as enzimas hepáticas elevadas isoladamente, isto é, com ecografia normal, foram desconsideradas e o paciente classificado como não portador de metástase hepática. A pesquisa de fosfatase alcalina não foi realizada rotineiramente por falta de recursos do Laboratório de Patologia Clínica. A tomografia computadorizada de tórax e crânio, em alguns casos pré-cirúrgicos, não foi realizada por motivos técnicos e econômicos.

No estadiamento clínico foi usada a escala de Zubrod (*performance status*):

- 00- Ausência de sintomas
- 01- Sintomático, mas totalmente ambulatorial
- 02- Requer assistência parcial, menos de 50% do tempo acamado
- 03- Mais de 50% do tempo acamado
- 04- Sempre acamado

Para o estadiamento anatômico(TNM), foram criados dois campos: o estadiamento anatômico propriamente dito, em que todos os critérios foram válidos, exceto o cirúrgico curativo e o estágio anatômico cirúrgico, no intuito de comparar o estágio pré e pós cirúrgico.

Na pesquisa de metástases no período pós-admissional somente foram considerados os pacientes que realizaram pelo menos um ou mais dos seguintes tipos de tratamento: cirurgia, radioterapia ou pelo menos 2 ciclos de quimioterapia.

Em relação ao tratamento, foram classificadas como complicações cirúrgicas aquelas que ocorreram durante o ato cirúrgico ou até 30 dias após. A recidiva pós cirurgia, somente foi considerada nos pacientes com margens de segurança anatômica. A quimioterapia como tratamento, somente foi considerada, naqueles que receberam pelo menos 2 ciclos e a radioterapia, naqueles que receberam todas as sessões propostas.

O intervalo livre da doença somente foi considerado em pacientes operados e com margem de segurança. Em muitos casos, os óbitos ocorreram fora do serviço e, portanto, a data, a causa do óbito e o estadiamento final foram obtidos através dos familiares ou de outros médicos, por carta ou contato telefônico.

COLETA DE DADOS

Levantamento de dados: Pelo fato de o ambulatório de onco-pneumologia receber pacientes somente com diagnóstico, alguns dados de identidade e história clínica foram obtidos através do prontuário e, como houve um número razoável de abandono no primeiro mês da chegada, não foi possível obter informações completas destes pacientes. Mas a grande maioria dos dados foi obtida de uma forma prospectiva e dirigida no preenchimento da ficha clínica.

- 12] ESCARRO HEMOPTOICO ____ 0: FI 1: PRESENTE 2: AUSENTE
(válido de 12 ao 24)
- 13] CHIADO ____
- 14] DOR TORÁCICA ____
- 15] DISPNEIA ____
- 16] DISFONIA ____
- 17] PNEUMONIA ____
- 18] TOSSE ____
- 19] EMAGRECIMENTO ____
- 20] DORES ÓSSEAS ____
- 21] QUADRO NEUROLÓGICO ____
- 22] SÍNDROME DE COMPRESSÃO DA CAVA ____
- 23] GÂNGLIOS/MASSA PALPÁVEL ____
- 24] SÍNDROME DE CLAUDE BERNARD HORNER ____
- 25] LOCALIZAÇÃO DO CÂNCER ____
 0: FI 1: PULMÃO D 2: PULMÃO E
 3: AMBOS 4: Tx 5: TRAQUEIA/CARINA "PURA"
- 26] 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
- 27] TABAGISMO ____
 00: FI 1 A 96 ANOS (tempo de tabagismo) 97: EX- TABAGISTA
 98: TEMPO INDETERMINADO 99: NUNCA FUMOU

- 28] NÚMERO DE CIGARROS ____
 0: FI 1: ATÉ 5 2: 10 3: 15 4: 20
 5: 30 6: 40 7: >40 9: NUNCA FUMOU
- 29] TIPO DE CIGARRO ____
 0: FI 1: PAPEL 2: PALHA
 3: CHARUTO 4: CACHIMBO 5: PALHA-PAPEL
 9: NUNCA FUMOU
- 30] QUADRO RADIOLÓGICO I ____
 0: FI 1: CENTRAL 2: PERIFÉRICO 3: INDEFINIDO
- 31] QUADRO RADIOLÓGICO II ____ (em relação parenquima)
 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: NODULO ESCAVADO 11: MASSA E OPAC. RETICULAR
 12: HIPERINS. LOCAL 13: ELEVACÃO DO DIAFRAGMA
 14: OUTRAS
- 32] QUADRO RADIOLÓGICO III ____ (em relação ao mediastino)
 0: FI 1: AUSENTE
 2: PROEMINÊNCIA HILAR 3: ADENOMEGALIA MEDIASTINAL
 4: MASSA MEDIASTINAL 5: OUTROS
- 33] QUADRO RADIOLÓGICO IV ____ (torácica extra-pulmonar e mediastino)
 0: FI 1: AUSENTE
 2: DER. PLEURAL 3: PAREDE TORÁCICA
 4: VÉRTEBRA(con) 5: PAR. TÓRAX E DER. PLEURAL
 6: PAR. TÓRAX E VERT 7: CORAÇÃO E/OU PERICÁRDIO
 8: OUTROS
- 34] CITOLOGIA DE ESCARRO ____
 0: FI 1: CLASSE I
 2: CLASSE II 3: CLASSE III
 4: CLASSE IV 5: CLASSE V
 8: COM DIAGNÓSTICO 9: NÃO REALIZADO
- 35] PUNÇÃO COM AGULHA PERCUTÂNEA ____
 0: FI 1: NEGATIVA
 2: SUGESTIVA 3: POSITIVA
 4: MAT. INSUFICIENTE 5: POSITIVA(+ uma de vez)
 8: COM DIAGNÓSTICO 9: NÃO REALIZADO

- 36] BIÓPSIA /PUNÇÃO DE GÂNGLIO ____
 0: FI 1: NEGATIVA
 2: SUGESTIVA 3: POSITIVA
 4: INCONCLUSIVO 5: POSITIVA(+ uma de vez)
 8: COM DIAGNÓSTICO 9: NÃO REALIZADO
- 37] ESCOVADO E/OU LAVADO BRÔNQUICO ____
 0: FI 1: NEGATIVO
 2: SUGESTIVO 3: POSITIVO
 4: INCONCLUSIVO 5: POSITIVO(+ de uma vez)
 8: COM DIAGNÓSTICO 9: NÃO REALIZADO
- 38] POR BRONCOSCOPIA ____
 0: FI 1: NEGATIVA
 2: SUGESTIVA 3: POSITIVA
 4: INCONCLUSIVA 5: POSITIVA(+ de uma vez)
 8: COM DIAGNÓSTICO 9: NÃO REALIZADO
- 39] BIÓPSIA A CÉU ABERTO ____
 0: FI 1: NEGATIVA
 2: SUGESTIVA 3: POSITIVA
 4: INCONCLUSIVO 5: POSITIVA(+ de uma vez)
 8: COM DIAGNÓSTICO 9: NÃO REALIZADO
- 40] CITOLOGIA DO LÍQUIDO PLEURAL ____
 0: FI 1: NEGATIVA
 2: SUGESTIVA 3: POSITIVA
 4: INCONCLUSIVA 5: POSITIVA(+ de uma vez)
 8: COM DIAGNÓSTICO 9: NÃO REALIZADO
- 41] BIÓPSIA DE PLEURA ____
 0: FI 1: NEGATIVA
 2: SUGESTIVA 3: POSITIVA
 4: INCONCLUSIVA 5: POSITIVA(+ de uma vez)
 8: COM DIAGNÓSTICO 9: NÃO REALIZADO
- 42] MEDIASTINOSCOPIA ____
 0: FI 1: NEGATIVA
 2: SUGESTIVA 3: POSITIVA
 4: INCONCLUSIVA 5: POSITIVO(+ de uma vez)
 8: COM DIAGNÓSTICO 9: NÃO REALIZADO

- 43] MEDIASTINOSTOMIA ____
 0: FI
 2: SUGESTIVA
 4: INCONCLUSIVO
 8: COM DIAGNÓSTICO
- 1: NEGATIVA
 3: POSITIVA
 5: POSITIVA(+ de uma vez)
 9: COM DIAGNÓSTICO
- 44] PLEUROSCOPIA ____
 0: FI
 2: SUGESTIVA
 4: INCONCLUSIVA
 8: COM DIAGNÓSTICO
- 1: NEGATIVA
 3: POSITIVA
 5: POSITIVA(+ de uma vez)
 9: NÃO REALIZADO
- 45] HISTOLOGIA _____
 0: FI
 2: IND.PQ. CÉLULAS
 4: CA EPIDERMÓIDE
 6: BRONQUIOLO-ALVEOLAR
 8: CA. (2+3)
 10: CA. (2+5)
 12: CA. (3+5)
 14: CA. (3+4+5)
 16: CLASSE V(indeterminado)
- 1: INDIFERENCIADO
 3: IND. GD. CÉLULAS
 5: ADENOCARCINOMA
 7: ADENO-ESCAMOSO
 9: CA. (2+4)
 11: CA. (3+4)
 13: CA. (2+3+4)
 15: CA. (2+4+5)
 17: OUTROS

PESQUISA DE METÁSTASE À DISTÂNCIA(válido de 46 a 51)

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

46] ENZIMAS HEPÁTICAS ____

47] RX DE OSSOS ____

48] ECOGRAFIA ABDOMINAL ____

49] TC DE CRÂNIO ____

50] TC DE TÓRAX ____

51] CINTILOGRAFIA ÓSSEA ____

52] ESTÁDIO CLÍNICO (ZUBROD) ____ (Em relação à neoplasia)

0: FI
 3: E-2

1: E-0
 4: E-3

2: E-1
 5: E-4

- 60] 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: LINGUECTOMIA + LIE |
| 14: LINGUECTOMIA | 15: CONSIDERADO INOPERÁVEL |
| 16: REALIZADA FORA | |
- 61] COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS _____
- | | |
|----------------------|----------------------|
| 0: FI | 1: NÃO REALIZADA |
| 2: S/ COMPLICAÇÕES | 3: INS. RESPIRATÓRIA |
| 4: INFECÇÃO | 5: HEMORRAGIA |
| 6: ÓBITO | 7: OUTRAS |
| 8: CONSIDERADO INOP. | 9: REALIZADA FORA |
- 62] 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 | | |
- 63] 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 | | |
- 64] NÚMERO DE CICLOS USADOS NA QT _____ (1 + 2)
- | | | |
|------------------|----------|--------------|
| 0: FI | 1: EM QT | 2: 2 |
| 3: 3 | 4: 4 | 5: 5 |
| 6: 6 | 7: 7 | 8: 8 OU MAIS |
| 9: NÃO REALIZADA | | |
- 65] RADIOTERAPIA INDICAÇÃO _____
- | | | |
|---------------|------------------|-------------------|
| 0: FI | 1: NÃO REALIZADA | 2: PRÉ-OPERATÓRIA |
| 4: EXCLUSIVA | 5: ASSOCIADA | 6: PALIATIVA |
| 7: PREVENTIVA | | |

- 66] 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 |
- 67] 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 DA FUNC. PULMONAR |
- 68] RECIDIVA LOCAL PÓS-CIRÚRGICA _____
- | | | |
|--------|---------------------------|----------|
| 0: FI | 1: NÃO REALIZADA | 2: NÃO |
| 3: SIM | 4: S/ MARGEM DE SEGURANÇA | 5: ÓBITO |
- 69] TEMPO DE APARECIMENTO DA RECIDIVA LOCAL ____ (meses)
- | | |
|-------------------|--------------------------|
| 000: FI | 001 a 995 (tempo meses) |
| 996: ÓBITO | 997: S/ MARGEM SEGURANCA |
| 998: NÃO APARECEU | 999: NÃO REALIZADA |
- 70] TEMPO DE APARECIMENTO DA 1º METÁSTASE ____ (meses)
(não considerar se já havia metástase)
- | | |
|-------------------|-------------------------|
| 000: FI | 001 a 997 (tempo meses) |
| 998: NÃO APARECEU | 999: NÃO APARECEU |

- 71] LOCAL DA PRIMEIRA METÁSTASE _____ (pós-admissão)
- | | | |
|--------------|--------------------------|----------------|
| 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: SUB-CUT. | 28: GÂNGLIOS | 29: 4+5+28 |
| 30: 3+27+28 | 31: BEXIGA | 32: 2+3+4+27 |
| 33: 2+28 | 34: CAR. PERITONEAL | 35: 4+5+ BAÇO |
- 72] SE OBITUOU, QUAL A CAUSA ? _____
- | | | |
|------------------------------|------------------|----------------------------|
| 0: FI | 1: NÃO OBITUOU | 2: DECORRENTE DA NEOPLASIA |
| 3: NEOPLASIA + OUTRAS CAUSAS | 4: OUTRAS CAUSAS | |
- 73] INTERVALO LIVRE DA DOENÇA. _____ (meses)
- | | | |
|---------|-------------------|--------------------------------|
| 000: FI | 001 a 998 (tempo) | 999: NÃO VIVEU LIVRE DA DOENÇA |
|---------|-------------------|--------------------------------|
- 74] ABANDONO DE TRATAMENTO _____ (meses)
- | | | |
|---------|-------------------|--------------------|
| 000: FI | 001 a 998 (tempo) | 999: NÃO ABANDONOU |
|---------|-------------------|--------------------|
- 75] AINDA VIVE ? _____
- | | | |
|-------|--------|--------|
| 0: FI | 1: NÃO | 2: SIM |
|-------|--------|--------|
- 76] DATA DO ÓBITO ____/____/____/
- | | |
|--------------|----------------------|
| 11/11/11 =FI | 12/12/12 =AINDA VIVE |
|--------------|----------------------|

SIGLAS

HC: registro do hospital

FI: falta de informação

B: branco

NB: não branco

M: masculino

F: feminino

REDAÇÃO

Redator: O programa utilizado como redator foi o *Word for Windows*®.

Gráficos: O programa utilizado na confecção dos gráficos foi o *Harvard Graphics for Windows*®.

V- RESULTADOS

Os resultados obtidos no estudo foram agrupados e registrados em gráficos e/ou tabelas para facilitar a avaliação.

Foram acompanhados 261 pacientes, entre janeiro de 1988 a dezembro de 1990, os quais foram analisados e computados em 1992. A maioria, 209(80,1%) era do sexo masculino; a raça predominante foi a branca com 208(88,1%) casos. Em relação a procedência, a maioria(52,5%) era da região de Campinas; 24,5% da cidade de Campinas; 11,3% de outras regiões do estado; 11,3% de outros estados e um caso procedente do Chile.

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 com média geral de 61 anos, sendo 59 anos para o sexo feminino e 62 anos para o sexo masculino.(tabela I)

TABELA I

Distribuição dos casos segundo idade e sexo

Faixa Etária	Masculino	Feminino	TOTAL
10-19	0	1	1
20-29	1	2	3
30-39	2	1	3
40-49	21	7	28
50-59	49	10	59
60-69	90	20	110
70-79	43	11	54
80-89	3	0	3
TOTAL	209	52	261

O tipo histológico mais frequente foi o carcinoma epidermóide (115 pacientes ou 44,1%) seguido do adenocarcinoma (85 pacientes ou 32,6%). Em 12 pacientes(4,6%) não foi possível a classificação histológica(Gráfico 1).

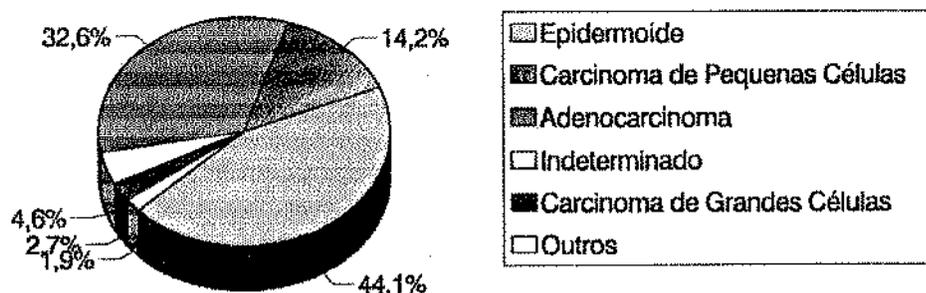


Gráfico 1: Frequência dos tipos histológicos das neoplasias pulmonares

A distribuição dos tipos histológicos segundo o sexo mostra que o carcinoma epidermóide foi o mais frequente entre os homens e mulheres, não sendo significativa a predominância de qualquer dos 3 tipos histológicos mais frequentes em nenhum dos sexos. Não houve nenhum caso de carcinoma de grandes células entre as mulheres(Tab. II).

TABELA II
Distribuição dos tipos histológicos segundo sexo

Histologia	Masculino	Feminino	TOTAL
Epidermóide	89	26	115
AdenoCA	69	16	85
CA pequenas células	30	7	37
CA grandes células	7	—	7
Indeterminado	11	1	12
Outros	3	2	5
Total	209	52	261

Em relação aos sinais e sintomas foram estudados 236 pacientes, sendo 9(3,8%) assintomáticos. A duração das queixas era de até 6 meses na grande maioria dos casos (151/70,8%). Nos 227 pacientes sintomáticos havia 679 queixas, com uma média de 2,87 queixas por paciente. Os 3 sintomas mais frequentes foram a tosse em 152(66,96%), emagrecimento em 115(50,6%) e dor torácica em 107(47,1%).(Gráfico 2)

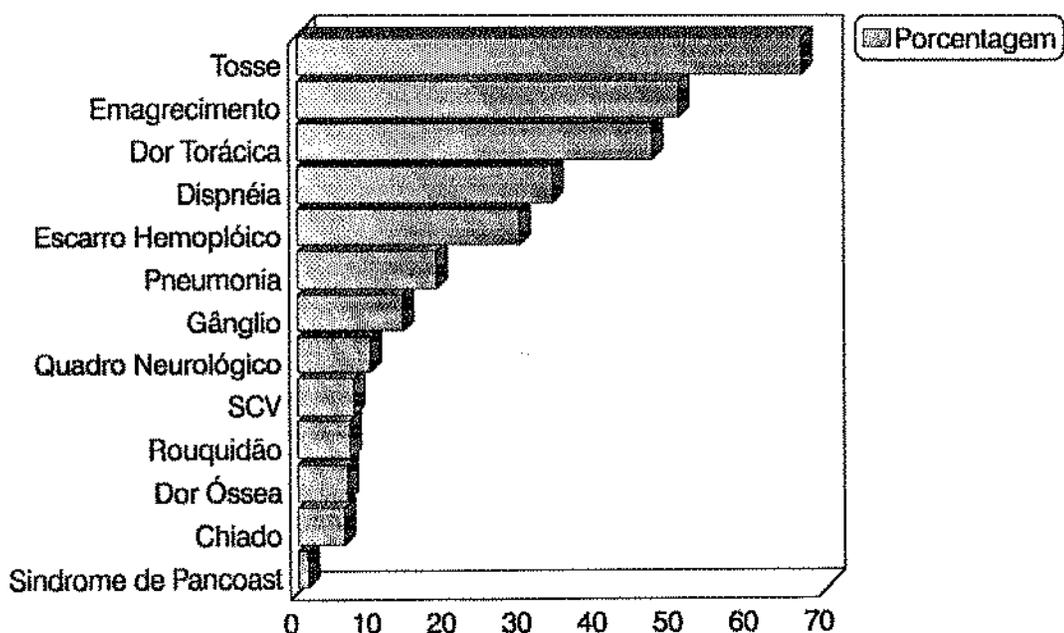


Gráfico 2: Frequência relativa de sinais e sintomas em 227 pacientes

Correlacionando a histologia e as três queixas mais frequentes, a tosse é o sintoma mais comum em todos os tipos histológicos, ressaltando-se o emagrecimento no carcinoma de pequenas células e a dor torácica no adenocarcinoma (tabela III).

