

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CLÍNICA MÉDICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

FATORES PROGNÓSTICOS NO

CARCINOMA BRÔNQUICO

NÃO DE PEQUENAS CÉLULAS ESTÁDIO III

TRATADO COM RADIOTERAPIA

EXCLUSIVA

AUTOR: PAULO RENATO FIGUEIREDO FERREIRA

ORIENTADOR: PROF. JAMES FREITAS FLECK

PORTO ALEGRE
1995

ÍNDICE

	pág.
<i>AGRADECIMENTOS</i>	7
<i>RESUMO</i>	8
<i>SUMMARY</i>	11
<i>1. INTRODUÇÃO</i>	14
<i>2. REVISÃO DA BASE TEÓRICA</i>	19
2.1 EPIDEMIOLOGIA	19
2.2 FATORES DE RISCO	21
2.3 BIOLOGIA	23
2.4 ANATOMIA PATOLÓGICA	26
2.5 COMPORTAMENTO BIOLÓGICO	29
2.6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	33
2.7 DIAGNÓSTICO	37
2.7.1 História e exame físico	37
2.7.2 Citologia do escarro	38
2.7.3 Fibrobroncospia	39

2.7.4	Punção aspirativa transtorácica	40
2.7.5	Toracoscopia	41
2.7.6	Mediastinoscopia	41
2.7.7	Exames de imagem	43
2.7.8	Exames laboratoriais	45
2.8	ESTÁDIO TNM	46
2.8.1	Escala de qualidade de vida (<i>performance status</i>)	48
2.9	CIRURGIA	49
2.10	TERAPIAS ADJUVANTES	53
2.10.1	Radioterapia pós-operatória	53
2.10.2	Quimioterapia associada à cirurgia	55
2.10.3	Quimioterapia exclusiva	57
2.10.4	Quimioterapia neo-adjuvante	58
2.10.5	Quimioterapia adjuvante à radioterapia (sem cirurgia)	60
2.11	RADIOTERAPIA EXCLUSIVA	63
2.12	TRATAMENTO PALIATIVO	70
3.	OBJETIVO	71
4.	MATERIAL E MÉTODOS	72
4.1	DELINEAMENTO	72

4.2	PACIENTES	72
4.3	MÉTODOS	73
4.3.1	Diagnóstico	73
4.3.2	Estádio TNM e <i>Performance Status</i>	75
4.3.3	Radioterapia	75
4.3.4	Avaliação da Resposta	78
4.3.5	Fatores Prognósticos	79
4.3.6	Análise Estatística	82
4.3.7	Aspectos Éticos	83
		84
5.	RESULTADOS	
5.1	SEXO	84
5.2	IDADE	85
5.3	TIPO HISTOLÓGICO	86
5.4	LOCALIZAÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO	88
5.5	DIÂMETRO DO TUMOR EM SEU MAIOR EIXO	90
5.6	<i>PERFORMANCE STATUS</i>	91
5.7	HEMOGLOBINA	92
5.8	ESTÁDIO CLÍNICO	93
5.9	CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS AOS TUMORES	
	T3 E T4	95

5.10	METÁSTASES LINFÁTICAS	99
5.11	SIGNIFICADO DO FATOR N2 EM RELAÇÃO AO TAMANHO DO TUMOR (FATOR T)	103
5.12	AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO	105
5.13	SOBREVIDA	107
5.14	DOSE	109
5.15	EFEITOS COLATERAIS	109
6.	<i>DISCUSSÃO</i>	111
7.	<i>CONCLUSÕES</i>	126
8.	<i>ANEXO I</i>	127
9.	<i>ANEXO II</i>	128
10.	<i>BIBLIOGRAFIA</i>	137

**Para Yedda,
que acreditou.**

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. James F. Fleck, pela paciência, estímulo e grandes idéias.

Aos meus colegas do Serviço de Radioterapia do Hospital São Lucas da PUC RS, Dr. Aroldo Braga F^o e Dr. Antônio Barletta, pelo apoio e exemplo profissional.

A Estatística Lydia do Carmo Nascimento, pelo auxílio.

A Marcia e Francine, pela tolerância e carinho.

RESUMO

A radioterapia de fracionamento convencional (6000 cGy/6 semanas) oferece pequena chance de cura para os pacientes com diagnóstico de carcinoma brônquico não de pequenas células estágio III (localmente avançado). Recentemente, vários protocolos de pesquisa passaram a testar radioterapia com fracionamento alterado de dose e novas associações terapêuticas com o objetivo de tentar melhorar este resultado. Porém, como a radioterapia de fracionamento convencional ainda é a modalidade mais utilizada, torna-se importante conhecer com mais profundidade os fatores prognósticos nesse grupo de pacientes para uma adequada comparação dos resultados com as demais formas de tratamento.

Com o objetivo de avaliar a expressão clínica, o comportamento quando submetido a radioterapia e os eventuais fatores prognósticos do carcinoma brônquico não de pequenas células estágio III, foram admitidos prospectivamente 43 pacientes inicialmente encaminhados para radioterapia exclusiva no Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do RGS, em Porto Alegre, no período de abril de 1991 a maio de 1994.

O tratamento foi realizado com feixe de fótons de megavoltagem (Acelerador Linear de 8 MeV e Tele Cobalto⁶⁰) na dose mínima de 6000 cGy em 6 semanas (30 sessões).

Foram estudados 39 homens e 4 mulheres com idade mediana de 67,0 anos. O carcinoma epidermóide foi o mais freqüente (81,4%), seguido do adenocarcinoma (14,0%) e carcinoma indiferenciado de grandes células (4,7%). O diâmetro mediano do tumor foi de 6,7 cm, havendo uma localização preferencial no lobo superior direito (46,5%). Cerca de 80% dos pacientes apresentaram *performance status* (Zubrod) de 1 ou 2. Em 76,7% deles a taxa de hemoglobina foi superior a 12g/100 ml. O estágio III A contou com 48,9% e o III B com 51,1%.

Ao final de 18 meses, 85% dos pacientes estavam mortos. A sobrevida mediana foi de 13,0 meses.

Doze fatores clínicos foram estudados por análise univariada (sexo, idade, tipo histológico, localização do tumor primário, maior diâmetro do tumor, *performance status*, hemoglobinemia, estágio clínico, características relacionadas aos fatores T3 e T4, metástases linfáticas, significado do fator N2 em relação ao tamanho do tumor e resposta ao tratamento) As correlações mais relevantes foram com a invasão da parede torácica ($p=0,04$) e o grau de resposta à radioterapia ($p=0,0001$). A presença de invasão de grandes vasos mediastinais e estágio III B também influenciaram significativamente a sobrevida; porém, a validação destes resultados pode ainda requerer estudos com maior número de pacientes.

Não foi possível demonstrar que determinados fatores anatômicos, tais como a presença e localização de metástases linfáticas, e níveis de invasividade do tumor primário, exerçam influência prognóstica. Os demais resultados apresentados, com poucas exceções, são similares aos de outros trabalhos da literatura estrangeira sobre o carcinoma brônquico não de pequenas células estágio III tratado com radioterapia exclusiva.

SUMMARY

Novel combined treatments as well as radiation therapy with altered fractionation have been designed in the last recent years aiming an improvement of the poor results achieved by the current treatment of stage III non-small cell lung cancer. Since irradiation alone with conventional fractionation (6000 cGy/6 weeks) continues to be the most utilized treatment, it is important to know in detail the prognostic factors involved in this subgroup of patients for a better comparison of the results.

The clinical expression, the behavior when treated by radiation therapy and the eventual prognostic factors of stage III non-small cell lung cancer were prospectively studied in 43 selected patients referred for treatment to the Hospital Sao Lucas da Pontificia Universidade Catolica do RGS, in Porto Alegre, Brazil, between April, 1991 and May, 1994.

The treatment was delivered with photons of megavoltage units (8 MeV Linear Accelerator and Cobalt⁶⁰) with minimal tumor dose of 6000 cGy in 6 weeks (30 fractions).

Thirty nine patients were male and 4 were female. The median age was 69,5 years. Epidermoid carcinoma was the most frequent histological type (81.4%), followed by adenocarcinoma (14.0%) and undifferentiated large cell carcinoma

(4.7%). Upper right lobe accounted to be the most frequent site involved by the primary tumor (46.5%). The median diameter of the lesions was 6.7 cm. About 80% of the patients had Zubrod's *performance status* of I and II. In 76.7% of the patients the median rate of hemoglobin was upper than 12g/100 ml. Stage III A was ascertained in 48.9% of the patients and III B, in 51.1%.

At the end of 18 months of follow up 85% of the patients had died and no one survived 30 months. The median survival was 13.0 months.

From twelve clinical factors studied (sex, age, histological type, tumor location, major diameter, performance status, hemoglobin, clinical stage, characteristics related to T3 and T4 tumors, lymphatic metastasis, significance of N2 factor related to the size of the tumor, and response to treatment), the most relevant were thoracic wall invasion ($p=0.04$) and response to radiation therapy ($p=0.0001$). The presence of great mediastinal vessels invasion and stage III B also significantly influenced survival, but further studies with larger number of patients may be required for validating these findings.

It was not possible to demonstrate that determined anatomical factors - such as the presence and location of lymphatic metastasis and level of tumor invasiveness - have some influence on the prognosis. The remaining results presented, with few exceptions, are similar to the data of other series reported in

the literature on stage III non-small cell lung cancer treated with radiotherapy alone.

