



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social

Vera Lucia Ferreira da Silva Teixeira

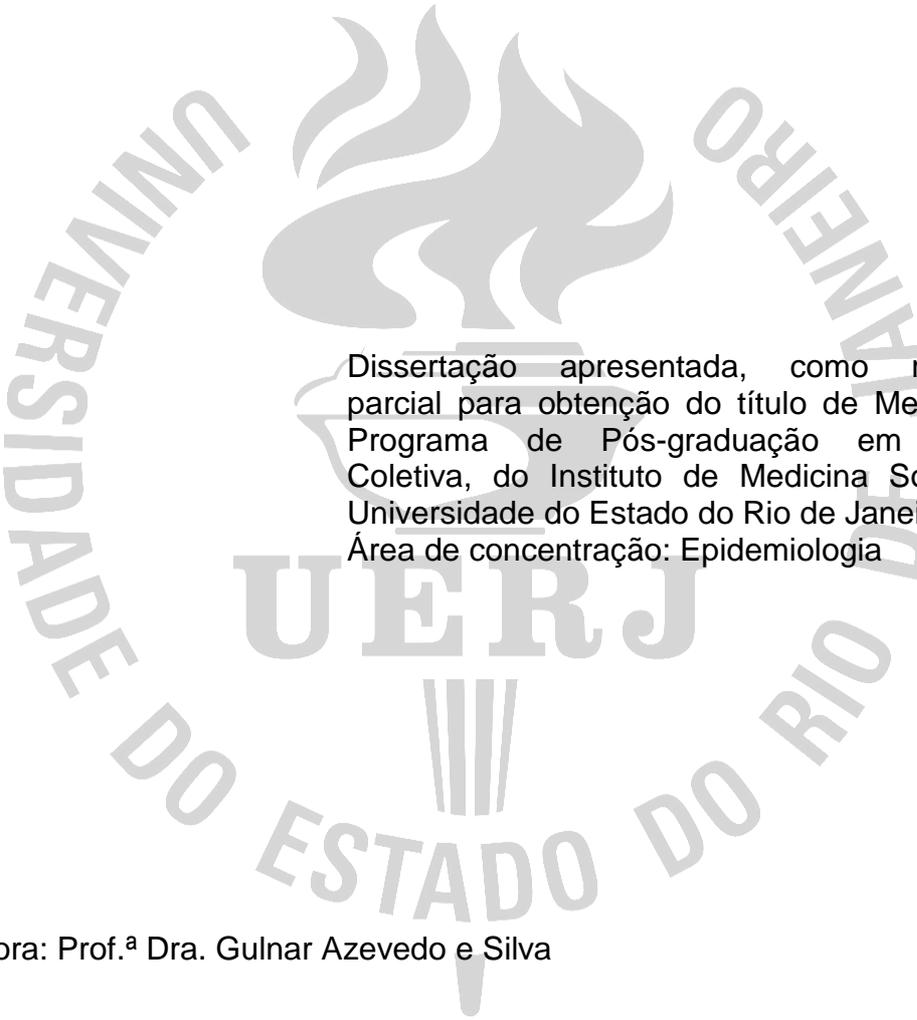
**Sobrevida de pacientes mulheres com câncer de pulmão em clínica
especializada no Rio de Janeiro, 2000-2009**

Rio de Janeiro

2011

Vera Lucia Ferreira da Silva Teixeira

**Sobrevida de pacientes mulheres com câncer de pulmão em clínica
especializada no Rio de Janeiro, 2000-2009**



Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
Área de concentração: Epidemiologia

Orientadora: Prof.^a Dra. Gulnar Azevedo e Silva

Rio de Janeiro

2011

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CB/C

T266 Teixeira, Vera Lucia Ferreira da Silva.
Sobrevida de pacientes mulheres com câncer de pulmão em clínica
especializada no Rio de Janeiro, 2000-2009 / Vera Lucia Ferreira da Silva
Teixeira. – 2011.
71f. : il

Orientadora: Gulnar Azevedo e Silva.
Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Universidade do Estado do
Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Câncer – Pulmões – Teses. 2.. Câncer – Mulheres – Teses. 3.
Análise de sobrevivência – Teses. 4. Câncer – Prognóstico – Teses. I.
Silva, Gulnar Azevedo e. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro,
Instituto de Medicina Social. III. Título.

CDU 616.24-006.6

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou
parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Vera Lucia Ferreira da Silva Teixeira

**Sobrevida de pacientes mulheres com câncer de pulmão em clínica
especializada no Rio de Janeiro, 2000-2009**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia

Aprovada em 19 de maio de 2011.

Banca Examinadora: _____

Prof.^a Dra. Gulnar Azevedo e Silva
Instituto de Medicina Social – UERJ

Prof.^a Dra. Maria Teresa Bustamante Teixeira
Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF

Prof.^a Dra. Rosely Sichieri
Instituto de Medicina Social – UERJ

Rio de Janeiro

2011

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à família, sobretudo aos meus filhos, Daniel e Barbara, que abriram mão da minha companhia para que eu pudesse concluir este estudo, e aos meus verdadeiros amigos.

AGRADECIMENTOS

À professora Gulnar Azevedo e Silva, por sua orientação, dedicação e ensinamentos fundamentais para a realização desta dissertação de mestrado.

Às professoras Claudia Lopes, Maria Teresa Bustamante Teixeira e Rosely Sichieri, pela importante contribuição científica para a conclusão do estudo.

Aos professores do programa de mestrado de Epidemiologia, pelos ensinamentos prestados.

Ao professor Wagner Tassinari, pelos ensinamentos imprescindíveis à conclusão desta dissertação.

Aos colegas da turma do mestrado, Fabio, Marcela, Marcelo, Marcia e Viviane, que tornaram esses dois anos de convívio produtivos e muito mais divertidos.

À doutora Marcia Garcia, pela amizade e incentivo à realização do curso de mestrado.

À doutora Susanne Crocamo, pela amizade e incentivo à conclusão do estudo.

Aos funcionários da Oncoclínica, Tacila Rozendo e Edson Pessoa, pela colaboração com questões relativas à condução do estudo.

Às funcionárias da secretaria do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, pela paciência e incentivo durante toda realização do curso.

E sobretudo, aos meus pacientes, pela compreensão da minha ausência temporária para a realização do curso de mestrado.

RESUMO

TEIXEIRA, Vera Lucia Ferreira da Silva. *Sobrevida em pacientes mulheres com câncer de pulmão em clínica privada no Rio de Janeiro, 2000-2009*. 2011. 75f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2011.

O câncer de pulmão é atualmente a neoplasia mais frequentemente diagnosticada, considerando ambos os sexos, e a principal causa de óbito por câncer em todo o mundo. A incidência e a mortalidade do câncer de pulmão vêm sendo influenciadas ao longo do tempo pela história do tabagismo e seus aspectos sócio-demográficos. Este estudo tem como objetivo analisar a sobrevida e fatores prognósticos em mulheres com câncer de pulmão assistidas em uma clínica especializada no Rio de Janeiro no período de 2000 a 2009. Foram analisadas 193 mulheres com diagnóstico de câncer de pulmão confirmado por exame histopatológico. Os dados foram obtidos diretamente do sistema informatizado de registros médicos do referido serviço. A idade do diagnóstico foi categorizada em quatro faixas etárias: até 49 anos, 50 a 59 anos, 60 a 69 anos e maior de 70 anos. O tabagismo foi categorizado como não fumante, ex-fumante, fumante e fumante passiva. O estado nutricional foi avaliado pelo Índice de Massa Corpórea (IMC). A classificação histológica seguiu a divisão entre tumores de células não-pequenas (CPCNP) e tumores de pequenas células (CPCP). O estadiamento clínico se baseou na classificação do American Joint Committee on Cancer (AJCC) e Veterans Administration Lung Cancer Study Group (VALCSG) para os tumores de células não-pequenas e tumores de células pequenas, respectivamente. A modalidade de tratamento foi categorizada pela intenção da abordagem terapêutica em quatro grupos: controle, neoadjuvância, adjuvância e paliativa. Foram calculadas funções de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier. Para os fatores prognósticos de risco, foram calculados os hazards ratios brutos e ajustados com intervalos de confiança de 95%, através do modelo de riscos proporcionais de Cox. A idade média das pacientes foi de 63 anos. Destas, 47,7% eram fumantes, 26,9% não fumantes, 19,7% ex-fumantes e 3,6% fumantes passivas. Em relação ao estado nutricional, 2,6% das pacientes apresentavam IMC baixo peso, 52,8% normal, 29,5% sobrepeso e 15% obesidade. A maioria dos casos, 169 (87,6%) pacientes, foi classificado como câncer de pulmão de células não-pequenas (CPCNP). Apenas 24 casos (12,4%) foram de câncer de pequenas células (CPCP). Durante o período estudado ocorreram 132 óbitos; 114 por CPCNP e 18 por CPCP. O tempo mediano de sobrevida para toda a coorte foi de 23,2 meses (IC95%: 16,9-33,5). Quando os dados foram estratificados por classificação tumoral, a sobrevida mediana nas pacientes com diagnóstico de CPCNP foi de 18,2 meses (IC95%: 15,6-25,5) e para aquelas com CPCP foi de 10,3 meses (IC95%: 8,4-19,3). A sobrevida encontrada em 24 meses foi de 49% (IC95%: 42,25-56,9), sendo 22,95 (IC95%: 10,6-49,3) para os tumores de pequenas células e 50,29% (IC95%: 43,1-58,7) para os tumores de células não-pequenas. Para o total das pacientes, as curvas de sobrevida estratificadas pelas variáveis selecionadas mostraram diferenças em relação à idade do diagnóstico ($p=0,0023$) nas faixas etárias intermediárias de 50-59 anos e 60-69 anos, se comparadas com os limites extremos (as mais idosas e as mais jovens). Não houve diferenças para o status de tabagismo ($p=0,1484$) nem para o IMC

($p=0,6230$). Na análise multivariada para todos os tumores, nenhum fator prognóstico influenciou no risco de morte. A idade nas categorias intermediárias (50-59 anos e 60-69 anos) e o IMC na categoria sobrepeso mostraram uma tendência à proteção, porém, não houve significância estatística. Para o grupo de mulheres com CPCNP, o modelo de riscos proporcionais apontou diferença em relação ao estadiamento clínico, especificamente o estágio IV ($HR=3,36$, $IC95\%: 1,66-6,8$; $p=0,001$). As pacientes com idade entre 50-59 anos e sobrepeso mostraram uma tendência à diminuição do risco, embora sem significância estatística. Esses resultados mostram a necessidade de conhecer melhor o perfil das mulheres que desenvolvem câncer de pulmão e de realizar pesquisas que investiguem de forma mais aprofundada as condições que influenciam a evolução clínica dos casos e assim contribuir para o aprimoramento da abordagem terapêutica.

Palavras-chave: câncer de pulmão; mulher; análise de sobrevida; fatores prognósticos.

ABSTRACT

Lung cancer is currently the most frequently diagnosed cancer, considering both sexes, and the leading cause of cancer death worldwide. Incidence and mortality of lung cancer have been influenced over time by smoking history and their socio-demographic. This study aims to assess the survival and prognostic factors, smoking and body mass index, adjusted for aging, histologic classification and TNM Staging System among women with lung cancer at a clinic in Rio de Janeiro, Brazil, between 2000-2009. The information was obtained from the database of the clinic. The main variables analysed were age at diagnosis, categorized into four levels on the basis of age (≤ 49 , 50-59, 60-69 and ≥ 70), smoking history (never smoking, former smoking and current smoking), nutritional status based on Body Mass Index (BMI), histological classification, designated as non-small cell carcinoma (NSLC) and small cell carcinoma (SCLC), Staging System based on American Joint Committee on Cancer (AJCC) for NSLC and Veteran's Administration Lung Study Group (VALSG) for SCLC and treatment modality. They were considered as treatment modality, observation, neoadjuvant and adjuvant therapies, prolongation of survival by chemotherapy. Survival curves were calculated by the Kaplan-Meier (KM) method. We used the proportional hazards model of Cox for evaluation of prognostic factors. We analysed 193 women, diagnosed with lung cancer confirmed by histopathology, 169 (87.6%) patient with tumors of non-small cell and 24 (12.4%) patients with small-cell tumors. The average age of patients was 63 years. Median survival for the entire cohort was 23.2 months (95% CI, 16.5 to 32.9). When data were stratified by tumor classification, the median survival in patients with NSLC was 25.5 months (95% CI, 18.3 to 36.4) and 10.5 (95% CI, 8.6 to 20.4) those with SCLC. The overall survival rate at 5 years was found to be 28.9% (95% CI, 2.4 to 37.1) and 68.3% (95% CI, 60.5 to 75.0) for NSLC and 17.2% (95% CI, 4.8 to 35.9) for SCLC. The survival curves differentiated by the classification of tumors showed a significant worsening of the median survival in patients with small-cell lung cancer, 10.3 months (95% CI, 8.4 to 19.3) when compared with non small cell lung cancer, 18.2 months (95% CI, 15.6 to 25.5). Median survival for the entire sample was 16.5 months (95% CI, 13.8 to 23.2). The survival functions stratified by prognostic factors showed differences in age at diagnosis ($p= 0.00597$) but showed no differences for smoking ($p=0.11$) nor BMI ($p=0.383$). The multivariate analysis showed clinical staging as the main independent prognostic factor. The age at diagnosis and BMI exerted a protective factor in at least one of the categories studied. The smoking status did not influence survival. These results show the need to better understand the profile of women who develop lung cancer and identify new prognostic factors to contribute to the improvement of the therapeutic approach.

Keywords: lung cancer, women, analysis of survival factors;

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estimativa de sobrevida em 5 anos por estadiamento após tratamento.....	24
Tabela 2 – Estado nutricional segundo IMC.....	31
Tabela 3 – Distribuição das pacientes segundo a idade, tabagismo, IMC e variáveis clínicas, no início do seguimento.....	42
Tabela 4 – Hazard ratios (HR) brutas e ajustadas das variáveis selecionadas associadas ao risco de óbito por câncer de pulmão em mulheres assistidas em uma clínica especializada no Rio de Janeiro, entre 2000-2009.....	49
Tabela 5 – Hazard ratios (HR) brutas e ajustadas das variáveis selecionadas associadas ao risco de óbito por câncer de pulmão de células não-pequenas em mulheres assistidas em uma clínica especializada no Rio de Janeiro, entre 2000-2009.....	50

LISTA DE GRÁFICOS

Figura 1 - Curva de sobrevida global	44
Figura 2 - Curva de sobrevida estratificada segundo classificação tumoral.....	44
Figura 3 - Curva de sobrevida estratificada segundo idade do diagnóstico.....	45
Figura 4 - Curva de sobrevida estratificada segundo tabagismo.....	45
Figura 5 - Curva de sobrevida estratificada segundo estado nutricional.....	46
Figura 6 - Curva de sobrevida das pacientes com tumores de células não pequenas estratificada segundo idade do diagnóstico.....	46
Figura 7 - Curva de sobrevida das pacientes com tumores de células não pequenas estratificada segundo tabagismo.....	47
Figura 8 - Curva de sobrevida das pacientes com tumores de células não pequenas estratificada segundo estado nutricional.....	47
Figura 9 - Curva de sobrevida das pacientes com tumores de células não pequenas estratificada segundo estadiamento clínico.....	48

LISTA DE SIGLAS

ACS	<i>American Cancer Society;</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer;</i>
CPCP	câncer de pulmão de células pequenas;
CPCNP	câncer de pulmão de células não-pequenas;
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncologic Group;</i>
HR	<i>hazard ratios;</i>
IASLC	<i>International Association for the Study of Lung Cancer;</i>
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%;
IMC	Índice de Massa Corpórea;
IMS/UERJ	Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro;
KM	<i>Kaplan-Meier estimator;</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network;</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde;
OS	<i>Performance Status;</i>
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results;</i>
SIM	Sistema de informação de Mortalidade;
SWOG	<i>Southwest Oncology Group;</i>
VALCSG	<i>Veterans Administration Lung Cancer Study Group;</i>

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	13
1	JUSTIFICATIVA.....	27
2	OBJETIVOS.....	28
2.1	Objetivo Geral.....	28
2.2	Objetivos específicos.....	28
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	29
3.1	População de estudo.....	29
3.2	Coleta de dados e instrumentos.....	30
3.3	Definição de variáveis.....	30
3.4	Análise dos dados.....	32
3.5	Considerações éticas.....	33
4	RESULTADOS.....	34
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	58
	REFERÊNCIAS.....	60
	ANEXO A - Classificação TNM.....	66
	ANEXO B – Escala ECOG.....	68
	ANEXO C – Ficha clínica.....	69

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é a neoplasia maligna mais frequentemente diagnosticada, considerando ambos os sexos, e a principal causa de óbito por câncer em todo o mundo (PARKIN *et al*, 2005). Estima-se que a doença é atualmente a 10ª causa de morte mais comum, respondendo por aproximadamente um milhão de óbitos/ano e que em 2020 alcançará a 5ª posição (MURRAY & LOPEZ, 1997).