TABELA III

Distribuição das três queixas mais frequentes conforme a histologia

Histologia	Número	Tosse	Emagrecimento	Dor Torácica
Epidermóide	102	71	51	41
AdenoCA	78	44	28	43
CA Peq. Células	33	27	27	15
CA Grandes Células	6	5	5	4
Indeterminado	8	5	4	4
TOTAL	227	152	115	107

Nos 9 pacientes assintomáticos, predominou o adenocarcinoma com 5(55,5%) dos casos. A correlação entre o tempo de sintomas e a histologia, mostra que a grande maioria(70,8%) tinha queixas de duração menor ou igual a 6 meses, independentemente do tipo histológico (tabela IV).

TABELA IV

Distribuição dos casos segundo o tempo de queixas e histologia

Histologia	< 6 meses	> 6 meses	TOTAL
Epidermóide	67	31	98
AdenoCA	47	22	69
CA Peq. Células	25	7	32
CA Grandes Células	6	1	7
Indeterminado	6	1	7
TOTAL	151	62	213

Duzentos e quarenta e dois pacientes foram avaliados quanto ao hábito tabágico. Duzentos e quinze(88,9%) eram fumantes, 25(10,3%) não fumantes e 2(0,8%) foram considerados ex-fumantes. Destes 242 pacientes 199(82,3%) eram homens e 43(17,7%) mulheres. Dos homens, 188(94,47%) eram fumantes, 10(5,0%) não fumantes e 1(0,5%) ex-tabagista. Das mulheres, 27(62,8%) eram fumantes, 15(34,9%) não fumantes e 1(2,3%) ex-fumante.

O cigarro de papel, isoladamente, foi o produto mais usado (165 pacientes ou 83,8%), o de palha em 25(12,7%) e papel e palha em 7(3,6%) dos pacientes.

O tempo médio de exposição ao cigarro foi de 44 anos (43 entre os homens e 48 entre as mulheres); nos homens predominou o período de 40 a 60 anos e entre as mulheres de 50 a 70 anos. O consumo médio de cigarro de papel foi de 28,7 cigarros/dia (29,9 entre os homens e 20,3 entre as mulheres), predominando entre 15-25 cigarros/dia em ambos os sexos (tabela V).

TABELA V
Distribuição do tempo de tabagismo segundo consumo e sexo

Anos de Tabagismo	Até 15		Até 25		Até 40		> 40		TOTAL
	M	F	M	F	M	F	M	F	
0-19	0	1	1	0	1	0	1	0	4
20-29	1	1	10	0	2	0	0	0	14
30-39	1	1	15	0	4	0	5	0	26
40-49	3	0	17	2	13	0	10	0	45
50-59	5	2	19	3	13	0	7	0	49
60-69	0	0	6	3	7	1	1	1	19
TOTAL	10	5	68	8	40	1	24	1	157

A distribuição dos tipos histológicos segundo hábito tabágico e sexo mostra, no grupo dos tabagistas, uma incidência ainda maior do carcinoma epidermóide (59,3%) no sexo feminino, enquanto que no sexo masculino ele foi encontrado em 45,2% dos casos. Já o adenocarcinoma teve uma incidência de 30,4% no sexo masculino e de 14,8% no sexo feminino, inferior ao carcinoma de pequenas células("oat cell") que foi de 18,5% (tabela VI).

No grupo dos não tabagistas (16 mulheres e 9 homens), nota-se uma predominância do adenocarcinoma (64,0%) em relação ao carcinoma epidermóide (24,0%). Não se observou nenhum caso de carcinoma de pequenas células em não fumantes. A correlação de sexo e tipo histológico no grupo de não fumantes revela um predomínio do adenocarcinoma nos homens (77,8%) contra 56,3% nas mulheres, sendo interessante notar que todos os casos de carcinoma epidermóide em não fumantes foram no sexo feminino (tabela VI).

TABELA VI
Distribuição dos tipos histológicos segundo tabagismo e sexo

HISTOLOGIA	TABAGISMO				TOTAL
	+		-		
	M	F	M	F	
Epidermóide	85	16	0	6	107
AdenoCA	57	4	7	9	77
CA Peq. Células	27	5	0	0	32
CA Grandes Células	7	0	0	0	7
Indeterminado	10	1	1	0	12
Outros	2	1	1	1	5
Total	188	27	9	16	240

O acometimento do pulmão direito foi mais frequente, aparecendo em 127(50,0%) dos casos; o pulmão esquerdo foi acometido em 113(44,5%), ambos os pulmões em 10(3,9%) e traquéia isoladamente em 4(1,6%) casos.

A distribuição absoluta e percentual da localização do tumor em relação aos lobos, brônquios, carina e traquéia, diagnosticada por broncoscopia e/ou radiologia, mostra o acometimento do lobo superior esquerdo em 45(18,8%) pacientes e do lobo superior direito em 41(17,2%) pacientes, como os mais frequentes (tabela VII).

TABELA VII
Distribuição da lesões conforme a localização

Localização	Casos	%
Lobo Superior Esquerdo	45	18,8
Lobo Superior Direito	41	17,2
Lobo Inferior Direito	24	10
Brônquio Fonte Direito e Carina	19	7,9
Lobo Inferior Esquerdo	18	7,5
Brônquio Fonte Esquerdo	16	6,7
Brônquio Fonte Direito	13	5,4
Ambos os Pulmões	10	4,2
Brônquio Fonte Esquerdo e Carina	9	3,8
Lobo Médio e Lobo Inferior Direito	9	3,8
Pulmão Direito	7	2,9
Pulmão Esquerdo	6	2,5
Traquéia	4	1,7
Brônquio Fonte Esquerdo e Lobo Superior Esquerdo	4	1,7
Brônquio Fonte Esquerdo e Lobo Inferior Esquerdo	4	1,7
Brônquio Fonte Direito e Lobo Superior Direito	4	1,7
Lobo Médio	3	1,3
Lobo Superior Direito e Lobo Médio	3	1,3
Total	239	100

A localização da neoplasia de pulmão mostrou uma predominância de acometimento central 139(66,8%) contra 71(33,2%) de periférica. Centralmente, predominaram o carcinoma epidermóide(82,6%) e o de pequenas células(89,6%). Já o adenocarcinoma foi mais periférico (64,8% dos casos) (tabela VIII).

TABELA VIII
Distribuição da localização conforme a histologia

Histologia	Central	Periférico	Total
Epidermóide	81	17	98
AdenoCA	25	46	71
CA Peq. Células	26	3	29
CA Grandes Células	3	2	5
Indiferenciado	4	3	7
Total	139	71	210

O aspecto radiológico (parênquima, mediastino e extensão tumoral) correlacionado com a histologia, mostra a predominância do padrão massa (opacidade) em todos os tipos histológico; não se encontrou nenhum tumor de Pancoast no carcinoma de pequenas células. Já em relação ao mediastino, a grande maioria (73,6%) dos carcinomas epidermóides não o acomete, ao contrário do carcinomas de pequenas células, em que a maioria 89,3%, mostra alargamento ou massa mediastinal.

Em relação a extensão tumoral, 63,6% dos casos não atingia estruturas adjacentes. Dentre os locais mais frequentemente acometidos pela extensão do tumor encontra-se a pleura. A associação do derrame pleural e o acometimento da parede torácica concomitantemente foi observado somente em 4(1,9%) pacientes (tabela IX).

TABELA IX
Distribuições dos padrões radiológicos segundo a histologia

Padrão Radiológico	Epidermóide	Adeno CA	"Oat Cell"	Gdes. Células	Indeterminado	Total
Parênquima						
Massa	52 (51%)	47 (62%)	22 (73%)	5 (83%)	3 (37,5%)	129 (58%)
Atelectasia	18 (18%)	4 (5%)	2 (7%)	1 (17%)	--	25 (11,3%)
Nódulo	--	7 (9%)	--	--	1 (12,5%)	8 (3,6%)
TU Escavado	6 (6%)	1 (1%)	--	--	2 (25%)	9 (4,1%)
Pancoast	4 (4%)	3 (4%)	--	--	1 (12,5%)	8 (3,6%)
Retículo-Nodular	1 (1%)	5 (6,5%)	--	--	--	6 (2,7%)
Lesões Múltiplas	1 (1%)	--	1 (3%)	--	--	2 (0,9%)
Massa / Atelectasia	12 (12%)	5 (6,5%)	4 (13%)	--	1 (12,5%)	22 (9,9%)
Massa / Retículo Nodular	8 (8%)	4 (5%)	1 (3%)	--	--	13 (5,9%)
Total	102	76	30	6	8	222
Mediastino						
Ausente	56 (74%)	34 (51,5%)	1 (3,5%)	3 (75%)	1 (14%)	95 (52,5%)
Proeminência Hilar	3 (4%)	1 (1,5%)	2 (7%)	1 (25%)	--	7 (3,9%)
Alargamento	11 (14%)	21 (32%)	7 (25%)	--	4 (57%)	43 (23,8%)
Massa Mediastinal	6 (8%)	10 (15%)	18 (64%)	--	2 (29%)	36 (19,9%)
Total	76	66	28	4	7	181
Extensão Tumoral						
Ausente	67 (72%)	42 (58%)	15 (57,5%)	4 (66,5%)	3 (43%)	130 (63,6%)
Derrame Pleural	16 (17%)	15 (20%)	8 (31%)	1 (16,5%)	1 (14%)	41 (19,9%)
Parede Torácica	6 (6,5%)	12 (16%)	1 (4%)	1 (16,5%)	1 (14%)	22 (10,7%)
Vértebra	2 (2,1%)	3 (4%)	--	--	--	5 (2,4%)
Parede Torácica/D. Pleural	2 (2,1%)	--	2 (7,5%)	--	--	4 (1,9%)
Parede Torácica e Vértebra	--	2 (2,7%)	--	--	1 (14%)	3 (1,5%)
Total	93	74	26	6	7	206

O tempo médio entre admissão no Serviço de Pneumologia e o diagnóstico foi de 14 dias, sendo que 41(18,4%) casos foram encaminhados com diagnóstico.

A positividade dos métodos diagnósticos usados foi a seguinte: citologia de escarro, 41(28,1%); lavado/escovado brônquico, 73(52,2%); biópsia brônquica, 89(83,9%); punção percutânea, 37(92,5%); citologia do líquido pleural, 6(37,5%); biópsia pleural, 2(20%); punção de gânglio periférico, 11(68,8%); (Gráfico 3).

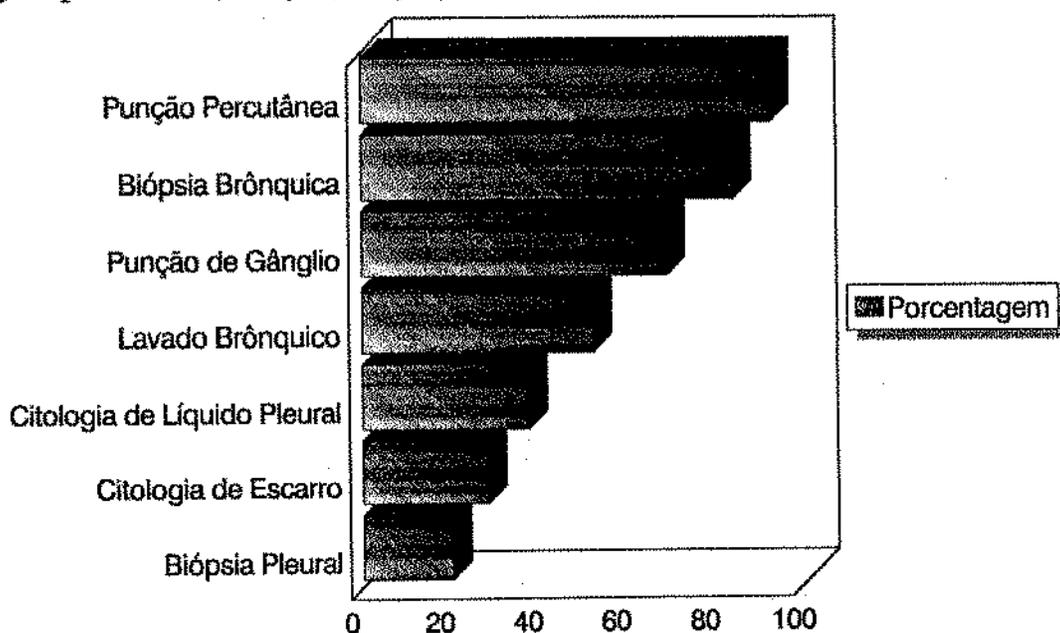


Gráfico 3: Frequência da positividade dos métodos diagnósticos

Métodos que envolveram procedimento em centro cirúrgico como pleuroscopia(3), mediastinostomia e toracotomia(14) tiveram 100% de positividade. Algumas técnicas diagnósticas necessitaram ser aplicadas duas vezes, como a punção percutânea, em 6 pacientes(15,0%), escovado/lavado em 6(4,3%) e a biópsia brônquica em 10((9,4%). A citologia de escarro foi realizada de 1 a 5 vezes, com média de três citologias por paciente.

A citologia do líquido pleural quando associada a biópsia pleural, teve uma positividade de 59,8%, sendo que a biópsia pleural somente foi realizada nos pacientes em que o citológico do líquido pleural foi negativo.

A citologia de escarro foi realizada em 135 pacientes com positividade em 29,7% dos casos e maior rendimento para o carcinoma epidermóide(37,5%) (tabela X).

TABELA X

Distribuição da citologia de escarro conforme a histologia

Histologia	Negativo	Positivo	Total
Epidermóide	40 (62,5%)	24 (37,5%)	64
AdenoCA	32 (72,7%)	12 (27,3%)	44
CA Peq. Células	16 (84,2%)	3 (15,8%)	19
CA Grandes Células	4 (80%)	1 (20%)	5
Indeterminado	3 (100%)	--	3
Total	95 (70,3%)	40 (29,7%)	135

O estágio clínico foi baseado na escala de Zubrod e mostra que apenas 9(3,6%) pacientes eram assintomáticos (Zubrod 0); 129(54,4%) eram sintomáticos mas totalmente ambulatoriais (Zubrod I); 49(20,6%) requeriam assistência parcial, estando menos de 50% do tempo acamados(Zubrod II); 35(14,7%) ficavam mais de 50% do tempo acamados (Zubrod III) e 16(6,7%), 100% do tempo acamados (Zubrod IV).

O estadiamento anatômico(TNM) foi baseado em métodos invasivos e não invasivos e distribuiu os casos entre o grupo I(carcinoma pequena células) e grupo II(carcinoma não pequenas células). Nota-se que a metade dos casos era T-4, a maioria comprometia o mediastino e 1/3 dos casos(36,1%) apresentava metástase no momento da chegada(tab. XI).

TABELA XI

Distribuição do estadiamento anatômico(TNM)

	T (%)	N(%)	M(%)
0	--	64 (33,4%)	140 (63,9%)
1	8 (3,4%)	15 (7,9%)	79 (36,1%)
2	61 (25,8%)	53 (27,7%)	--
3	50 (21,2%)	59 (31,0%)	--
4	117 (49,6%)	--	--
Total	236	191	219

O estágio anatômico do grupo I mostra que a grande maioria(91,2%) dos casos encontra-se em estágio avançado . Fato semelhante é visto no grupo II, onde 51(27,9%) estavam no estágio IIIb e 60(37,8%) no estágio IV. Setenta e oito(42,6%) estavam no estágio anatômico clínico entre I a IIIa e portanto anatômicamente passíveis de serem cirúrgicos. A correlação entre o estágio anatômico e clínico foi grande (Tabela XII).

TABELA XII

Distribuição do estágio anatômico conforme a escala de Zubrod

Estádio	0	1	2	3	4	Total	
Grupo I	A	1	1	1	--	3 (8,8 %)	
	B	--	7	10	10	4	31 (91,2%)
		1	8	11	10	4	34 (100%)
Grupo II	I	5	27	1	2	--	35 (18,5 %)
	II	1	6	--	--	--	7 (3,8%)
	IIIa	2	26	6	2	--	36 (19,0%)
	IIIb	--	35	11	5	--	51 (27,0%)
	IV	--	22	15	13	10	60 (31,6%)
	8	116	33	22	10	189 (100%)	

No momento da chegada, na relação entre o tempo de queixas menor ou igual a 6 meses ou maior que 6 meses, nota-se um predomínio no estágio I da classificação de Zubrod nos dois grupos, sem diferença em outros estádios (tabela XIII).

TABELA XIII

Distribuição do tempo de queixas conforme a escala de Zubrod

Zubrod	≤ 6 meses	> 6 meses	Total
0	9 (5,5%)	--	9
1	83 (51,3%)	37 (58,8%)	120
2	35 (21,6%)	13 (20,4%)	48
3	24 (14,8%)	8 (12,8%)	32
4	11 (6,8%)	5 (8,0%)	16
Total	162	63	225

A distribuição do estágio anatómico, segundo o tempo de queixas, mostra que tanto no grupo I(78,8%) como no grupo II(71,7%), a maioria tinha sintomas há 6 meses ou menos(tabela XIV).