1. INTRODUÇÃO

No encontro para “Unificação do Estádio TNM e Definições” do carcinoma brônquico realizado em 1985, representantes do Comitê Americano Conjunto Sobre Câncer (*American Joint Committee on Cancer - AJCC*), União Internacional Contra o Câncer (UICC) e o Comitê Japonês adotaram a revisão do novo estágio TNM proposto por Mountain [1986]. A principal inovação introduzida foi o desmembramento do estágio III da AJCC, até então utilizado, nos estádios III A (T 3N0,1,2 ou T1,2,3 N2), III B (T4 N0,1,2,3 ou T1,2,3,4 N3) e IV, com base na extensão do tumor primário, comprometimento linfático e metástases hematogênicas. A justificativa para a subdivisão do estágio III foi a observação de que determinados pacientes do estágio III A poderiam ser submetidos a ressecção cirúrgica completa. Utilizando dados de pacientes do *M.D. Anderson Cancer Center* da Universidade do Texas e do *Lung Cancer Study Group*, Mountain [1986] demonstrou uma diferença nos estádios III A e III B tanto na sobrevida mediana (12 meses X 8 meses, respectivamente) quanto na sobrevida de 5 anos (13% X 3%, respectivamente) entre pacientes clinicamente classificados como III A e III B. Alguns autores [Curran e Stafford, 1990], porém, consideraram insuficientes as informações sobre as diferentes modalidades de tratamento empregadas e os padrões de falha, e salientaram o

fato de Mountain admitir que o melhor desempenho verificado nos pacientes do estágio III A seria resultado de uma ressecção cirúrgica completa em uma certa parcela destes pacientes. Para esses autores, o valor relativo do tratamento cirúrgico no estágio III A poderia ser melhor apreciado se os estudos informassem não apenas as características cirúrgicas do estágio TNM, mas também clínicas. Enquanto Martini e Flehninger [1987] relataram resultados melhores com doença completamente ressecada em pacientes do estágio III A cirurgicamente avaliados - em comparação a outros com doença inoperável (cl clinicamente classificada como III) - somente 20% dos pacientes com estágio clínico III A foram realmente confirmados como tal. Os 80% restantes, considerados inicialmente como estágio I ou II, foram redefinidos como estágio III na toracotomia. Na opinião de Curran e Stafford [1990], trabalhos relatando os resultados de tratamentos baseados no estágio TNM clínico poderiam ser valiosos no planejamento e estratificação de futuros protocolos de pesquisa.

Nas últimas décadas a radioterapia tem sido considerada por muitos autores como o tratamento convencional no carcinoma brônquico não de pequenas células inoperável [Zagonel et al, 1994; Ginsberg et al, 1993; Hazuka e Bunn, 1992; Perez et al, 1987]. Com uma sobrevida mediana de 8 a 10 meses e sobrevida geral de 5 anos menor do que 10% na maioria das séries prospectivas e retrospectivas [Sekigushi et al, 1994; Würschmidt et al, 1994b; Cohen et al,

1994; Hazuka et al, 1993b; Herbert et al, 1992b; Morton et al, 1991; Dillman et al, 1990; Curran e Stafford, 1990; Johnson et al, 1990; Perez et al, 1987; Holsti e Mattson, 1980] esta grande população de pacientes tem sido apropriadamente objeto de estudo em recentes protocolos visando a melhora desses resultados. Alguns desses estudos envolvem abordagens cirúrgicas para pacientes selecionados, seguidas de irradiação e/ou quimioterapia [Ginsberg et al, 1993; Pass et al, 1992; Burkes et al, 1992; Henriquez et al, 1990] ou em caráter neoadjuvante [Fleck et al, 1993; Yashar et al, 1992; Minna et al, 1989], enquanto outros empregam terapias não cirúrgicas, como radioterapia de fracionamento alterado [Cox et al, 1990] ou regimes de quimio-radioterapia combinadas [Morton et al, 1991; Le Chevallier et al, 1991; Dillman et al, 1990; Soresie et al, 1988; Mattson et al, 1988].

Alguns destes protocolos vêm apresentando resultados preliminares bastante promissores. Mas como a radioterapia exclusiva de fracionamento normal (6000 cGy/6 semanas) ainda é a opção mais utilizada no estágio III, torna-se importante o conhecimento dos fatores prognósticos nos pacientes irradiados para uma adequada comparação com os demais tratamentos. Aisner, em 1981, já alertava que este tipo de informação é vital para o adequado planejamento e interpretação de novos ensaios clínicos sobre o carcinoma brônquico não de pequenas células, nos quais é necessário discriminar entre a efetividade de uma

nova terapia e a história natural da doença para um grupo particular de pacientes.

Várias publicações com casuística razoável têm abordado a questão dos fatores prognósticos nos últimos 25 anos [Slawson 1994; Le Chevalier, 1992; Dillman, 1990; Sorensen, 1989; Naruke, 1988; Finkelstein, 1986; O'Connell, 1986; Martini, 1985; Stanley, 1980; Lanzotti, 1977; Green, 1971], a maioria analisando séries de pacientes manuseados com múltiplas formas de tratamento. Publicações com considerável número de casos divulgando resultados de radioterapia exclusiva também surgiram neste período [Hazuka, 1993; Cox, 1991; Curran, 1990; Perez, 1987; Schaake-Koning, 1983; Cox, 1983; Perez, 1980]. A maior parte desses trabalhos encontrou como fatores prognósticos significativos o estágio III A ou III B, o *performance status* e a perda ponderal. Por outro lado, outras características anatômicas do estágio III e sua associação com a sobrevida, tais como o tamanho e invasividade do tumor (fator T), presença e localização de metástases linfáticas (fator N) e tipo de resposta ao tratamento, particularmente em pacientes levados à radioterapia exclusiva, não têm sido suficientemente abordados na literatura. O trabalho que a seguir apresentamos visou justamente o estudo de determinados fatores prognósticos pouco explorados nas séries estrangeiras, objetivando melhorar os termos de

comparação com as novas terapias disponíveis para o carcinoma brônquico não de pequenas células estágio III, e com as que ainda estão por vir.

2. REVISÃO DA BASE TEÓRICA

O estudo dos fatores prognósticos do carcinoma brônquico não de pequenas células implica no conhecimento de sua história natural, expressão clínica e tratamento.

2.1 EPIDEMIOLOGIA

Nos Estados Unidos da América, de acordo com o *Epidemiology Cancer Statistics* [1991], o câncer do pulmão é a causa mais comum de morte por neoplasia em ambos os sexos. Nas mulheres, ao final dos anos 80, esta doença chegou a ultrapassar a mortalidade por câncer de mama. A mortalidade nos homens atualmente é de 70 para 100.000, sendo que em 1992 foram esperados 161.000 novos casos e 146.000 mortes [Boring, 1992].

No Brasil, de acordo com a Organização Mundial de Saúde [World Health Statistics Annual, 1994], os tumores de pulmão, brônquios e traquéia foram a principal causa de morte por câncer em 1988 na população masculina, compreendendo 7211 óbitos (17,0% do total), e a terceira na feminina (2447 óbitos, 7,1% do total). Em ambos os sexos a faixa etária mais atingida foi a de 55-74 anos.

No estado do Rio Grande do Sul, em 1989, de acordo com Prolla e colaboradores [Prolla e cols, 1994, Prolla, 1991], os coeficientes padronizados

de mortalidade para o sexo masculino foram de 48,3:100.000 e para o feminino, 10,4:100.000. Em relação aos demais países do Cone Sul a mortalidade por carcinoma brônquico no Rio Grande do Sul vem crescendo nos últimos anos. No sexo masculino, por exemplo, em 1977, o estado ocupava o terceiro lugar, atrás do Uruguai e Argentina, passando para a segunda posição em 1987. No sexo feminino, de acordo com esses autores, já detém o primeiro lugar.

Apenas 1% dos pacientes é diagnosticado com esta doença antes dos 40 anos [Le Roux , 1968]. A sobrevida absoluta em 5 anos para todos os estádios do carcinoma brônquico não de pequenas células é de apenas 10 a 15% [Minna, 1989]. Em 60 a 70% dos pacientes com este diagnóstico a cirurgia deixa de ser o tratamento principal devido às condições clínicas precárias ou a razões técnicas de ressecabilidade [Würschmidt, 1994; Armstrong, 1992; Perez, 1987]. Mais do que três quartos dos pacientes terão como diagnóstico o carcinoma brônquico de tipo não de pequenas células e os demais, o tipo carcinoma brônquico de pequenas células [Hazuka, 1993].

O termo carcinoma brônquico não de pequenas células, introduzido na literatura durante os anos 70, engloba o adenocarcinoma, carcinoma epidermóide e carcinoma de grandes células. A razão para esta nova classificação surgiu a partir do reconhecimento que o carcinoma de pequenas

células é fortemente sensível aos agentes quimioterápicos, em contraste a todos os demais tipos de câncer do pulmão.

2.2 FATORES DE RISCO

As associações entre carcinógenos e o desenvolvimento de tumores pode ser medida através do risco atribuível. Esta estimativa resulta da subtração do índice de pessoas não expostas dentre um grupo de pessoas expostas a um determinado fator. O risco atribuível significa que, se a relação observada é causal, a diferença entre os índices de expostos e não-expostos é a proporção de doença atribuível àquela exposição [MacMahon e Pugh, 1970]. Quando expressa como um percentual do índice de doença num grupo exposto, o percentual de risco atribuível é a proporção do risco do grupo exposto devido à exposição [Cole e MacMahon, 1971].