Até o início do século XX o câncer de pulmão era uma doença rara. Com o surgimento das primeiras indústrias para fabricação de cigarros, a partir dos anos 30 houve um grande aumento da incidência de casos de câncer de pulmão. Apesar da associação entre câncer de pulmão e tabagismo ter sido sugerida inicialmente em 1927 na Inglaterra, somente na década de 50 foram divulgados os primeiros trabalhos científicos sobre essa relação (DOLGOFF *et al*, 1950; DOLL *et al*, 1950). O mais importante deles foi o de Doll e Hill (1954), que além de deixar evidente a estreita relação entre tabagismo e câncer de pulmão, demonstrou a correspondência entre o desenvolvimento da doença e a carga de tabaco consumida, que se traduz na quantidade de nicotina e alcatrão, o número de cigarros fumados/dia e o tempo de exposição ao fumo. Na época, esses achados alertaram a comunidade científica, o público e as autoridades governamentais, sobre a importância do tabagismo para o desenvolvimento de câncer de pulmão, tanto em homens quanto em mulheres, uma vez que a partir da segunda guerra mundial o hábito de fumar começou a ser difundido entre mulheres.

Desde 1985, o câncer de pulmão passou a ocupar a primeira posição como a neoplasia mais comum no mundo, representando 12,4% de todos os novos casos, e a principal causa de óbito entre os tumores malignos, 17,6% dos óbitos. A incidência e a mortalidade do câncer de pulmão vêm sendo influenciadas ao longo do tempo pela história do tabagismo e seus aspectos sócio-demográficos. Antes da década de 80, a doença era mais freqüente nos países desenvolvidos (69%), atualmente, a metade dos casos (49,9%) ocorre em países em desenvolvimento. Nos homens, a maior incidência da doença ocorreu na América do Norte e Europa, sobretudo o leste europeu. Taxas intermediárias ocorreram na Austrália/Nova Zelândia e leste da Ásia e a menor incidência, na África. Em relação às mulheres, a distribuição geográfica

mostrou algumas diferenças. A incidência da doença foi maior na América do Norte e norte da Europa e menor na África. As taxas de incidência na Ásia, mais precisamente na China, foram praticamente às mesmas da Austrália e Nova Zelândia.

Os registros mundiais de câncer de pulmão mostram que a incidência e a mortalidade da doença vêm se modificando ao longo dos anos, não só em relação às regiões do planeta como também em relação aos sexos masculino e feminino. Apesar do câncer de pulmão historicamente afetar primariamente homens, as diferenças entre os sexos estão diminuindo. Desde 1985 a incidência da doença apresentou um aumento em 51% em todo mundo. Essa proporção representou para os homens um aumento de 44% na incidência da doença e para as mulheres de 76%, um acréscimo significativamente maior. Essa diferença considerável é interpretada, para os homens, como resultado do crescimento da população mundial e o envelhecimento da mesma. Para as mulheres, o aumento foi real. Quando a incidência foi padronizada pela idade houve, na verdade, um pequeno declínio para os homens (3,3%) e um aumento de 22% para as mulheres (PARKIN *et al*, 2005).

Nos Estados Unidos a mortalidade por câncer de pulmão em mulheres começou a aumentar na década de 60. Em 1987 o número de mortes por câncer de pulmão já ultrapassava o número de mortes por câncer de mama (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH SERVICE, 2001). Segundo a Sociedade Americana de Câncer (ACS), em 2008 as mulheres foram responsáveis por 47% dos 215.020 novos casos de câncer de pulmão e por 44% das 161.840 mortes ocasionadas pela doença. Embora as taxas de sobrevida nas mulheres com câncer de pulmão sejam comumente melhores do que nos homens, a sobrevida estimada em 5 anos ainda é pequena (15%) para ambos os sexos (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2002).

Na Europa ocorreu o mesmo que nos Estados Unidos. Embora a mortalidade por câncer de pulmão ainda seja maior nos homens, nas últimas décadas, houve um aumento substancial nas mulheres. As taxas de mortalidade na Europa ocidental se equiparam às das regiões central e leste europeu (KUBIK *et al*, 1998). Segundo dados da International Agency for Research on Cancer (2002), a sobrevida em 5 anos é ainda mais modesta (10%) do que a norte americana .

Na Ásia, sobretudo na China, o câncer de pulmão também assumiu o primeiro lugar entre as neoplasias mais frequentes e a principal causa de óbito por câncer, a partir do ano 2000 (YANG *et al*, 2005).

O papel do tabagismo, como principal causa do câncer de pulmão, está bem estabelecido e vem sendo demonstrado nos últimos 50 anos. Mais de 90% dos tumores de pulmão poderiam ser evitados com o abandono do hábito de fumar. O tempo de exposição ao tabaco e o consumo diário têm grande relevância no desenvolvimento da doença e, portanto, o abandono do fumo tem impacto importante em qualquer faixa etária, sobretudo, em jovens do sexo feminino (CHOLLAT_TRAQUET, 1992).

Ocorrência do câncer de pulmão no Brasil

A distribuição do câncer de pulmão no Brasil assemelha-se ao comportamento global com uma incidência mais elevada nos estados de maior desenvolvimento sócio-econômico (AZEVEDO, 2008). Segundo as estimativas do Instituto Nacional do Câncer para 2010, ocorreram 17.800 novos casos em homens, taxa bruta de incidência de 18,37/100.000 e 9.830 casos novos em mulheres, taxa bruta de incidência de 9,82/100.000. O câncer de pulmão em homens é o segundo mais frequente nas regiões Sul (35/100.000), Sudeste (21/100.000) e Centro-Oeste (16/100.000) e o terceiro mais frequente nas regiões Nordeste (9/100.000) e Norte (8/100.000). Para as mulheres é o quarto mais frequente nas regiões Sul (16/100.000), Sudeste (11/100.000), Centro-Oeste (9/100.000) e Norte (5/100.000) e o quinto mais frequente na Região Nordeste (6/100.000).

Conforme ocorreu em outros países, a mortalidade por câncer de pulmão em mulheres apresentou um aumento substancial nos últimos anos. Segundo o Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) em 2003 foi de 8,7 óbitos por 100 mil mulheres e 15,2 óbitos por 100 mil em homens. Malta e colaboradores (2007) analisaram as taxas de mortalidade específicas por câncer de pulmão no período de 1980 a 2003, para ambos os sexos. Nos homens houve uma redução nas faixas etárias de 30 a 49 anos e de 50 a 59 anos no período estudado. Entre os homens de 60 a 69 anos, ocorreu um aumento nos primeiros 15 anos de observação, porém, em seguida

houve um declínio. Nos homens acima de 70 anos e entre mulheres de todas as faixas etárias acima de 30 anos, a tendência foi de aumento em todo o período estudado. Outra análise das tendências de mortalidade por câncer de pulmão foi realizada nas cinco macrorregiões do Brasil para homens e mulheres durante o período de 1979 a 2003. Foi observado um aumento na mortalidade ajustada por idade de 29% entre homens e de 86% entre mulheres em todo país. Nas mulheres foi verificado um aumento nos dois grupos etários estudados (40-59 anos e 60 anos ou mais) enquanto nos homens houve um declínio no grupo etário mais jovem (AZEVEDO *et al*, 2008).

Os dados disponibilizados pelo Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) em 2008 já apontam o câncer de pulmão como o segundo tipo de neoplasia mais frequente entre os óbitos femininos no Brasil, sendo precedido apenas pelo câncer de mama (Ministério da Saúde, 2011).

Fatores de risco

Os fatores de risco relacionados à carcinogênese pulmonar são divididos em ambientais e ligados ao hospedeiro. Os fatores ambientais são as exposições ocupacionais a asbesto, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, sílica, metais pesados e tabaco; a radiação em altas doses e as explosões atômicas; a poluição atmosférica gerada pela combustão fóssil; dietas ricas em gordura e colesterol. Os fatores relacionados ao hospedeiro são as doenças pulmonares pré-existentes como a doença pulmonar obstrutiva crônica, as doenças intersticiais pulmonares como as pneumoconioses (silicose e asbestose) e a fibrose pulmonar e, a base genética de cada indivíduo. O papel do polimorfismo de vários genes envolve o metabolismo, a reparação celular do DNA e o controle do ciclo celular (VEGLIA *et al*, 2007).

O tabagismo é o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer de pulmão. Aproximadamente 90% dos casos da doença estão associados ao hábito de fumar (ALBERG & SAMET, 2003). Apesar de ser o fator de risco mais bem estudado, seu efeito carcinogênico é intenso e complexo, não existindo um mecanismo único para explicá-lo. Duas fases são reconhecidas no processo do desenvolvimento da doença, a fase gasosa e a particulada, sendo ambas nocivas. Na fase inicial do tabagismo ocorre deposição do material particulado no epitélio

ciliado pulmonar, uma das estruturas responsáveis na defesa pulmonar. As principais substâncias que atuam nessa fase são: alcatrão, metais como zinco, cobre, ferro, cromo e cádmio. A fase gasosa induz a uma progressiva alteração do epitélio brônquico, como redução da atividade e do número de células ciliadas, alterações na composição do muco, levando também a uma perda progressiva dos mecanismos de defesa. Com o comprometimento do mecanismo de defesa pulmonar, o tempo de contato com essas substâncias aumenta e elas acabam lesando as células pulmonares e induzindo intensas e constantes alterações no DNA, superando a capacidade de recuperação do organismo, levando ao surgimento de neoplasias (STAVRIDES, 2006).

Atualmente, considera-se que haja um aumento de 20 vezes no risco de desenvolvimento do câncer de pulmão nos indivíduos fumantes em comparação aos não-fumantes, com qualquer forma de utilização do tabaco (WINGO *et al*, 1999; INTERNACIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2004). O risco está diretamente associado ao tempo de exposição ao fumo, à carga tabágica e ao número de cigarros fumados por dia. Com isso quanto mais jovem se inicia o tabagismo, maior será o risco de tornar-se um grande fumante e desenvolver câncer de pulmão (DOLL & PETO, 1978). Nesse sentido, o abandono do fumo em qualquer idade tem importância crucial no risco de desenvolvimento desses tumores. Programas de intervenção, tanto direcionados à prevenção primária quanto à secundária, estão sendo desenvolvidos, em todo o mundo, para identificar ativamente indivíduos de maior risco (ALBERG *et al*, 2005; PETO *et al*, 2000).

Embora o fator de risco primário para o desenvolvimento do câncer de pulmão seja a exposição ao tabaco tanto em homens quanto em mulheres, atualmente, o câncer de pulmão em não-fumantes ocupa a sétima causa de óbito em todo o mundo superando as neoplasias de colo uterino, pâncreas e próstata (SUN *et al*, 2007). A maioria dos casos entre não-fumantes ocorre nas mulheres. Uma revisão recente dos últimos 25 anos revelou que a proporção de casos de câncer de pulmão em não-fumantes é consideravelmente maior em mulheres do que em homens em todos os continentes estudados. Na Europa a proporção foi de 21% versus 2%, nos Estados Unidos 15% versus 6% e na Ásia ocidental 61% versus 11% (SUN *et al*, 2007). Além dos aspectos sócio-demográficos e culturais, outros fatores podem estar contribuindo para justificar essa diferença como o perfil genético, fatores hormonais e possivelmente infecciosos (EGLESTON *et al*, 2009).

Classificação histológica

O câncer de pulmão é classificado segundo a OMS em mais de 20 tipos histológicos. Neste estudo serão abordados os quatro subtipos principais de carcinoma broncogênico. O adenocarcinoma, o carcinoma epidermóide e o carcinoma de grandes células são conhecidos como câncer de pulmão de células não-pequenas (CPCNP), representa 75 a 80% dos casos, e estão todos relacionados ao tabagismo. O carcinoma de pequenas células é genericamente chamado de câncer de pulmão de células pequenas (CPCP), seu comportamento é o mais agressivo dos tumores e, também, está relacionado ao tabagismo. Embora o carcinoma epidermóide tenha sido a histologia mais frequente no início, atualmente o adenocarcinoma é o tipo predominante em ambos os sexos (ALBERG *et al*, 2005; GOVINDAN *et al*, 2006).

O adenocarcinoma permanece como a histologia mais prevalente em mulheres fumantes e não-fumantes. Não está clara a razão por essa predileção. Fatores hormonais, o perfil genético e mesmo aspectos relacionados ao status de tabagismo podem ter um importante papel na incidência desse tipo de tumor nas mulheres (THOMAS *et al*, 2005).

Estadiamento clínico

A avaliação inicial do câncer de pulmão consiste na confirmação histopatológica e em achados clínico-laboratoriais e de imagem, que permitem identificar a extensão da doença. O atual Sistema Internacional de Estadiamento Clínico, baseado na classificação TNM (T= tumor, N= linfonodos, M= metástases), foi concebido na década de 40, e atualizado recentemente (2010) pela *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)*. De acordo com os estádios que variam de IA a IV (ANEXO A), os tumores de células não-pequenas são classificados em doença localizada, localmente avançada e metastática, na apresentação inicial. Os tumores de células pequenas não se adaptam a classificação TNM. São estadiados clinicamente em doença limitada ou doença extensa. A abordagem terapêutica é definida pelo estadiamento clínico para ambos os tumores (GOLDSTRAW *et al*, 2006).

Tratamento

A escolha da terapia ideal no tratamento do câncer de pulmão baseia-se no tipo histopatológico, no estadiamento clínico e nas condições gerais do paciente e a presença de outras co-morbidades. A abordagem terapêutica é multidisciplinar e orientada segundo *guidelines*, sendo o National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology o mais usado. Pacientes com tumores em estágio precoce (I e II), boa capacidade funcional (ANEXO B) e com os tipos histológicos favoráveis como adenocarcinoma, carcinoma escamoso e carcinoma de grandes células, são os que apresentam maiores chances de cura ou controle da doença. O tratamento consiste em cirurgia, quimioterapia e radioterapia exclusiva ou em combinação (SCAGLIOTTI *et al*, 2003). Para os pacientes com doença localmente avançada a abordagem é chamada neoadjuvante e consiste na utilização de quimioterapia e radioterapia com vistas à cirurgia de resgate (BELANI *et al*, 2005). Os pacientes com doença metastática são tratados basicamente com quimioterapia em caráter paliativo, pois eles apresentam uma sobrevida em 5 anos muito reduzida e nestes casos, a intenção principal é o controle dos sinais e sintomas da doença e a consequente melhora da qualidade de vida (SPIRO *et al*, 2004).

Estudos de sobrevida e mortalidade por câncer de pulmão no Brasil

O câncer de pulmão é, atualmente, um grande problema de saúde pública, sobretudo para os países em desenvolvimento. Na América do Norte (Estados Unidos e Canadá) e na maioria dos países europeus, as taxas de mortalidade decresceram entre os homens e aumentaram entre as mulheres (JEMAL *et al*, 2007). No Brasil, as tendências de mortalidade foram na mesma direção. Em 2007, Guimarães analisou os óbitos ocorridos no período de 1979 a 2004 no Estado do Rio de Janeiro, através dos dados obtidos no SIM do Ministério da Saúde. Os resultados encontrados mostraram um aumento modesto da taxa de mortalidade entre os homens e um aumento significativo entre as mulheres. A relação homem:mulher, que era de 3,3:1 em 1979, passou para 2:1 em 2004. As taxas, em todas as faixas etárias, em ambos os sexos, aumentaram com o avanço da idade. Boing e Rossi

(2007) também analisaram as taxas de mortalidade no mesmo período no Estado de Santa Catarina e, detectaram que houve um aumento maior nas taxas entre as mulheres, em todas as regiões do país, sendo as maiores nas regiões sul e sudeste.