TABELA XIV

Distribuição dos estádios anatómicos segundo o tempo de queixas

Estádio		≤ 6 meses	> 6 meses	Total
Grupo I	A	2 (6%)	1 (3%)	3 (9%)
	B	24 (72,8%)	6 (18,2%)	30 (91%)
		26 (78,8%)	7 (21,2%)	33 (100%)
Grupo II	I	18 (10%)	13 (7,2%)	31 (17,2%)
	II	6 (3,4%)	1 (0,5%)	7 (3,8%)
	IIIa	29 (16,3%)	7 (3,9%)	36 (20,1%)
	IIIb	33 (18,5%)	16 (8,9%)	49 (27,3%)
	IV	42 (23,5%)	14 (7,8%)	56 (31,2%)
		128 (71,7%)	51 (28,3%)	179 (100%)

De 18 casos onde se constatou lesão hepática pela ecografia abdominal, as enzimas hepáticas estavam elevadas em 12(66,6%). Já, de 172 casos com ecografia normal, tres pacientes (1,74%) tinham enzimas hepáticas elevadas. O valor preditivo positivo de sua elevação foi de 80% e o valor preditivo negativo das enzimas para ecografia hepática normal foi maior que 90%.

De 219 pacientes, nos quais se procurou metástases na admissão, em 79(36,1%) foram achados 100 sítios metastáticos, sendo fígado o local mais acometido(23%), seguido dos ossos(20%) e cérebro(16%). Já, no pós-admissional, foram avaliados 97 pacientes anteriormente considerados sem metástase, os quais foram submetidos a algum tipo de tratamento; observaram-se 37(38,1%) casos positivos no seguimento, com um total de 43 sítios metastáticos, sendo o cérebro(37,2%) e os ossos(34,8%) os locais mais acometidos, contra apenas um caso de lesão hepática (Gráfico 4).

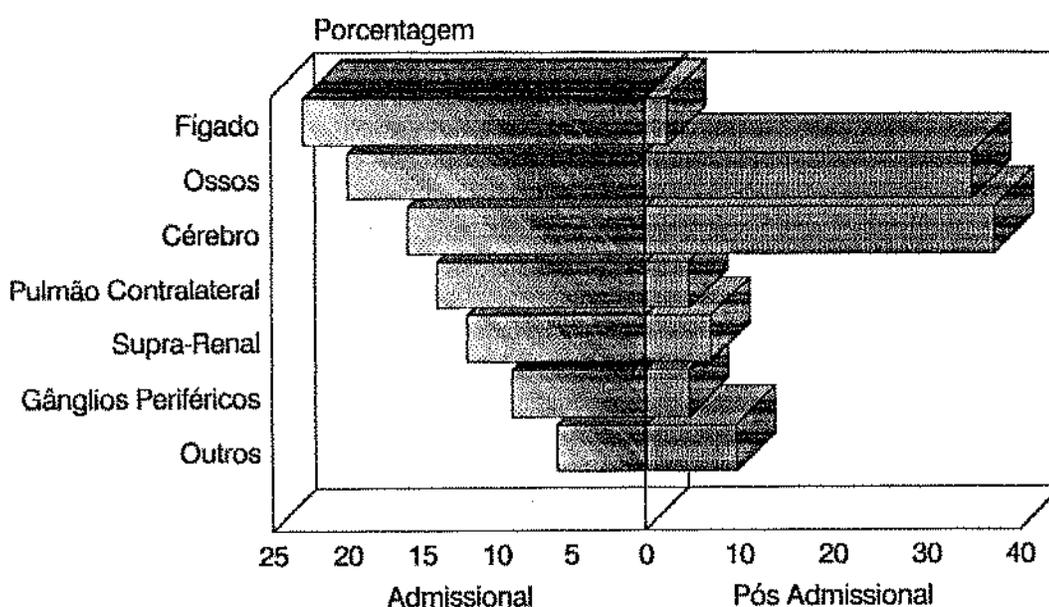


Gráfico 4: Frequência(%) de locais acometidos por metástase, segundo a época da avaliação (admissão e após algum tratamento).

Na admissão, proporcionalmente, o carcinoma epidermóide foi o tipo histológico com menor número de metástases, enquanto que o carcinoma de pequenas células apresentou a maior frequência. Fato semelhante ocorreu no grupo dos pacientes que deu entrada sem metástase e que recebeu algum tipo de tratamento (tabela XV).

TABELA XV

Distribuição dos tipos histológicos segundo as metástases na admissão e no seguimento

Histologia	Metástase (%)	
	Admissão	Pos. Admissão
Epidermóide	27 (28,4%)	15 (37,5%)
AdenoCA	28 (35,4%)	15 (30,6%)
CA Peq. Células	17 (65,4%)	5 (62,5%)
Outros	7 (36,3%)	2 (33,3%)

A distribuição da histologia, segundo os três locais mais comuns de metástase na admissão e no pós-admissional, mostra uma diminuição de metástase para o fígado e uma elevação no número de metástases dos três tipos histológicos para o cérebro e ossos no seguimento (tabela XVI).

TABELA XVI

Distribuição dos tipos histológicos segundo sítios de metástase na admissão e no seguimento

Histologia	Fígado		Cérebro		Ossos		Total	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
Epidermóide	38%	7%	23%	36%	38%	57%	26	14
AdenoCA	18%	–	30%	67%	53%	33%	17	12
CA Peq. Células	56%	–	33%	67%	11%	33%	9	6

A distribuição dos carcinomas entre os três sítios de metástases mais comum, foi analisada pacientes na admissão e pelo menos após 2 ciclos de quimioterapia e distribuídos em 2 grupos. O primeiro com 28 pacientes, os quais já apresentavam metástase na apresentação; e o segundo grupo, com 40 pacientes, dos quais 19 evoluíram com metástases. Houve diferença significativa nos locais de metástases na apresentação(28 pacientes) quando comparados com o grupo(19 pacientes) nos quais apareceram metástases após a quimioterapia (tabela XVII).

TABELA XVII

Distribuição da histologia nos três sítios mais frequentes na admissão e nos que receberam quimioterapia.

Histologia	Fígado		Cerebro		Ossos		Outros		Total	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
Epidermóide	37,5%	12,5%	12,5%	37,5%	25%	37,5%	25%	12,5%	8 (23)	8 (14)
AdenoCA	12,5%	--	18,5%	37,5%	25%	12,5%	44%	44%	16 (29)	7 (19)
CA Peq. Células	25%	--	25%	50%	--	25%	50%	--	4 (16)	4 (7)
									28 (68)	19 (40)

Dos 261 pacientes com neoplasia, 156(60,0%) foram submetidos a pelo menos um tipo de tratamento; a associação de quimioterapia e radioterapia foi o tratamento mais frequente (Gráfico 5).

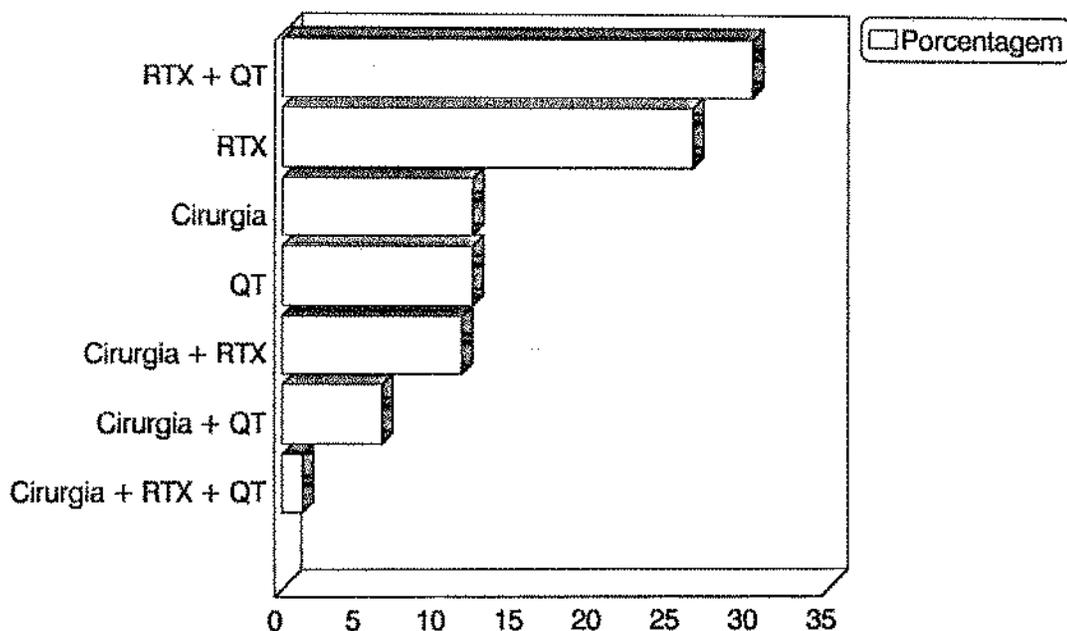


Gráfico 5: Em ordenadas, os tipos de tratamento e em abscissas; a porcentagem de tratamento.

A quimioterapia foi realizada em 78 pacientes, com média de 4,46 ciclos por paciente e a radioterapia foi empregada em 108 pacientes e, mais frequentemente associada a outro tipo de tratamento.

Dos 49 pacientes que foram à cirurgia, 17(34,7%) encontravam-se no estágio I; 7(14,3%) no estágio II; 12(24,5%) no estágio IIIa; 12(24,5%) no estágio IIIb e 1(2,0%) no estágio IV. Este último paciente foi encaminhado ao serviço com antecedente de metástase cerebral operada; foi submetido à lobectomia superior direita e acha-se atualmente sem sinais de doença. Destes pacientes operados, 11(22,4%) não tinham margem de segurança no exame anatomopatológico da peça.

Dos 49 pacientes submetidos à cirurgia, a pneumectomia esquerda, com 10(20,4%) e a direita, com 9(18,4%), foram os procedimentos mais frequentes (tabela XVIII).

TABELA XVIII

Distribuição absoluta e percentual dos tipos de cirurgia realizadas em 49 pacientes com neoplasia de pulmão.

Tipos de Cirurgia	No. de Pacientes	%
Pneumectomia Esquerda	10	20,4
Pneumectomia Direita	9	18,4
Lobectomia Sup. Esquerda	9	18,4
Lobectomia Inf. Esquerda	7	14,3
Lobectomia Sup. Direita	6	12,2
Lobectomia Inf. Esquerda	2	4,1
Bilobectomia (L.M. LID)	2	4,1
Nodulectomia	2	4,1
Bilobectomia (LSD + LM)	1	2
Retirada de Massa Mediastinal	1	2
Total	49	100

Em 35(71,4%) não houve nenhum tipo de complicação; em 9(18,4%) aconteceram complicações leves, em 3(6,1%) moderadas ou graves e 2(4,1%) foram a óbito devido a cirurgia.

Dos 49 pacientes operados, apenas em 30 conseguiu-se um acompanhamento completo; destes, 16(53,3%) casos não manifestaram sinais de falência de tratamento até o término da computação e análise dos dados. Dos 14(46,7%) restantes, em 8(57%) a falência foi à distância; em 1(7%) a falência foi local, e em 5(36%) a falência foi local e à distância. Nos outros 19 casos não foi possível avaliar a evolução pós-cirúrgica, pois em 11(22,4%) não havia margem de segurança, 6 (12,2%) abandonaram o tratamento e 2(4,1%) foram a óbito.

Dos 14 casos com falência do tratamento cirúrgico, em 10(71,4%) ela ocorreu nos primeiros 12 meses. Relacionando os locais de falência (13 à distância e 6 locais) e o seu tempo de aparecimento, nota-se que nos 10 casos com falência à distância esta ocorreu nos primeiros 12 meses; em 5(83,8%) deles também houve falência local no mesmo período (tabela XIX).

TABELA XIX
Distribuição dos locais de falência conforme o tempo

Tempo de Falência (meses)	Distância	Distância Local	Local	Total
0-6	3	3	--	6
7-12	2	2	--	4
13-18	--	--	1	1
19-24	1	--	--	1
25-30	1	--	--	1
43-48	1	--	--	1
Total	8	5	1	14

Dos 24 pacientes cirúrgicos sem recidiva local, em 16(66,7%) não apareceu doença posteriormente e, dos 8 com falência à distância, em 5(62,8%) ela ocorreu nos primeiros 12 meses.

A tabela XX correlaciona os estádios anatómicos cirúrgicos até IIIa em pacientes com carcinoma não de pequenas células com os locais de falência a distância, onde se nota que os ossos e o cérebro são os locais mais frequentemente acometidos. O índice de falência no estágio I foi de 25%, no estágio II de 60%, e de 67% no estágio III (tabela XX).

TABELA XX
Distribuição do estágio cirúrgico segundo os locais de falência

Sítios de Metástase	I	II	IIIa	Total
Não Apareceu	10	2	3	15
Local	1	--	--	1
Ossos	1	2	1	4
Ossos + Local	1	--	--	1
Cérebro	--	--	2	2
Cérebro + Ossos	--	--	2	2
Pulmão (Lateral + Local)	--	--	1	1
Cérebro / Pulmão (local)	1	--	--	1
Ossos / Supra Renal / Local	--	--	1	1
Rim / Local	--	1	--	1
Total	14	5	10	29

O abandono do tratamento ocorreu em 101(38,7%) casos, sendo a maioria, 57(56,4%), nos primeiros 2 meses a contar da data de chegada, isto é, fizeram o diagnóstico e estadiamento e abandonaram o serviço (Gráfico 6).

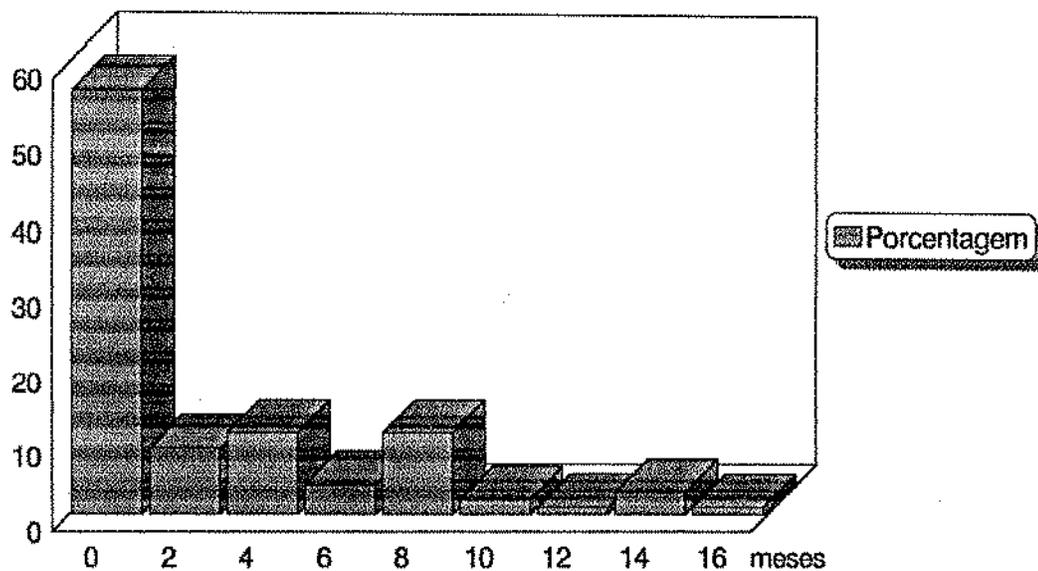


Gráfico 6: Em abscissas o tempo de abandono e em ordenadas a porcentagem de pacientes que abandonaram o tratamento.

Em relação ao óbito, 261 pacientes pesquisados em 75(28,7%) não foi possível obter informação; 155(59,3%) foram a óbito e 31(11,8%) estavam vivos no momento em que se encerrou esta pesquisa. As causas de óbito foram analisadas em 135 pacientes, estando relacionada exclusivamente à própria neoplasia em 109(80,7%) casos(Gráfico 7).

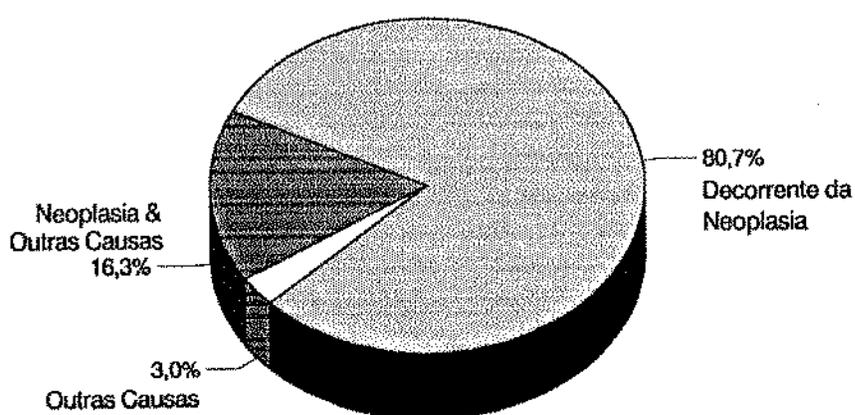


Gráfico 7: Frequência das causas de óbito

VI- DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A doença foi mais freqüente no sexo masculino em uma proporção de 4:1 (tabela I). Uma relação semelhante é relatada na estatística de mortalidade no Brasil no ano de 1986 publicada em 1991, pelo Ministério da Saúde (22).

Em países desenvolvidos, como por exemplo os Estados Unidos da América, nota-se uma mudança na incidência e na relação entre sexo masculino e feminino do carcinoma brônquico, diretamente ligada ao hábito tabágico; na década de 30 esta relação era de 2:1, na década de 60, de 8:1; na década de 80, de 4:1 e atualmente é menor que 2:1 (18). Espera-se que essa proporção se iguale no ano 2000, devido a um aumento anual de incidência de 1,4% nos homens e de 8,6% nas mulheres no número de casos novos de câncer de pulmão nos EUA (111). Isto se deve basicamente ao aumento do hábito tabágico entre os homens, a partir da década de 30 e nas mulheres, a partir da década de 60.

Infelizmente, este padrão de crescimento do hábito tabágico também é observado nos países em desenvolvimento como o Brasil, onde 59% dos homens e 53% das mulheres são tabagistas (254). No Brasil, foram relatados 8690 casos de óbito no ano de 1986 (22), parecendo haver uma sub-notificação dos casos, já que o tabagismo é tão comum na nossa população. A partir destes dados, pode-se esperar um número de novos casos de carcinoma brônquico, a curto prazo, semelhante ao dos países do primeiro mundo, sendo necessário um sistema de coleta de dados eficiente.