Investigações recentes confirmam que a fumaça do cigarro contenha elementos carcinógenos [Slebos, 1991; Mattson, 1987]. Estima-se que a mortalidade do carcinoma brônquico atribuída ao tabagismo seja de 80% nos homens e 75% nas mulheres [Minna, 1982]. Um homem de 35 anos de idade, que fume 25 ou mais cigarros por dia, tem uma chance de 13% de morrer devido a câncer de pulmão antes da idade de 75 anos. Além disso, o risco de carcinoma brônquico aumenta de acordo com o número de cigarros, duração do hábito, idade precoce de

início, grau de inalação, conteúdo de nicotina e alcatrão e uso de cigarros sem filtro [Loeb, 1984]. Por outro lado, ele diminui proporcionalmente ao número de anos após interrupção do hábito [Garfinkel, 1991]. Aspirar a fumaça expelida por fumantes (tabagismo passivo) também aumenta o risco para câncer do pulmão [Janerich, 1990].

Determinados carcinógenos no ambiente de trabalho podem ser causas ocupacionais de carcinoma brônquico. Exposição a fibras de amianto, por exemplo, apresenta um efeito de dose-resposta e uma evidente relação sinérgica com o tabagismo [Kjuus, 1986]. De acordo com Omenn e colaboradores [1986], aproximadamente 3 a 4% de todos os casos de carcinoma brônquico são provocados por amianto.

Várias abordagens têm sido adotadas visando detectar uma associação genética, incluindo estudos de tendência familiar, de antígenos naturais e de metabolismo rápido de drogas [Law, 1987]. Heighway [1986] observou que o alelo *a4Aa-RAS* ocorreu em 29% dos casos de carcinoma brônquico não de pequenas células, comparado com 15% em pacientes controles ($p= 0.03$). Numerosas outras anormalidades genéticas estão presentes no câncer de pulmão, particularmente no carcinoma brônquico de pequenas células [Birrer, 1988]. Porém, ainda não está claro se estas alterações causam carcinoma

brônquico ou resultam de uma instabilidade genética observada nas transformações malignas.

2.3 BIOLOGIA

Os proto-oncogenes da família *ras* (*H-ras*, *K-ras* e *N-ras*) estão ativados em aproximadamente 20% dos carcinomas brônquicos não de pequenas células, principalmente nos adenocarcinomas (24%), em contraste ao carcinoma epidermóide (8%). No carcinoma de grandes células o percentual está ao redor de 23% [Hajj, 1990].

A expressão do gene *K-ras*, encontrada no carcinoma brônquico de fumantes, é diferente daquela encontrada em carcinomas brônquicos de não fumantes [Slebos, 1991], sugerindo que esta ativação possa ser causada pela exposição direta de um ou mais carcinógenos presentes na fumaça do cigarro [Rodenhuis e Slebos, 1990].

Pelo menos em dois estudos retrospectivos a identificação do gene *K-ras* foi associada com encurtamento da sobrevida [Mitsudomi, 1991; Slebos, 1990]. A possível associação de prognóstico desfavorável e a presença do *K-ras* em todos os estágios de carcinoma brônquico não de pequenas células sugere a necessidade da pesquisa deste gene antes de se proceder a uma ressecção

cirúrgica potencialmente curativa. Este fato deverá ser avaliado em novos estudos clínicos prospectivos [Richardson, 1993].

Estudos retrospectivos constataram em certos casos de carcinoma brônquico não de pequenas células uma expressão alterada dos antígenos dos grupos sanguíneos ABO, cujo valor prognóstico foi estudado por Lee [1991]. Pacientes com carcinoma brônquico não de pequenas células, ressecado cirurgicamente, com expressão do antígeno do grupo sanguíneo A, tiveram sobrevidas significativamente maiores do que pacientes cujos tumores não expressaram o antígeno do grupo A.

Múltiplos peptídeos com características de marcadores são produzidos pelo carcinoma brônquico não de pequenas células (tabela 1). Alguns estudos [Linnoila, 1991, Graziano, 1989] mostraram que este fenótipo neuroendócrino está associado com melhor resposta à quimioterapia e aumento na sobrevida; porém, outros autores não confirmam este fato [Sundaresan, 1991].

Alguns hormônios peptídeos produzidos pelo carcinoma brônquico atuam como fatores de crescimento, isto é, induzem mitose [Minna, 1988]. Os de maior interesse no carcinoma brônquico não de pequenas células são os seguintes:

- peptídeo liberatório de gastrina (GRP)
- fator de crescimento epidérmico (EGF)

- fator de crescimento insulinóide-1(IGF-1)
- fator de crescimento β 1 transformante (TGF β 1)

Tabela 1: Marcadores neuroendócrinos presentes no carcinoma brônquico não de pequenas células.

MARCADOR	PERCENTUAL
L-dopa descarboxilase	12-33%
Cromogranina-A	0-28%
Enolase neurônio-específica	27-57%
Bombesina	1-17%
Sinaptofisina	10-28%
Leu-7	16-44%

* Adaptado de Richardson G e Johnson B: *The biology of lung cancer*.
Semin Oncol 20:105-127, 1993.

Pesquisas futuras na biologia do carcinoma brônquico não de pequenas células poderão identificar pacientes com possibilidade de se beneficiar de terapias adjuvantes após ressecção cirúrgica ou radioterapia exclusiva e até mesmo aqueles passíveis de responder à terapia biológica [Richardson, 1993].

2.4 ANATOMIA PATOLÓGICA

A classificação histológica do carcinoma brônquico não de pequenas células de acordo com a Organização Mundial de Saúde, está apresentada na tabela 2.

Tabela 2: Classificação histológica do carcinoma brônquico não de pequenas células de acordo com a OMS *.

A. Carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermóide)

e carcinoma fusocelular (escamoso)

B. Adenocarcinoma

1. Acinar

2. Papilar

3. Bronquioalveolar

4. Secretor de muco

C. Carcinoma de grandes células

1. Células gigantes

2. Células claras

* Adaptado de *World Health Organization*, 1982.

CARCINOMA EPIDERMÓIDE

O carcinoma epidermóide atualmente representa cerca de 20 a 30% dos diagnósticos entre todos os tipos de câncer de pulmão [Ginsberg, 1993]. O carcinoma epidermóide surge geralmente a partir dos brônquios proximais, está associado com metaplasia escamosa e, em suas fases iniciais, com carcinoma *in*

situ. Devido à capacidade esfoliativa de suas células, este tumor pode ser detectado por citopatologia em fases precoces. Histologicamente, o carcinoma epidermóide é composto por lâminas de células epiteliais que podem ser bem ou pobremente diferenciadas. A maioria dos tumores bem diferenciados exibe pérolas de queratina. Estima-se que 3 a 4 anos serão necessários para que este tumor se torne clinicamente detectável a partir de um carcinoma *in situ* [Ginsberg, 1993].

ADENOCARCINOMA

O adenocarcinoma já representa cerca de 30 a 40% do total de diagnósticos de carcinoma brônquico na América do Norte e em outros países [Percy, 1984]. Inclusive no oriente, o aumento de diagnósticos de adenocarcinoma também está sendo observado [Lee, 1992]. Um dos fatores que explicam a maior frequência deste tumor dentre os demais tipos de câncer do pulmão deve-se a uma melhor identificação e menor confusão com o carcinoma de grandes células verificada na atualidade. A maioria destes tumores é de localização periférica, geralmente sem relação com o brônquio, provocando uma resposta desmoplásica, assumindo a forma de uma massa firme e com tendência de invadir a pleura subjacente. Algumas vezes é difícil distinguir o adenocarcinoma do pulmão de metástases brônquicas de carcinoma de pâncreas, rim, mama ou cólon

[Matthews, 1977]. Pode apresentar-se como um nódulo solitário periférico, multifocal ou sob uma forma pneumônica rapidamente progressiva, que parece se alastrar de um lobo a outro até atingir ambos os pulmões. A não ser na apresentação de T1N0, o adenocarcinoma tem pior prognóstico em relação ao carcinoma epidermóide, estágio por estágio [Ginsberg, 1993].

CARCINOMA INDIFERENCIADO DE GRANDES CÉLULAS

É o tipo menos comum, representando 15% de todos os casos de carcinoma brônquico. A partir de estudos histoquímicos, de microscopia eletrônica e com anticorpos monoclonais, muitos tumores que antigamente eram diagnosticados como carcinomas indiferenciados de grandes células hoje podem ser classificados mais apropriadamente como adenocarcinomas pouco diferenciados ou carcinomas epidermóides. Segundo Prolla [1991], a denominação de carcinoma indiferenciado de grandes células é desnecessária, pois a imensa maioria destes tumores se comporta biologicamente como adenocarcinoma e o aspecto citológico é, de qualquer modo, indistinguível do adenocarcinoma pouco diferenciado. Em muitos protocolos ambos os tumores são agrupados em uma única categoria [Ginsberg, 1993].

Os subtipos histológicos deste tumor têm pouca relevância clínica; porém certos autores enfatizam a necessidade de se conhecer a presença de células claras num tumor primário do pulmão para diferenciá-lo de metástases de carcinoma renal [Katzenstein, 1980].

2.5 COMPORTAMENTO BIOLÓGICO

A história natural do carcinoma brônquico começa com a exposição de um “hospedeiro” suscetível a agentes carcinógenos, os quais determinam uma sucessão de mudanças progressivas: de uma metaplasia a atipia, e de displasia a carcinoma *in situ* e carcinoma invasor [Kotin, 1968]. De acordo com Herman e Crittenden, citados por Emami e Perez [Emami, 1987], que acompanharam uma série de 600 autópsias de pacientes com carcinoma brônquico objetivando determinar o sítio de origem, em 32% dos casos o tumor localizava-se no brônquio fonte primário, em 48% no brônquio lobar ou segmentar e em 14% nos brônquios periféricos. Em 6% dos casos o sítio não foi localizado com exatidão.