Quando se avalia a sobrevida das mulheres com câncer de pulmão, alguns estudos demonstram que elas têm uma maior sobrevida em relação aos homens (BAIN *et al*, 2004). Embora a sobrevida diminua, em ambos os sexos, em função do estadiamento clínico, as mulheres apresentam uma maior sobrevida em 5 anos em todas as idades e estádios clínicos (KLIGERMAN & WHITE, 2011). Poucos estudos foram realizados no Brasil para tentar esclarecer essa questão. Novaes e colaboradores (2008) acompanharam 240 pacientes com câncer de pulmão no Estado de São Paulo, no período de 2000 a 2006, e observaram que as mulheres não fumantes apresentavam maior sobrevida em relação aos homens, porém essa diferença foi discreta, não apresentando significância estatística. Como nessa amostra a maioria dos pacientes era homem e a prevalência do tabagismo era maior entre eles, esse fato pode ter prejudicado a avaliação sobre a influência da exposição ao tabaco na sobrevida dessas mulheres. Já Chatkin e colaboradores (2004) ao analisarem a sobrevida de 253 pacientes com tumores de células não-pequenas com estágio I, no período de 1990 a 2000, no Rio Grande do Sul, encontraram uma grande diferença de sobrevida em 5 anos em favor das mulheres, 85,5% versus 46,6% nos homens, confirmando os achados da literatura mesmo após o ajuste de fatores como idade e status de tabagismo. Younes e colaboradores (2004) também estudaram a sobrevida de pacientes com tumores de células não-pequenas, porém nesta avaliação, todos os estádios clínicos estavam representados no grupo estudado. Os resultados mostraram que a sobrevida em 5 anos foi bem mais modesta (28%) em relação ao estudo anteriormente citado, porém, não foi feita uma análise em separado para as mulheres. Um outro estudo de sobrevida foi feito por Westphal e colaboradores (2009) na cidade de Manaus entre 1995 e 2002 e nesta avaliação, os achados foram muito aquém dos encontrados nos outros estudos brasileiros. A razão atribuída para esta diferença significativa foi o acesso limitado da população a serviços especializados na região.

Fatores prognósticos

Sexo

O sexo apresenta importância crescente como fator prognóstico tanto para os tumores de células não-pequenas (CPCNP), quanto para os tumores de pequenas células (CPCP) e esse achado não se refere somente as diferenças de estilo de vida e fatores ambientais entre os sexos masculino e feminino. As mulheres tendem a apresentar melhor prognóstico por estágio e melhor resposta a determinados tratamentos (WHEATLEY *et al*, 2010). Algumas hipóteses vêm sendo estudadas para tentar esclarecer essa diferença. O estrogênio parece desempenhar um papel importante na carcinogênese (BAIK *et al*, 2010). Assim como a menopausa precoce parece estar associada a um menor risco de desenvolver adenocarcinoma de pulmão, a reposição hormonal pode implicar em maior risco (CHLEBOWSKI *et al*, 2010). Outro fator importante que está sendo muito estudado é o perfil genético das mulheres, pois é sabido que elas são mais propensas a carrear mutações do que os homens.

Idade

A incidência do câncer de pulmão vem aumentando, progressivamente, nas mulheres nos últimos anos e esta tendência pode ser explicada pelo fato do hábito de fumar estar cada vez mais difundido entre elas e, principalmente, entre as mais jovens. Atualmente, 50% dos novos casos de câncer de pulmão são diagnosticados em indivíduos com mais de 65 anos e 30 a 40% acima dos 70 anos, sendo 69 anos, a idade mediana. Segundo as estimativas do Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER program), no período de 1973 a 1992, pacientes com menos de 50 anos tiveram uma discreta melhora da sobrevida em 5 anos em comparação com os pacientes com idade superior. RAMALINGAM e colaboradores (1997) analisaram a base de registros da cidade de Detroit, no período de 1973 a 1992, para avaliar a sobrevida em 5 anos dos pacientes com câncer de pulmão diagnosticados antes e depois dos 50 anos. Os achados mostraram que os pacientes com menos de 50 anos tiveram sobrevida em 5 anos relativamente maior quando comparados aos mais idosos, embora, os mais jovens não apresentassem doença mais agressiva. A presença de um número expressivo de mulheres neste estudo também permitiu

sugerir que elas apresentam maior susceptibilidade de desenvolver a doença quando comparadas aos homens. Owonikoko e colaboradores (2007) estudaram a sobrevida em pacientes idosos com câncer de pulmão, no período de 1998 a 2003, e puderam concluir que pacientes com mais de 70 anos apresentaram uma piora da sobrevida em 5 anos por terem sido menos expostos a tratamentos mais agressivos, independentemente do sexo, tipo histológico e estadiamento clínico. Com base nestes estudos pode-se considerar que a idade tem valor prognóstico sendo inversamente proporcional à sobrevida.

Tabagismo

Além de fator de risco, o tabagismo tem papel importante como fator prognóstico. Bryant & Cerfolio (2007) analisaram a sobrevida de 730 mulheres fumantes e não-fumantes, no período de 1999 e 2005. A sobrevida em 5 anos foi significativamente menor em pacientes com carga tabágica maior que 20 maços-ano. O valor da carga de tabaco consumida parece estar relacionado com alterações moleculares que necessitam de maiores elucidações. Segundo Doll e Peto (2004), a exposição contínua ao fumo está associada com um aumento exponencial cumulativo da mortalidade por câncer de pulmão relacionado à idade. Esse aumento da mortalidade é menor quando o indivíduo abandona o hábito de fumar antes dos 50 anos e reduz ainda mais se o indivíduo interrompe o consumo do tabaco antes dos 30 anos. O padrão é o mesmo para homens e mulheres. O risco cumulativo estimado de morte por câncer de pulmão foi de 16% até os 75 anos, 6% até os 50 anos e 2% até os 30 anos. Indivíduos que nunca fumaram têm uma menor mortalidade cumulativa por câncer de pulmão. Portanto, quanto mais precoce for o abandono do hábito de fumar maior será o impacto na redução da mortalidade do câncer de pulmão.

Estado nutricional

O estado nutricional avaliado pelo Índice de Massa Corpórea (IMC) tem sido relacionado à mortalidade de diversas patologias, sobretudo ao câncer de pulmão. Whitlock e colaboradores (2009) avaliaram 57 estudos prospectivos realizados na Europa e Estados Unidos em 900.000 adultos. Os resultados mostraram que abaixo

do intervalo 22,5 – 25 kg/m² houve uma associação inversa entre IMC e mortalidade, principalmente em pacientes com patologias respiratórias e/ou câncer de pulmão. Quando o grupo foi estratificado entre fumantes e não fumantes, a associação inversa entre IMC e mortalidade se tornou muito mais intensa no grupo de fumantes e desapareceu no grupo dos não fumantes. Os mesmos achados foram encontrados por Yang e colaboradores (2009). Outras tentativas de associar IMC e sobrevida após tratamento cirúrgico curativo do câncer de pulmão não foram comprovados conforme mostra o estudo de Tewari e colaboradores (2007). A associação entre estado nutricional e câncer de pulmão ainda necessita de maiores esclarecimentos.

Estadiamento clínico

O estadiamento clínico do câncer de pulmão representa a principal forma de avaliação prognóstica tanto para os tumores de células não-pequenas (CPCNP) quanto para os tumores de pequenas células (CPCP). O Sistema Internacional de Estadiamento Clínico classifica os tumores de células não-pequenas de acordo com a extensão da doença (GOLDSTRAW *et al*, 2006). Há uma relação inversamente proporcional entre os estádios clínicos e a sobrevida global. O valor dessa classificação foi avaliado por Mountain (1997), em uma revisão de 5.319 casos de câncer de pulmão entre 1975 e 1988. Esta revisão constatou que pacientes com estágio clínico IA têm prognóstico mais favorável, com uma sobrevida em 5 anos de aproximadamente 75%; pacientes com estágio IIIB e IV tiveram um prognóstico bem pior com uma sobrevida de 5% e 1%, respectivamente.

Tabela 1 – Estimativa de sobrevida em 5 anos por estadiamento após tratamento.

Estádio	Sobrevida em 5 anos
0	100%
IA	75%
IB	55%
IIA	50%
IIB	40%
IIIA	15-35%
IIIB	5-10%
IV	1-5%

Fonte: adaptado de Mountain, 1997

O estadiamento dos tumores de células não-pequenas (CPCNP) não se aplica para os tumores de pequenas células (CPCP). Esses tumores são classificados clinicamente em doença limitada (30 a 40% dos casos) ou doença extensa (60 a 70% dos casos). Devido à simplificação excessiva desta classificação, ela torna-se insuficiente para estratificar adequadamente os grupos de risco. Nos pacientes com doença extensa, o número de órgãos envolvidos e o sítio de doença ditam o prognóstico. Os pacientes com doença limitada são candidatos ao tratamento combinado com quimioterapia e radioterapia, com intuito de cura (ALBAIN *et al*, 1991).

A sobrevida mediana de pacientes com tumores de células pequenas (CPCP) varia consideravelmente dependendo da extensão da doença na apresentação inicial. Para pacientes com doença extensa (60 a 70% dos casos), a sobrevida mediana varia entre 8 e 13 meses, com menos de 5% sobrevivendo mais do que dois anos. Para pacientes com doença limitada, a sobrevida mediana fica entre 15 e 20 meses, com 20% a 40% dos pacientes sobrevivendo mais de dois anos (PAESMANS *et al*, 2000).

Algumas outras características clínicas também possuem implicação prognóstica e têm graus variáveis de relevância. As mais estudadas para os tumores CPCNP são:

Performance Status (PS): traduz a qualidade de vida do paciente e é baseada em uma escala desenhada pelo *Eastern Cooperative Oncologic Group (ECOG)* e validada pela Organização Mundial de Saúde, que avalia a evolução das capacidades do paciente em sua vida diária mantendo ao máximo sua autonomia (ANEXO B). Essa classificação é muito importante para a escolha terapêutica (Tsao *et al*, 2006).

Etnia: muitos estudos sugerem um pior prognóstico em negros quando comparado com brancos, outros sugerem uma evolução melhor em pacientes mulheres asiáticas. São necessários mais estudos para maior esclarecimento (SHEPHERD *et al*, 2005).

Subtipo histológico: apesar das controvérsias, algumas publicações mostram melhor prognóstico e menor taxa de recorrência para o carcinoma epidermóide (GAIL *et al*, 2007).

Invasão linfática: apesar de ser muito estudada em outros tipos de câncer, no câncer de pulmão são escassos os estudos que apontam a presença de doença ganglionar como fator prognóstico independente (KWIATKOWSKI *et al*, 1998; TOOMEY *et al*, 2001).

Aspectos genéticos e moleculares: por ser o câncer de pulmão uma doença heterogênea do ponto de vista biológico, o risco de recidiva, a resposta ao tratamento e a sobrevida global podem ser diferentes em casos clinicamente semelhantes. Muitos estudos estão sendo realizados para identificar os marcadores moleculares e genéticos que justifiquem essa diferença de evolução no câncer de pulmão. Até o momento os estudos foram feitos em caráter retrospectivo e em grupos pequenos, não estando, portanto, bem definido o valor prognóstico/preditivo desses marcadores (NIKLIINSKI *et al*, 2001).

Com relação ao CPCP outros fatores prognósticos de menor importância são:

Capacidade funcional: está associado a uma maior chance de boa resposta ao tratamento e, portanto, uma vantagem adicional de sobrevida (WATINE, 2002).

Dosagens séricas de desidrogenase láctica, albumina e hemoglobina: são consideradas fatores de prognóstico, principalmente na doença extensa e podem ajudar a determinar a eficácia do tratamento (BYHARDT *et al*, 1986).

2 JUSTIFICATIVA

No Brasil, o câncer de pulmão passou em 2006 a ocupar o segundo lugar entre os óbitos por câncer em mulheres, e ainda mostra uma clara tendência à ascensão, indicando a necessidade de melhor entender os fatores associados à sobrevida destas pacientes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009). A proposta deste estudo é conhecer melhor o perfil das mulheres que desenvolvem este tipo de neoplasia. Além disso, a condução de estudos em pacientes com esta patologia atendidas no setor privado é de suma importância para o aperfeiçoamento da atenção especializada na saúde suplementar, uma vez que o acesso à tecnologia e novas drogas é diferenciado neste setor.

Os resultados deste estudo podem indicar a necessidade de condução de novas pesquisas, uma vez que são escassos os estudos brasileiros sobre o tema publicados na literatura científica, tanto em homens quanto nas mulheres.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

- Analisar a sobrevida em cinco anos e sua associação ao tabagismo e ao estado nutricional, através do Índice de Massa Corpórea (IMC), em pacientes do sexo feminino com câncer de pulmão assistidos em uma clínica privada no município do Rio de Janeiro entre 2000 e 2009.

3.2 Específicos

- Descrever as características das pacientes segundo a idade do diagnóstico, status de tabagismo, estado nutricional, estadiamento clínico e modalidade de tratamento a que foram submetidas durante o período do estudo.
- Calcular a sobrevida, estratificada por idade, estado nutricional, tabagismo, classificação tumoral (CPCNP e CPCP), estadiamento clínico e modalidade de tratamento.
- Analisar a associação entre tabagismo, estado nutricional e risco de óbito por câncer de pulmão, em todas as pacientes estudadas e separadamente, naquelas com diagnóstico de tumores de células não-pequenas (CPCNP), ajustada pela idade e estadiamento clínico.
- Analisar de forma descritiva os casos de tumores de células pequenas.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Populações do estudo

O desenho do estudo consiste em análise de sobrevivência de uma coorte retrospectiva de 223 mulheres com diagnóstico de câncer de pulmão, confirmado por exame histopatológico, que foram admitidas em uma clínica especializada no município do Rio de Janeiro no período de 1º de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2009. Como critério de elegibilidade foi definido que as mulheres deveriam ter um seguimento maior que um mês a partir da data da admissão, pois é comum na prática clínica oncológica, os pacientes buscarem uma “segunda opinião” em outros serviços especializados antes de iniciar o tratamento proposto na clínica de origem. Por esse motivo, 20 pacientes foram excluídas do estudo, pois nestes casos, havia, somente, uma única consulta registrada. Além destas, outras dez pacientes foram desconsideradas do estudo devido ao extravio dos prontuários e a consequente falta de informações no banco de dados informatizado da clínica de oncologia.

As pacientes foram seguidas por mais um ano após o período de inclusão (até 31/12/2010), devido a alta letalidade da doença.

Das 193 pacientes incluídas no estudo, 132 (68,4%) foram a óbito durante o período de seguimento (01/01/2000 a 30/12/2010). Em 20 casos, as informações sobre a data e a causa do óbito constavam no sistema de informação da clínica por estarem disponíveis nos prontuários médicos. Em um caso, a administração da clínica obteve a informação através de contato telefônico com familiares. Para 111 pacientes, as informações foram provenientes do SIM. Em todos os pacientes que foram a óbito, a causa básica descrita na declaração de óbito foi neoplasia maligna de pulmão.

Ao final do seguimento, 51 pacientes estavam vivas, independentemente da data que foram admitidas no estudo, e foram censuradas em 31/12/2010. Dez foram perdidas de seguimento e, por isso, censuradas na data da última consulta registrada no prontuário.

4.2 Coletas de dados e instrumentos

As informações foram obtidas no banco informatizado de dados que continha os registros médicos das pacientes da referida clínica. Para os casos onde não foi possível obter informação referente à data e causa do óbito, foi realizada uma pesquisa no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) da Secretaria Estadual de Saúde, por solicitação da direção da clínica ao setor responsável.

Para 173 pacientes foi possível obter os dados relativos ao tabagismo no sistema de informação. Para 16 pacientes, estas informações foram obtidas posteriormente, através de contato telefônico, e em quatro pacientes não foi possível obter os dados.

O estadiamento clínico foi revisto em todos os casos e quando este não estava descrito formalmente, a pesquisadora fez a classificação segundo os critérios propostos pelo estudo.

Foi elaborada uma ficha clínica padronizada especificamente para o registro das informações obtidas no sistema informatizado de dados para as pacientes do estudo (ANEXO C).

Os dados coletados consistiram em: idade, história de tabagismo, dados antropométricos (peso e altura aferidos), características clínicas (data do diagnóstico, procedimento diagnóstico, resultado do exame anátomo-patológico, estadiamento clínico), modalidade de tratamentos realizados e suas complicações, data e causa do óbito e data da perda de seguimento.