Em algumas regiões muito desenvolvidas, onde as campanhas de esclarecimento dos males do tabaco vêm sendo feitas há muito tempo, nota-se a estabilização ou mesmo uma discreta diminuição de novos casos, principalmente entre os homens (112,205,254).

No entanto, no Brasil, onde o hábito de fumar é muito difundido, as campanhas ainda são muito tímidas e com muitos interesses em jogo. Grandes campanhas deveriam ser feitas, principalmente visando os jovens, já que a quase totalidade dos indivíduos começam a fumar antes dos 20 anos e sabidamente os adultos tem grande dificuldade em abandonar o hábito tabágico (140,225).

A raça predominante foi a branca, em uma proporção de quase 9:1; aparentemente, estes números são muito superiores aos citados por outros autores (48,111). Apesar desse predomínio encontrado na população em estudo, acredita-se que esta taxa não deve ser levada em conta, pelas características da população atendida, e ainda, a definição de cor para efeito de registro, não é bem padronizada.

Três quartos da população atendida não eram da cidade de Campinas, e 11,3% eram de outros estados, mostrando a clara vocação de atendimento terciário do HC/UNICAMP.

O maior número de pacientes admitidos foi da faixa etária entre 60-69 anos (42% dos casos, tabela I), faixa coincidente com relatos de alguns autores (100,262), e superior a outros (48,71). Nas mulheres, a idade média foi de 59 anos e nos homens, de 62 anos. Essa média de idade encontrada em homens é superior à observada por outros autores (10,139). Talvez haja relação desse achado com o fato de que nossos pacientes tenham chegado em estádios mais avançados. Entre os motivos dessa procura "tardia" do serviço de saúde especializado estão: o imobilismo de alguns pacientes com relação às suas queixas e ainda, a subvalorização de sintomas por parte dos profissionais da atenção primária.

O baixo número de casos antes dos 40 anos (4 do sexo feminino e 3 do sexo masculino) também foi observado por outros autores (10,20,48,262), mostrando que esta doença dificilmente se manifesta antes desta idade, provavelmente porque os fatores carcinogênicos exigem um tempo de exposição mínima.

Os quatro grandes grupos histológicos (carcinoma epidermóide, adenocarcinoma, carcinoma de pequenas células e o de grande células) constituíram 92,4% do total de casos (gráfico 1), dados também obtidos por outros pesquisadores (7,17,262). O carcinoma epidermóide foi responsável por 44,1% dos casos, seguido do adenocarcinoma com 32,6%, proporções estas observadas por vários autores (7,100,211). Pelo modo proposto de caracterização de tumor misto não foi encontrado nenhum caso nesta pesquisa.

Nos últimos anos, têm se notado um aumento do adenocarcinoma em relação aos demais, conforme apontam outras séries de casos (8,174,266). Tal fato pode estar ligado a uma mudança no comportamento dos tumores, notadamente do adenocarcinoma, indicando que possa estar havendo outros estímulos carcinogênicos. O aumento desse tipo histológico também pode estar ocorrendo às custas de um melhor critério de diferenciação, principalmente em relação aos carcinomas de grandes células (213). Este, por sua vez, foi encontrado em apenas 7(2,7%) dos casos.

A distribuição dos tipos histológicos em relação ao sexo (tabela II) mostra uma elevada taxa de carcinoma epidermóide em mulheres (50%), diferente do encontrado por outros autores (48,76,262). A hipótese mais provável para esta alta incidência seria uma maior exposição passiva ao tabaco, mas faltam dados específicos nesta pesquisa para esta conclusão (49,106,225,270).

Apenas 9(3,8%) dos pacientes eram assintomáticos no momento do diagnóstico, dado semelhante aos 4% observados no Pavilhão Pereira Filho em uma série de 150 casos (28), mas baixo, quando comparado aos 6 a 11% observados por outros autores (42,48,68,97). O baixo nível sócio econômico da nossa população, serviços de saúde falhos e a falta de programas eficientes de detecção precoce, principalmente nos fumantes inveterados acima dos 50 anos de idade, contribuem para que o diagnóstico dos tumores seja mais tardio.

Das queixas referidas na primeira consulta, a tosse foi a mais freqüente, seguida de: emagrecimento, dor torácica e dispnéia (gráfico II), situação semelhante à observada em outras séries (28,68,96,115). A tosse também foi o sintoma mais frequente em todos os tipos histológicos, inclusive no adenocarcinoma ressaltando-se a dor torácica no adenocarcinoma e o emagrecimento no carcinoma de pequenas células (Tabela III).

A maioria dos pacientes referiu queixas em até seis meses, como pode ser visto na tabela IV. Em uma revisão de 360 casos de carcinoma brônquico, alguns autores (59) encontraram um intervalo médio de 7 meses entre o primeiro sintoma manifestado e o diagnóstico clínico. Tanto as queixas clínicas como o tempo de sintomas foram anotados de acordo com as informações fornecidas pelos pacientes, não tendo sido questionadas a compatibilidade das mesmas com as situações anatômicas ou a história clínica. O fato de que a maioria dos pacientes referiu queixas de curta duração (em até 6 meses) e mesmo assim chegaram ao serviço em estádios anatômicos tão avançados (Tabela XII) levanta duas hipóteses: a primeira reforça a idéia que a partir dos sintomas já se passaram 4/5 da evolução natural da doença (48,80); e a segunda, que existe uma subvalorização da história clínica, tanto por parte dos pacientes como dos médicos, atribuindo tudo a bronquite tabágica, problemas de coluna e outros.

Nos pacientes deste estudo o fumo esteve associado ao carcinoma brônquico em 88,9% dos casos, situação semelhante a da literatura (52,53,100,124). No sexo feminino essa associação foi menos frequente (62,8%) do que nos homens (94,5%), fato também encontrado em outras séries (48,101,124), sugerindo haver outros fatores implicados na carcinogênese brônquica ou mesmo que o "consumo passivo" tenha determinado alguns casos.

A distribuição dos fumantes segundo o tempo de consumo e o sexo (tabela V) mostra um predomínio na faixa dos 40 a 59 anos de hábito tabágico e a quantidade, de 15 a 25 cigarros consumidos por dia. O tempo médio de exposição ao fumo foi de 43 anos para os homens e de 48 anos para as mulheres. A quantidade média consumida foi de 29,9 cigarros por dia nos homens e 20,3 cigarros por dia entre as mulheres. Esses dados são concordantes com outros autores (52,53,100,225) e ainda, com a hipótese de que a carcinogênese está diretamente relacionada ao número de cigarros consumidos por dia, ao tempo de consumo e ao fato de que os homens tendem a consumir em média mais cigarros que as mulheres.

A tabela VI mostra a distribuição dos tipos histológicos segundo tabagismo e sexo. No grupo dos fumantes, há um predomínio ainda maior do carcinoma epidermóide e do carcinoma de pequenas células, principalmente no grupo das mulheres. O carcinoma de grandes células teve pequena incidência nesta casuística e todos foram no sexo masculino e em tabagistas.

No grupo dos não fumantes, o adenocarcinoma é o principal tipo histológico (tabela VI), revelando talvez a menor relação desse tumor com o fumo, quando comparado ao carcinoma epidermóide e principalmente ao carcinoma de pequenas células (7,124), já que este último, não ocorreu em nenhum caso entre os não fumantes. Ainda neste grupo, houve uma predominância das mulheres(1,77:1). Isto pode ser explicado por haver mais mulheres que homens na população dos não fumantes.

Em relação ao sexo, não tivemos nenhum caso de carcinoma epidermóide em homens não fumantes. Estariam os homens menos expostos ao "consumo passivo" do cigarro ?

O carcinoma brônquico foi mais frequente no pulmão direito do que no esquerdo (127 casos contra 113, respectivamente) e mais comum nos lobos superiores. Esses dados são semelhantes aos encontrados por outros autores (48,79,195). Uma explicação possível é 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(53).

Conforme a literatura (76,101), a maioria dos carcinomas brônquicos (60 a 80%), excluídos os de origem periférica, têm origem em brônquios segmentares e crescimento endobrônquico. Nesta observação 37% dos casos, acometeram brônquio principal e/ou carina (tabela VII). O fato de que os casos em sua maioria são localmente avançados, aliado a uma alta incidência de carcinoma epidermóide, poderia justificar o grande número de casos em brônquio principal e carina e também a alta porcentagem de pneumectomia realizada (tabela XVIII). Houve 4(1,6%) casos de tumores exclusivamente de traquéia (3 epidermóide 1 adenocarcinoma) frequência coincidente com o 1% observado por outros autores (215).

A localização central, isto é, tumores visíveis na fibrobroncoscopia(203), foi observada em 2/3 dos casos (tabela VIII), com predomínio do carcinoma epidermóide (82,6%) e de pequenas células em 89,6%. Já o adenocarcinoma foi periférico na maioria dos casos (64,%). Foram computados como periféricos 12 casos em que não havia lesão endobrônquica, porém o lavado/escovado foram positivos.

Muito embora os dados clínicos e epidemiológicos possam indicar presença de carcinoma brônquico, a alteração radiológica foi o motivo mais freqüente do encaminhamento ao nosso serviço, explicando talvez, o grande número de casos avançados no momento da chegada. Dentre as alterações radiológicas, as opacidades (massa, perda volumétrica, pneumonias de "resolução lenta", etc) isoladas ou associadas, foram as imagens mais comuns (tabela IX).

Ressalte-se que freqüentemente o termo "massa" é utilizado de modo genérico e muitas vezes incorreto, pois pode na verdade envolver outras anormalidades que também aumentam a densidade radiológica do parênquima pulmonar, tais como atelectasia, pneumonites obstrutivas, etc. Para alguns observadores(27,42,139), as manifestações radiológicas relacionadas com obstrução brônquica pelo carcinoma são as mais comuns. Portanto o aspecto radiológico de "massa", como imagem isolada tão frequente nesta coleta de dados, pode na verdade estar superestimado e ser considerado como um erro de leitura.

O acometimento mediastinal ocorreu em metade dos casos (47,5%) e foi aquele esperado nos 3 grandes grupos (tabela IX), isto é, presente em 26% dos carcinomas epidermóides, em 48,5% dos adenocarcinomas e em 96,5% dos carcinomas de pequenas células, confirmando a grande tendência destes dois últimos em disseminar (48,233,278). A proeminência hilar foi um sinal radiológico pouco encontrado, provavelmente devido a sua difícil caracterização, já que a maioria dos nossos pacientes era tabagista importante e com certo grau de hipertensão pulmonar.

A extensão tumoral extra-mediastinal foi constatada em 36,4% (28% no epidermóide e 42% no adenocarcinoma) sendo o derrame pleural a mais freqüente destas ocorrências em todos os tipos histológicos(19,9%%). O adenocarcinoma foi o que mais acometeu a parede torácica (16%). Na literatura, o encontro de derrame pleural, no momento da apresentação, varia entre 8 e 15%, mas cerca de 50% dos casos apresentarão derrame pleural durante a evolução (76,229). A associação entre o acometimento da parede torácica e derrame pleural concomitantemente foi de apenas 1,9%.

O tempo médio para o diagnóstico foi de 14 dias e quase todos os pacientes estudados chegaram ao serviço com forte suspeita de neoplasia. Por isso, em muitos casos, principalmente nos tumores centrais, não se viu necessidade de realizar citologia de escarro, e

indicou-se logo a broncoscopia na investigação inicial, por ser este um método mais objetivo que permite além do diagnóstico, o estadiamento endobrônquico e até a descoberta de um segundo tumor não suspeitado.

A citologia do escarro teve uma sensibilidade baixa no diagnóstico dos tumores, quando comparada aos resultados de outros autores (213,223). Possivelmente isto se deve a não solicitação do exame em todos os pacientes, principalmente nos centrais, por razões já discutidas. Provavelmente, também contribuíram para pouca positividade a desorganização na coleta e no armazenamento do escarro (tabela X).

Dos métodos diagnósticos (Gráfico III), a punção percutânea para citologia foi positiva em 92,5%, taxa semelhante à encontrada por outros autores, sendo este um método extremamente eficiente quando bem indicado (10,35,202). O lavado e o escovado brônquicos, juntos, alcançaram positividade de 52,2% e, quando combinados com a biópsia brônquica chegaram a 92,5%; dados semelhantes foram referidos por outros autores (36,118,264).

A biópsia pleural foi realizada apenas nos pacientes em que a citologia do líquido pleural foi negativa. Dos 16 pacientes em que o diagnóstico era fundamental, em 6(37,5%) a citologia do líquido foi positiva; dos 10 restantes, em que a citologia foi negativa, a biópsia foi positiva em 2(20%). Portanto quando se unem os dois métodos, a positividade se eleva a 50%. Estes achados concordam com os encontrados em uma revisão feita na literatura(212). A pleuroscopia foi realizada em 3 casos, e foi positiva em todos; mostrou-se um excelente método quando a punção e/ou biópsia falharam. Apesar de não se ter realizada rotineiramente, a punção-biópsia deve ser feita ao mesmo tempo em todos os pacientes com forte suspeita de extensão tumoral, no sentido de agilizar o diagnóstico e aumentar a positividade (212).

A avaliação clínica foi baseada na Escala de Zubrod (*performance status*) (284) e mostra que 96,4% dos pacientes apresentavam queixas no momento da chegada, sendo que 51(21,4%) eram Zubrod III e IV. Portanto, quase 1/4 dos casos poderiam ser considerados terminais, sendo difícil instituir qualquer terapêutica específica. A Escala de Zubrod tem a vantagem de facilitar a uniformidade de avaliação do estado físico; entretanto, é incompleta na análise dos aspectos psico-sociais, grau nutricional, e não leva em consideração os exames laboratoriais(67,114).

As neoplasias avaliadas foram divididas em dois grupos: carcinoma de pequenas células(grupo I) e carcinoma não de pequenas células(grupo II). No entanto, aplicou-se o sistema TNM de estadiamento anatômico nos dois grupos. A tabela XI revela que foi possível avaliar 236 casos em relação ao "T", 191 em relação ao "N" e 219 em relação a "M". Nem sempre foi fácil determinar a presença de adenomegalia, bem como houve perda de interesse quando o tumor era avançado ou já havia metástase à distância. Dos 217 casos passíveis de serem enquadrados nos estádios anatômicos (tabela XII), 31(90%) do grupo I (carcinoma de pequenas células) e 152(66%) do grupo II (carcinoma não de pequenas células) foram considerados doença avançada (IIIB e IV), mostrando o grande número de casos avançados no momento da chegada e justificando porque a associação de quimio e radioterapia foi a forma de tratamento mais utilizada(gráfico V).

A tabela XII mostra a distribuição dos estádios anatômicos conforme a escala de Zubrod, e nela nota-se, principalmente no grupo II, um grande predomínio dos pacientes Zubrod I (sintomáticos, mas totalmente ambulatoriais), porém em estádios anatômicos avançados. Esse fato pode revelar que o carcinoma de pulmão dá sintomas tardiamente e que muitos deles estão relacionados com a extensão tumoral (48). Qualquer sintoma em pacientes de risco deveria ser investigado. Nos fumantes inveterados não se deve considerar eventuais queixas como ligadas apenas ao hábito de fumar.

O motivo do encaminhamento deveu-se mais ao comprometimento do estado geral do paciente do que ao tempo de queixas. Esta observação justifica ainda mais o grande número de casos avançados, conforme é mostrado na tabela XIII.

A tabela XIV mostra o tempo de duração das queixas, segundo o estágio anatômico e revela que a maioria dos pacientes referem tempo curto de queixas mas se apresenta em estádios anatômicos avançados. Esta aparente contradição também foi observada por outros autores (31,242).

A falta de relação entre o tempo de queixas e os estádios, tanto anatômico como os da escala clínica de Zubrod, pode indicar que outros fatores devem estar envolvidos no comportamento biológico diferente dos carcinomas brônquicos, tais como: genéticos, imunológicos (180) a idade e as condições sócio-econômicas (10,20) para justificar diferentes tempos de evolução.

Dos 18 casos onde havia metástases hepática, em 12(66,6%) as enzimas (ALT, AST, GGT) estavam elevadas e de 172 casos sem metástases hepática (ecografia abdominal normal), apenas em três(1,74%) elas estavam acima do normal. Conclui-se que o valor preditivo da elevação das enzimas, situa-se acima de 80% no diagnóstico de metástase hepática e a sua normalidade tem valor preditivo negativo acima de 90%. De acordo com a literatura estas enzimas são importantes marcadores na triagem e detecção de metástases hepática (37,146,231).

O gráfico IV compara os locais de metástase à distância na admissão e após algum tipo de tratamento. Nota-se que a porcentagem de pacientes com e sem metástases nesses dois momentos é praticamente a mesma (36% e 1,26 sítios de metástase por paciente na admissão *versus* 38,1% e 1,16 metástase por paciente após o tratamento). Entretanto, se for feita uma análise da localização dessas metástases, vê-se que após o tratamento predominaram as metástases cerebrais (37,2%) e ósseas (34,8%), apenas 1(2,3%) para o fígado, enquanto que na admissão, predominaram as hepáticas (23%), ósseas (20%) e cerebrais (16%), nesta ordem.

Em uma série (48) de 702 casos de carcinoma de pulmão os locais de metástase à distância mais freqüentes na admissão foram os seguintes: ossos (18%), cérebro (13%), pulmão contra-lateral (10%), fígado (8%) e supra-renais (7%). Cerca de 1/3 dos casos apresentam metástase no momento da apresentação em outra série (231), mas em um estudo de 662 casos de necrópsias(7), em 96,3% dos casos havia metástase à distância.

A distribuição dos pacientes que apresentavam metástase, segundo o tipo histológico e a época de detecção (admissional ou após algum tipo de tratamento) é mostrada na tabela XV. Não parece haver diferença na prevalência de metástase nos diferentes tipos histológicos do tumor e nas situações antes e após o tratamento.

Na tabela XVI, procura-se mostrar a distribuição dos pacientes com metástases, segundo os três principais sítios (cérebro, fígado e ossos) na época da detecção e depois de algum tempo de acompanhamento. Pode-se perceber uma tendência de o adenocarcinoma e o carcinoma de pequenas células em metastatizar para o cérebro na evolução do caso, com ou sem tratamento.

A distribuição da histologia nos três sítios mais freqüentes na admissão e nos que receberam quimioterapia é mostrada na tabela XVII. Nota-se que a quimioterapia influenciou decisivamente no não aparecimento das metástases hepáticas, e no não aparecimento das classificadas como "outros sítios". Entretanto, no cérebro e nos ossos, houve um crescimento proporcional do número de metástases. Essa evidência, aponta para uma baixa eficiência dos quimioterápicos em evitar ou combater as metástases em cérebro e ossos.