Num trabalho pioneiro, Nathan e colaboradores [1962] estudaram a variação do tempo de duplicação em tumores primários e secundários do pulmão, concluindo que um tempo de duplicação menor do que 7 dias sugere se tratar de um processo inflamatório, enquanto um tempo de duplicação maior do que 465 dias é compatível com lesão benigna. O intervalo entre 7 e 465 dias seria a

“zona maligna”. O adenocarcinoma possui o tempo de duplicação mais longo, e o carcinoma brônquico de pequenas células possui o tempo de duplicação mais curto.

Após um período de crescimento na parede brônquica ou parênquima pulmonar, o tumor invade os canais vasculares e linfáticos, resultando em alastramento aos gânglios linfáticos regionais e metástases a órgãos distantes. Na maioria das situações a disseminação linfática precede as metástases por via hematogênica. As metástases ganglionares do carcinoma brônquico obedecem às rotas de drenagem linfática.

A linfa segue a ramificação bronco-arterial. Os gânglios linfáticos, situados na origem destes ramos, conduzem-na a partir daí para gânglios situados ao redor dos brônquios segmentares e lobares. Do tecido pulmonar a linfa flui para o hilo, onde os vasos terminam nos gânglios linfáticos broncopulmonares. Estes, por sua vez, drenam para os gânglios linfáticos traqueobrônquicos. Entretanto, os gânglios linfáticos broncopulmonares, que recebem vasos linfáticos do lobo inferior do pulmão esquerdo, drenam principalmente para as cadeias traqueobrônquicas do lado direito [Gardner 1971]. Este fato justifica a presença de metástases mediastinais contralaterais de tumores do lobo inferior esquerdo. Alguns linfáticos de cada lobo inferior drenam para o mediastino posterior e região subcarenal. No lobo superior direito o fluxo linfático verifica-se em

direção ao mediastino superior, e no lobo superior esquerdo junto à aorta e artéria subclávia no mediastino posterior e, em um terço dos casos, junto ao brônquio principal no mediastino superior. O escoamento final da linfa do pulmão dá-se para o ducto torácico [Santos, 1994].

Lesões localizadas em lobos específicos drenarão preferentemente a grupos de gânglios linfáticos específicos. Por isto, lesões alojadas em determinados lobos requerem biópsia dos gânglios linfáticos das respectivas regiões de drenagem linfática. Sem dúvida, é a variação da drenagem linfática, particularmente no lobo inferior esquerdo, que torna importante a biópsia de múltiplas cadeias ganglionares [Nohl-Oser, 1989]. Gânglios linfáticos subcareniais (N2) são homolaterais a ambos os pulmões por convenção, e por isto, é o envolvimento linfático paratraqueal contralateral no mediastino (N3) que dita a designação do estágio IIIB. Esta designação deve-se à impossibilidade técnica de ressecar estes gânglios linfáticos durante a toracotomia convencional. Sendo assim, estratégias de tratamento que visam comparar resultados de estágio IIIA deveriam envolver mediastinoscopia com avaliação de gânglios linfáticos contralaterais para assegurar homogeneidade entre os grupos submetidos ao estágio TNM e evitar fatores de confusão entre pacientes IIIA e IIIB [Strauss, 1992].

Por invasão direta, o tumor primário pode também alastrar-se a estruturas contíguas, como a pleura mediastinal, órgãos mediastinais e parede torácica ou

diafragma. Tumores do sulco superior, geralmente carcinoma epidermóide, usualmente crescem por extensão local até invadir os nervos cervicais inferiores e o primeiro nervo torácico, primeira e segunda costelas e corpos vertebrais adjacentes, resultando na síndrome de Pancoast. Invasão do nervo laringeo recorrente pode resultar em paralisia da corda vocal e disфонia. Se invadir o nervo frênico, a resultante será paralisia e elevação da hemicúpula diafragmática. Tumores do lobo superior direito e metástases mediastinais superiores freqüentemente comprimem e invadem a veia cava superior, um vaso de paredes delgadas e de baixa pressão, podendo resultar na síndrome de compressão da veia cava superior e, ocasionalmente, transformar-se numa emergência [Emami, 1987].

Uma vez ocorrendo invasão de vasos sangüíneos, a disseminação para órgãos distantes é comum. Os órgãos mais freqüentemente atingidos são: pleura, pulmão, ossos, fígado, supra-renais, pericárdio e cérebro [Cohen, 1977]. Uma análise de casos de carcinoma brônquico não de pequenas células do *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) demonstrou que 75 a 80% dos pacientes apresentaram metástases distantes, independentemente do subtipo histológico [Perez, 1982]. Dentre as formas histológicas do carcinoma brônquico não de pequenas células, o adenocarcinoma é o de maior potencial para metástases hematogênicas [Ginsberg, 1993].

2.6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Cerca de 10% dos pacientes são assintomáticos por ocasião do diagnóstico de carcinoma brônquico. Nesta situação, em geral, o diagnóstico é sugerido por um radiograma de tórax anormal [Cohen, 1966]. Sinais e sintomas podem advir de invasão local, alastramento a estruturas adjacentes, metástases linfáticas ou hematogênicas, ou como manifestação de efeitos secundários do tumor, como as síndromes paraneoplásicas [Cohen, 1977]. O carcinoma brônquico acompanha-se de síndromes paraneoplásicas em aproximadamente 30% dos casos. Os tumores de crescimento mais lento (adenocarcinoma e epidermóide) associam-se mais vezes à síndrome paraneoplásica de tipo osteoconjuntivo (hipocratismo digital e osteoatropatia hipertrófica) [Moreira, 1991]. Sintomas de dor óssea e articular precedem esta condição e podem constituir as manifestações iniciais de apresentação do câncer de pulmão, com baqueteamento digital ocasionalmente sendo observado. A fosfatase alcalina está elevada nestes casos, enquanto enzimas séricas hepáticas podem estar normais. Radiogramas dos ossos afetados podem demonstrar inflamação periosteal. A cintilografia óssea revela uma intensa e assimétrica captação, principalmente nos ossos longos. Os sintomas costumam responder a antiinflamatórios não-esteróides e desaparecem após o tratamento do tumor primário. O baqueteamento digital, entretanto, pode

persistir [Ginsberg, 1993]. A tabela 3 cita as síndromes paraneoplásicas mais comuns no carcinoma brônquico não de pequenas células.

Quase todas os pacientes com carcinoma brônquico não de pequenas células inoperável referem sintomas em algum momento de sua avaliação inicial, e a maioria apresenta mais de um sintoma [Kris, 1990]. A manifestação mais comum é a tosse, relatada por 75% dos pacientes [Chute, 1985]. Ela pode ser seca ou levemente produtiva, mas em 20 a 25% das situações determina abundante expectoração mucóide, aspecto sugestivo desta doença [Knudson, 1965]. Hemoptise pode surgir em 50% das vezes, e pode ser a única alteração em um paciente com radiograma de tórax normal [Matthews, 1976]. Outros sintomas freqüentes são: fadiga, diminuição das atividades normais, anorexia, dor torácica, perda de peso e dispnéia. Com o contínuo crescimento do tumor, as vias aéreas distais podem tornar-se obstruídas, resultando em atelectasia, pneumonia e, ocasionalmente, formação de abscesso. A invasão da parede costal ou do mediastino pode causar dor radicular na parede do tórax. Infiltração do pericárdio pode determinar derrame pericárdico maligno (isto é, com células de carcinoma brônquico presentes), com sinais e sintomas de tamponamento pericárdico. A invasão pleural geralmente resulta em derrame pleural, produzindo dor pleurítica e encurtamento da ventilação, dependendo do volume de líquido. Envolvimento linfático no mediastino posterior pode causar

obstrução parcial ou completa do esôfago, com disfagia e, eventualmente, fístula tráqueo-esofágica. Dores torácicas vagas e não específicas, geralmente referidas no hemitórax homolateral, são comuns no carcinoma brônquico. Elas são de origem visceral e não relacionadas à invasão de estruturas locais. A síndrome de anorexia-caquexia e fraqueza generalizada com fadiga são as complicações não metastáticas mais comuns e mais pobremente entendidas no carcinoma brônquico [Ginsberg, 1993].

Tabela 3: Alguns sinais e sintomas de síndromes paraneoplásicas no carcinoma brônquico e o tipo histológico mais freqüentemente associado [Minna J, 1982].

SISTÊMICOS

Anorexia-Caquexia (31%).

Febre (21%).

Supressão Imunológica.

ENDÓCRINOS (12%).

Hormônio paratireóideo ectópico: hipercalcemia (epidermóide).

Secreção inadequada de hormônio antidiurético: hiponatremia (pequenas células).

Secreção ectópica de hormônio ACTH: Síndrome de Cushing (pequenas células).

ESQUELÉTICOS

Baqueteamento digital (29%).

Osteoartropatia pulmonar hipertrófica: periostite (adenocarcinoma 1-10%).

NEUROLÓGICOS-MIOPÁTICOS (1%)

Síndrome miastênica: Síndrome de Eaton-Lambert (pequenas células).

Neuropatia periférica.

Degeneração cerebelar subaguda.

Degeneração cortical.

Polimiosite.

TROMBÓTICAS (1-4%)

Tromboflebite migratória, Síndrome de Trousseau: trombose venosa.

Endocardite trombótica não-bacteriana (marântica): trombose arterial.

Coagulação intravascular disseminada: hemorragia.

CUTÂNEAS (1%)

Dermatomiosite.

Acantose nigricans.

HEMATOLÓGICAS (8%)

Anemia.

Granulocitose.

RENAL (<1%)

Síndrome nefrótica.

2.7 DIAGNÓSTICO

2.7.1 HISTÓRIA E EXAME FÍSICO

Na avaliação de um paciente com suspeita de carcinoma brônquico devem ser considerados os sintomas mais sugestivos, como mudança no comportamento da tosse, hemoptise, emagrecimento superior a 10% do peso corporal e astenia. Ao indagar-se sobre tabagismo deve ser considerada a quantidade de cigarros fumados por dia, duração e idade de início. Pneumonias de repetição indicam processo obstrutivo endobrônquico, podendo esta ser a única manifestação inicial da doença.