Devido ao número reduzido de mulheres recrutadas com tumores de células pequenas, foi feita uma análise descritiva das pacientes sobreviventes ao final do seguimento.

4.3 Definições de variáveis

Foram consideradas no estudo as variáveis referentes à idade do diagnóstico, história de tabagismo, estado nutricional, classificação histológica, estadiamento clínico e modalidade de tratamento.

A idade do diagnóstico foi considerada àquela por ocasião do diagnóstico histopatológico e analisada segundo quatro faixas etárias: menor ou igual a 49 anos,

maior ou igual a 50 anos e menor ou igual a 59 anos, maior ou igual a 60 anos e menor ou igual a 69 anos, maior ou igual a 70 anos.

A história de tabagismo foi classificada em quatro condições referentes ao status no momento do diagnóstico: fumante (ativo e/ou que tenha interrompido o hábito de fumar há menos de 5 anos), ex-fumante (interrupção do hábito de fumar há 5 anos ou mais), não fumante (nunca fumou) e fumante passivo (mora ou trabalha em ambiente com fumantes).

O estado nutricional avaliado pelo Índice de Massa Corpórea (IMC) foi classificado de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) e agrupado em quatro categorias: baixo peso (menor que 18,5 Kg/m²), normal (até 24,5 Kg/m²), sobrepeso (25 – 29,9 Kg/m²) e obesidade (maior que 29,9 Kg/m²). O cálculo do IMC foi feito pelos parâmetros antropométricos peso e altura, obtidos na consulta inicial.

Tabela 2 – Estado nutricional segundo IMC.

IMC	Estado nutricional
< 18,5 Kg/m ²	baixo peso
18,5 - 24,5 Kg/m ²	normal
25,0 – 29,9 Kg/m ²	sobrepeso grau I
30,0 – 40,0 Kg/m ²	sobrepeso grau II
>_ 40,0 Kg/m ²	sobrepeso grau III

Fonte: OMS ano 1995

A variável referente à classificação tumoral foi classificada em tumores de células não-pequenas (CPCNP) e tumores de células pequenas (CPCP). Para os tumores de células não-pequenas foram considerados os três principais tipos histológicos: adenocarcinoma, carcinoma epidermóide e carcinoma de grandes células.

O estadiamento clínico para os tumores de células não-pequenas (CPCNPC) foi baseado no sistema TNM da American Joint Committee on Cancer (AJCC, 2010) que classifica a doença em sete estádios: IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB IV. Para a análise do estudo, os estádios foram agrupados em quatro categorias: IA/IB, IIA/IIB, IIIA/ IIIB

e doença metastática (IV). Os tumores de pequenas células foram classificados de acordo com o sistema da Veterans Administration Lung Cancer Study Group (VALCSG) em dois grupos, segundo sua apresentação no momento do diagnóstico, em doença limitada e extensa.

A variável modalidade de tratamento foi categorizada segundo as intenções a serem alcançadas pela abordagem terapêutica: neoadjuvante, compreende o tratamento quimioterápico e radioterápico combinados considerando a possibilidade de resgate cirúrgico posterior; adjuvante, tratamento quimioterápico exclusivo ou combinado com radioterapia instituído após cirurgia curativa de modo a evitar recidiva no futuro; paliativa, quimioterapia com ou sem radioterapia com objetivo de controlar sinais e sintomas da doença. O termo controle foi usado para designar que nenhum tratamento foi instituído por se tratar de uma doença em fase inicial.

4.4 Análise dos dados

Inicialmente foi feita uma análise descritiva com distribuição da frequência de toda a população estudada considerando as variáveis estudadas.

Para a análise de sobrevida, foi considerada como a data inicial do estudo a data do diagnóstico (data da liberação do laudo histopatológico) e como falha, os óbitos (data do óbito) ocorridos até o final do seguimento (31/12/2010) em decorrência do câncer de pulmão ou consequências do tratamento. As pacientes que permaneceram vivas até o final do seguimento foram censuradas em 31 de dezembro de 2010. Para as pacientes perdidas de seguimento, foi considerado como data de censura a da última consulta registrada no prontuário médico.

As funções de sobrevida foram calculadas através do método de Kaplan-Meier (ARMITAGE & BERRY, 1987), no qual foram estimadas curvas de sobrevida agrupando as pacientes segundo as variáveis selecionadas para o estudo. O teste log rank foi empregado para verificar a diferença estatística entre as curvas.

Devido a grande diferença entre a evolução de cada classificação tumoral, foram estimadas curvas de sobrevida em separado para o grupo de pacientes com tumores de células não-pequenas, segundo as variáveis selecionadas (idade, status de tabagismo, estado nutricional e estadiamento clínico). As pacientes com tumores

de células pequenas foram analisadas de forma descritiva, dado o pequeno número de representantes neste grupo.

Para a avaliação dos fatores prognósticos foi utilizado o modelo de regressão para riscos proporcionais de Cox, calculando-se as *hazard ratios (HR)* e correspondentes intervalos de confiança de 95% (IC95%) para as variáveis selecionadas (KLEINBAUM, 1995). Inicialmente, o modelo considerou todos os casos segundo as variáveis selecionadas (idade, status de tabagismo e estado nutricional) mais o tipo de classificação tumoral. Em seguida, apenas os casos de tumores de células não pequenas com as mesmas variáveis da análise anterior mais o estadiamento clínico. Considerando que apenas cinco mulheres apresentavam baixo peso (4 CPCNP e 1 CPCP), estas foram excluídas dos dois modelos utilizados. A proporcionalidade dos modelos de Cox foi verificada a partir do teste diagnóstico de resíduos de Schoenfeld (CARVALHO *et al*, 2005).

Toda a análise foi feita utilizando-se o programa estatístico R, versão 2.9.0 (DALGAARD, 2002).

4.5 Considerações éticas

O estudo foi encaminhado para o Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (IMS/UERJ) e segue todas as orientações do mesmo.

A utilização das informações do banco de dados da clínica especializada foi devidamente autorizada pela direção da mesma. Todas as informações obtidas foram totalmente confidenciais e foram utilizadas estritamente para fins científicos.

5 RESULTADOS

ARTIGO: Sobrevida de pacientes mulheres com câncer de pulmão associada ao tabagismo e ao estado nutricional, assistidas em clínica especializada no município do Rio de Janeiro, 2000-2009.

Lung cancer survival related to smoking and nutritional status among women assisted in the city of Rio de Janeiro, 2000-2009.

Resumo

O câncer de pulmão é atualmente a neoplasia mais frequentemente diagnosticada, considerando ambos os sexos, e a principal causa de óbito por câncer em todo o mundo. A incidência e a mortalidade do câncer de pulmão vêm sendo influenciadas ao longo do tempo pela história do tabagismo e seus aspectos sócio-demográficos. Este estudo tem como objetivo analisar a sobrevida e os fatores prognósticos, tabagismo e o estado nutricional, para o câncer de pulmão em uma clínica especializada no Rio de Janeiro no período de 2000 a 2009. As informações foram obtidas no banco de dados da referida clínica. As principais variáveis analisadas são: idade do diagnóstico, história de tabagismo, estado nutricional através do Índice de Massa Corpórea (IMC), classificação histológica, estadiamento clínico e modalidade de tratamento. As funções de sobrevida foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier (KM). Foi usado o modelo de riscos proporcionais de Cox para avaliação dos fatores prognósticos. Foram analisadas 193 mulheres com diagnóstico de câncer de pulmão confirmado por exame histopatológico, 169 (87,6%) pacientes com tumores de células não-pequenas e 24 (12,4%) pacientes com tumores de pequenas células. A idade média das pacientes foi de 63 anos. O tempo mediano de sobrevida para toda coorte foi de 23,2 meses (IC95%: 16,5-32,9). Quando os dados foram estratificados pela classificação tumoral, a sobrevida mediana nas pacientes com CPCNP foi de 25,5 meses (IC95%: 18,3-36,4) e 10,5 (IC95%: 8,6-20,4) naquelas com CPCP. A taxa de sobrevida global em 5 anos encontrada foi de 28,9% (IC 95%: 22,4-37,1): sendo 68,3% (IC95%: 60,5-75,0) para os CPCNP e 17,2% (IC95%: 4,8-35,9) para os CPCP. Para o total das pacientes, as curvas de sobrevida estratificadas pelas variáveis selecionadas mostraram

diferenças em relação à idade do diagnóstico mas não apontaram diferenças para o tabagismo e IMC. Para o grupo de mulheres com CPCNP, a análise multivariada apontou somente o estadiamento clínico como fator prognóstico independente. Esses resultados mostram a necessidade de conhecer melhor o perfil das mulheres que desenvolvem câncer de pulmão e identificar novos fatores prognósticos de modo a contribuir para o aprimoramento da abordagem terapêutica.

Palavras-chave: câncer de pulmão; mulher; análise de sobrevida; fatores prognósticos.

Abstract

Lung cancer is currently the most frequently diagnosed cancer, considering both sexes, and the leading cause of cancer death worldwide. Incidence and mortality of lung cancer have been influenced over time by smoking history and their socio-demographic. This study aims to assess the survival and prognostic factors, smoking and nutritional status, among women with lung cancer at a clinic in Rio de Janeiro, Brazil, between 2000-2009. The information was obtained from the database of the clinic. The main variables analyzed were age at diagnosis, smoking history, nutritional status, histological classification, designated as non-small cell (NSCLC) and small cell carcinoma (SCLC), and treatment modality. Survival functions were calculated by the Kaplan-Meier (KM) method. We used the proportional hazards model of Cox for evaluation of prognostic factors. We analyzed 193 women, diagnosed with lung cancer confirmed by histopathology, 169 (87.6%) patients with tumors of non-small cell and 24 (12.4%) patients with small-cell tumors. The average age of patients was 63 years. Median survival for the entire cohort was 23.2 months (95% CI, 16.5 to 32.9). When data were stratified by tumor classification, the median survival in patients with NSCLC was 25.5 months (95% CI, 18.3 to 36.4) and 10.5 (95% CI, 8.6 to 20.4) those with CPCP. The overall survival rate at 5 years was found to be 28.9% (95% CI, 22.4 to 37.1) and 68.3% (95% CI, 60.5 to 75.0) for NSCLC and 17.2% (95% CI, 4.8 to 35.9) for CPCP. The survival curves differentiated by the classification of tumors showed a significant worsening of median survival in patients with lung cancer, small cell, 10.3 months (95% CI, 8.4 to 19.3) when compared with non-small cell, 18.2 months (95% CI, 15.6 to 25.5). Median survival for the entire sample was 16.5 months (95% CI, 13.8 to 23.2). The survival functions stratified by prognostic

factors showed differences in age at diagnosis ($p = 0.00597$) but showed no differences for smoking ($p = 0.11$) nor BMI ($p = 0.383$). The multivariate analysis in patients with NSCLC showed clinical staging as the main independent prognostic factor. The smoking status and BMI did not influence survival. These results show the need to better understand the profile of women who develop lung cancer and identify new prognostic factors to contribute to the improvement of the therapeutic approach.

Keywords: lung cancer, women, analysis of survival factors;

Introdução

O câncer de pulmão é a neoplasia mais comum, considerando ambos os sexos, e a principal causa de óbito por câncer em todo o mundo. A distribuição da doença mostra uma marcante diferença entre os continentes. Nos homens, a maior incidência ocorre na América do Norte e na Europa Ocidental. Nas mulheres, a distribuição da doença é mais homogênea, com picos de incidência na América do Norte, norte da Europa e China. A menor incidência, em ambos os sexos, ocorre na África (PARKIN et al, 2005). No Brasil, segundo o Sistema de Informação sobre Mortalidade, o câncer de pulmão representa a primeira causa de óbito entre homens e a segunda entre as mulheres. A distribuição da doença assemelha-se à mundial. A incidência é mais elevada nas regiões sócio-econômicas mais desenvolvidas, regiões sudeste e sul (INCA, 2010). A mortalidade, conforme ocorre em outros países, apresentou um aumento substancial nos últimos anos, sobretudo entre as mulheres. Segundo Azevedo e colaboradores (2008), foi observado um aumento significativo da mortalidade ajustada por idade, em 29% nos homens e 86% nas mulheres, no período de 1979-2003. Nos dois grupos etários estudados (40-59 anos e maiores de 60 anos) houve um aumento da mortalidade entre as mulheres, enquanto nos homens, houve um declínio no grupo mais jovem.

O papel do tabagismo como a principal causa do câncer de pulmão é indiscutível e vem sendo demonstrado nos últimos 70 anos. Os primeiros estudos sobre a relação do tabagismo com o câncer de pulmão surgiram na década de 50. Doll & Hill (1950) demonstraram não só essa associação, como também, a importância da duração e da carga tabágica no desenvolvimento da doença. Apesar de historicamente a doença afetar mais os homens, após a segunda guerra mundial,

as mulheres passaram a contribuir com a estatística mundial, pois o hábito de fumar foi difundido entre elas.

As evidências científicas mostram, cada vez mais, a importância do câncer de pulmão para o cenário mundial da saúde pública. São necessários esforços para o controle do tabagismo, pois o abandono do hábito de fumar em qualquer idade, sobretudo nas mulheres mais jovens, causará um impacto importante na incidência e mortalidade da doença.

O objetivo deste estudo é avaliar a sobrevida e os fatores prognósticos em mulheres com câncer de pulmão.

Material e métodos

População do estudo

O desenho do estudo consiste em análise de sobrevida de uma coorte retrospectiva de 223 mulheres com diagnóstico de câncer de pulmão confirmado por exame histopatológico que foram admitidas em uma clínica especializada no Rio de Janeiro no período de 1º de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2009. Como critério de elegibilidade foi definido que as mulheres deveriam ter um seguimento maior que um mês a partir da data de admissão e por esse motivo 20 pacientes foram excluídas. Outras dez pacientes foram desconsideradas por não haver informações disponíveis no banco de dados, devido ao extravio dos prontuários médicos.

Das 193 pacientes incluídas no estudo, 132 (68,4%) foram a óbito em seguimento de 5 anos. Em 20 casos, as informações sobre a data e a causa do óbito constavam nos prontuários médicos e, por conseguinte, estavam disponíveis no sistema de informação da clínica. Em um caso, a administração da clínica obteve a informação através de contato telefônico com familiares. Para 111 pacientes, as informações foram provenientes do SIM. Em todos os pacientes que foram a óbito, a causa básica descrita na declaração de óbito foi neoplasia maligna de pulmão.

Ao final do seguimento, 51 pacientes estavam vivas, fato confirmado pela administração da clínica através de contato telefônico, e 10 foram perdidas de seguimento.

Coleta de dados e instrumentos

As informações foram obtidas no banco informatizado de dados que continha os registros médicos das pacientes da referida clínica. Para os casos onde não foi possível obter informação referente à data e causa do óbito, foi realizada uma pesquisa no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) da Secretaria Estadual de Saúde, por solicitação da direção da clínica ao setor responsável.

Para 173 pacientes os dados relativos ao tabagismo constantes no sistema de dados informação, foram obtidos através dos registros médicos nos prontuários. Para 16 pacientes, estas informações foram obtidas posteriormente, através de contato telefônico, e em 4 pacientes não foi possível obter as informações.

O estadiamento clínico foi revisto em todos os casos e quando este não estava descrito formalmente, a pesquisadora fez a classificação segundo os critérios propostos pelo estudo.

Foi elaborada uma ficha clínica padronizada especificamente para o registro das informações obtidas no sistema informatizado de dados para as pacientes do estudo (ANEXO C).

Os dados coletados consistiram em: idade, história de tabagismo, dados antropométricos (peso e altura aferidos), características clínicas (data do diagnóstico, procedimento diagnóstico, resultado do exame anátomo-patológico, estadiamento clínico), modalidade de tratamentos realizados e suas complicações, data e causa do óbito e data da perda de seguimento.

Definição das variáveis

As variáveis selecionadas para o estudo foram: idade do diagnóstico, história de tabagismo, estado nutricional, classificação histológica, estadiamento clínico e modalidade de tratamento.

A idade do diagnóstico foi considerada àquela por ocasião do diagnóstico histopatológico e analisada segundo quatro faixas etárias: menor ou igual a 49 anos, maior ou igual a 50 anos e menor ou igual a 59 anos, maior ou igual a 60 anos e menor ou igual a 69 anos, maior ou igual a 70 anos.