Os tipos de tratamento são mostrados no gráfico V. Sessenta por cento dos casos receberam pelo menos um tipo de tratamento, sendo que a associação quimio e radioterapia foi a mais freqüentemente empregada. Um grande número de pacientes não recebeu tratamento específico por se encontrar em estado clínico ruim e também por haver uma alta taxa de abandono.

Foram realizadas 27 lobectomias (55,0%), 19 pneumectomias (38,8%), e 3(6,2%) outras ressecções (tabela XVIII). Esta alta porcentagem de pneumectomias deve-se ao grande número de casos localizados em brônquio fonte (34,5%). Houve 2(4,1%) casos de óbitos (uma lobectomia e uma pneumectomia), sendo o primeiro por causa infecciosa, quinze dias após a cirurgia, e o segundo por infarto agudo do miocárdio no intra-operatório.

O "*The Lung Cancer Study Group*", através de Ginsberg (84), analisou 2220 ressecções pulmonares por carcinoma brônquico e encontrou os seguintes dados: 1058(48%) foram lobectomias e 569(26%) foram pneumectomias; as complicações fatais foram encontradas em 3,7% (6,2% para pneumectomia e 2,9% para lobectomias). Em outros relatos mais antigos, a taxa de mortalidade para lobectomias foi de 8 a 12% e de 15 a 25% para as pneumectomias (103,122,272).

Dos 49 pacientes encaminhados à cirurgia, em 11(22,4%) não houve margem de segurança, 6 abandonaram o tratamento e 2 foram a óbito. Foi alta a taxa de pacientes sem margem de segurança, quando comparada aos 10% observados em outras séries (133,243). Dos 30 pacientes que foram acompanhados após cirurgia, ela foi "curativa" em 16(53,3%), (não houve recidiva em 2 anos de acompanhamento).

Dos 14 casos em que houve recidiva (local e à distância), em 10(71%), ela ocorreu no primeiro ano (tabela XIX). Em uma série cirúrgica (159,160) de 75 pacientes T2N1 e T2N2 foram observadas 37 recidivas, sendo que 21(56,7%) ocorreram no primeiro ano. Essa recidiva em tão curto espaço de tempo, poderia significar a presença de doença microscópica tanto no mediastino, como à distância, que não foi detectada no momento da cirurgia. Dos 13 pacientes que tiveram recidiva à distância, em 5(38%) também houve recidiva local, ressaltando a importância do esvaziamento completo mediastinal (271). Parece claro que a radioterapia mediastinal diminui o índice de recidiva local (153). O problema parece ser a recidiva à distância, principalmente no cérebro (56,151,159,160). Existem alguns indícios que pacientes submetidos à cirurgia no estágio II e IIIa tem benefícios com a quimioterapia (153,109).

A distribuição de 29 pacientes cirúrgicos até estágio IIIa, com suas respectivas evoluções é mostrada na tabela XX. Nota-se nos pacientes com recidiva, uma clara predileção para ossos (61%), extensão local (43%) e cérebro (36%).

Em relação ao estadiamento, o índice de cura em pelo menos 2 anos, foi de 71% para estágio I, 40% para o estágio II e de 30% para o estágio IIIa. Essas taxas são semelhantes às encontradas em outras séries (159,160,191).

Estranha-se o fato de que, dos 6 casos com recidiva local, 3 foram em pacientes no estágio I (tabela XX). O fato de a recidiva ter sido local pode estar relacionado a um erro do estadiamento cirúrgico. Dois estudos realizados em pacientes que foram a óbito devido à cirurgia, mas considerados com margem de segurança, encontrou-se 20 a 35% de casos com doença residual, tanto local como à distância (162,192). A discussão sobre a realização de quimio e radioterapia em estádios precoces tem a sua validade.

Em resumo, dos 261 pacientes, 78(30%) foram considerados anatomicamente ressecáveis e destes, 49(18,8%) foram operados, sendo que em 11(4,2%) não havia margem de segurança. Portanto 14,8% dos casos foram submetidos à terapêutica cirúrgica curativa e destes em 53% não houve falência. Conclui-se que em 8% dos casos houve "cura" em pelo menos 2 anos de seguimento em pacientes cirúrgicos. Relatos mais otimistas apontam em até 13% a taxa de cura em pacientes seguidos por 5 anos (116).

O abandono ocorreu em 101(38,7%) casos. Desses, a maioria (56,4%) ocorreu nos primeiros 2 meses (gráfico VI). As explicações para este fato podem ser várias, tais como: as condições clínicas e anatômicas avançadas, o estigma de que a doença não tem cura, o mal relacionamento médico-paciente no momento do diagnóstico, e o baixo nível sócio-econômico do grupo analisado. As causas de óbito são mostradas no gráfico VII e evidenciam que a grande maioria deveu-se exclusivamente à neoplasia.

VII- CONCLUSÕES

A: GERAIS:

O paciente com carcinoma brônquico necessita de uma atenção multidisciplinar e a implantação do serviço de oncopneumologia foi de fundamental importância na coordenação dessas ações. A padronização do atendimento, a formação de um banco de dados e o conhecimento dos grupos envolvidos são objetivos que estão se cumprindo. Dois trabalhos de tese e os resultados de cinco anos de acompanhamento desta casuística são as metas próximas a serem cumpridas.

B: ESPECÍFICOS:

1) As características da população estudada são semelhantes às encontradas na década de 80 em países desenvolvidos, sendo esperado em nosso meio um comportamento semelhante nos próximos anos.

2) O número de casos de carcinoma brônquico no país é sub-notificado, já que o tabagismo é tão frequente em nossa população como em regiões desenvolvidas.

3) As características histológicas estão de acordo com a maioria dos dados da literatura: predomínio do carcinoma epidermóide; baixa porcentagem de carcinoma de grandes células, em razão de um melhor critério de identificação; ausência do carcinoma de pequenas células no grupo dos não fumantes; maior incidência de adenocarcinoma no grupo dos não fumantes. O único dado conflitante foi a alta incidência de carcinoma epidermóide em mulheres não fumantes.

4) Ficou patente a grande correlação entre o hábito tabágico e o aparecimento da neoplasia de pulmão. Chamou a atenção, no grupo de não fumantes, o fato de que todos os carcinomas epidermóides, tipo histológico fortemente associado ao uso de fumo, foram em mulheres.

5) Com relação à localização do tumor e as manifestações da sua extensão dentro do tórax, elas são concordantes com a literatura, ressaltando-se que o padrão massa foi supervalorizado nesta casuística.

6) No que se refere aos diferentes métodos diagnósticos, sua produtividade foi semelhante à encontrada por outros autores, com exceção da citologia de escarro.

7) Em pacientes com forte suspeita radiológica de carcinoma brônquico, poderá ser dispensada a citologia de escarro, optando-se por métodos com maior positividade, pois além de apressar o diagnóstico, torna-o mais barato.

8) O baixo número de pacientes assintomáticos e o elevado número de pacientes em estádios avançados demonstram as dificuldades para o diagnóstico precoce desta doença.

9) Ficou clara nesta amostra de pacientes a correlação entre um tempo curto de queixas e o estadiamento anatômico avançado, fato que reforça o conceito de que a neoplasia de pulmão, quando produz sinais e sintomas, já é uma doença antiga. O encaminhamento deveu-se mais ao comprometimento do estado geral do paciente do que ao tempo de queixas.

10) Os resultados do estadiamento anatômico, quando relacionados aos tipos histológicos, mostraram-se concordantes com a literatura.

11) As enzimas hepáticas mostraram-se importantes marcadores da existência de metástase hepática.

12) Quanto às metástases, os dados apresentados concordam com os existentes na literatura, quando analisadas a sua distribuição e frequência. Ressalte-se que, após algum tipo de tratamento, os sítios mais acometidos foram o cérebro e ossos, com grande diminuição da frequência das metástases hepáticas, estas últimas muito comuns na admissão. Este fato pode representar uma baixa eficácia dos tratamentos disponíveis em erradicar células neoplásicas no cérebro e ossos.

13) Os resultados obtidos com o tratamento cirúrgico, de um modo geral, concordam com os existentes na literatura.

14) Foi relevante o número de pacientes que abandonaram o tratamento nos primeiros 2 meses após o diagnóstico, situação que traz a tona a pesada carga emocional negativa que acompanha o diagnóstico de câncer de pulmão, tanto para o paciente como para o médico.

15) Nos casos em que se conseguiu determinar a causa de óbito, em apenas 3% deles não houve relação com a doença de base, fato que confirma a extrema gravidade da doença.

VIII- RESUMO

Foram analisados 261 pacientes com carcinoma brônquico, atendidos entre janeiro de 1988 a dezembro de 1990, no ambulatório de Onco-pneumologia do Hospital de Clínicas da Unicamp.

A maioria dos pacientes era do sexo masculino (80%), tabagista (95% dos homens e 63% das mulheres) e da região de Campinas (52,5%). A faixa etária entre 60-69 anos foi responsável por 42% dos casos e foram raros os casos abaixo dos 40 anos.

O carcinoma epidermóide, com 44,1% dos casos, seguido do adenocarcinoma, foi o mais freqüente. No grupo dos fumantes o carcinoma epidermóide e o carcinoma de pequenas células foram os mais encontrados, principalmente, entre as mulheres. No grupo dos não tabagistas o adenocarcinoma foi o mais comum, sendo que neste grupo não houve nenhum caso de carcinoma de pequenas células e de carcinoma epidermóide em homens.

A maioria dos pacientes eram sintomáticos (96,2%), com queixa de curta duração e estádios anatômicos avançados. A tosse foi o sintoma mais relatado em todos os tipos histológicos.

O carcinoma brônquico foi mais freqüente no pulmão direito, nos lobos superiores e de localização central. Alteração radiológica foi a principal causa de encaminhamento e o termo "massa", genericamente, o mais usado para descrevê-lo.

No estadiamento, metade dos casos foram considerados irresssecáveis localmente, 36% apresentavam metástases à distância e 66% dos casos acometiam gânglios mediastinais. Na admissão predominaram metástases para fígado, ossos e cérebro enquanto que durante o seguimento e no estágio terminal estas predominaram para cérebro e ossos.

Quarenta e nove (18%) pacientes foram submetidos à cirurgia nos seguintes estádios cirúrgicos: 17(35%) estágio I; 7(14%) estágio II; 13(27%) estágio IIIa; 11(22%) estágio IIIb e 1(2%) estágio IV. Em 9(18%) ocorreram complicações, sendo que 2(4%) foram a óbito.

De 30 pacientes avaliados pós-cirurgia, 14(46,7%) apresentaram recidiva em menos de 2 anos. A recidiva no estágio I foi de 25%, no estágio II de 60% e no estágio IIIa de 67%. A recidiva local, metástases em ossos e cérebro foram os locais mais frequentes.

Cento e um(39%) pacientes abandonaram o tratamento, 57 nos primeiros 2 meses. Apenas em 3% dos casos, a causa do óbito não estava relacionada ao carcinoma brônquico.

A broncoscopia e a punção percutânea quando disponíveis, deverão ser os métodos diagnósticos de escolha por serem seguros e com excelente positividade, além do que, a broncoscopia permite fazer o estadiamento local.

O baixo número de pacientes assintomáticos, o elevado número de pacientes em estádios avançados e a maior parte dos paciente com queixas em até 6 meses, permitem concluir que: o carcinoma de pulmão apresenta sintomas tardios; os pacientes e médicos sub-valorizam as queixas; e o encaminhamento aconteceu mais em função do comprometimento do estado geral do paciente do que ao tempo de queixas.

As enzimas hepáticas(AST, ALT, GGT) mostraram-se excelente método de detecção de metástase hepática. A predominância de metástase óssea e cerebral nos pacientes tratados pode estar relacionada a uma baixa eficácia do tratamento realizado para erradicar metástase nestes sítios.

Com estas observações somadas aos dados da literatura conclui-se que, brevemente, haverá uma epidemia de carcinoma brônquico e campanhas de esclarecimento devem ser feitas, visando principalmente os jovens.

Finalmente, conclui-se que a formação de um grupo multidisciplinar em oncopneumologia é fundamental, assim como a padronização de atendimento e a formação de banco de dados para aquisição de conhecimento, visando o benefício do paciente e acúmulo de material de pesquisa.

IX-ABSTRACT

We analysed 261 patients with bronchogenic carcinoma, between january 1988 until december 1990, at the oncopneumology ambulatory at the Hospital de Clinicas da Unicamp.

The majority of the patients were male (80%), tobacco users (95% male and 63% female), from the region of Campinas. They were between 60-69 years old, and few under 40 years.

The squamous cell carcinoma with 44,1% cases, followed by the adenocarcinoma was the most frequent. In the group of smokers, the squamous cell carcinoma and the small cell carcinoma were the most seen, specially in females. In the group of non-smokers, the adenocarcinoma was the most frequent and there were no cases of small cell carcinoma and adenocarcinoma in males.

The majority of the patients were symptomatic (96,2%) for short period of time before diagnosis and in advanced anatomic stages. Cough was the principal symptom in all hystologic groups.

The bronchogenic carcinoma was most found in right lung, superior lobes and with central location. X-ray findings were the principal cause of reference to the service, and the term "mass" was generically used to describe them.

At staging, half of the patients were considered locally unresectable, 36% with distant metastasis and 66% with mediastinal lymph nodes involvement. On admission there was predominance of liver, bone and brain metastasis, and in the follow-up, the metastasis to brain and bones were more frequently found.

Forty nine (18%) patients were submitted to surgery: 17(35%) stage I; 7(14%) stage II; 13(27%) stage IIIa; 11(22%) stage IIIb and 1(2%) stage IV. Nine(18%) had complications and 2(4%) died.

Of thirty patients, who could be evaluated after surgery, 14(46,7%) had recurrence in less than 2 years. The recurrence at stage I was 25%, at stage II 60% and at stage IIIa 67%. The local recurrence, brain and bone metastasis were more frequent.

101(39%) patients abandoned treatment, 57 during the first 2 months. Only 3% of the cases do not died because of the bronchogenic carcinoma.

Bronchoscopy and percutaneous needle biopsy whenever possible, should be chosen for diagnosis, because of their safeness and excellent positivity, and because the bronchoscopy can do the local staging.

The low number of asymptomatic patients, the high number of patients in advanced stages and with recent complaints allow us to conclude: lung cancer has late symptoms; patients and doctors do not value the complaints. So, they arrive at this service in bad performance status because of their complaints.

The hepatic enzymes(ASAT, ALAT, GGT) were very good to detect liver metastasis. The supremacy of bone and brain metastasis in treated patients were probably associated with the low effectiveness of the treatment done to erradicate this metastasis at these sites.

The literature and this data show that soon we will see a bronchogenic carcinoma epidemy in Brazil and an educational campaign must begin, addressed to young people.

Finally, we conclude that it is necessary to make a multidisciplinary group in order to approach this problem, and a standard evaluation of the patients, in order to obtain data about the subject that would benefit the patients and the research program of the service.

X- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-ABELOFF, M.D. & ETTINGER, D.S. Diagnosis and Management of Medical and Surgical Problems in the Patient with Lung Cancer. In: BITRAN, J.D.; GOLOMB, H.M.; LITTLE, A.G.; et al. Lung Cancer. A Comprehensive Treatise. Florida, Grune & Straton, Inc. 1988. p.411-438.
- 2-ABRAMS, J.; DOYLE, L.A.; AISNER, J. Staging, Prognostic Factors, and Special Considerations in Small Cell Lung Cancer. Semin. Oncol. 15:261-277, 1988.
- 3-ALGRANTI, E.; LIMA, C.Q.B.; VIEIRA, A.V. Asbesto e carcinoma broncogênico: pesquisa de fibras em tecido pulmonar de três pacientes portadores de carcinoma broncogênico. Rev. Paul. Med. 107:133-137, 1989.
- 4-ARMSTRONG, J.G. & MINSKY, B.D. Radiation therapy for medically inoperable Stage I and II non-small cell lung cancer. Cancer Treat. Rev. 16:247-255, 1989.
- 5-ARONCHICK, J.M. Lung Cancer: Epidemiology and Risk Factors. Semin. Roentgenol. 25:5-11, 1990.
- 6-ARONEY, R.S.; DALLEY, D.N.; CHAN, W.K.; et al. Meningeal Carcinomatosis in Small Cell Carcinoma of the Lung. Am.J.Med. 71:26-32, 1981.
- 7-AUERBACH, O.; GARFINKEL, L.; PARKS, V.R. Histologic type of Lung Cancer in Relation to Smoking Habits, Years of Diagnosis and Sites of Metastases. Chest. 67:382-387, 1975.

- 8-BAINS, M.S.** Surgical Treatment of Lung Cancer. *Chest.* 100:826-837, 1991.
- 9-BAKRIS, G.L.; MULOPILOS, G.P.; KORCHIK, R.; et al.** Pulmonary Scar Carcinoma. A Clinicopathologic Analysis. *Cancer.* 52:493-497, 1983.
- 10-BARBAS, C.S.V.; BARROSO, F.P.; TAKAGAKI, T.Y.; et al.** Carcinoma Broncogênico em Jovens e Idosos. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. São Paulo.* 42:90-93, 1987.
- 11-BARBAS Filho, J.V.; BARBAS, C.S.V.; TAKAGAKI, T.Y.; et al.** Punção Biópsia Pulmonar Transtorácica. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. São Paulo.* 42:99-102, 1987.
- 12-BARON, R.L.; LEVITT, R.G.; SAGEL, S.S.; et al.** Computed Tomography in the Preoperative Evaluation of Bronchogenic Carcinoma. *Radiology.* 145:727-732, 1982.
- 13-BERGE, T. & TOREMALM, N.G.** Bronchial Cancer: A Clinical and Pathological Study. *Scand. J. Resp. Dis.* 56:109-119, 1975.
- 14-BERRY, G.; NEWHOUSE, M.L.; TUROK, M.** Combined Effects of Asbestos Exposure and Smoking on Mortality from Lung Cancer in Factory Workers. *Lancet.* 2:476-479, 1972.
- 15-BISHOP, J.M.** Oncogenes. In: WINGAARDEN, J.B. & SMITH, L.H. *Cecil Textbook of Medicine.* 18^a ed. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1988. p.1098-1092.
- 16-BISHOP, J.M. & RAGHAVAN, D.** *Current Perspectives in Small Cell Lung Cancer.* Evansville, Bristol-Myers Squibb Co., 1990. 18p.