Exposição prévia a agentes carcinógenos e história familiar também sugerem uma possibilidade maior para câncer do pulmão.

Na ausência de invasão mediastinal e da parede torácica, ou manifestações metastáticas, o exame físico tem pouco a revelar. Sinais de obstrução brônquica, atelectasia, consolidações e derrame pleural são achados que ocasionalmente podem estar presentes. Na vigência da síndrome da veia cava superior podem surgir edema facial, ingurgitamento do plexo venoso superficial do tórax e do pescoço e taquipnéia. A palpação das cadeias linfáticas do pescoço e fossas supraclaviculares pode demonstrar a presença de metástases em gânglios linfáticos.

2.7.2 CITOLOGIA DO ESCARRO

O rendimento deste método depende de certos fatores, tais como a capacidade do paciente de produzir suficiente quantidade de escarro, tamanho e proximidade do tumor aos grandes brônquios. O carcinoma epidermóide é mais diagnosticado pela citologia do que os demais tipos de carcinoma brônquico não de pequenas células. Com 3 amostras, 80% dos tumores centralizados podem ser diagnosticados. Algumas vezes, displasias severas são diagnosticadas como doença maligna, e vice-versa. No final da década passada foi descrita uma técnica utilizando anticorpos monoclonais que pode diagnosticar mais acuradamente a presença ou ausência de células malignas em tecido intensamente displástico [Tockman, 1988].

Na experiência de Prolla [1991], baseada em 306 casos do Pavilhão Pereira Filho da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, a sensibilidade da citopatologia do escarro foi de 65%. O valor preditivo da citopatologia foi de 99%. O valor preditivo de um teste negativo mede a probabilidade de que um paciente com escarro negativo para células malignas não tenha neoplasia maligna intrapulmonar. De acordo com esse autor, o valor preditivo do teste negativo foi de 87%. Em outras palavras, um paciente com exame de escarro negativo para células malignas tem probabilidade de 87% de não ter neoplasia maligna intrapulmonar.

2.7.3 FIBROBRONCOSCOPIA

A fibrobroncoscopia está indicada em todos os pacientes com lesão de localização central. Em casos de derrame pleural de etiologia desconhecida, este procedimento raramente revela uma anormalidade endobrônquica, a menos que exista evidência radiológica e lesão parenquimatosa [Dvale, 1976]. Por ser flexível, este instrumento pode atingir a árvore traqueobrônquica proximal até a segunda ou terceira subdivisão, possibilitando coleta de material para histologia ou citopatologia. Mesmo sem lesões visíveis, uma área suspeita pode ser irrigada, sendo o lavado resultante coletado para análise citológica.

Cerca de 59 a 74% das lesões do carcinoma brônquico são visualizadas através da fibrobroncoscopia; biópsia e citopatologia fornecem diagnósticos positivos ao redor de 86 a 96% dos pacientes [Dvale, 1976]. Conforme Tonietto [1983], num estudo prospectivo de fibrobroncoscopias realizadas em 941 pacientes no Rio Grande do Sul, a sensibilidade diagnóstica do exame citopatológico foi de 52,92% para o lavado e de 64,91% para o escovado brônquico. A sensibilidade da biópsia brônquica foi de 65,47%. A associação destes procedimentos proporcionou o diagnóstico citológico e/ou histológico em 250 de 302 casos de carcinoma, com um percentual de 82,78%. As complicações, raras, ocorreram em 0,92% das broncoscopias.

2.7.4 PUNÇÃO ASPIRATIVA TRANSTORÁCICA

Além da fibrobroncoscopia, o material necessário para exame histológico pode ser também obtido através de uma punção aspirativa transtorácica com agulha fina, dirigida por fluoroscopia ou tomografia computadorizada, principalmente se o tumor for de situação periférica.

Como a amostra de tecido obtida por ambas as técnicas costuma ser muito pequena, discordâncias ocasionais de diagnóstico têm sido observadas em casos cuja confirmação se deu através de toracotomia ou autópsia [Rudd, 1982]. Skinner [1979], entretanto, analisando 5300 procedimentos em 2726 pacientes, estabeleceu com a punção aspirativa transtorácica o diagnóstico final em 91% dos casos. De acordo com Porto [1991] a maior limitação deste método reside no tamanho da lesão puncionável, que deverá ser igual ou maior que 2,5 cm. O rendimento de diagnósticos referido por este autor, sob orientação radiológica, em mais de 2500 pacientes, foi de 66%. Nos casos de carcinoma brônquico, que compuseram 2/3 do material, a positividade subiu para 75%. Não houve mortalidade associada ao procedimento, e as complicações graves foram infreqüentes.

Devido à quantidade de material, ambos os métodos podem ter uma certa dificuldade em determinar a subtipagem histológica entre carcinoma

epidermóide e adenocarcinoma com o carcinoma de grandes células. A eletromicroscopia tem sido útil nas situações de dúvida [Wills, 1987]. Um índice de 10% de falsos-negativos produzidos pela punção aspirativa transtorácica tem sido reportado [Kato, 1986].

2.7.5 TORACOSCOPIA

É utilizada não somente para obtenção de material de biópsia em tumores periféricos, como também para obtenção de tecido quando o tumor se aloja na pleura. O rendimento é, assim, maior do que na citologia de líquido pleural ou biópsia por agulha [Martensson, 1985]. Modernamente, pode ser realizada com técnicas cirúrgicas minimamente invasivas, que empregam um toracoscópio equipado com pequenas câmeras de vídeo [Mack, 1992].

2.7.6 MEDIASTINOSCOPIA

A principal indicação da mediastinoscopia tem sido documentar a presença de adenopatias N2 ou N3 e, com isto, destinar pacientes para tratamentos não-cirúrgicos [Jolly, 1991]. Há um certo consenso de que o envolvimento do mediastino contra-indique uma toracotomia, exceto em situações individuais discutidas mais adiante. O valor da mediastinoscopia é maior quando é visado principalmente o mediastino superior à esquerda, uma vez que as cadeias subaórticas, hilares anteriores e subcarenais não podem ser abordadas por esta

via [Minna, 1982]. Quando tal envolvimento é sugerido pela broncoscopia, uma biópsia transbrônquica por agulha poderá ser diagnóstica [Ellis, 1975]. Se usada rotineiramente na seleção de casos cirúrgicos, a operabilidade e sobrevida de pacientes submetidos à toracotomia serão grandemente favorecidas [Minna, 1982].

A presença de gânglios linfáticos intratorácicos aumentados (>1,5 cm de diâmetro) visualizados na tomografia computadorizada sugere a possibilidade de linfadenopatias, e deve ser averiguada pela mediastinoscopia. Em 20 a 45% dos casos estes gânglios poderão ser benignos ao exame anatomopatológico [Lewis, 1982]. É esta a razão que justifica a necessidade de procedimentos mais invasivos em todos os pacientes com gânglios linfáticos aumentados visualizados na tomografia computadorizada, permanecendo como uma indicação absoluta de mediastinoscopia [Sugarbaker, 1993]. Por outro lado, em pacientes considerados para quimioterapia de indução pré-operatória (neoadjuvante), a mediastinoscopia também é recomendada por certos autores para um correto estabelecimento do estágio TNM antes do tratamento [Patterson, 1987].

2.7.7 EXAMES DE IMAGEM

Garland, em 1962, estimou que um tumor de pulmão, ao ser detectado primariamente através de um radiograma de tórax, já atingiu aproximadamente três-quartos da sua história natural. Rigler [1966], na mesma época, observou que as anormalidades radiológicas freqüentemente antecedem as primeiras manifestações clínicas em 7 ou mais meses.

O radiograma simples de tórax em pósterio-anterior e lateral é o procedimento radiológico mais comum na avaliação. Os achados mais encontrados são nódulos periféricos, alargamento hilar ou mediastinal e derrame pleural, todos sugestivos de malignidade.

A tomografia computadorizada é o instrumento de imagem mais importante na avaliação diagnóstica e no planejamento terapêutico do câncer de pulmão, devido a sua grande exatidão de predizer se uma ressecção cirúrgica será curativa na maioria dos pacientes [Baron, 1982], principalmente por ser capaz de demonstrar extensão direta do tumor ao mediastino ou parede torácica e detectar o envolvimento de gânglios linfáticos mediastinais [Pagani, 1982]. Entretanto, a demonstração de alargamento destes gânglios linfáticos em um paciente com carcinoma brônquico não necessariamente implica em metástases linfáticas, pois a tomografia computadorizada não pode distinguir entre doenças inflamatórias e neoplásicas, além de ser incapaz de detectar metástases microscópicas. De

acordo com Sagel [1983], gânglios linfáticos mediastinais com diâmetro inferior a 1 cm são improváveis de conter metástases. Entre 1 a 2 cm são de risco intermediário, e acima deste valor, num paciente acometido de carcinoma brônquico já conhecido, certamente serão devidos a envolvimento neoplásico. Durante a execução da tomografia computadorizada de tórax é recomendada a visualização abdominal até a bifurcação aórtica para avaliação das supra-renais. Casos suspeitos podem ser abordados através de punção percutânea com agulha guiada pela tomografia computadorizada para confirmar a presença de metástases.

Mesmo em pacientes inoperáveis, a tomografia computadorizada ainda será de imenso valor no planejamento da radioterapia. Emami [1978] revisou os achados de tomografia computadorizada em 32 pacientes candidatos à radioterapia e concluiu que: 1) houve uma determinação mais precisa da extensão do tumor em 75% dos casos; 2) mudanças na avaliação inicial do tamanho das lesões ocorreram em 43%; 3) mudanças no estágio TNM ocorreram em 40%; 4) demonstração da inadequação do plano de tratamento inicial ocorreu em 28% e 5) mudança no volume de tecido irradiado ocorreu em 40%.