A história de tabagismo foi classificada em quatro condições referentes ao status no momento do diagnóstico: fumante (ativo e/ou que tenha interrompido o

hábito de fumar há menos de 5 anos), ex-fumante (interrupção do hábito de fumar há 5 anos ou mais), não fumante (nunca fumou) e fumante passivo (mora ou trabalha em ambiente com fumantes).

O estado nutricional avaliado pelo Índice de Massa Corpórea (IMC) foi classificado de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) e agrupado em quatro categorias: baixo peso (menor que 18,5 Kg/m²), normal (até 24,5 Kg/m²), sobrepeso (25 – 29,9 Kg/m²) e obesidade (maior que 29,9 Kg/m²). O cálculo do IMC foi feito pelos parâmetros antropométricos peso e altura, obtidos na consulta inicial.

A variável referente à classificação tumoral foi classificada em tumores de células não-pequenas (CPCNP) e tumores de células pequenas (CPCP).

O estadiamento clínico para os tumores de células não-pequenas (CPCNP) foi baseado no sistema TNM da American Joint Committee on Cancer (AJCC, 2010) que classifica a doença em sete estádios de acordo com a apresentação por ocasião do diagnóstico em estádios: IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB e IV. Para a análise do estudo, os estádios foram agrupados em quatro categorias: IA/IB, IIA/IIB, IIIA/IIIB e IV. Os tumores de pequenas células foram classificados de acordo com o sistema da Veterans Administration Lung Cancer Study Group (VALCSG) em dois grupos, segundo sua apresentação no momento do diagnóstico, em doença limitada e extensa.

A variável modalidade de tratamento foi categorizada segundo as intenções a serem alcançadas pela abordagem terapêutica: neoadjuvante, tratamento quimioterápico e radioterápico, considerando resgate cirúrgico posterior; adjuvante, tratamento quimioterápico exclusivo ou combinado com radioterapia, instituído após cirurgia curativa de modo a evitar recidiva no futuro; paliativa, quimioterapia exclusiva, com objetivo de controlar sinais e sintomas da doença. O termo controle foi usado para designar que nenhum tratamento foi instituído por se tratar de uma doença em fase inicial.

Análise dos dados

Inicialmente foi feita uma análise descritiva com distribuição da frequência de toda a população estudada considerando as variáveis estudadas.

Para a análise de sobrevida, foi considerada como a data inicial do estudo a data do diagnóstico e como falha, os óbitos ocorridos até o final do seguimento (31/12/2010) em decorrência do câncer de pulmão ou consequências do tratamento. As pacientes que permaneceram vivas até o final do seguimento foram censuradas em 31 de dezembro de 2010. As pacientes perdidas de seguimento foram censuradas na data da última consulta registrada no prontuário.

As funções de sobrevida foram calculadas através do método de Kaplan-Meier (ARMITAGE & BERRY, 1987), no qual foram estimadas curvas de sobrevida agrupando as pacientes segundo as variáveis selecionadas para o estudo. O teste log rank foi empregado para verificar a diferença estatística entre as curvas.

Devido a grande diferença entre a evolução de cada classificação tumoral, foram estimadas curvas de sobrevida em separado para o grupo de pacientes com tumores de células não-pequenas, segundo as variáveis selecionadas (idade, status de tabagismo, estado nutricional e estadiamento clínico). As pacientes com tumores de células pequenas foram analisadas de forma descritiva, dado o pequeno número de representantes deste grupo.

Para a avaliação dos fatores prognósticos foi utilizado o modelo de regressão para riscos proporcionais de Cox, calculando-se as *hazard ratios* (HR) e correspondentes intervalos de confiança de 95% (IC95%) para as variáveis selecionadas (KLEINBAUM, 1995). A análise inicial considerou todos os casos para o modelo segundo as variáveis selecionadas (idade, status de tabagismo e estado nutricional) mais o tipo de classificação tumoral. Em seguida, o modelo foi empregado somente para os tumores de células não pequenas com as mesmas variáveis da análise anterior mais o estadiamento clínico. Como apenas cinco mulheres apresentavam baixo peso (4 CPCNP e 1 CPCP), elas foram excluídas dos dois modelos utilizados. A proporcionalidade dos modelos de Cox foi verificada a partir do teste diagnóstico de resíduos de Schoenfeld (CARVALHO *et al*, 2005).

Toda a análise foi feita utilizando-se o programa estatístico R, versão 2.9.0 (DALGAARD, 2002).

Resultados

A tabela 3 apresenta as características das pacientes segundo idade, tabagismo, estado nutricional e variáveis clínicas (classificação histológica, estadiamento clínico para os tumores de células pequenas e não pequenas) e modalidade de tratamento.

A idade média e a mediana das 193 pacientes estudadas foi de 63 anos, variando de 28 a 87 anos, sendo que 64 (33%) tinham entre 60 e 69 anos.

Na ocasião do diagnóstico, 92 (47,7%) pacientes eram tabagistas, 38 eram ex-fumantes e 52 (26,9%) eram não fumantes. Foi possível identificar história relatada de tabagismo passivo em 7 mulheres (3,6%). Para 4 casos (2,1%) não foi possível obter a informação referente ao tabagismo.

A avaliação do estado nutricional através do IMC identificou 102 pacientes (52,8%) classificadas como eutróficas e apenas 5 tinham baixo peso no momento do diagnóstico; das 86 (44,6%) pacientes restantes, 66,3% destas tinham sobrepeso e 33,7% eram obesas.

A classificação histológica predominante foi de tumores de células não-pequenas 169 (87,6%), sendo os 24 (12,4%) casos restantes tumores de pequenas células. Com relação ao estadiamento clínico para os CPCNP, mais da metade dos casos, 98 (58,3%), eram estágio IV (doença metastática). Para os CPCP, a maioria dos casos (70,8%) foi classificada como tendo doença extensa no diagnóstico inicial.

Como a maior parte das pacientes de ambas as classificações histológicas apresentavam, no momento do diagnóstico, doença clinicamente avançada, a modalidade de tratamento mais frequente foi paliativa, com 115 (59,6%) tratamentos com quimioterapia exclusiva para doença metastática.

Tabela 3: Distribuição das pacientes segundo idade, tabagismo, IMC e variáveis clínicas, no início do seguimento. N=193

Variáveis	n	%
Idade		
<=49 anos	23	11,9
50-59 anos	50	25,9
60-69 anos	64	33,2
>=70 anos	56	29
Tabagismo		
Não fumante	52	26,9
Ex fumante	38	19,7
Fumante	92	47,7
Ignorado	4	2,1
IMC		
Baixo peso	5	2,6
Normal	102	52,9
Sobrepeso	57	29,5
Obesidade	29	15
Classificação histológica		
CPCP	24	12,4
CPCNP	169	87,6
Estadiamento clínico para CPCP		
Doença limitada	7	29,2
Doença extensa	17	70,8
Estadiamento clínico para CPCNP		
IA	8	4,8
IB	14	8,3
IIA	5	3
IIB	5	3
IIIA	16	9,5
IIIB	22	13,1
IV	98	58,3
Modalidade de tratamento		
Controle	11	5,7
Neoadjuvante	21	10,9
Adjuvante	46	51,8
Paliativa	115	59,6

Ao final do período estudado, das 193 pacientes analisadas, 132 (68,4%) foram a óbito, sendo que 114 (86,4%) com CPCNP e 18 (13,6) com CPCP. Entre estes, observa-se que os maiores percentuais ocorreram em tumores de células pequenas (75%) comparativamente com os de células não-pequenas (67,5%).

A sobrevida global de toda a amostra, obtida pela estimativa de Kaplan-Meier, foi de 31,61% (IC95%: 25,1-38,2) ao final do período estudado (figura 1). O tempo de sobrevida mediana nas duas classificações histológicas foi consideravelmente diferente. Para os tumores de células não pequenas (CPCNP) foi de 25,5 meses (IC95%: 18,3-36,6), enquanto para os tumores de células pequenas (CPCP) foi de 10,5 meses (IC95%: 8,6- 20,4); no entanto, as funções de sobrevida para os dois grupos (figura 2) mostraram diferença estatística marginal ($p=0,0729$) no final de seguimento de 11 anos. A sobrevida em 24 e 60 meses foi de 49% (IC95%: 42,3-56,9) e 28,9% (IC95%: 22,4-37,1), respectivamente. Importante notar que aos 24 meses a sobrevida para os casos CPCP foi de 22,9% (IC95%: 10,6-49,3) enquanto que para os tumores CPCNP foi de 50,3% (IC95%: 43,1-58,7).

A sobrevida das pacientes estratificadas pela idade do diagnóstico mostrou diferença significativa nas faixas etárias intermediárias, 50-59 anos e 60-69 anos, comparativamente com as faixas extremas, pacientes mais jovens, com menos de 49 anos, e mais idosos, com mais de 70 anos ($p= 0,0023$). Em relação ao tabagismo e ao estado nutricional não houve diferença estatisticamente significativa com $p=0,1484$ e $p=0,6030$, respectivamente (figura 4 e 5).

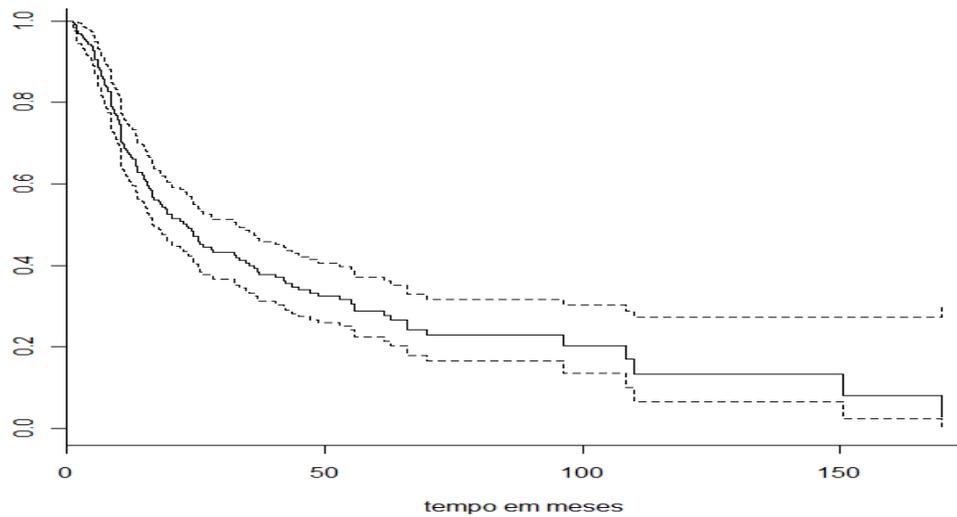
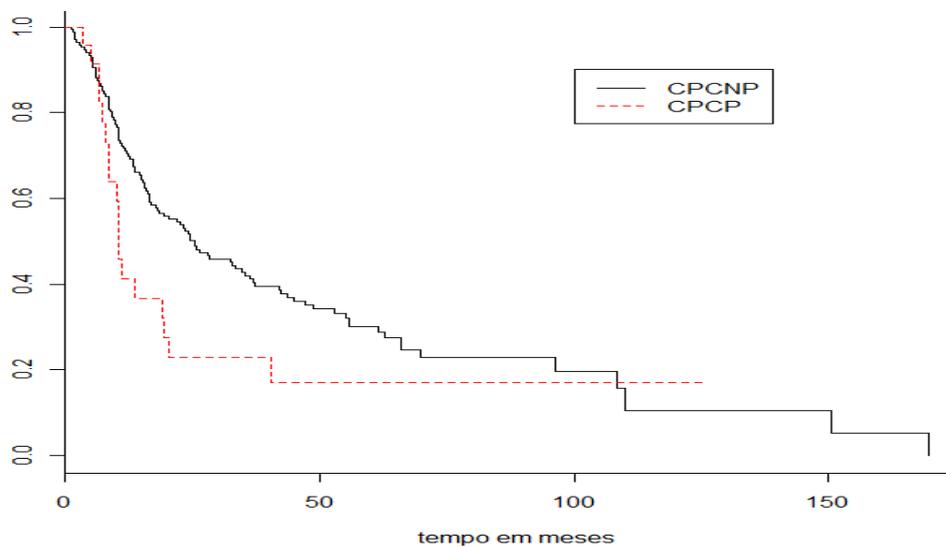
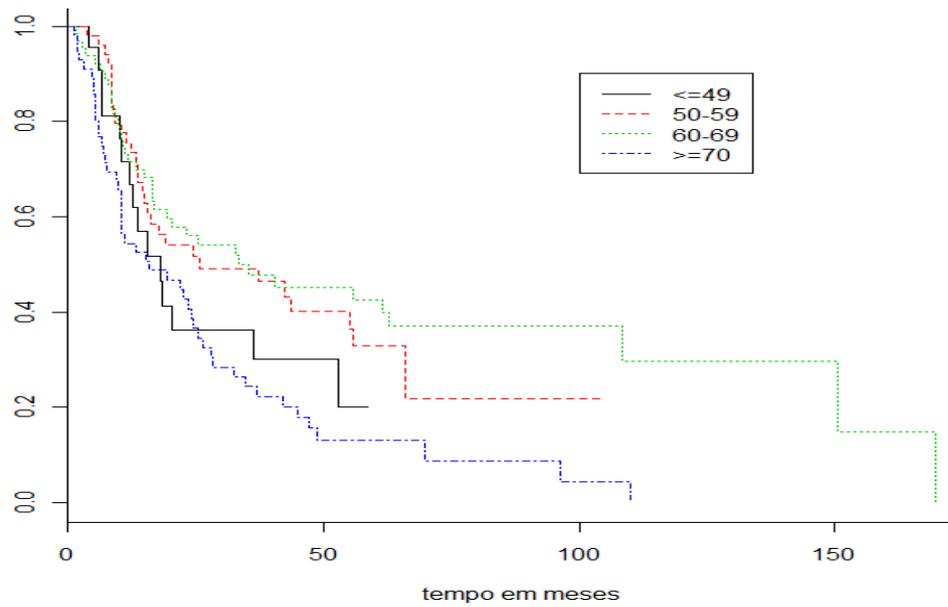


Figura 1 - Curva de sobrevida global de pacientes mulheres com câncer de pulmão assistidas em clínica especializada no Rio de Janeiro, entre 2000-2009



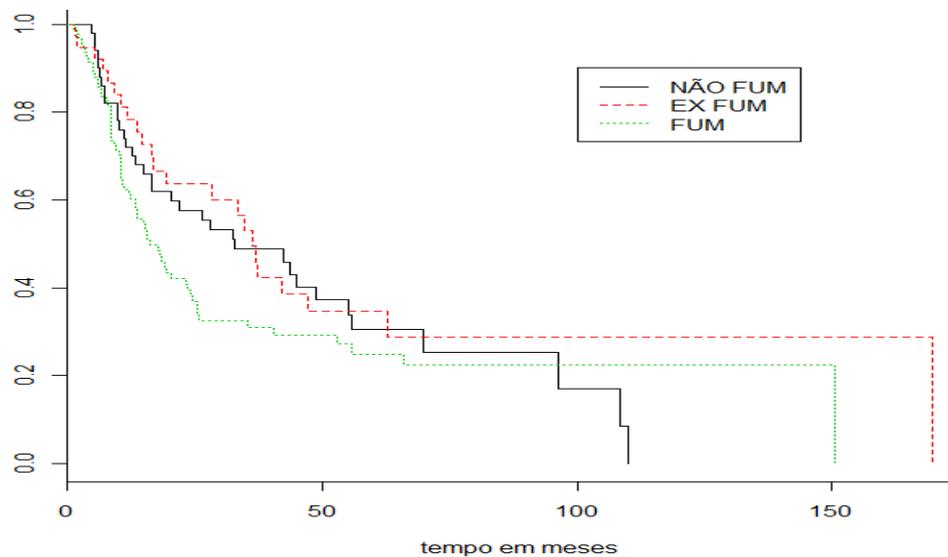
log rank: $p= 0,0729$

Figura 2 - Curva de sobrevida estratificada segundo classificação tumoral de pacientes mulheres com câncer de pulmão assistidas em clínica especializada no Rio de Janeiro, entre 2000-2009