- 17-BLUNDI, E. Câncer do pulmão. Classificação histológica. J. B. M. 45:66-95, 1983.
- 18-BORING, C.C.; SQUIRES, T.S.; TONG, T. Cancer Statistics, 1993. CA Cancer J. Clin. 43:7-26, 1993.
- 19-BOUCOT, K.R. & WEISS, W. Is Curable Lung Cancer Detected by Semiannual Screening? J.A.M.A. 224: 1361-1365, 1973.
- 20-BOURKE, W.; MILSTEIN, D.; GIURA, R.; et al. Lung Cancer in Young Adults. Chest. 102:1723-1729, 1992.
- 21-BOUTIN, C.; VIALLAT, J.R.; CARGNINO, P.; et al. Thoracoscopy in Malignant Pleural Effusions. Am. Rev. Respir. Dis. 124:588-592, 1981.
- 22-BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Estatísticas de Mortalidade: Brasil 1986. Brasília, Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1991. 366p. (Série G: Estatística e informação em Saúde,17)
- 23-BRODY, J.S. Pulmonary Epitelial Growth and Repair (Chairma's Summary). Am. Rev. Respir. Dis. 142:2s, 1990.
- 24-BUNN Jr., P.A. Lung Cancer: Current Understanding of the Biology, Diagnosis, Staging, and Treatment. Princeton, Bristol-Myers Squibb Co., 1992. 97p.
- 25-BURGHUBER, O.C.; WOROFKA, B.; SCHERNTHANER, G.; et al. Serum Neuron-Specific Enolase Is a Useful Tumor Marker for Small Cell Lung Cancer. Cancer. 65:1386-1390, 1990.

- 26-BURT, M.E., POMERANTZ, A.H.; BAINS, M.S.; et al. Results of Surgical Treatment of Stage III Lung Cancer Invading the Mediastinum. Surg. Clin. North. Am. 67:987-1000, 1987.
- 27-BYRD, R.B.; CARR, D.T.; MILLER, W.E.; et al. Radiographic abnormalities in carcinoma of the lung as related to histological cell type. Thorax. 24:573-575, 1969.
- 28-CAMARGO, J.J.; MOREIRA, J.S.; SCHNEIDER, A. Manifestações Clínicas do Carcinoma Brônquico. R. Amrigs. 31:173-176, 1987.
- 29-CAMARGO, J.J. & PORTO, N. Procedimentos para Investigação de Lesões Pulmonares. In: SILVA, L.C.C. Compêndio de Pneumologia. 2ª ed., São Paulo, Fundo Editorial BYK, 1991. p.268-287.
- 30-CANTÓ, A.; FERRER, G.; ROMAGOSA, V.; et al. Lung Cancer and Pleural Effusion: Clinical Significance and Study of Pleural Metastatic Locations. Chest. 87:649-652, 1985.
- 31-CARBONE, P.P.; FROST, J.K.; FEINSTEIN, A.R.; et al. Lung Cancer: Perspectives and Prospects. Ann. Intern. Med. 73:1003-1024, 1970
- 32- CARNEIRO, J.F. Manifestações Clínicas do Cancer Brônquico An. Fac. Med. Pôrto Alegre. 77-115, 1959.
- 33-CARNEY, D.N. The Biology of Lung Cancer. In: BUNN, Jr., P.A. Current topics in lung cancer. Berlin, 1991. p.3-14.
- 34-CAVALCANTI, J.G.S. & LIMA Filho, M.T. de. Nódulo isolado de pulmão: clínica, diagnóstico e indicação cirúrgica. A.M.B. Rev. Assoc.Med. Bras. 28:115-118, 1982.

- 35-CAZERTA, N.M.G.** O valor da punção aspirativa percutânea com agulha fina no diagnóstico citopatológico de lesões pulmonares. Campinas, 1993 (Tese, doutorado, F.C.M. Unicamp).
- 36-CHAUDHARY, B.A.; YONEDA, K.; BURKI, N.K.** Fiberoptic bronchoscopy. Comparison of procedures used in the diagnosis of lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 76:33-37, 1978.
- 37-CHAUVIN, F.; TRILLET, V.; COURT-FORTUNE, I.; et al.** Pretreatment Staging Evaluation in Small Cell Lung Carcinoma: A New Approach to Medical Decision Making. *Chest.* 102:497-502, 1992.
- 38-CHERNOW, M. & SAHN, S.A.** Carcinomatous Involvement of the Pleura. An Analysis of 96 patients. *Am. J. Med.* 63:695-702, 1977.
- 39-CHOVIL, A.; SUTHERLAND, R.B.; HALLIDAY, M.** Respiratory cancer in a cohort of nickel sinter plant workers. *Br. J. Ind. Med.* 38:327-333, 1981.
- 40-CHRISTENSEN, P.H.; JOERGENSEN, K.; MUNK, J.; et al.** Hyperfrequency of Pulmonary Cancer in a Population of 415 Patients Treated for Laryngeal Cancer. *Laryngoscope.* 97:612-614, 1987.
- 41-CLARY, C.F.; MICHEL, R.P.; WANG, N.S.; et al.** Metastatic Carcinoma: The Lung as the Site for the Clinically Undiagnosed Primary. *Cancer.* 51:362-366, 1983.
- 42-COHEN, S. & HOSSAIN, S.** Primary Carcinoma of the Lung. A Review of 417 Histologically Proved Cases. *Dis. Chest.* 49:67-74, 1966.

- 43-COOPER, J.D.; PEARSON, G.; TODD, T.R.J.; et al.**
Radiotherapy Alone for Patients with Operable Carcinoma of the Lung. *Chest.* 87:289-292, 1985.
- 44-CORTESE, D.A.** The Prognostic Value of Sputum Cytology. *Chest.* 102:1315-1316, 1992.
- 45-COSTA, J.L.R.; FERREIRA, Y.M.; MENDES, R.** Asbesto e doença: introdução ao problema no Brasil. *A.M.B. Rev. Assoc. Med. Bras.* 29:18-21, 1983.
- 46-COX, J.D.** Non-Small Cell Lung Cancer: Role of Radiation Therapy. *Chest.* 89(suppl):284-288, 1986.
- 47-COX, J.D.; KOMAKI R.; EIERST, D.R.** Irradiation for Inoperable Carcinoma of the Lung and High Performance Status. *J.A.M.A.* 244:1931-1933, 1980.
- 48-CROMARTIE, R.S.; PARKER, E.F.; MAY, J.E.; et al.**
Carcinoma of the Lung: A Clinical Review. *Ann. Thorac. Surg.* 30:30-35, 1980.
- 49-DALANGER, N.A.; PICKLE, L.W.; MASON T.J.; et al.** The Relation of Passive Smoking to Lung Cancer. *Cancer Res.* 46:4808-4811, 1986.
- 50-DILLMAN, R.O.; SEAGREN, S.L.; PROPERT, K.J.; et al.** A Randomized Trial of Induction Chemotherapy plus High-Dose Radiation versus Radiation Alone in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 323:940-945, 1990.
- 51-DINES, D.E.; CORTESE, D.A.; BRENNAN, M.D.; et al.**
Malignant Pulmonary Neoplasms Predisposing to Spontaneous Pneumothorax. *Mayo Clin. Proc.* 48:541-544, 1973.

- 52-DOLL, R. & HILL, A.B.** Mortality in Relation to Smoking: Ten Years' Observations of British Doctors. *B. M. J.* 1:1399-1410 (a) 1460-1467 (b), 1964.
- 53-DOLL, R. & PETO, R.** Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J. Epidemiol. Comm. Health.* 32:303-313, 1978.
- 54-DOYLE, L.A.** Mechanisms of Drug Resistance in Human Lung Cancer Cells. *Semin. Oncol.* 20:326-337, 1993.
- 55-EAGAN, R.T.; MAURER, L.H.; FORCIER, R.J.; et al.** Small Cell Carcinoma of the Lung: Staging, Paraneoplastic Syndromes, Treatment, and Survival. *Cancer.* 33:527-532, 1974.
- 56-EAGAN, R.T.; RUUD, C.; LEE, R.E.; et al.** Pilot Study of Induction Therapy with Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Cisplatin (CAP) and Chest Irradiation Prior to Thoracotomy in Initially Inoperable Stage III M0 Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Treat. Rep.* 71:895-900, 1987.
- 57-EDDY, D.M.** Screening for Lung Cancer. *Ann. Intern. Med.* 111:232-237, 1989.
- 58-EL-TORKY, M.; EL-ZEKY F.; HALL, J.C.** Significant Changes in the Distribution of Histologic Types of Lung Cancer: A Review of 4928 Cases. *Cancer.* 65:2361-2367, 1990.
- 59-EMERSON, G.L.; EMERSON, M.S.; SHERWOOD, C.E.** The Natural History of Carcinoma of the Lung. *J. Thorac. Surg.* 37:291-304, 1959.

- 60-ENTERLINE, F.E.** Attributability in the face of uncertainty. *Chest.* 78(suppl.2) :377-379, 1980.
- 61-EPSTEIN, D.M.** Bronchioloalveolar Carcinoma. *Semin. Roentgenol.* 25:105-111, 1990.
- 62-EVANS, W.K.; MAKUCH, R.; CLAMON, G.H.; et al.** Limited Impact of Total Parenteral Nutrition on Nutritional Status during Treatment for Small Cell Lung Cancer. *Cancer Res.* 45:3347-3353, 1985.
- 63-FABER, L.P.** Results of Surgical Treatment of Stage III Lung Carcinoma with Carinal Proximity: The Role of Sleeve Lobectomy Versus Pneumonectomy and the Role of Sleeve Pneumonectomy. *Surg. Clin. North Am.* 67:1001-1014, 1987.
- 64-FAGUNDES, D.J.; VILANNA, L.M.** Doenças Neoplásicas e a Etiologia da Síndrome Caquética. *J. B. M.* 62:78-83, 1992.
- 65-FEIGAL, E.G.; CHRISTIAN, M.; CHESON, B.; et al.** New Chemotherapeutic Agents in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Semin.Oncol.* 20:185-201, 1993.
- 66-FELD, R.** Quality of Life Assessment in Patients with Carcinoma of the Lung. *Chest.* 96(suppl.1):105-107, 1989.
- 67-FELD, R.; RUBINSTEIN, L.V.; WEISENBERGER, T.H.; et. al.** Sites of Rrecurrence of Resected Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2:1352-1358, 1984.
- 68-FERGUSON, M.K.** Diagnosing and Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. *Hematol./Oncol. Clin. North Am.* 4:1053-1068, 1990.

- 69-FERGUSON, M.K.; LITTLE, A.G.; GOLOMB, H.M.; et al.** The role of adjuvant therapy after resection of T1N1M0 and T2N1M0 non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 91:344-349, 1986.
- 70-FERGUSON, M.K.; MACMAHON, H.; LITTLE, A.G.; et al.** Regional accuracy of computed tomography of the mediastinum in staging of lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 91:498-504, 1986.
- 71-FLEHINGER, B.J.; KIMMEL, M.; MELAMED, M.R.** The Effect of Surgical Treatment on Survival from Early Lung Cancer: Implications for Screening. *Chest.* 101(4):1013-1018, 1992.
- 72-FOLMAN, R.S. & ROSMAN, M.** The Role of Chemotherapy in Non- Small Cell Lung Cancer: The Community Perspective. *Semin. Oncol.* 15(suppl. 4):16-21, 1988.
- 73-FORTE, V.** Tratamento cirúrgico do câncer de pulmão. *Rev. Bras. Med.* 45:12-15, 1988.
- 74-FOX, W. & SCADDING, J.G.** Medical Research Council Comparative Trial of Surgery and Radiotherapy for Primary Treatment of Small-Celled or Oat-Celled Carcinoma of the Bronchus: Ten-year Follow-up. *Lancet.* 2:63-65, 1973.
- 75-FRAM, R.; SKARIN, A.; BALIKIAN, J.; et al.** Combination Chemotherapy Followed by Radiation Therapy in Patients with Regional Stage III Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Treat. Rep.* 69:587-590, 1985.

- 76-FRAZER, R.G.; PARÉ, J.A.P.; PARÉ, P.D.; et al. Neoplastic Disease of the Lungs. In: _____ Diagnosis of Diseases of the Chest. 3^a ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1989. p.1327-1507.
- 77-GALASKO, C.S.B. Incidence and distribution of skeletal metastases. In: _____ Skeletal Metastases. London, Butterworth & Co., 1986. p.14-21.
- 78-GARFINKEL, L.; SILVERBERG, E. Lung cancer and smoking trends in the United States over the past 25 years. C.A.Cancer J. Clin. 41:137-145, 1991.
- 79-GARLAND, L.H. Bronchial Carcinoma: Lobar Distribution of Lesions in 250 Cases. California Med. 94:7-8, 1961.
- 80-GEDDES, D.M. The Natural History of Lung Cancer. A Review Based on Rates of Tumor Growth. Br. J. Dis. Chest. 73:1-17, 1979.
- 81-GEFTER, W.B. Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Lung Cancer. Semin. Roentgenol. 25:73-84, 1990.
- 82-GENEREUX, G.P. & HOWIE, J.L. Normal Mediastinal Lymph Node Size and Number: CT and Anatomic Study. Am. J. Roentgenol. 142:1095-1100, 1984.
- 83-GINSBERG, R.J. Evaluation of the Mediastinum by Invasive Techniques. Surg. Clin. North Am. 67:1025-1036, 1987.
- 84-GINSBERG, R.J.; HILL, L.D.; EAGAN, R.T.; et al. Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 86:654-658, 1983.

- 85-GLAZER, G.M.; ORRINGER, M.B.; GROSS, B.H.; et al.** The Mediastinum in Non-Small Cell Lung Cancer: CT-Surgical Correlation. *Am. J. Roentgenol.* 142:1101-1105, 1984.
- 86-GOLDIE, J.H. & COLDMAN, A.J.** The Genetic Origin of Drug Resistance in Neoplasms: Implications for Systemic Therapy. *Cancer Res.* 44:3643-3653, 1984.
- 87-GOLDMAN, L.; CALDERA, D.L.; NUSSBAUM, S.R.; et al.** Multifactorial Index of Cardiac Risk in Noncardiac Surgical Procedures. *N. Engl. J. Med.* 297:845-850, 1977.
- 88-GOLDSTEIN, M.S.; RUSH, M.; JOHNSON, P.; et al.** A Calcified Adenocarcinoma of the Lung with Very High CT Numbers. *Radiology.* 150:785-786, 1984.
- 89-GRAHAM, E.A. & SINGER, J.J.** Successful removal of an entire lung for carcinoma of the bronchus. *J.A.M.A.* 101:1371-1374, 1933.
- 90-GRAZIANO, S.L.; MAZID, R.; NEWMAN, N.; et al.** The Use of Neuroendocrine Immunoperoxidase Markers to Predict Chemotherapy Response in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* 7:1398-1406, 1989.
- 91-GRECO, F.A.** The rationale for chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. International Congress and Symposium Series, 150, London, 1988. In: *Treatment and Prevention of Small Cell Lung Cancer and Non-Small Cell Lung Cancer.* Royal Society of Medicine Services Limited, London, 1989. Dobbie Typesetting Limited. 95-100.

- 92-GREENWALD, P.; CULEN, J.W.; KELLOFF, G.; et al.**
Chemoprevention of Lung Cancer: Problems and Progress.
Chest. 96(suppl.1):14-17, 1989.
- 93-GRIPPI, M.A.** Clinical Aspects of Lung Cancer. *Semin.
Roentgenol.* 25:12-24, 1990.
- 94-GRONOWITZ, J.S.; BERGSTRÖM, R.; NÔU, E.; et al.**
Clinical and Serological Markers of Stage and Prognosis in Small
Cell Lung Cancer. *Cancer.* 66:722-732, 1990.
- 95-GRUNBERG, S.M.; KEMPF, R.A.; ITRI, L.M.; et al.** Phase II
Study of Recombinant Alpha Interferon in the Treatment of
Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Cancer Treat. Rep.*
69:1031-1032, 1985.
- 96-GUIMARÃES, M.J.B.** Câncer de Pulmão: Diagnóstico e
Estadiamento. *J. de Pneumol.* 13:109-118, 1987.
- 97-GUPTA, A.K.; PRYCE, D.M.; BLENKINSOPP, W.K.**
Pre-operative length of history and tumour size in central and
peripheral bronchial carcinomata. *Thorax.* 20:398-404, 1965.
- 98-HAINSWORTH, J.D.; WORKMAN, R.; GRECO, F.A.**
Management of the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic
Hormone Secretion in Small Cell Lung Cancer. *Cancer.* 51:161-
165, 1983.
- 99-HAMER, M.M.; MORLOCK, F.; FOLEY, H.T.; et al.** Medical
Malpractice in Diagnostic Radiology: Claims, Compensation, and
Patient Injury. *Radiology.* 164:263-266, 1987.

- 100-HAMMOND, E.C.** Smoking in Relation to the Death Rates of One Million Men and Women. *National Cancer Institute Monograph.* 19:127-155, 1966.
- 101-HANBURY, W.J.** Bronchogenic carcinoma in women. *Thorax.* 19:338-342, 1964.
- 102-HARRIS, D.T.** Prophylactic Cranial Irradiation in Small-Cell Lung Cancer. *Semin. Oncol.* 20:338-350, 1993.
- 103-HIGGINS, G.A.; LAWTON, R.; HEILBRUNN, A.; et al.** Prognostic Factors in Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 7:472-480, 1969.
- 104-HILARIS, B.S.; MARTINI, N.; WONG, G.Y.; et al.** Treatment of Superior Sulcus Tumor (Pancoast Tumor). *Surg. Clin. North Am.* 67:965-978, 1987.
- 105-HILLERDAL, G.; NÔU, E.** Occupation and Bronchial Carcinoma. *Scand. J. Respir. Dis.* 60:76-82, 1979.
- 106-HIRAYAMA, T.** Cancer Mortality in Nonsmoking Women with Smoking Husbands Based on a Large-Scale Cohort Study in Japan. *Prev. Med.* 13:680-690, 1984.
- 107-HOLMES, E.C.** Surgical Adjuvant Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Semin. Oncol.* 15:255-260, 1988.
- 108-HOLMES, E.C.** Surgical Adjuvant Therapy of Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Surg. Oncol.* 1(suppl):26-33, 1989.