Presentemente, a imagem de ressonância magnética não se constitui num procedimento indispensável na avaliação rotineira de pacientes com carcinoma brônquico, a não ser em tumores de localização paravertebral, com invasão do

canal medular ou de vértebras. Alguns autores relataram uma capacidade da ressonância magnética de detectar doença adicional em 25% dentre 18 pacientes estudados [Cohen, 1983], e também de distinguir entre fibrose pós-radioterapia e câncer recidivante [Glazer, 1984].

A cintilografia de rotina de múltiplos órgãos deveria ser evitada na avaliação inicial do carcinoma brônquico em virtude de seu rendimento não ser compensador [Emami, 1987]. Cintilografia óssea em pacientes com carcinoma brônquico em estádios iniciais visando a detecção de metástases esqueléticas assintomáticas igualmente tem baixa relação custo-eficiência. De acordo com Michel [1991], este procedimento pode ser indicado no estágio clínico III se o tratamento curativo estiver sendo considerado.

2.7.8 EXAMES LABORATORIAIS

Os exames laboratoriais mais importantes na avaliação dos pacientes com carcinoma brônquico não de pequenas células são hemograma completo com contagem diferencial de leucócitos, contagem de plaquetas, provas de função hepática e eletrólitos. De acordo com Emami e Perez, sinais clínicos e provas hepáticas normais frente a um carcinoma brônquico não de pequenas células podem eliminar a necessidade de estudos de imagem para fígado e baço [Emami, 1987].

2.8 ESTÁDIO TNM

O sistema de estágio TNM em voga para o carcinoma brônquico (tabela 4) foi publicado em 1986 a partir de uma iniciativa entre a União Internacional Contra o Câncer (UICC), Comitê Conjunto Americano sobre Câncer (AJCC) e Comitê Japonês de Câncer [Mountain, 1986]. Baseado no sistema TNM, é usado de maneira ampla em todo o mundo.

Analisando cerca de 3000 pacientes, Mountain [1986] observou uma correlação prognóstica com o estágio TNM, obtendo diferenças significativas de sobrevida em 5 anos para o estágio I (50%), II (35%), III A (13%), III B (<5%) e IV (<5%). Ainda de acordo com este autor, pacientes com carcinoma brônquico não de pequenas células estágio III são aqueles que, após avaliação clínica ou cirúrgica (ou ambas) por ocasião do diagnóstico, não apresentam disseminação à distância demonstrável, mas têm doença localmente extensa ou invasiva, ou envolvimento de gânglios linfáticos mediastinais [Mountain, 1977].

Infelizmente, apenas 25% dos pacientes terão doença em condições de operabilidade. Nos pacientes com carcinoma brônquico não de pequenas células estágio III a curabilidade cirúrgica ainda será limitada em virtude da extensão regional [Gralla, 1988].

Tabela 4: Estádio TNM para carcinoma brônquico [Mountain, 1986]

DESCRITOR T	DEFINIÇÃO
TX	Citologia positiva. Lesão invisível ao raio X.
T0	Tumor primário não visualizado.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
T1	<3 cm de diâmetro, circundado por parênquima ou pleura visceral, sem invasão proximal ao brônquio lobar individual.
T2	>3 cm de diâmetro, ou de qualquer tamanho invadindo pleura visceral, ou com atelectasia, ou pneumonia obstrutiva, estendendo-se ao hilo, mas envolvendo menos de um pulmão. Extensão proximal > 2 cm da carena.
T3	De qualquer tamanho, invadindo parede torácica, diafragma, pleura mediastinal, pericárdio ou <2 cm da carena, sem envolvê-la diretamente.
T4	De qualquer tamanho invadindo mediastino, grandes vasos, coração, traquéia, esôfago, corpos vertebrais ou carena, ou derrame pleural maligno.
DESCRITOR N	DEFINIÇÃO
N0	Sem metástases linfáticas.
N1	Gânglios linfáticos peribrônquicos e/ou envolvimento hilar homolateral.
N2	Mediastino homolateral e/ou envolvimento sub-carenal.
N3	Mediastino e/ou hilo contralateral, escaleno homo ou contralateral, ou fossas supraclaviculares
DESCRITOR M	DEFINIÇÃO
M0	Sem metástases distantes conhecidas.
M1	Metástases distantes presentes.
ESTÁDIO	DEFINIÇÃO
Estádio 0	Carcinoma <i>in situ</i>
Estádio I	T1 N0 M0, T2 N0 M0
Estádio II	T1 N1 M0, T2 N1 M0
Estádio III A	T3 N0 M0, T3 N1 M0, T1-3 N2 M0
Estádio III B	Qualquer T N3 M0, qualquer T4 N M0
Estádio IV	Qualquer T e qualquer N M1

2.8.1 ESCALA DE QUALIDADE DE VIDA (“PERFORMANCE STATUS”)

Pacientes completamente assintomáticos ou minimamente sintomáticos e ambulatoriais costumam tolerar melhor os tratamentos mais intensivos. Para identificar os pacientes nesta condição, alguns critérios clínicos (*performance status*) foram estabelecidos *pelo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* [Zubrod, 1960], também conhecidos como Escala de Zubrod. Estes critérios passaram a constituir importantes fatores de prognóstico. Na tabela 5 é apresentada a definição dos subgrupos que expressam a qualidade de vida pelo ECOG, correlacionando-a também com um outro sistema de pontuação semelhante, a Escala de Karnofsky [Karnofsky, 1949].

Tabela 5: Escala de Qualidade de vida [Zubrod, 1960; Karnofsky, 1949].

ECOG/ZUBROD	KARNOFSKY	DEFINIÇÃO
0	100%	Assintomático.
1	80-90%	Sintomático, completamente ambulatorial.
2	60-70%	Sintomático, no leito menos do que 50% do dia.
3	40-50%	Sintomático, no leito mais do que 50% do dia.
4	20-30%	Restrito ao leito

2.9 CIRURGIA

O tratamento preferencial para o carcinoma brônquico não de pequenas células, quando possível, é cirúrgico. Dependendo de cada caso, as opções vão desde a pneumonectomia a uma segmentectomia. Há 60 anos a cirurgia padrão era a pneumonectomia [Graham, 1933]; porém, nas últimas duas décadas observou-se um crescente interesse pelas cirurgias com conservação do pulmão, como a lobectomia e a segmentectomia em tumores T1-2 N0 [Jensik, 1973], que têm produzido índices de mortalidade, respectivamente, de 6%, 3% e 1% [Deslauries, 1989]. Mesmo em tumores proximais, nos quais a pneumonectomia seria requerida para excisão total, cirurgias de conservação do pulmão usando broncoplastia têm resultados equivalentes à pneumonectomia mais extensa [Ginsberg, 1993].

Os principais exames sobre a reserva cardiopulmonar, que determinam o risco perioperatório, são os seguintes: 1) espirometria (com VEF₁ - volume expiratório forçado no primeiro segundo - maior do que 1,2 litros), 2) gasometria arterial e 3) testes de difusão/capacidade [Putnam, 1990]. O advento da tomografia computadorizada melhorou enormemente a seleção dos pacientes candidatos à toracotomia. Na era pré-tomografia computadorizada, aproximadamente 30% dos pacientes eram considerados aptos ao procedimento, mas uma ressecção radical era efetivamente realizada em apenas 15% deles (operabilidade de 50%).

Contemporaneamente, aproximadamente 15% dos pacientes são operados, com um índice de operabilidade de 92 a 94% [Roper, 1987].

De acordo com Nealon [1970], as contra-indicações para a cirurgia no carcinoma brônquico não de pequenas células são as seguintes: 1) metástases distantes para outros órgãos, incluindo as fossas supraclaviculares; 2) derrame pleural maligno; 3) paralisia do nervo laríngeo recorrente; 4) inoperabilidade por razões clínicas e 5) presença de metástases mediastinais. Por outro lado, Shields [1989] observa que metástases em gânglios linfáticos mediastinais homolaterais (N2) têm sido consideradas por muitos cirurgiões como uma contra-indicação relativa para cirurgia, principalmente se não houver infiltração extracapsular.

Nos pacientes com tumores T1-2 N0, após ressecção cirúrgica com margens negativas, a sobrevida esperada é de 40 a 50%. Recidivas locais ou mediastinais são raras nestes casos, e não há razão para tratamentos complementares [Cox, 1986]. Entretanto, pacientes com T1 N1 têm 12% de recidivas locais, e 33% de chance de metástases hematogênicas. Pacientes com T2 N1 têm 14% de recidivas locais e 36% de chance de recidivas distantes [Martini, 1983].

No estágio IIIA há controvérsias quanto ao papel da cirurgia como o melhor tratamento. Um tumor primário T3 significa invasão local de estruturas adjacentes, mas ainda apresentando condições de operabilidade. As chances de cura cirúrgica na análise global de todas as formas de T3 revelam melhores

resultados na invasão da parede costal, incluindo-se o Tumor de Pancoast, com percentuais acima de 30% em 5 anos nos pacientes N0 [Anderson, 1986].