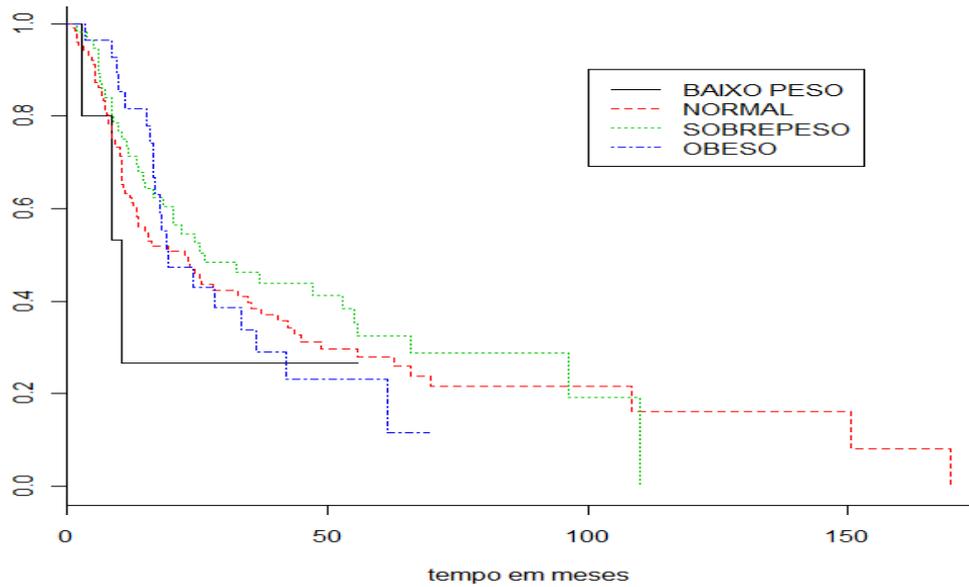
log rank: $p=0,0023$

Figura 3 - Curva de sobrevida de pacientes mulheres com câncer de pulmão assistidas em clínica especializada no Rio de Janeiro, entre 2000-2009, segundo idade do diagnóstico



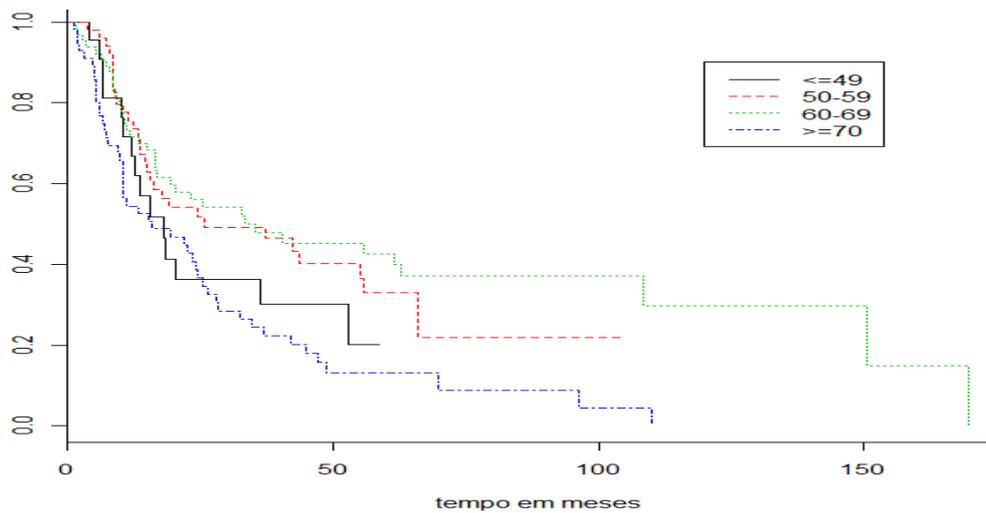
log rank: $p=0,1484$

Figura 4 - Curva de sobrevida de pacientes mulheres com câncer de pulmão assistidas em clínica especializada no Rio de Janeiro, entre 2000-2009, segundo tabagismo



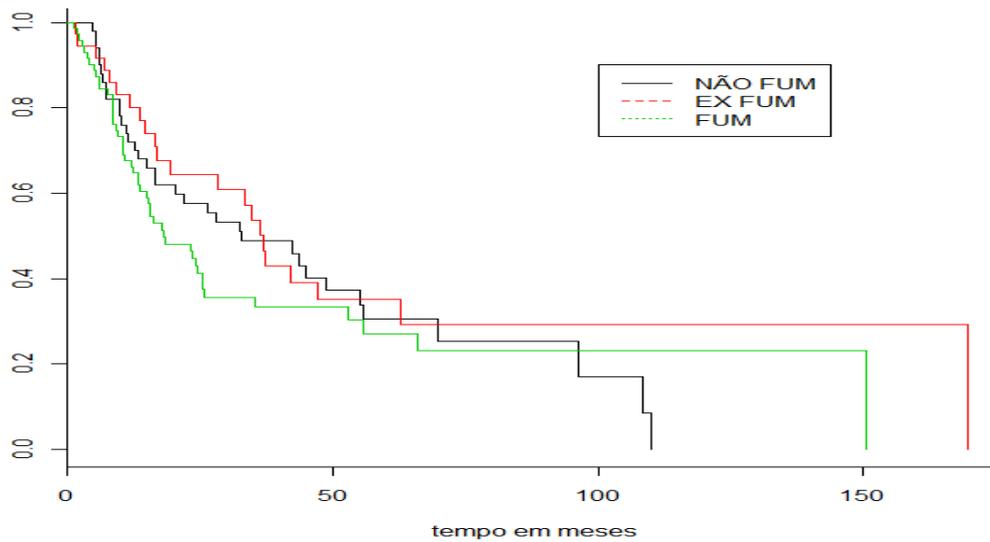
log rank: $p= 0,6230$

Figura 5 - Curva de sobrevida de pacientes mulheres com câncer de pulmão assistidas em clínica especializada no Rio de Janeiro, entre 2000-2009, segundo estado nutricional



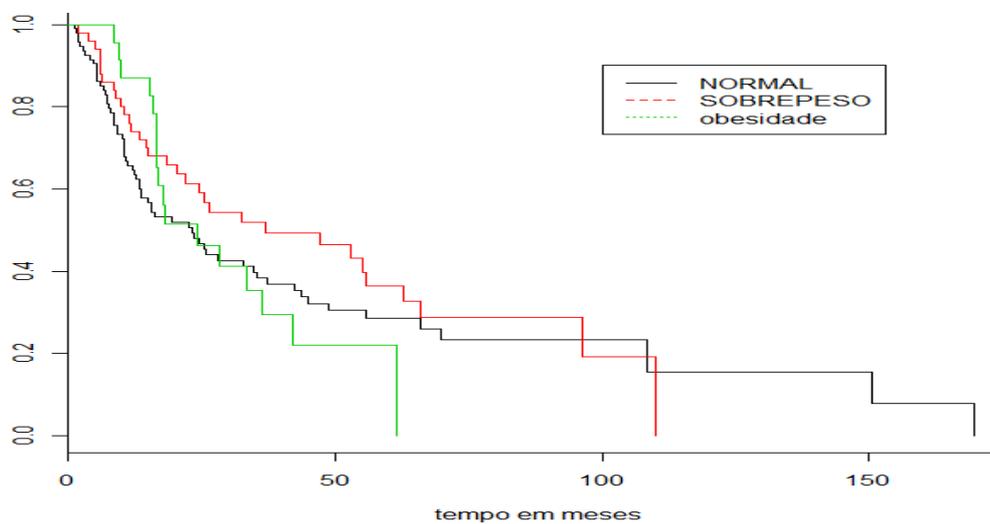
log rank: $p=0,0075$

Figura 6 - Curva de sobrevida de pacientes mulheres com câncer de pulmão de células não pequenas assistidas no Rio de Janeiro, entre 2000-2009 e, estratificada para idade do diagnóstico.



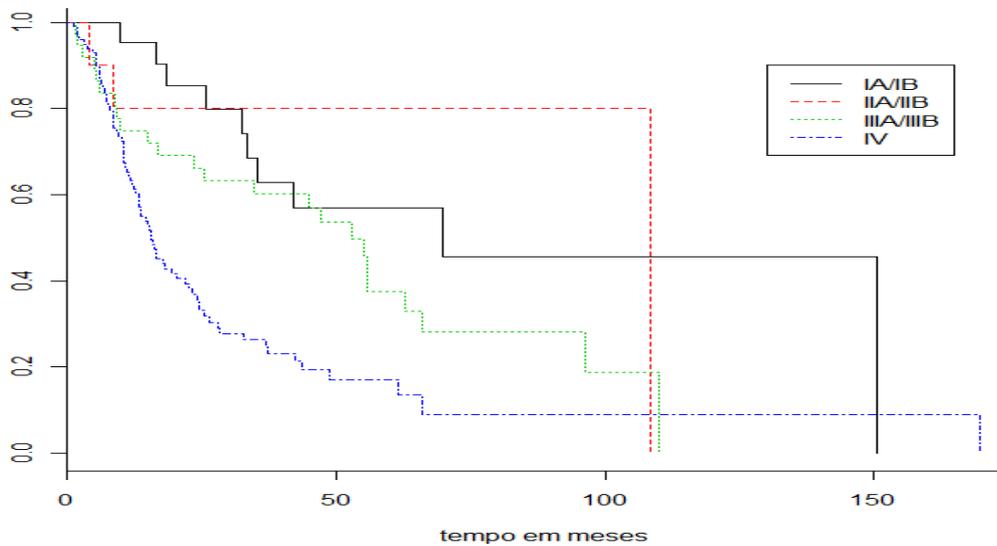
log rank: $p=0,296$

Figura 7 - Curva de sobrevida de pacientes mulheres com câncer de pulmão de células não pequenas assistidas no Rio de Janeiro, entre 2000-2009 e, estratificada para tabagismo.



log rank: $p=0,457$

Figura 8 - Curva de sobrevida de pacientes mulheres com câncer de pulmão de células não pequenas assistidas no Rio de Janeiro, entre 2000-2009 e, estratificada para estado nutricional.



log rank: $p < 0,001$

Figura 9 - Curva de sobrevivência de pacientes mulheres com câncer de pulmão de células não pequenas assistidas no Rio de Janeiro, entre 2000-2009 e, estratificada para estadiamento clínico.

A Tabela 4 apresenta os resultados do modelo de riscos proporcionais de Cox. Na análise multivariada incluindo todos os casos estudados, nenhuma variável se apresentou como fator prognóstico independente. Embora não tenham alcançado significância estatística, a idade do diagnóstico ($HR=0,58$, $IC95\%: 0,31-1,10$), na faixa etária de 60-69 anos, e o sobrepeso ($HR=0,76$, $IC95\%: 0,49-1,16$; $p=0,200$) indicaram tendência à proteção para o risco de óbito. As demais variáveis não se mostraram como fator prognóstico independente. Uma análise específica para os tumores de células não pequenas foi também realizada. O modelo final apenas para a classificação tumoral CPCNP mostrou que o risco de óbito aumenta progressivamente com o estadiamento ($HR=3,36$, $IC95\%: 1,66-6,80$, $p=0,001$), estágio IV. As mulheres com sobrepeso mostraram tendência à proteção do risco de morte, mas não houve significância estatística (Tabela 5).

O HR para as fumantes, embora tenha sido superior ao das não fumantes, não mostrou significância estatística, tanto para a análise de todos os casos quanto para o grupo de mulheres com tumores não-pequenas células (Tabela 4 e 5).

Para o grupo de pacientes com tumores de células pequenas, das seis (25%) pacientes que chegaram ao final do seguimento, quatro tinham doença limitada e duas, doença extensa. A idade variou uniformemente entre as pacientes que sobreviveram. Em relação ao tabagismo cinco eram fumantes e uma ex-fumante, dados concordantes com a literatura, pois os tumores de pequenas células são os mais frequentemente associados ao fumo. O estado nutricional através do IMC mostrou estar bem distribuído entre elas, havia pelo menos uma representante em cada categoria, sendo que duas pacientes foram classificadas como obesas. Como na maioria das pacientes o diagnóstico é feito em estádios avançados, sinais e sintomas decorrentes da evolução da doença já estão presentes nessa ocasião, dentre eles a perda de peso. A presença de duas obesas dentre elas desperta interesse para futuras análises sobre acompanhamento do estado nutricional durante a evolução da doença.

O princípio de proporcionalidade de riscos foi violado para o modelo geral com resultado global do p-valor do teste de resíduos de Schoenfeld igual a 0,036, estatisticamente significativo para a variável estado nutricional. No modelo para o banco de tumores de células não pequenas, o p-valor foi de 0,12 não sendo estatisticamente significativo.

Tabela 4: Hazard ratios (HR) brutas e ajustadas das variáveis selecionadas associadas ao risco de óbito por câncer de pulmão em mulheres assistidas em uma clínica especializada no Rio de Janeiro, entre 2000-2009.

Variáveis	HR bruta	IC 95%*	HR ajustada**	IC 95%*
Idade				
<=49 anos	1		1	
50 a 59 anos	0,72	0,39-1,34	0,73	0,39-1,38
60 a 69 anos	0,59	0,32-1,09	0,58	0,31-1,10
>=70 anos	1,29	0,72-2,31	1,52	0,82-2,84
Tabagismo				
Não fumante	1		1	
Ex fumante	0,83	0,49-1,41	0,92	0,53-1,62
Fumante	1,3	0,86-1,96	1,35	0,84-2,19
IMC				
Normal	1		1	
Sobrepeso	0,81	0,54-1,21	0,76	0,49-1,16
Obesidade	1,02	0,62-1,67	0,94	0,55-1,62

*IC95%: intervalo de confiança de 95%.

**Ajustada por classificação tumoral e pelas demais variáveis da tabela.

Tabela 5: Hazard ratios (HR) bruta e ajustada das variáveis selecionadas associadas ao risco de óbito por câncer de pulmão de células não-pequenas em mulheres assistidas em uma clínica especializada no Rio de Janeiro, entre 2000-2009.

Variáveis	HR bruta	IC 95%*	HR ajustada**	IC 95%*
Idade				
<=49 anos	1		1	
50 a 59 anos	0,78	0,39-1,54	0,75	0,36-1,56
60 a 69 anos	0,64	0,32-1,26	0,83	0,40-1,74
>=70 anos	1,37	0,72-2,61	1,65	0,81-3,37
Tabagismo				
Não fumante	1		1	
Ex fumante	0,82	0,48-1,41	0,8	0,44-1,43
Fumante	1,21	0,79-1,90	1,29	0,79-2,1
IMC				
Normal	1			
Sobrepeso	0,48	0,51-1,21	0,72	0,44-1,15
Obesidade	0,64	0,61-1,82	0,89	0,47-1,66

*IC95%: intervalo de confiança de 95%.

**Ajustada por estadiamento clínico e pelas demais variáveis da tabela.

Discussão

O câncer de pulmão é considerado uma doença altamente letal e, por isso, a sobrevida global dos pacientes diagnosticados é bastante limitada. Diferentemente do que está ocorrendo com os homens, a incidência e a mortalidade da doença estão aumentando entre as mulheres e isso requer uma avaliação detalhada (JEMAL *et al*, 2004). Nos Estados Unidos, a sobrevida em 5 anos, segundo o Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER program, 2008), é de 15%. Na Europa, a sobrevida é de 10%, muito próxima do observado nos países em desenvolvimento, que é de 8,9% (PARKIN *et al*, 2005). No presente estudo, a sobrevida encontrada em 24 meses foi de 49% (IC95%: 42,25-56,9), sendo 22,95% (IC95%: 10,6-49,3)

para os tumores de pequenas células e 50,29% (IC95%: 43,1- 58,7) para os tumores de células não pequenas. A sobrevida 5 anos foi de 28,85% (IC95%: 22,41-37,1), mostrando-se superior à média acima referida. É importante salientar, que esta comparação deve levar em conta que os dados oriundos deste estudo se referem à coorte de mulheres assistidas em clínica especializada privada, onde as pacientes são diagnosticadas mais precocemente e têm acesso a novas terapias. Nos casos em que a sobrevida é calculada a partir de dados de base populacional, estão incluídos pacientes tratadas ou não. A diferença encontrada no risco de sobreviver entre as mulheres em função da classificação tumoral é bem marcada, o que torna essencial entender a influência dos fatores prognósticos entre os casos com tumores de células não-pequenas e os de pequenas células.