- 109-HOLMES, E.C.; GAIL, M.; HILL, L.D.; et al. Surgical Adjuvant Therapy for Stage II and Stage III Adenocarcinoma and Large- Cell Undifferentiated Carcinoma. J. Clin. Oncol. 4:710-715, 1986.
- 110-HOLMES, E.C.; HILL, L.D.; GAIL, M.; et. al. A randomized Comparison of the Effects of Adjuvant Therapy on Resected Stages II and III Non-Small Cell Carcinoma of the Lung. Ann. Surg. 202:335-341, 1985.
- 111-HORM, J.V. & ASIRE, A.J. Changes in lung cancer incidence and mortality racks among americans. J. Natl. Cancer Inst. 64:833-837, 1984.
- 112-HORM, J.W. & KESSLER, L.G. Falling Rates of Lung Cancer in Men in the United States. Lancet. 22:425-426, 1986.
- 113-HUBER, M.H.; LEE, J.S.; HONG, W.K. Chemoprevention of Lung Cancer. Semin. Oncol. 20:105-127, 1993.
- 114-HÜRNY, C. & BERNHARD, J. Problems in Assessing Quality of Life(QL) of Lung Cancer Patients in Clinical Trials. Chest. 96(suppl.1):102-105, 1989.
- 115-HYDE, L. & HYDE, C.I. Clinical Manifestations of Lung Cancer. Chest. 65:299-306, 1974.
- 116-IANUZZI, M.C. & SCOGGIN, C.H. State of Art: Small Cell Lung Cancer. Am. Rev. Respir. Dis. 134:593-608, 1986.
- 117-IGGO, R.; GATTER, K.; BARTEK, J.; et al. Increased expression of mutant forms of p53 oncogene in primary lung cancer. Lancet. 335:675-679, 1990.

- 118-IKEDA, S.** Logros del broncofibroscopio flexible en el cáncer de pulmón. In: _____ *Atlas de broncofibroscopia Flexible*. Editorial JIMS, Barcelona, 1976. p.81-87.
- 119-JENSIK, R.J.; FABER, L.P.; KITTLE, C.F.; et al.** Survival in patients undergoing tracheal sleeve pneumonectomy for bronchogenic carcinoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 84:489-496, 1982.
- 120-JOHNSON, D.H.** Recent Developments in Chemotherapy Treatment of Small Cell Lung Cancer. *Semin. Oncol.* 20:315- 325, 1993.
- 121-JOHNSON, D.H.; HAINSWORTH, J.D.; GRECO, F.A.** Pancoast's Syndrome and Small Cell Lung Cancer. *Chest.* 82:602-606, 1982.
- 122-JOHNSTON, M.R.** Selecting Patients With Lung Cancer for Surgical Therapy. *Semin. Oncol.* 15:246-254, 1988.
- 123-JOLLY, P.C.; HILL, L.D.; LAWLLES, P.A.; et al.** Parasternal mediastinostomy and mediastinoscopy: Adjuncts in the diagnosis of chest disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 6:549-556, 1973.
- 124-KABAT, G.C. & WYNDER, E.L.** Lung Cancer in Nonsmokers. *Cancer.* 53:1214-1221, 1984.
- 125-KAWANAMI, O.; FERRANS, V.J.; CRYSTAL, R.G.** Anchoring Fibrils in the Normal Canine Respiratory System. *Am. Rev. Respir. Dis.* 120:595-611, 1979.

- 126-KEENAN, K.P.; COMBS, J.W.; MCDOWELL, E.M.**
Regeneration of hamster tracheal epithelium after mechanical injury:I. Focal lesions: Quantitative morphologic study of cell proliferation. *Virchows Arch.B Cell. Pathol.* 41:193-214, 1982.
- 127-KEENAN, K.P.; COMBS, J.W.; MCDOWELL, E.M.**
Regeneration of hamster tracheal epithelium after mechanical injury:III. Large and small lesions. *Virchows. Arch.B Cell. Pathol.* 41:231-252, 1982.
- 128-KEENAN, K.P.; COMBS, J.W.; MCDOWELL, E.M.**
Regeneration of hamster tracheal epithelium after mechanical injury:IV. Histochemical, immunocytochemical and ultrastructural studies. *Virchows. Arch. B Cell. Pathol.* 43:213- 240, 1983.
- 129-KELLERMANN, G.; SHAW, C.R.; LUYTEN-KELLERMANN, M.** Aryl Hydrocarbon Hydroxylase Inducibility and Bronchogenic Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 289:934-937, 1973.
- 130-KIM, S.; IWAI, Y.; FUJINO, M.; et al.** Chromium-Induced Pulmonary Cancer. *Acta Pathol. Jpn.* 35:643-654, 1985.
- 131-KING, E.G.; BACHYNSKI, J.E.; MIELKE, B.** Percutaneous Trepine Lung Biopsy: Evolving Role. *Chest.* 70(2):212-216, 1976.
- 132-KIRSCHENER, P.A.** Lung Cancer: Preoperative radiation therapy and surgery. *N. Y. State J. Med.* 339-342, 1981.
- 133-KIRSH, M.M. & SLOAN, H.** Mediastinal Metastases in Bronchogenic Carcinoma: Influence of Postoperative Irradiation, Cell Type, and Location. *Ann. Thorac. Surg.* 33:459-463, 1982.

- 134-KISHIMOTO, T. Cancer Due to Asbestos Exposure. Chest. 101:58-63, 1992.
- 135-KLASTERSKY, J.; SCULIER, J.P.; DABOUIS, G.; et al. A Randomized Trial of Two Platinum Combination in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Preliminary Report. Semin. Oncol. 17(suppl.2):20-24, 1990.
- 136-KRIS, M.G.; GRALLA, R.J.; WERTHEIM, M.S.; et al. Trial of the Combination of Mitomycin, Vindesine, and Cisplatin in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Cancer Treat. Rep. 70:1091-1096, 1986.
- 137-KYTTÄ, J.; PULKKINEN, K.; KOSKINEN, O. Endoscopic aspects of bronchogenic carcinoma. Ann. Chir. Gynaecol. Fenn. 51:361-367, 1962.
- 138-LALLI, A.F.; MCCORMACK, L.J.; ZELCH, M.; et al. Aspiration Biopsies of Chest Lesions. Radiology. 127:35-40, 1978.
- 139-LEHAR, T.J.; CARR, D.T.; MILLER, W.E.; et al. Roentgenographic Appearance of Bronchogenic Adenocarcinoma. Am. Rev. Respir. Dis. 96:245-248, 1967.
- 140-LERMAN, C.; ORLEANS, C.T.; ENGSTROM, C.P. Biological Markers in Smoking Cessation Treatment. Semin. Oncol. 20:359-367, 1993.
- 141-LIBSHITZ, H.I.; MCKENNA Jr., R.J.; HAYNIE, T.P.; et al. Mediastinal Evaluation in Lung Cancer. Radiology. 151:295-299, 1984.

- 142-LIBSHITZ, H.I.; ZORNOZA, J.; MCLARTY, J.W. Lung Cancer in Chronic Leukemia and Lymphoma. Radiology. 127:297-300, 1978.
- 143-LICHTER, A.S. & IHDE, D.C. The Role of Radiation Therapy in the Treatment of Small Cell Lung Cancer. In: BITRAN, J.D.; GOLOMB, H.M.; LITTLE, A.G.; et al. Lung Cancer: A Comprehensive Treatise. Florida, Grune & Stratton Inc., 1988. p.329-357.
- 144-LIDDLE, G.W.; ISLAND, D.P.; NEY, R.L.; et al. Nonpituitary Neoplasms and Cushing's Syndrome: Ectopic "Adrenocorticotropin" Produced by Nonpituitary Neoplasms as a Cause of Cushing's Syndrome. Arch. Intern. Med. 111:471-475, 1963.
- 145-LIGHT, R.W.; EROZAN, Y.S.; BALL, W.C.; et al. Cells in Pleural Fluids: Their Value in Differential Diagnosis. Arch. Intern. Med. 132:854-860, 1973.
- 146-LIMA, J.C.P.; FILIPPI, J.L.V.; PINHEIRO, J.B.; et al. Ecografia Versus Fosfatase Alcalina e Transaminases na Detecção Precoce de Metástases Hepáticas. Rev. Pesq. Méd. 25:4-8, 1991.
- 147-LIST, A.F.; HAINSWORTH, J.D.; DAVIS, B.W.; et al. The Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone (SIADH) in Small-Cell Lung Cancer. J. Clin. Oncol. 4:1191-1198, 1986.
- 148-LOKICH, J.J. The Frequency and Clinical Biology of the Ectopic Hormone Syndromes of Small Cell Carcinoma. Cancer. 50:2111-2114, 1982.

- 149-LOPES DE FARIA, J.; ALBINO Filho, J.; MOREIRA Filho, D.J.C.** Geographic Pathology and Epidemiology of Cancer in Brazil (South America). In: **Verlag, G.F.** *Cancer Epidemiol.* Stuttgart, Grundmann, 1982. v.6.
- 150-LOWE, W.C. & TASSY, F.** Massive Venous Thrombosis and Carcinoma of the Lung. *Am. Rev. Respir. Dis.* 95:980-986, 1967.
- 151-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.* 205:67-71, 1987.
- 152-THE LUNG CANCER STUDY GROUP (PREPARED BY LAD, T.; RUBINSTEIN, L.; SADEGHI, A.)** The Benefit of Adjuvant Treatment for Resected Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* 6:9-17, 1988.
- 153-THE LUNG CANCER STUDY GROUP (PREPARED BY WEISENBURGER, T.H. & GAIL, M.)** Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. *N. Engl. J. Med.* 315:1377-1381, 1986.
- 154-LYUBSKY, S. & JACOBSON, M.J.** Lung Cancer: Making the Diagnosis. *Chest.* 100:511-526, 1991.
- 155-MACMAHON, H.; ELL, S.R.; FERRGUSON, M.K.** Diagnostic Methods in Lung Cancer. In: **BRITAN, J.D.; GOLOMB, H.M.; LITTLE, A.G.; et al.** *Lung Cancer: A Comprehensive Treatise.* Florida, Grune & Sttraton Inc., 1988. p.87-112.

- 156-MADRI, J.A. & CARTER, D.** Scar Cancers of the Lung: Origin and Significance. *Hum. Pathol.* 15:625-631, 1984.
- 157-MAGILLIGAN Jr., D.J.** Treatment of Lung Cancer Metastatic to the Brain: Results of Combined Excision. *Surg. Clin. North Am.* 67:1073-1080, 1987.
- 158-MARCHETTI, A.; BUTTITTA, F.; MERLO, G.; et al.** p53 Alterations in Non-Small Cell Lung Cancers Correlate with Metastatic Involvement of the Hilar and Mediastinal Lymph Nodes. *Cancer Res.* 53:2846-2851, 1993.
- 159-MARTINI, N.; FLEHINGER, B.J.; NAGASAKI, F.; et al.** Prognostic significance of N1 disease in carcinoma of the lung. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 86:646-653, 1983.
- 160-MARTINI, N.; FLEHINGER, B.J.; ZAMAN, M.B.; et al.** Results of Resection in Non-Oat Cell Carcinoma of the Lung with Mediastinal Lymph Node Metastases. *Ann. Surg.* 198(3):386- 397, 1983.
- 161-MASUDA, N.; FUKUOKA, M.; FURUSE, K.** CODE
Chemotherapy with or without Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. *Oncology.* 49(1S):19-24, 1992.
- 162-MATTHEWS, M.J.; KANHOUWA, S.; PICKREN, J.; et al.** Frequency of residual and metastatic tumor in patients undergoing curative surgical resection for lung cancer. *Cancer Chemoter. Rep.* 4:63-67, 1973.

- 163-MATTHEWS, M.J. & LINNOILA, R.I.** Pathology of Lung Cancer. _An Update. In: **Bitran, J.B.; Golomb, H.M.; Little, A.G.; et al.** *Lung Cancer. A Comprehensive Treatise.* Florida, Grune & Stratton, 1988. p.5-34.
- 164-MCCARTNEY, R.L.** Hemorrhage Following Percutaneous Lung Biopsy. *Radiology.* 112:305-307, 1974.
- 165-MCCAUGHAN, B.C.; MARTINI, N.; BAINS, M.S.; et al.** Chest wall invasion in carcinoma of the lung: Therapeutic and prognostic implications. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 89:836-841, 1985.
- 166-MCCUE, P.A. & FINKEL, G.C.** Small-Cell Lung Carcinoma: An Evolving Histopathological Spectrum. *Semin. Oncol.* 20:153-162, 1993.
- 167-MCDOWELL, E.M.; BECCI, P.J.; SCHÜRCH, W.; et al.** The Respiratory Epithelium: VII. Epidermoid Metaplasia of Hamster Tracheal Epithelium During Regeneration Following Mechanical Injury. *J. Natl. Cancer Inst.* 62:995-1008, 1979.
- 168-MCDOWELL, E.M.; BEN, T.; NEWKIRK, C.; et al.** Differentiation of Tracheal Mucociliary Epithelium in Primary Cell Culture Recapitulates Normal Fetal Development and Regeneration Following Injury in Hamsters. *Am. J. Pathol.* 129:511-522, 1987.
- 169-MCDOWELL, E.M.; COMS, J.W.; NEWKIRK, C.** A quantitative light and electron microscopic study of hamster tracheal epithelium with special attention to so-called "intermediate cells". *Exp. Lung. Res.* 4:205-226, 1983.

- 170-MCDOWELL, E.M.; KEENAN, K.P.; HUANG, M.**
Restoration of mucociliary tracheal epithelium following deprivation of vitamin A: A quantitative morphologic study. *Virchows. Arch. B Cell. Pathol.* 45:221-240, 1984.
- 171-MCDOWELL, E.M.; NEWKIRK, C.; COLEMAN, B.**
Development of hamster tracheal epithelium:I. A quantitative morphologic study in the fetus. *Anat. Rec.* 213:429-447, 1985.
- 172-MCELVANEY, G.; MILLER, R.R.; MULLER, N.L.; et al.**
Multicentricity of Adenocarcinoma of the Lung. *Chest.* 95:151-154, 1989.
- 173-MCKENNA, R.J.; LIBSHITZ, H.I.; MOUNTAIN, C.E.; et al.**
Roentgenographic Evaluation of Mediastinal Nodes for Preoperative Assessment in Lung Cancer. *Chest.* 88:206-210, 1985.
- 174-MELAMED, M.R.; FLEHINGER, B.J.; ZAMAN, M.B.; et al.**
Screening for Early Lung Cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering Study in New York. *Chest.* 86:44-53, 1984.
- 175-METTIN, C.; GRAHAM, S.; SWANSON, M.** Vitamin A and Lung Cancer. *J. N. Cl.* 62:1435-1438, 1979.
- 176-MEYER, J.A.** Indications for Surgical Treatment in Small Cell Carcinoma of the Lung. *Surg. Clin. North Am.* 67:1103-1116, 1987.
- 177-MEYER, J.A. & PARKER, F.B.** Small Cell Carcinoma of the Lung. *Ann. Thorac. Surg.* 30:602-610, 1978.
- 178-MEYER, P.C.** Metastatic Carcinoma of the Pleura. *Thorax.* 21:437-443, 1966.

- 179-MILLER, A.B. & RISCH, H.A.** Diet and Lung Cancer. *Chest.* 96(suppl.1):8-9, 1989.
- 180-MINNA, J.D.** Genetic Events in the Pathogenesis of Lung Cancer. *Chest.* 96(suppl.1):17-23, 1989.
- 181-MINTZ, B.J.; TUHRIN, S.; ALEXANDER, S.; et al.**
Intracranial Metastases in the Initial Staging of Bronchogenic Carcinoma. *Chest.* 86:850-853, 1984.
- 182-MIRA, J.G.; LIVINGSTON, R.B.; MOORE, T.N.; et al.**
Influence of Chest Radiotherapy in Frequency and Patterns of Chest Relapse in Disseminated Small Cell Lung Cancer. (A Southwest Oncology Group Study). *Cancer.* 50:1266-1272, 1982.
- 183-MIZIARA, J.E.A.; AZEVEDO, J.F.; MIECZNIKOWISK, R.C.; et al.** Valor da Abreugrafia no Diagnóstico Precoce do Câncer Primitivo de Pulmão. *J. de Pneumol.* 8:43-46, 1982.
- 184-MOAK, G.D.; COCKERILL, E.M.; FARBER, M.O.; et al.**
Computed Tomography vs Standard Radiology in the Evaluation of Mediastinal Adenopathy. *Chest.* 82:69-75, 1982.
- 185-MOREIRA, J.S.; PORTO, N.S.; GEYER, G.R.** Carcinoma Brônquico. In: Silva, L.C.C. *Compêndio de Pneumologia.* 2ªed., São Paulo, Fundo Editorial BYK, 1991. p.651-707.
- 186-MOUNTAIN, C.F.** A new international staging system for lung cancer. *Chest.* 89(suppl):225-233, 1986.
- 187-MOUNTAIN, C.F. & GAIL, M.H.** Surgical adjuvant intrapleural BCG treatment for Stage I non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 82:649-657, 1981.

- 188-MUHM, J.R.; MILLER, W.E.; FONTANA, R.S.; et al.** Lung Cancer Detected During a Screening Program Using Four-Month Chest Radiographs. *Radiology*. 148:609-615, 1983.
- 189-MUNDY, G.R.; IBBOTSON, K.J.; D'SOUZA, S.M.; et al.** The Hypercalcemia of Cancer: Clinical Implications and Pathogenic Mechanisms. *N. Engl. J. Med.* 310(26):1718-1722, 1984.
- 190-MURRAY, N.** The importance of dose and dose intensity in lung cancer chemotherapy. *Semin. Oncol.* 14(suppl.4):20-28, 1987.
- 191-NARUKE, T.; GOYA, T.; TSUCHIYA, R.; et al.** Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international stage system. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 96:440-447, 1988.
- 192-NARUKE, T.; SUEMASU, K.; ISHIKAWA, S.** Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* 76:832-839, 1978.
- 193-NATIONAL CANCER INSTITUTE RESEARCH CONTRACTS.** Early Lung Cancer Detection: Summary and Conclusions. *Am. Rev. Respir. Dis.* 130:565-570, 1984.
- 194-NAU, M.M.; CARNEY, D.N.; BATTEY, J.; et al.** Amplification, Expression, and Rearrangement of c-myc and N-myc Oncogenes in Human Lung Cancer. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 113:172-177, 1984.
- 195-OCHSNER, A. & DEBAKEI, M.** Primary Pulmonary Malignancy. Treatment by Total Pneumonectomy: Analysis of 79 Collected Cases and Presentation of 7 Personal Cases. *Surg. Gynecol. Obstet.* 68:435-451, 1939.