Naruke [1988], do *Japan National Cancer Center*, relatou índices de cura em 5 anos de 26% em 327 pacientes com tumores T3. Martini e colaboradores [1990] do *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* obtiveram 42% de sobrevida em 5 anos em 77 pacientes submetidos a ressecção completa do tumor. Entretanto, de 48 pacientes com ressecção incompleta, nenhum sobreviveu além de 2,5 anos. Acredita-se que até 50% dos pacientes com tumor T3 N0 ressecado completamente sobrevivam 5 anos [Ginsberg, 1993]. Uma vez havendo envolvimento linfático, o prognóstico torna-se muito pior. Nesta mesma série do *Memorial Sloan-Kettering*, somente 20% de 32 pacientes com tumores T3 e metástases linfáticas completamente ressecados sobreviveram 5 anos. Poucos sobreviveram quando os gânglios linfáticos mediastinais estavam envolvidos. Martini [1987], em uma análise mais profunda dos resultados cirúrgicos em pacientes N2, acredita haver um grupo previsível com IIIA N2 no qual a cirurgia teria uma razoável chance de ser útil, e outro grupo estágio IIIA N2, no qual a cirurgia seria raramente eficiente, dependendo do fato de pacientes com N2 terem doença mediastinal clinicamente aparente (presença de linfadenopatia mediastinal no radiograma de tórax ou broncoscopia). Estas classificações não estão baseadas na tomografia computadorizada, a qual,

frequentemente, indica envolvimento do tipo N2 independentemente dos achados radiográficos mais comuns. Pacientes sem N2 clinicamente evidente, os quais recebem confirmação de N2 positivo apenas à cirurgia, apresentam índices mais altos de operabilidade e sobrevida (31% em 5 anos) quando comparados a pacientes com N2 clinicamente evidente (14% de operabilidade e 6% de sobrevida em 3 anos) [Martini, 1987]. Os diferentes tratamentos e implicações diagnósticas entre estes dois grupos, que não são contempladas pelo estágio TNM atual, poderão tornar-se importantes no projeto e interpretação de protocolos pré-operatórios no futuro.

Por outro lado, metástases mediastinais homolaterais (N2), a despeito de serem potencialmente ressecáveis, permanecem um assunto controverso quando são discutidas as indicações cirúrgicas. Mesmo que uma ressecção seja possível, a chance de cura será mínima. A identificação pré-operatória de N2 (cl clinicamente) por estudos de imagem ou mediastinoscopia geralmente antecipa uma evolução desfavorável.

Exceto em raras circunstâncias, o estágio IIIB (T4 ou N3) denota inoperabilidade e uma pequena possibilidade de sucesso em virtude da inoperabilidade de metástases linfáticas ou da invasão do tumor primário a estruturas vitais [Ginsberg, 1993]. Num estudo retrospectivo com grande número de casos conduzido por Naruke e colaboradores [1988], pacientes do

estádio IIIB operados tiveram um índice de curabilidade em 5 anos de apenas 6%. Quase todos os investigadores concordam que o estágio IIIB (com envolvimento linfático do pescoço ou contralateralmente no mediastino, ou com derrame pleural) não deva ser abordável cirurgicamente [Martini, 1983].

Nos pacientes cujo tumor inicialmente é julgado operável, mas confirmado na cirurgia como estágio III, poderá haver benefício de tratamento combinado com radioterapia e quimioterapia. Resultados de estudos com multimodalidade de tratamentos são necessários para que os papéis apropriados da cirurgia, radioterapia e quimioterapia possam ser identificados para esta situação [Slawson, 1994].

2.10 TERAPIAS ADJUVANTES

2.10.1 RADIOTERAPIA PÓS-OPERATÓRIA

O papel da radioterapia pós-operatória nos casos de metástases linfáticas regionais não está ainda suficientemente esclarecido. Em 1982 Perez revisou na literatura os resultados de radioterapia pós-operatória em pacientes com gânglios linfáticos regionais metastáticos, concluindo que a radioterapia aumentou a sobrevida e o controle intratorácico (tabela 6).

Tabela 6: Sobrevida com radioterapia pós-operatória no carcinoma brônquico não de pequenas células com metástases linfáticas regionais (*Apud* Perez, 1982).

AUTOR	SOBREVIDA (ANOS)	CIRURGIA EXCLUSIVA		RADIOTERAPIA PÓS-OP		DOSE MÉDIA (cGy)
		n	(%SOBREVIDA)	n	(%SOBREVIDA)	
Bangma, 1972*	1	25/37	(67%)	19/36	(53%)	Não especificada
Choi, 1980	5† adenocarcinoma	/21	(8%)	/40	(43%)	4500
Choi, 1980	4† epidermóide	/29	(33%)	/46	(42%)	-
Chung, 1982	3	3/29	(10%)	15/38	(40%)	4600
Green, 1975*	5	1/30	(3%)	23/66	(35%)	5000
Israel, 1979	3†	/126	(50%)	/104	(70%)	5000
Kirsch, 1976*	5	0/20	(0%)	16/69	(23,1%)	5000
Paterson, 1962	3	36/99	(36,4%)	33/103	(33%)	4500
Pavlov, 1973	5	/301‡	(24%)	/212	(38%)	4500
Van Houtte, 1980	5*	/92	(45%)	/83	(20%)	6000

n Número de pacientes.

* Todos os pacientes com metástases hilares ou mediastinais.

† Sobrevida atuarial livre de doença.

‡ Pacientes tratados com combinação de cirurgia e quimioterapia

Resultados preliminares de uma série comparativa reportada pelo *Lung Cancer Study Group* [Weisenburger, 1984] composta por pacientes com estádios II e III de carcinoma epidermóide do pulmão tratados com radioterapia pós-operatória (grupo 1) ou cirurgia exclusiva (grupo 2), também evidenciaram aumento do controle local determinado pelo tratamento combinado. No grupo 1, 1/21 pacientes, e no grupo 2, 15/32 pacientes tiveram recidivas locais no hilo homolateral e mediastino ($p=0,001$). Mas apesar da evidência da necessidade de radioterapia em pacientes com metástases linfáticas após a toracotomia, não houve aumento da sobrevida. Numa análise posterior [Weisenburger, 1986], as

falhas locais continuaram menores no grupo 1 (1%) em relação ao grupo 2 (21%).

Por enquanto, em pacientes com carcinoma brônquico não de pequenas células confinado a um hemitórax acompanhado de metástases hilares e mediastinais, a radioterapia de megavoltagem pós-operatória é recomendada na dose de 5000 cGy/5 semanas, com reforço adicional de 1000 a 1500 cGy em campos reduzidos nas áreas de doença metastática conhecida [Emami, 1987]. Aspectos cruciais, como doses ideais, fracionamento e volume dos campos, devem ser ainda explorados em novos protocolos.

2.10.2 QUIMIOTERAPIA ASSOCIADA À CIRURGIA

Em pacientes nos estádios I, II e III de carcinoma brônquico não de pequenas células com doença totalmente ressecada, a quimioterapia empregada de forma adjuvante (pós-operatória) não tem causado impacto na sobrevida ou controle local. Na última década, contudo, seu papel como tratamento neo-adjuvante (pré-operatória) no estágio III, com ou sem radioterapia, passou a ser melhor avaliado, tendo sido obtidos resultados reprodutíveis [Donnadieu, 1991]. Utilizados previamente à cirurgia, regimes contendo cisplatina combinada a outras drogas foram capazes de causar regressão de massas intratorácicas e um efeito potencial no controle da doença sistêmica. Teoricamente, as remissões induzidas pela quimioterapia podem facilitar ressecções completas e diminuir a

morbidade associada à cirurgia e radioterapia. O uso de associações com alcalóides da vinca e cisplatina com ou sem mitomicina ou ifosfamida resultou em respostas objetivas acima de 50% em algumas séries de pacientes com doença limitada ao hemitórax (estádio III A) [Ginsberg, 1993; Pass, 1992; Burkes, 1992; Henriques, 1990].

As principais vantagens da quimioterapia neoadjuvante no carcinoma brônquico não de pequenas células seriam [Rose, 1991]:

- Aumentar a chance de remoção completa do tumor pelo extermínio precoce de micrometástases;
- Diminuir a possibilidade de alastramento da doença por ocasião da cirurgia ao esterelizar o campo operatório e
- Reduzir a ressecção de tecido pulmonar normal ao diminuir o tamanho do tumor.

Em contrapartida, as desvantagens seriam [Rose, 1991]:

- Aumentar complicações cirúrgicas devido à toxicidade da quimioterapia e
- Permitir a progressão da doença durante o tratamento em neoplasias quimio-resistentes.

Por isto, é nos pacientes com doença potencialmente ressecável que o emprego de protocolos experimentais seria necessário para testar o papel da terapia neo-adjuvante. Diferentes regimes deveriam ser comparados, quer com

quimioterapia exclusiva ou com associação a radioterapia e, possivelmente, a fatores estimulantes de colônias para minimizar a mielotoxicidade [Rose, 1991].

2.10.3 QUIMIOTERAPIA EXCLUSIVA

A quimioterapia exclusiva no carcinoma brônquico não de pequenas células estágio III é capaz de induzir respostas previsíveis e reprodutíveis, e de determinar modesta melhora na sobrevida; porém, nenhum protocolo foi ainda capaz de oferecer a cura. Green e colegas [1994] ressaltam que a quimioterapia exclusiva no estágio III teria maior probabilidade de sucesso nos pacientes com *performance status* 0-1, perda ponderal $\leq 5\%$ nos três meses anteriores ao tratamento, ausência de derrame pleural e linfadenopatias nas fossas supraclaviculares. Em tais pacientes, qualquer aumento do controle local resultante da quimioterapia teria maiores chances de ser refletido na melhora da sobrevida, porque a quantidade de micrometástases é modesta o suficiente para ser controlada por este tratamento.