Na maioria das pacientes (59,1%), o diagnóstico foi feito entre 50 e 69 anos, com idade mediana de 63 anos, estando em conformidade com os estudos publicados na literatura, que apontam a 6ª década como a de maior frequência para o diagnóstico. Dois estudos asiáticos publicados recentemente mostraram uma variação razoável do grupo etário. O primeiro estudo foi realizado por Wu e colaboradores (2010) na Coreia, no qual foram analisadas 295 mulheres e encontrado 59 anos como idade mediana. O segundo estudo foi realizado no Japão por Kanematsu e colaboradores (2010), 590 mulheres foram analisadas e a idade mediana encontrada foi de 70 anos. Para melhor entender essas diferenças em relação aos países ocidentais, torna-se necessário realizar estudos mais aprofundados de modo a identificar fatores sócio-demográficos ligados ao desenvolvimento da doença.

A associação entre o tabagismo e o desenvolvimento do câncer de pulmão está bem estabelecida na literatura (GUHA *et al.* 2009) e foi confirmada na nesta análise (STEWART *et al.* 2004). Este estudo mostrou que 47,7% das pacientes eram tabagistas e 19,7% pacientes eram ex-fumantes na ocasião do diagnóstico, resultando em aproximadamente 70% de exposição ao fumo entre os casos. Houve associação entre o status de tabagismo e o tipo histológico, pois todas as pacientes não fumantes (26,9%) apresentavam o tipo de células não-pequenas, conforme demonstra alguns estudos, entre eles, o de Brownson e colaboradores (1995), sobre o melhor prognóstico das mulheres que nunca fumaram e que desenvolveram adenocarcinoma de pulmão (CPCNP).

A análise do estado nutricional pelo IMC mostrou que a maioria das pacientes era eutrófica (52,8%), 2,6% baixo peso, 29,5% sobrepeso e 15% era obesa. Esses achados discordam dos dados da literatura, que referem haver uma relação inversa entre o IMC e a ocorrência de câncer de pulmão no grupo dos pacientes fumantes (KANASHIKI *et al*, 2005). Whitlock e colaboradores (2009) analisaram a associação entre estado nutricional e mortalidade por câncer de pulmão e, encontraram uma relação inversamente proporcional, independente do status do tabagismo, embora mais evidente no grupo dos fumantes. Entretanto a maioria das pacientes analisadas (59,6%) neste estudo foi diagnosticada com tumores avançados, podendo a perda ponderal resultar da própria evolução da doença e/ou co-morbidades associadas e não ser um fator de risco para o óbito e, portanto, essa questão ainda necessita maiores esclarecimentos.

Em relação à classificação tumoral, o estudo demonstrou que a grande parte dos casos diagnosticados eram tumores de células não-pequenas (87,6%), conforme descreve a literatura (DEVESA *et al*, 2005).

A análise das curvas de sobrevida para todas as mulheres, estratificadas segundo as variáveis estudadas, mostrou que a idade teve influência na sobrevida ($p=0,0023$) nas categorias de 50-59 anos e 60-69 anos, comparadas aos grupos mais jovem e mais idoso. Já o estado nutricional e o tabagismo não alcançaram significância estatística.

Como o estudo trabalhou com dados já coletados, alguns pontos merecem ser discutidos. Para algumas variáveis, a forma de aferição pode ser considerada menos sujeita a viés como a medida do IMC. A rotina da clínica inclui a aferição pelo médico assistente do peso e da altura de todas as pacientes na primeira consulta, antes de iniciar o tratamento. Embora todos os dados clínicos e características do tumor sejam registrados rotineiramente, todos os laudos histopatológicos foram revistos pela pesquisadora para confirmar o estadiamento clínico e uniformizar esta informação.

Algumas limitações foram encontradas no decorrer do estudo. Em relação ao tabagismo, infelizmente não foi possível obter dados precisos sobre a intensidade diária e duração do hábito de fumar ao longo da vida. A variável utilizada restringiu-se ao status de tabagismo declarado pela paciente na admissão. O estudo mostrou outra limitação importante em relação à data e a causa do óbito. Das 132 pacientes que foram a óbito, somente 20 pacientes tinham essa informação formalmente

declarada no prontuário médico. A direção da clínica necessitou recorrer à Secretaria de Saúde e solicitar uma pesquisa no SIM. Apenas em um caso, a informação foi obtida através de contato telefônico com familiares da paciente.

A análise dos casos mostrou perdas de seguimento. Para dez pacientes não foi possível se obter os dados sobre o status vital. Estas pacientes não foram encontradas no SIM da Secretaria Estadual de Saúde. Não foi possível afirmar que todas estejam vivas, pois existe a possibilidade de terem morrido em outros estados e por isso não constarem nos registros do Estado do Rio de Janeiro. Estas pacientes correspondem a 5,2% do total das pacientes estudadas e foram censuradas na data da última consulta registrada no prontuário, minimizando a sub ou superestimação das curvas de sobrevida.

Os resultados obtidos por este estudo devem ser considerados com certa cautela, visto que o Modelo de Cox não foi proporcional no tempo total de seguimento. As variáveis prognósticas não seguiram um padrão constante no tempo. As análises contendo os dados de todas as pacientes não mostrou significância para nenhuma variável, embora a classificação histológica de tumores de células pequenas tenha mostrado tendência a aumentar o risco de morte (HR=1,65, IC95%: 0,94-2,9; p=0,080) e a idade, na faixa do 50-59 anos, tenha indicado diminuição (HR=0,58, IC95%: 0,31-1,1; p=0,096). Talvez tivesse sido interessante empregar o modelo para períodos menores, cortados 2 ou 5 anos, o que será considerado futuramente.

O Modelo de Cox incluindo apenas mulheres com os tumores de células não-pequenas indicou que a variável estadiamento clínico, especificamente o estágio IV (doença metastática), se mostrou como um fator prognóstico independente para o risco de óbito (HR=3,36, IC95%: 1,66 – 6,8; p=0,001).

Analisando-se em separado a sobrevida das 24 pacientes com tumores de células pequenas, a sobrevida mediana é de apenas 10,5 meses (IC95%: 8,6-20,4). Esse resultado foi concordante com os achados de Paesmans e colaboradores em 2000 na Europa, para ambos os sexos; de Egleston e colaboradores (2009) baseado em dados do Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER program, 2008) e Hong e colaboradores (2010) em um recente estudo retrospectivo de 295 mulheres realizado na Coreia. Neste estudo, os dois estadiamentos clínicos estavam equilibrados, 44,4% das pacientes se apresentavam com doença limitada e 55,6% com doença extensa. No presente estudo, das pacientes com CPCP, apenas 7

(29,2%) pacientes foram diagnosticadas com doença limitada, ao passo que 17 (70,8%) estavam com a doença extensa no momento do diagnóstico. Estes achados são mais próximos dos encontrados na literatura em geral de que a maioria dos casos é diagnosticada em estádios avançados (HONG *et al*, 2010; GOVINDAN *et al*, 2006).

Devido ao número reduzido de mulheres na coorte estudada com tumores de células pequenas, não foi possível proceder à análise estatística para este grupo específico. No entanto, dada à importância de melhor compreender a evolução destas mulheres que sobreviveram até o final do seguimento, foi realizada uma análise descritiva. Das seis pacientes (25% do total de casos com CPCP) que chegaram ao final do seguimento, quatro tinham doença limitada e duas, doença extensa. A idade variou uniformemente entre as pacientes que sobreviveram. Em relação ao tabagismo cinco eram fumantes e uma ex-fumante; dados concordantes com a literatura, pois os tumores de células pequenas são os mais frequentemente associados ao fumo. A distribuição do estado nutricional, avaliada pelo IMC, revelou que havia pelo menos uma representante em cada categoria, sendo que duas pacientes foram classificadas como obesas. Como na maioria das pacientes o diagnóstico é feito em estádios avançados, sinais e sintomas decorrentes da evolução da doença já estão presentes nessa ocasião, dentre eles a perda de peso. A presença de duas obesas dentre elas desperta interesse para futuras análises sobre acompanhamento do IMC durante a evolução da doença. Estudos futuros multicêntricos que possam incorporar um número maior número de pacientes são necessários para garantir uma análise adequada e esclarecer melhor os fatores prognósticos para mulheres com esta classificação tumoral.

Este estudo ressaltou a importância de analisar a sobrevida e os fatores prognósticos relacionados ao câncer de pulmão nas mulheres. Os achados foram obtidos a partir de informações em um serviço oncológico privado, onde os pacientes têm mais acesso a novos procedimentos e terapias medicamentosas. No entanto, dados importantes precisariam estar disponíveis para análises mais precisas e abrangentes. Conhecer melhor a história natural dessa doença permitirá o aprimoramento da abordagem terapêutica no setor privado e público, possibilitando medidas governamentais em relação à prevenção e controle do câncer de pulmão.

Referências bibliográficas

American Joint Committee on Cancer 2010. Webinar series-implementing the seventh edition of the AJCC cancer staging manual. *J Med Invest.* 2010 Aug; 57(3-4): 326-33.

Armitage P, Berry G. Survival analysis. In: Armitage P, Berry G. *Statistical methods in medical Research.* 2^a ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1987.

Azevedo e Silva G, Noronha CP, Santos MO, Oliveira JFP: Diferenças de gênero na tendência de mortalidade por câncer de pulmão nas macrorregiões brasileiras. *Ver Bras Epidemiol.* Set 2008;11(3). São Paulo.

Brownson RC, Alavanja MC, Hock ET, Loy TS. Passive smoking and lung cancer in nonsmoking women. *Am J Public Health.* 1992 Nov;82(11):1525-30.

CARVALHO, Marília Sá et al. *Análise de Sobrevida: teoria e aplicações em saúde.* Rio de Janeiro: Fiocruz; 2005.

Dalgaard P. *Introductory Statistics with R.* New York: Springer; 2002.

Devesa SS. Cancer patterns among women in the United States. *Semin Oncol Nurs.* 1995 May;11(2):78-87.

Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. *BMJ* 1950;2: 739-58.

Egleston BL, Meireles SI, Flieder DB, Clapper ML. Population-based trends in lung cancer incidence in women. *Semin Oncol.* 2009 December; 36(6):506-515. doi: 10.1053/j.seminoncol. 2009.09.003.

Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 4539-4544.

Guha N, Merletti F, Steenland NK, Altieri A, Cogliano V, Straif K. Lung cancer risk in painters: a meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2010 Mar;118(3):303-12. Epub 2009 Oct 22.

Hong S, Cho BC, Choi HJ, et al. Prognostic factors in small cell lung cancer: a new prognostic index in korean patients. *Oncology*. 2010;79(3-4):293-300.

Instituto Nacional do Câncer: Incidência de câncer no Brasil: Estimativa 2010. <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/versaofinal.pdf>.

Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*. 2007 Jan-Feb;57(1):43-66.

Kanashiki M, Sairenchi T, Saito Y, Ishikawa H, Satoh H, Sekizawa K. Body mass index and lung cancer: a case-control study of subjects participating in a mass-screening program. *Chest*. 2005 Sep;128(3):1490-6.

Kanematsu T, Hanibuchi M, Tomimoto H, et al. Epidemiological and clinical features of lung cancer patients from 1999 to 2009 in Tokushima Prefecture of Japan. *J Med Invest*. 2010 Aug;57(3-4):326-33.

Kleinbaum DG. *Survival analysis: a self-learning text*. New York: Springer;1995. Kligerman S, White C. Epidemiology of lung cancer in women: risk factors, survival, and screening. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Feb;196(2):287-95.

Ministério da Saúde, 2011. *Informações de Saúde. Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM)*. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.

Paesmans M, Sculier JP, Lecomte J, et al. Prognostic factors for patients with small lung carcinoma: analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years. *Cancer*. 2000 Aug;89(3):523-33.

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74-108.

Stewart SL, King JB, Thompson TD, Friedman C, Wingo PA. Cancer mortality surveillance-United States, 1990-2000. *MMWR Surveill Summ.* 2004 Jun 4;53(3):1-108.

Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch. April, 2008. Disponível em: www.seer.cancer.gov

Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009 Mar 28;373(9669):1083-96.

Wu M, Wang Y, An T, et al. Analysis of prognostic factors in 541 female patients with advanced non-small cell lung cancer. *Zhongguo Fei Ai ZaZhi.* 2011 Mar 20;14(3):245-250. [Chinese].

Considerações finais

Este estudo quando analisou em conjunto os tumores de células não pequenas e os de células pequenas, embora sem ter alcançado significância estatística, mostrou uma tendência ao aumento do risco para fumantes e uma diminuição de risco para mulheres com sobrepeso. Este achado em relação ao tabagismo segue a mesma direção do que foi visto por outros autores. O mesmo não pode ser dito para a condição nutricional. Todos os estudos publicados até o momento demonstram uma relação inversamente proporcional entre câncer de pulmão e IMC, porém, só para os pacientes fumantes. No presente estudo, tanto para todo o grupo quanto o grupo com somente os tumores de células não pequenas, a tendência de redução de risco de óbito para as mulheres com sobrepeso permaneceu, mesmo após ajuste por todas as variáveis. Para outros tipos de câncer como o câncer de mama, essa relação está mais estabelecida. Para o câncer de pulmão ainda é necessário a realização de novos estudos para esclarecer a questão.

Este estudo apresentou limitações importantes que dificultaram uma análise adequada a respeito do risco de óbito associado ao tabagismo e ao estado nutricional em mulheres com câncer de pulmão. O número de pacientes na população estudada foi pequeno para uma análise estatística adequada e as pacientes recrutadas eram provenientes de uma única clínica especializada. Seria importante que o tema fosse avaliado melhor em estudos multicêntricos, que possibilitam a inclusão de um maior número de pacientes e oriundos de vários serviços especializados.

Outras limitações encontradas foram como a falta de dados relativos à características sócio-demográficas, como raça, exposições ocupacionais e capacidade funcional no momento do diagnóstico. Em relação ao tabagismo houve viés de informação, pois não havia dados importantes sobre a quantidade de tabaco consumida/dia, a duração da exposição e quando foi iniciado o hábito de fumar. Há uma clara necessidade de melhorar a qualidade dos dados médicos registrados nesta clínica especializada e conseqüentemente ter um banco de dados confiável e adequado para que novas pesquisas sejam realizadas.

O interesse deste estudo se baseia na importância de se obter avaliações periódicas da evolução do câncer de pulmão, sobretudo em mulheres, já que,

atualmente, esta neoplasia é reconhecida como a segunda causa de óbito por câncer entre mulheres no país. Além disto, a análise realizada no setor privado poderá contribuir diretamente para a melhora da assistência em serviços especializados em oncologia.

Espera-se que os resultados deste estudo, mesmo que considerando as limitações apontadas, venha preencher a lacuna que existe sobre o tema na literatura e motive a realização de outros estudos.

REFERÊNCIAS

Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol*. 1991 Sep;9(9):1618-26.

Alberg AJ, Brock MV, Samet JM: Epidemiology of lung cancer: looking to the future. *J Clin Oncol*. 2005; 23:3175-318.

Alberg AJ, Samet JM: Epidemiology of lung cancer. *Chest*. 2003;123(1 Suppl):S21-S49.

American Cancer Society. Cancer facts and figures. 2008.

American Joint Committee on Cancer 2010. Webinar series-implementing the seventh edition of the AJCC cancer staging manual. *J Med Invest*. 2010 Aug; 57(3-4): 326-33.

Armitage P, Berry G. Survival analysis. In: Armitage P, Berry G. *Statistical methods in medical Research*. 2^a ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1987.

Azevedo e Silva G, Noronha CP, Santos MO, Oliveira JFP: Diferenças de gênero na tendência de mortalidade por câncer de pulmão nas macrorregiões brasileiras. *Ver Bras Epidemiol*. Set 2008;11(3). São Paulo.

Azevedo e Silva G, Gamarra CJ, Girianelli VR, Valente JG. *Tendências da mortalidade por câncer nas capitais e no interior do Brasil, 1980 a 2006*. S.l.: S.ed.; 2008.

Baik CS, Strauss GM, Speizer FE, Feskanich D. Reproductive factors, hormone use, and risk for lung cancer in postmenopausal women, the Nurses' Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Oct;19(10):2525-33.

Bain C, Feskanich D, Speizer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, Colditz GA. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Jun 2;96(11):826-34.

Belani CP, Wang W, Johnson DH, et al. Phase III study of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 2597): induction chemotherapy followed by either standard thoracic radiotherapy or hyperfractionated accelerated radiotherapy for patients with unresectable stage III A and B non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:3760-3767.

Bryant A, Cerfolio RJ. Differences in epidemiology, histology, and survival between cigarette smokers and never-smokers who develop non-small cell lung cancer. *Chest*. 2007; 132:185-192.