- 196-O'CONNELL, R.S.; MCLOUD, T.C.; WILKINS, E.W.**
Superior Sulcus Tumor: Radiographic Diagnosis and Workup.
Am. J. Roentgenol. 140:25-30, 1983.
- 197-OLIVA L.M.; PAREDES, R.; CARIS, L.** Epidemiologia del
Cancer Broncopulmonar en Chile. *Rev. Med. Chil.* 113:48-54,
1985.
- 198-OLIVER Jr., T.W.; BERNARDINO, M.E.; MILLER, J.I.; et al.**
Isolated Adrenal Masses in Non-Small Cell Bronchogenic
Carcinoma. *Radiology.* 153:217-218, 1984.
- 199-OOI, W.L.; ELSTON, R.C.; CHEN, V.W.; et al.** Increased
Familial Risk for Lung Cancer. *J. N. Cl.* 76:217-222, 1986.
- 200-OSBORNE, D.R.; KOROBKIN, M.; RAVIN, C.E.; et al.**
Comparison of Plain Radiography, Conventional Tomography, and
Computed Tomography in Detecting Intrathoracic Lymph Node
Metastases from Lung Carcinoma. *Radiology.* 142:157- 161,
1982.
- 201-OSTEEN, R.T.; KOPF, G.; WILSON, R.E.** In Pursuit of the
Unknown Primary. *Am. J. Surg.* 135:494-498, 1978.
- 202-PANCOAST, H.K.** Superior Pulmonary Sulcus Tumor. *J.A.M.A.*
99:1391-1396, 1932.
- 203-PARADA, A.A. & TASSI, E.P.C.** Métodos diagnósticos em
Pneumologia: Broncoscopia. *J. de Pneumol.* 12(4):249-261,
1986.
- 204-PARISH, J.M.; MARSCHKE, Jr., R.F.; DINES, D.E.; et al.**
Etiologic Considerations in Superior Vena Cava Syndrome.
Mayo Clin. Proc. 56:407-413, 1981.

- 205-PARKIN, D.M.; LÄÄRÄ, E.; MUIR, C.S.** Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int. J. Cancer.* 41:184-197, 1988.
- 206-PAULSON, D.L.** Carcinoma in the Superior Pulmonary Sulcus. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 70:1095-1104, 1975.
- 207-PEARLBERG, J.L.; SANDLER, M.A.; BEUTE, G.H.; et al.** T1N0M0 Bronchogenic Carcinoma: Assessment by CT. *Radiology.* 157:187-90, 1985.
- 208-PERLMUTT, L.M.; JOHNSTON, W.W.; DUNNICK, R.** Percutaneous transthoracic Needle Aspiration: A Review. *Am. J. Roentgenol.* 152:451-455, 1989.
- 209-PETERS-GOLDEN, M.; WISE, RA.; HOCHBERG, M.; et al.** Incidence of Lung Cancer in Systemic Sclerosis. *J. Rheumatol.* 12:1136-1139, 1985.
- 210-PIEHLER, J.M.; PAIROLERO, P.C.; WEILAND, L.H.; et al.** Bronchogenic Carcinoma with Chest Wall Invasion: Factors Affecting Survival Following en Bloc Resection. *Ann. Thorac. Surg.* 34:684-691, 1982.
- 211-PIETRA, G.G.** The Pathology of Carcinoma of the Lung. *Semin. Roentgenol.* 25:25-33, 1990.
- 212-PRAKASH, U.B.S. & REIMAN, H.M.** Comparison of Needle Biopsy With Cytologic Analysis for the Evaluation of Pleural Effusion: Analysis of 414 Cases. *Mayo Clin. Proc.* 60:158-164, 1985.

- 213-PROLLA, J.C.** Métodos Diagnósticos em Pneumologia: Citopatologia do Aparelho Respiratório. *J. de Pneumol.* 12(3):198-206, 1986.
- 214-QURAIISHI, M.A.; COSTANZI, J.J.; HOKANSON, J.** The Natural History of Lung Cancer with Pericardial Metastases. *Cancer.* 51:740-742, 1983.
- 215-RANKE, E.J.; PRESLEY, S.S.; HOLINGER, P.H.** Tracheogenic Carcinoma. *J. A. M. A.* 182:121-124, 1962.
- 216-RAPP, E.; PATER, J.L.; WILLAN, A.; et al.** Chemotherapy Can Prolong Survival in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer _ Report of a Canadian Multicenter Randomized Trial. *J. Clin. Oncol.* 6:633-641, 1988.
- 217-RASSAM, J.W. & ANDERSON, G.** Incidence of paramalignant disorders in bronchogenic carcinoma. *Thorax.* 30:86-90, 1975.
- 218-REDMOND, D.E., Jr.** Tobacco and Cancer: The First Clinical Report, 1761. *N. Engl. J. Med.* 282:18-23, 1970.
- 219-RICHARDSON, G.E. & JOHNSON, B.E.** The Biology of Lung Cancer. *Semin. Oncol.* 20:105-127, 1993.
- 220-RIGATTO, M.** Tabagismo. In: Silva, L.C.C. *Compêndio de Pneumologia.* 2ª ed., São Paulo, Fundo Editorial BYK, 1991. p.291-311.
- 221-ROGGLI, V.L.; PRATT, P.C.; BRODY, A.R.** Asbestos content of lung tissue in asbestos associated diseases: a study of 110 cases. *Br. J. Ind. Med.* 43:18-28, 1986.

- 222-ROMNEY, B.M. & AUSTIN, J.H.M.** Plain Film Evaluation of Carcinoma of the Lung Cancer. *Semin. Oncol.* 25(1):45-63, 1990.
- 223-ROSA, W.; PROLLA, J.C.; GASTAL, E. da S.** Cytology in Diagnosis of Cancer Affecting the Lung. *Chest.* 63:203-207, 1973.
- 224-ROSEMBERG, J.** Riscos a que se expõem os fumantes passivos. Direitos dos não fumantes. *A.M.B. Rev. Assoc. Med. Bras.* 31:7-12, 1985.
- 225-ROSEMBERG, J.** *Tabagismo. Sério problema de saúde pública.* 2ª ed. São Paulo, Almed, 1987. 370p.
- 226-ROSEN, S.T.; AISNER, J.; MAKUCH, R.W.; et al.** Carcinomatous Leptomeningitis in Small Cell Lung Cancer: A Clinicopathologic Review of the National Cancer Institute Experience. *Medicine.* 61:45-53, 1982.
- 227-ROSENBERG, S.A.; LOTZE, M.T.; MUUL, L.M.; et al.** A Progress Report on the Treatment of 157 Patients With Advanced Cancer Using Lymphokine-Activated Killer Cells and Interleukin-2 or High-Dose Interleukin-2 Alone. *N. Engl. J. Med.* 316:889-897, 1987.
- 228-RUCKDESCHEL, J.C.; FINKELSTEIN, D.M.; MASON, B.A.; et al.** Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Bronchogenic Carcinoma: EST 2575, Generation V_A Randomized Comparison of Four Cisplatin-Containing Regimens. *J. Clin. Oncol.* 3(1):72-79, 1985.
- 229-SAHN, S.A.** State of the Art: The Pleura. *Am. Rev. Respir. Dis.* 138:184-234, 1988.

- 230-SAHN, S.A. & GOOD, J.T.** Pleural Fluid pH in Malignant Effusions. *Ann. Inter. Med.* 108:345-349, 1988.
- 231-SALVATIERRA, A.; BAAMONDE, C.; LLAMAS, J.M.; et al.** Extrathoracic Staging of Bronchogenic Carcinoma. *Chest.* 97:1052-1058, 1990.
- 232-SAMET, J.M.** Radon and Lung Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 81:745-757, 1989.
- 233-SCHAPIRO, R.L. & EVANS, E.T.** Anaplastic Carcinoma Involving the Mediastinum. *Radiology.* 103:545-550, 1972.
- 234-SCHETTINI, H.L.; VALLE, J.C. do; RONDON, S.A.; et al.** Sinais e Sintomas do Câncer de Pulmão: Correlação com os Tipos Histológicos. *Ars. Cyrandi.* 116-128, 1983.
- 235-SCHNUR, M.J.; WINKLER, B.; AUSTIN, J.H.M.** Thickening of the Posterior Wall of the Bronchus Intermedius. *Radiology.* 139:551-559, 1981.
- 236-SCULIER, J.P.; EVANS, W.K.; FELD, R.; et al.** Superior Vena Caval Obstruction Syndrome in Small Cell Lung Cancer. *Cancer.* 57:847-851, 1986.
- 237-SECRETARIA MUNICIPAL DE CAMPINAS; PREFEITURA DO MUNICÍPIO DE CAMPINAS.** Mortalidade em Campinas. 1992. boletim:2.

- 238-SEIFTER, E.J. & IHDE, D.C.** Small Cell Lung Cancer: A Distinct Clinicopathologic Entity. In: **BITRAN, J.D.; GOLOMB, H.M.; LITTLE, A.G.; et al.** *Lung Cancer: A Comprehensive Treatise*. Florida, Grune & Stratton, Inc., 1988. p.257-279.
- 239-SEIFTER, E.J. & IHDE, D.C.** Therapy of Small Cell Lung Cancer: A Perspective on Two Decades of Clinical Research. *Semin. Oncol.* 15:278-299, 1988.
- 240-SELIKOFF, I. J.; BADER, R.A.; BADER, M.E.; et al.** Asbestosis and Neoplasia. *Am. J. Med.* 42:487-496, 1967. [Editorial]
- 241-SELIKOFF, I.J.; HAMMOND, E.C.; CHURG, J.** Asbestos Exposure, Smoking, and Neoplasia. *J.A.M.A.* 204:104-110, 1968.
- 242-SENIOR, R.M. & ADAMSON, J.S.** Survival in Patients with Lung Cancer. *Arch. Intern. Med.* 125:975-980, 1970.
- 243-SHIELDS, T.W.** The Fate of Patients after Incomplete Resection of Bronchial Carcinoma. *Surg. Gynecol. Obstet.* 139:569-572, 1974.
- 244-SIEGELMAN, S.S.; KHOURI, N.F.; LEO, F.P.; et al.** Solitary Pulmonary Nodules: CT Assessment. *Radiology.* 160:307-312, 1986.
- 245-SIEGELMAN, S.S.; ZERHOUNI, E.A.; Leo F.P.; et al.** CT of the solitary Pulmonary Nodule. *A. J. R.* 135:1-13, 1980.

- 246-SILVERBERG, E.; BORING, C.C.; SQUIRES, T.S. Cancer Statistics, 1990. CA Cancer J.Clin. 40: 9-26, 1990.
- 247-SILVERBERG, E. & HOLLEB, A.J. Cancer Statistics, 1974-worldwide epidemiology. CA Cancer J. Clin. 24:2, 1974.
- 248-SIMES, R. J. Risk-Benefit Relationships in Cancer Clinical Trials: The ECOG Experience in Non-Small Cell Lung Cancer. J. Clin. Oncol. 3:462-472, 1985.
- 249-SINNER, W.N. Complications of Percutaneous Transthoracic Needle Aspiration Biopsy. Acta. Radiol. Diag. 17:813-828, 1976.
- 250-SIQUEIRA, M.H.L.; BORRI, M.L.; ROLIM, E.; et al. Adenocarcinoma primário de pulmão. Tumor de características radiográficas diversificadas. Rev. Imagem. 7(1):15-16, 1985.
- 251-SPAIN, R.C. Neoadjuvant Mitomycin C, Cisplatin, and Infusion Vinblastine in Locally and Regionally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Problems and Progress From the Perspective of Long-Term Follow-Up. Semin. Oncol. 15:6-15, 1988.
- 252-SPENCER, H. Carcinoma of the Lung. In: _____
Patology of the Lung. 4^a.ed. Oxford, Pergamon Press, 1985.
p.837-932.
- 253-STANFORD, W.; STEELE, S.; ARMSTRONG, R.G.; et al. Mediastinoscopy: Its Application in Central Versus Peripheral Thoracic Lesions. Ann. Thorac. Surg. 19:121-126, 1975.
- 254-STANLEY, K & STJERNWÄRD, J. Lung Cancer- A Worldwide Health Problem. Chest. 96(suppl.1)1-5, 1989.

- 255-STEEL, J.D. & BUELL, P.** Asymptomatic Solitary Pulmonary Nodules. Host survival, tumor size, and growth rate. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 65:140-151, 1973.
- 256-STRINGFIELD, J.T.; MARKOWITZ, D.J.; BENTZ, R.R.; et al.** The Effect of Tumor Size and Location on Diagnosis by Fiberoptic Bronchoscopy. *Chest.* 72:474-476, 1977.
- 257-SZABO, E.; BIRRER, M.J.; MULSHINE, J.L.** Early Detection of Lung Cancer. *Semin. Oncol.* 20:374-382, 1993.
- 258-TARVER, R.D.; RICHMOND, B.D.; KLATTE, E.C.** Cerebral Metastases from Lung Carcinoma: Neurological and CT Correlation. *Radiology.* 153:689-692, 1984.
- 259-TEIXEIRA, J.P.** *Câncer do Pulmão. Epidemiologia, Patologia, Diagnóstico e Tratamento cirúrgico.* Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1971. 197p.
- 260-TEMPLETON, P.A.; CASKEI, C.I.; ZERHOUNI, E.A.** Current Uses of CT and MR Imaging in the Staging of Lung Cancer. *Radiol. Clin. North Am.* 28:631-646, 1990.
- 261-TOKUHATA, G.K.** Familial Factors in Human Lung Cancer and Smoking. *Am. J. Public. Health.* 54:24-32, 1964.
- 262-TONIETTO, V.; LOPES, C.A.; DIAS, C.F.; et al.** Carcinoma brônquico e tabagismo _ análise de 667 casos. *J. de Pneumol.* 18(1):23-27, 1992.
- 263-TOOMES, H.; DELPHENDAHL, A.; MANKE, H.G.; et al.** The Coin Lesion of the Lung: A review of 955 Resected Coin Lesions. *Cancer.* 51:534-537, 1983.

- 264-TORO, I.F.C.** O valor da broncofibroscopia no diagnóstico conclusivo dos tumores visíveis. Campinas, 1992. (Tese-mestrado, F.C.M. Unicamp).
- 265-TURNER, J.A.M.; SILLETT, R.W.; BALL, K.P.** Some Effects of Changing to Low-Tar and Low-Nicotine Cigarettes. *Lancet*. 28:737- 739, 1974.
- 266-VINCENT, R.G.; PICKREN, J.W.; LANE, W.W.; et al.** The Changing Histopathology of Lung Cancer. A Review of 1682 Cases. *Cancer*. 39:1647-1655, 1977.
- 267-VOKES, E.E.** Sequential Combined Modality Therapy for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Hematol./Oncol. Clin. N. Am.* 4:1133-1142, 1990.
- 268-WAGONER, J.K.; ARCHER, V.E.; LUNDIN, F.E.; et al.** Radiation as the Cause of Lung Cancer among Uranium Miners. *N. Engl. J. Med.* 273:181-188, 1965.
- 269-WALD, N.; IDLE, M.; BOREHAM, J.; et al.** Low Serum-Vitamin-A and Subsequent Risk of Cancer. *Lancet*. 8199:813- 815, 1980.
- 270-WALD, N.J.; NANCHAHAL, K.; THOMPSON, S.G.; et al.** Does breathing other people's tobacco smoke cause lung cancer? *B. M. J.* 293:1217-1222, 1986.
- 271-WATANABE, Y.; HAYASHI, Y.; SHIMIZU, J.; et al.** Mediastinal Nodal Involvement and the Prognosis of Non-Small Cell Lung Cancer. *Chest*. 100:422-428, 1991.
- 272-WEISS, W.** Operative Mortality and Five-Year Survival Rates in Men With Bronchogenic Carcinoma. *Chest*. 66:483-487, 1974.

- 273-WESTCOTT, J.L. Percutaneous Transthoracic Needle Biopsy. Radiology. 169:593-601, 1988.
- 274-WHANG-PENG, J.; KAO-SHAN, C.S.; LEE, E.C. Specific chromosome defect associated with human small cell lung cancer: Deletion 3p(14-23). Science 215:181, 1982.
- 275-WILLIAMS, D.E.; PAIROLERO, P.C.; DAVIS, C.S.; et al. Survival of Patients Surgically Treated for Stage I Lung Cancer. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 82:70-76, 1981.
- 276-WILLIS, R. A. Regeneration and repair: Resumic embryonic growth. The borderland of Embriology and Pathology. 2^a ed, Washington, Butterworths, 1962. p.495-518.
- 277-WOODRING, J.H. Unusual Radiographic Manifestations of Lung Cancer. Radiol. Clin. North. Am. 28:599-618, 1990.
- 278-WOODRING, J.H. & STELLING, C.B. Adenocarcinoma of the Lung: A tumor with a Changing Pleomorphic Character. Am. J. Roentgenol. 140:657-664, 1983.
- 279-WRIGHT, C.D.; MONCURE, A.C.; SHEPARD, J.A.O.; et al. Superior Sulcus Lung Tumors: Results of Combined Treatment (Irradiation and Radical Ressection). J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 94:69-74, 1987.
- 280-WU R.; NOLAN, E.; TURNER, C. Expression of tracheal differentiated functions in serum-free hormone-supplemented medium. J. Cell Physiol. 125:167-181, 1985.
- 281-WYNDER, E.L.; MABUCHI, K.; BEATTIE, E.J., Jr. The Epidemiology of Lung Cancer. J.A.M.A. 213:2221, 1970.

- 282-YELLIN, A.; HILL, L.R.; BENFIELD, J.R.** Bronchogenic Carcinoma Associated with upper Aerodigestive Cancers. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 91:674-683, 1986.
- 283-ZERHOUNI, E.A.; STITIK, F.P.; SIEGELMAN, S.S.; et al.** CT of the Pulmonary Nodule: A Cooperative Study. Radiology. 160:319,327, 1986.
- 284-ZUBROD, C.G.; SCHNEIDERMAN, M.; FREI, E., et al.** Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethyl-enethiophosphoramide. J. Chronic. Dis. 11:7-33, 1960.

XI- REFERÊNCIAS CONSULTADAS

- 1-HERANI, M.L.G. Normas para a apresentação de Dissertações e Teses. São Paulo, Bireme-Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde, 1990. 45p.
- 2-MOSES, L.E. The Series of Consecutive Cases as a Device for Assessing Outcomes of Interventions. In: BAILAR III, J.C. & MOSTELLER, F. Medical Uses of Statistics. Waltham, NEJM Books, 1986. p.111-127.
- 3-REY, L. Planejar e Redigir Trabalhos Científicos. São Paulo, Editora Edgard Blüncher LTDA, 1988. 240p.