- Byhardt RW, Hartz A, Libnoch JA, Hansen R, Cox JD. Prognostic influence of TNM staging and LDH levels in small cell carcinoma of the lung (SCCL). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1986; 12:771-777.
- Brownson RC, Alavanja MC, Hock ET, Loy TS. Passive smoking and lung cancer in nonsmoking women. *Am J Public Health*. 1992 Nov;82(11):1525-30.
- Boing AF, Rossi TF. Temporal trend in and spatial distribution of lung cancer mortality in Brazil between 1979 and 2004: magnitude, regional patterns, and gender-related differences. *J Bras Pneumol*. 2007 Oct;33(5):544-51.
- Carvalho, Marília Sá et al. *Análise de Sobrevida: teoria e aplicações em saúde*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2005.
- Chatkin JM, Abreu CM, Fritscher CC, Wagner MB, Pinto JA. Is there a gender difference in non-small cell lung cancer survival? *Gend Med*. 2004 Aug;1(1):41-7.
- Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Oct 10;374(9697):1243-51.
- Chollat-Traquet C. Tobacco or health: a WHO programme. *Eur J Cancer*. 1992;28(2-3):311-5.
- Dalgaard P. *Introductory Statistics with R*. New York: Springer; 2002.
- Devesa SS. Cancer patterns among women in the United States. *Semin Oncol Nurs*. 1995 May;11(2):78-87.
- Dolgoff S, Schrek R, Ballard GP, Baker LA. Tobacco smoking as an etiologic factor in disease: cancer. *Cancer Res*. 1950;10:49-58.
- Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. *BMJ*. 1950;2: 739-58.
- Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits: a preliminary report. *BMJ* 1954;1:1451-5.
- Doll R, Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Community Health*. 1978;32: 303-313.
- Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004 Jun 26;328(7455):1519.
- Egleston BL, Meireles SI, Flieder DB, Clapper ML. Population-based trends in lung cancer incidence in women. *Semin Oncol*. 2009 December; 36(6):506-515. doi: 10.1053/j.seminoncol. 2009.09.003.

Gail MH, Eagan RT, Feld R, et al. Prognostic factors in patients with resected stage I non-small cell lung cancer: a report from the lung cancer study group. *Cancer*. 1984; 54:1802-1813.

Goldstraw P, Crowley JJ: The International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Project on Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2006; 1:281-286.

Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 4539-4544.

Guha N, Merletti F, Steenland NK, Altieri A, Coglianò V, Straif K. Lung cancer risk in painters: a meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2010 Mar;118(3):303-12. Epub 2009 Oct 22.

Guimarães CA. Mortalidade por câncer de pulmão. *J Bras Pneumol*. 2007 Oct;33(5):xxix-xxx.

Hong S, Cho BC, Choi HJ, et al. Prognostic factors in small cell lung cancer: a new prognostic index in korean patients. *Oncology*. 2010;79(3-4):293-300.

Hung JJ, Wang CY, Huang MH, Huang BS, Hsu WH, Wu YC. Prognostic factors in resected stage I non-small cell lung cancer with a diameter of 3 cm or less: visceral pleural invasion did not influence overall and disease-free survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Sep;134(3):638-43.

Instituto Nacional do Câncer. Incidência de câncer no Brasil: estimativa 2010. [acesso em 2011 Jan]. Disponível em: [http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/\[versaofinal.pdf\]](http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/[versaofinal.pdf]). WHO, International Agency for Research on Cancer. *Globocan 2002*. Lyon (France): WHO, IARC; 2002.

WHO, International Agency for Research on Cancer. *Globocan 2008: cancer Incidence and mortality Worldwide in 2004*. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>

WHO, International Agency for Research on Cancer. *Globocan 2008: cancer Incidence and mortality Worldwide in 2008*. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>

Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*. 2007 Jan-Feb;57(1):43-66.

Kanashiki M, Sairenchi T, Saito Y, Ishikawa H, Satoh H, Sekizawa K. Body mass index and lung cancer: a case-control study of subjects participating in a mass-screening program. *Chest*. 2005 Sep;128(3):1490-6.

Kanematsu T, Hanibuchi M, Tomimoto H, et al. Epidemiological and clinical features of lung cancer patients from 1999 to 2009 in Tokushima Prefecture of Japan. *J Med Invest*. 2010 Aug;57(3-4):326-33.

Kleinbaum DG. *Survival analysis: a self-learning text*. New York: Springer;1995.

Kligerman S, White C. Epidemiology of lung cancer in women: risk factors, survival, and screening. *AJR Am J Roentgenol.* 2011Feb;196(2):287-95.

Kubik A, Plesko I, Reissigová J. Prediction of lung cancer mortality in four Central European countries, 1990-2009. *Neoplasma*1998;45(2):60-7.

Kwiatkowski DJ, Harpole DH Jr, Godleski J, et al. Molecular pathologic substaging in 244 stage I non-small-cell lung cancer patients: clinical implications. *J Clin Oncol.* 1998 Jul;16(7):2468-77.

Malta DC, Moura L, Souza MFM, Curado MP, Alencar AP, Alencar GP. Tendência de mortalidade do câncer de pulmão, traquéia e brônquios no Brasil entre 1980-2003. *J Bras Pneumol* 33: 536-543, 2007.

Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer. Estimativas 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2009.

Ministério da Saúde, 2011. Informações de Saúde. Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.

Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest.* 1997;111:1710-1717.

Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease. *Lancet* 1997; 349:1498-504.

Niklinski J, Niklinska W, Laudanski J, Chyczewska E, Chyczewski L. Prognostic molecular markers in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2001;34:S53-S58.

Novaes FT, Cataneo DC, Ruiz Junior RL, Defaveri J, Michelin OC, Cataneo AJ. Lung cancer: histology, staging, treatment and survival. *J Bras Pneumol.* 2008 Aug;34(8):595-600.

Owonikoko TK, Ragin CC, Belani CP, Oton AB, Gooding WE, Taioli E, Ramalingam SS. Lung cancer in elderly patients: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol.* 2007 Dec 10;25(35):5570-7.

Paesmans M, Sculier JP, Lecomte J, et al. Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years. *Cancer.* 2000;89: 523-533.

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74-108.

Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, et al. Cancer incidence in five continents. Vol VI. International Agency for Research on Cancer. Scientific Publications No 120. Lyon, IARC, 1992.

- Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ*. 2000;321:323-329.
- Ramalingam S, Pawlish K, Gadgeel S, Demers R, Kalemkerian GP. Lung cancer in young patients: analysis of a Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Clin Oncol*. 1998 Feb;16(2):651-7.
- Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. A randomized study of adjuvante chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1453-1461.
- Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Eng J Med*. 2005;353: 123-132.
- Spiro CG, Rudd RM, Souhami RL, et al. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax*. 2004;59:828-836.
- Stavrides JC. Lung carcinogenesis. Pivotal role of metals in tobacco smoke. *Radic Biol Med*. 2006;41: 1017-1030.
- Stewart SL, King JB, Thompson TD, Friedman C, Wingo PA. Cancer mortality surveillance-United States, 1990-2000. *MMWR Surveill Summ*. 2004 Jun 4;53(3):1-108.
- Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers—a different disease. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:778-90.
- Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch. April, 2008. Disponível em: www.seer.cancer.gov
- Tewari N, Martin-Ucar AE, Black E, et al. Nutritional status affects long term survival after lobectomy for lung cancer. *Lung Cancer*. 2007 Sep;57(3):389-94.
- Thomas L, Doyle LA, Edelman MJ. Lung cancer in women: emerging differences in epidemiology, biology, and therapy. *Chest*. 2005;128: 370-381.
- Toomey D, Smyth G, Condrón C, et al. Immune function, telomerase, and angiogenesis in patients with primary, operable nonsmall cell lung carcinoma: tumor size and lymph node status remain the most important prognostic features. *Cancer*. 2001 Nov 15;92(10):2648-57.
- Tsao AS, Liu D, Lee JJ, Spitz M, Hong WK. Smoking affects treatment outcome in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2006 Jun 1;106(11):2428-36.

U. S. Department of Health and Human Services. Women and smoking: a report of the surgeon general. Public Health Service, Office of the Surgeon General; Washington, D.C: 2001.

Veglia F, Vineis P, Overvad K, et al. Occupational exposures, environmental tobacco smoke, and lung cancer. *Epidemiology*.2007;18: 769-775.

Watine J. Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma. *Cancer*. 2002;94:576-578.

Westphal FL, Lima LC, Andrade EO, Lima Netto JC, Silva AS, Carvalho BC. Characteristics of patients with lung cancer in the city of Manaus, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2009 Feb;35(2):157-63.

Wingo PA, Ries LAG, Giovino GA, et al. Annual report to the nation on the status of câncer, 1973-1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking. *J Nati Cancer Inst*. 1999;91: 675-690.

Wheatley-Price P, Blackhall F, Lee SM, et al. The influence of sex and histology on outcomes in non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of five randomized trials. *Ann Oncol*. 2010 Oct;21(10):2023-8.

Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009 Mar 28;373(9669):1083-96.

Wu M, Wang Y, An T, et al. Analysis of prognostic factors in 541 female patients with advanced non-small cell lung cancer. *Zhongguo Fei Ai ZaZhi*. 2011 Mar 20;14(3):245-250. [Chinese].

Yang L, Yang G, Zhou M, et al. Body mass index and mortality from lung cancer in smokers and nonsmokers: a nationally representative prospective study of 220,000 men in China. *Int J Cancer*. 2009 Nov 1;125(9):2136-43.

Yang L, Li L, Chen Y, Parkin DM. Mortality time trends and the incidence and mortality estimation and projection for lung cancer in China. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2005 Aug 20;8(4):274-278. [Chinese]

Younes RN, Deutsch F, Badra C, Gross J, Haddad F, Deheinzelin D. Nonsmall cell lung cancer: evaluation of 737 consecutive patients in a single institution. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2004 Jun;59(3):119-27. Epub 2004 Jul 28.

ANEXO A – Classificação TNM

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

TX O tumor primário não pode ser avaliado, ou tumor detectado pela presença de células malignas no escarro ou lavado brônquio, mas não visualizado em diagnóstico por imagem ou broncoscopia

T0 Não há evidência de tumor primário

Tis Carcinoma *in situ*

T1 Tumor com 3 cm ou menos em sua maior dimensão, circundado por pulmão ou pleura visceral, sem evidência broncoscópica de invasão mais proximal que o brônquio lobar (i.e., sem invasão do brônquio principal)¹

T2 Tumor com qualquer das seguintes características de tamanho ou extensão:
Com mais de 3 cm em sua maior dimensão
Compromete o brônquio principal, com 2 cm ou mais distalmente à carina
Invade a pleura visceral
Associado com atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende até a região hilar, mas não envolve todo o pulmão

T3 Tumor de qualquer tamanho que invade diretamente qualquer uma das seguintes estruturas: parede torácica (inclusive os tumores do sulco superior), diafragma, pleura mediastinal, pericárdio parietal; ou tumor do brônquio principal com menos de 2 cm distalmente à carina 1 mas sem envolvimento da mesma; ou tumor associado com atelectasia ou pneumonite obstrutiva de todo o pulmão

T4 Tumor de qualquer tamanho que invade qualquer das seguintes estruturas: mediastino, coração, grandes vasos, traquéia, esôfago, corpo vertebral, carina; ou nódulo(s) tumoral(ais) distinto(s) no mesmo lobo; tumor com derrame pleural maligno²

Notas: 1. A disseminação superficial, rara, de tumor de qualquer tamanho, com invasão limitada à parede brônquica, que pode se estender proximalmente até o brônquio principal, é também classificada como T1.

2. A maioria dos derrames pleurais associados com o câncer de pulmão é devida ao tumor. Entretanto, em alguns pacientes, múltiplos exames citopatológicos do líquido pleural são negativos para células malignas, e o líquido não é sanguinolento e nem um exsudato. Quando isso ocorrer e o julgamento clínico evidenciar que o derrame não está relacionado com o tumor, o derrame será excluído como elemento de estadiamento e o paciente deve ser classificado como T1, T2 ou T3.

N- Linfonodos Regionais

NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados

N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais

N1 Metástase em linfonodos peribrônquicos e/ou hilares homolaterais e nódulos intrapulmonares, incluindo o comprometimento por extensão direta

N2 Metástase em linfonodo(s) mediastinal(ais) homolateral(ais) e/ou em linfonodo(s) subcarinal(ais)

N3 Metástase em linfonodo(s) mediastinal(ais) contralateral(ais), hilar(es) contralateral(ais), escaleno(s) homo- ou contralateral(ais), ou em linfonodo(s) supra-clavicular(es)

M - Metástase à Distância

MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada

M0 Ausência de metástase à distância

M1 Metástase à distância, inclusive nódulo(s) tumoral(is) distinto(s) num lobo diferente (homolateral ou contralateral)

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

pN0 O exame histológico do(s) espécime(s) de linfadenectomia hilar ou mediastinal incluirá, geralmente, 6 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0.

Gradação Histopatológica

GX O grau de diferenciação não pode ser avaliado

G1 Bem diferenciado

G2 Moderadamente diferenciado

G3 Pouco diferenciado

G4 Indiferenciado

Grupamento por Estádios

Carcinoma oculto	TX	N0	M0
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio IA	T1	N0	M0
Estádio IB	T2	N0	M0
Estádio IIA	T1	N1	M0
Estádio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estádio IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Estádio IIIB	Qualquer T	N3	M0
	T4	Qualquer N	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

ANEXO B - Escala ECOG

A escala ECOG é uma forma prática de medir a qualidade de vida de um paciente exclusivamente com neoplasias, cujas expectativas de vida mudam em decorrência de meses, semanas e inclusive dias.

Foi desenhada pelo *Eastern Cooperative Oncologic Group* (ECOG) dos Estados Unidos e validada pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

A principal função desta escala é a de objetivar a qualidade de vida do paciente ou "*performance status*".

A escala ECOG valoriza a evolução das capacidades do paciente em sua vida diária mantendo ao máximo sua autonomia. Este dado é muito importante quando se propõe um tratamento, já desta escala dependerá protocolo terapêutico e seu prognóstico da doença. A escala ECOG se pontua de 0 a 5 e seus valores são:

- **ECOG 0:** O paciente encontra-se totalmente assintomático e é capaz de realizar um trabalho e actividades normais da vida diária.
- **ECOG 1:** O paciente apresenta sintomas que lhe impedem realizar trabalhos árduos, ainda que se desempenha normalmente em suas actividades quotidianas e em trabalhos ligeiros. O paciente só permanece na cama durante as horas de sonho nocturno.
- **ECOG 2:** O paciente não é capaz de desempenhar nenhum trabalho, se encontra com sintomas que lhe obrigam a permanecer na cama durante várias horas ao dia, além das da noite, mas que não superam o 50% do dia. O indivíduo satisfaz a maioria de suas necessidades pessoais só.
- **ECOG 3:** O paciente precisa estar encamado mais da metade do dia pela presença de sintomas. Precisa ajuda para a maioria das actividades da vida diária como por exemplo o se vestir.
- **ECOG 4:** O paciente permanece encamado o 100% do dia e precisa ajuda para todas as actividades da vida diária, como por exemplo a higiene corporal, a mobilização na cama e inclusive a alimentação.
- **ECOG 5:** O paciente está moribundo ou morrerá em horas.

ANEXO C – Ficha clínica

FICHA CLÍNICA**INICIAIS:****DATA DE NASCIMENTO:****PRONTUÁRIO:****PROFISSÃO:****DATA DO DIAGNÓSTICO:****ESCOLARIDADE:****PROCEDIMENTO DIAGNÓSTICO: () BIÓPSIA () CIRURGIA****TIPO HISTOPATOLÓGICO:****GRAU DE DIFERENCIAÇÃO: () I () II () III****ENVOLVIMENTO GANGLIONAR: () SIM () NÃO****LOCAL:****PRESENÇA DE METÁSTASE A DISTÂNCIA: () SIM () NÃO****LOCAL:****TRATAMENTOS REALIZADOS:****CIRURGIA:****DATA:****RADIOTERAPIA: () NEO () ADJ () PALIATIVA****QUIMIOTERAPIA SISTÊMICA: () NEO () ADJ () PALIATIVA****LINHAS DE TRATAMENTO****PERÍODOS****EVOLUÇÃO**

1.

2.

3.

4.

5.

ÚLTIMA CONSULTA:**ÓBITO: () SIM () NÃO () DESC****CAUSA:**