Numa recente meta análise, Donnadieu e colegas [1991] revisaram os resultados da quimioterapia exclusiva. Os maiores índices de resposta foram observados nos seguintes casos: 1) quando as combinações testadas no estágio III foram comparadas com as utilizadas para o estágio IV; 2) quando as drogas utilizadas foram cisplatina, vimblásina, vindesina, mitomicina e ifosfamida e

3) quando a dose de cisplatina foi de 100 mg/m^2 . A sobrevida mediana obtida com estas combinações foi de 5 a 12 meses.

De acordo com o *Cancer and Leukemia Group B (CALGB)* [Dilman, 1990; Green, 1994], pacientes do estágio III B com derrame pleural ou linfadenopatia supraclavicular são considerados como tendo doença avançada, e não são candidatos para tratamentos combinados. A modalidade preferida seria a quimioterapia exclusiva. Desde 1982 o CALGB tem tratado mais de 500 pacientes dos estágios III e IV com uma combinação de vimblastina e cisplatina, obtendo índices de respostas regionais e periféricas de 36 e 23%, respectivamente [Dilman, 1990]. Recentemente, num estudo de fase III colaborativo com o *National Cancer Institute*, foi testada esta mesma associação de drogas com hidrazina ou placebo [Kosty, 1992]. Não houve diferenças significativas nas sobrevidas medianas e controle local em ambos os grupos, a não ser aumento da toxicidade e piora da qualidade de vida no grupo de pacientes tratado com hidrazina.

2.10.4 QUIMIO-RADIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE

A associação de radioterapia às drogas comumente usadas no tratamento neoadjuvante do carcinoma brônquico não de pequenas células estágio III ainda não chegou a resultados definitivos. Uma revisão de vários estudos procedida por Minna e colaboradores [1989] sobre o papel da quimioterapia com múltiplas

drogas (ciclofosfamida, mostarda nitrogenada, procarbazona, dactinomicina e vimblastina) evidenciou um aumento na sobrevida. Por outro lado, Yashar e colaboradores [1992], num estudo fase II empregando cisplatina e irradiação concomitante do tumor e mediastino num grupo inicial de 36 pacientes com estágio IIIA, obtiveram um índice de ressecabilidade de 86%. Esterelização completa do tumor pulmonar e do mediastino foi demonstrada em 28% e 47% dos casos, respectivamente. Os autores concluem que a ressecabilidade, controle do tumor e sobrevida no estágio IIIA parecem aumentar devido à quimio-radioterapia simultânea.

Em nosso meio, Fleck e colaboradores [1993], num estudo prospectivo e randomizado com 96 pacientes nos estádios IIIA e IIIB (tabela 7), obtiveram índices de ressecabilidade e intervalo livre de doença superiores no Grupo I, tratado com quimioterapia neoadjuvante (cisplatina e 5-fluorouracil) seguida de radioterapia pré-operatória (3000 cGy) e pós-operatória (3000 cGy nos pacientes com doença residual histologicamente comprovada), em relação ao Grupo II, tratado com quimioterapia neoadjuvante exclusiva (cisplatina, mitomicina C e vimblastina) seguida de cisplatina, etoposide pós-operatoriamente nos pacientes com doença residual. Esses resultados ainda são preliminares, requerendo um tempo maior de seguimento e a necessária confirmação por outros estudos

similares. A aplicação destes regimes na prática de rotina, atualmente, deveria ser restrita a protocolos experimentais [Sorensen, 1994, Lilenbaum, 1994].

Tabela 7: Índices de resposta, ressecabilidade e intervalo livre de doença em pacientes com carcinoma brônquico não de pequenas células estádios III A e III B tratados com quimio/radioterapia neo-adjuvante (grupo I) versus quimioterapia neo-adjuvante exclusiva (grupo II)*.

	GRUPO I		GRUPO II		p
	Nº Pacientes	(%)	Nº Pacientes	(%)	
RESPOSTA(%)	32/48	(67)	21/48	(44)	0.02
RESSECÇÃO(%)	25/48	(52)	15/48	(31)	0.03
ILD (%)	19/48	(40)	10/48	(21)	0.04

ILD: intervalo livre de doença em meses.

IC: intervalo de confiança= 95%.

* Adaptado de Fleck e colaboradores [1993].

2.10.5 QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE À RADIOTERAPIA (SEM CIRURGIA)

A incapacidade da radioterapia de fracionamento convencional de curar a maioria dos pacientes no estágio III questiona o papel da irradiação como o tratamento padrão do carcinoma brônquico não de pequenas células localmente

avançado. Neste sentido, a quimioterapia poderia ser empregada como sensibilizante das células malignas e, assim, influenciar o efeito da radioterapia (tabela 8).

Tabela 8: Efeitos da quimioterapia sobre a radioterapia *

-
- Modificação do “ombro” da curva de sobrevivência de células irradiadas (D_0).
 - Interferência com o reparo do dano subletal.
 - Bloqueio da progressão na fase S do ciclo celular.
 - Modificação da redistribuição no ciclo celular.
-

* Modificado de Turrisi [1991].

Índices de resposta ao tratamento combinado acima de 50% são atualmente reportados em estudos seletivos de indução com cisplatina nos estádios IIIA e IIIB.

Recentemente, no mínimo cinco grandes estudos fase III avaliaram a quimioterapia de indução seguida de radioterapia (tabela 9). Modesta, mas definida melhora na sobrevivência pôde ser observada.

Green [1991] aponta que, em todos estes trabalhos, as recaídas locais e distantes impedem o controle da doença a longo termo. Segundo ele, estes resultados necessitam ainda de confirmação por outros estudos de larga escala.

Hazuka e Turrisi [1993], numa recente análise dos protocolos randomizados que testaram radioterapia exclusiva X quimio/radioterapia no carcinoma

Tabela 9: Estudos fase III comparando radioterapia exclusiva com quimio/radioterapia no carcinoma brônquico não de pequenas células localmente avançado.

AUTOR	QT	RT (Dose)	TERAPIA	n	% DE RESPOSTAS	SOBREVIDA				p
						1 ano	2 anos	3 anos	MEDIANA (meses)	
Soresi et al 1988	DDP	50,4 cGy	RT	50	50				11	0,18
			QT/RT	45	64				16	
Mattson et al 1988	CTX ADR	55 cGy	RT	119	44	41	17		10,2	NS
	DDP		QT/RT	119	49	42	19		10,9	
Morton et al 1991	MTX ADR	60 cGy	RT	58	64	45	16	7	10,3	0,69
	CTX CCNU		QT/RT	56	55	46	21	5	10,4	
Le Chevalier et al 1991	VIN CTX	65 cGy	RT	177	35	41	14	4	10	0,02
	DDP CCNU		QT/RT	176	31	51	21	12	12	
Dillman et al 1990	VLB DDP	60 cGy	RT	77	43	40	13	11	9,7	0,006
			QT/RT	78	46	55	26	23	13,8	

DDP: cisplatina; ADR: adriamicina; CCNU: lomustine; CTX: ciclofosfamida; VLB: vimblastina; VIN: vindesine; MTX: methotrexate; RT: radioterapia; QT: quimioterapia; NS: não significativo.

brônquico não de pequenas células localmente avançado, concluíram que a irradiação aumentou a sobrevida, quando combinada com quimioterapia baseada na cisplatina ou administrada com fracionamentos alterados. Em média, a sobrevida foi dilatada em aproximadamente 3 meses e, ao final de 2 e 3 anos, os índices de sobrevida quase dobraram. Nenhum estudo prospectivo fase III de radioterapia associada a quimioterapia sem cisplatina tem conseguido reproduzir estes resultados.

Cox e colaboradores [1990] também reconhecem os resultados promissores de protocolos randomizados produzidos pela quimioterapia de indução combinada à radioterapia; porém, observam que um papel inequívoco para este tratamento ainda está por ser estabelecido nos pacientes sem metástases hematogênicas demonstráveis.

Para a próxima década o objetivo será melhorar a sincronização e a interação entre as modalidades de tratamento. A terapia sistêmica ainda enfrenta formidáveis desafios, e drogas mais eficientes devem ser pesquisadas [Turrisi, 1991].

2.12 RADIOTERAPIA EXCLUSIVA

Oitenta a oitenta e cinco por cento dos pacientes com câncer de pulmão terminam não sendo candidatos à cirurgia curativa. Quando a ressecção

cirúrgica é inviabilizada pela invasão do tumor primário a estruturas adjacentes, ou pela presença de metástases mediastinais e/ou nas fossas supraclaviculares, a radioterapia exclusiva tem sido o tratamento escolhido. Entretanto, a curabilidade esperada é modesta. Hazuka e Turrisi [1993] revisaram na literatura recente o papel da radioterapia exclusiva, encontrando uma sobrevida mediana de 8 a 10 meses nos pacientes com estágio III.

A tabela 10 apresenta os resultados de algumas séries históricas comparando radioterapia exclusiva apenas com observação, variações de dose e estágio clínico.

Na década de 60, um grande estudo fase III do *Veterans Administration* [Roswit, 1968] comparou doses de 4000 ou 5000 cGy com placebo no estágio III. Os resultados mostraram apenas uma leve vantagem na sobrevida para os pacientes tratados com radioterapia. Ao final de 1 ano, os índices de sobrevida para o grupo irradiado e para o grupo placebo foram de 18% e 14%, respectivamente. Contudo, várias limitações foram apontadas neste trabalho: a energia utilizada foi de ortovoltagem (inferior a 1 MeV, e considerada pouco penetrante para os padrões atuais); a intensidade de dose foi pequena; alguns pacientes tinham diagnóstico de carcinoma de pequenas células e muitos apresentavam *performance status* de 70% ou menos.

O *Radiation Therapy Oncology Group* [Perez, 1986], no protocolo 73-01 de fase III, registrou sobrevidas de 42%, 15% e 5% aos 12 meses, 3 anos e 5 anos, respectivamente. Esse estudo comparou quatro modalidades de radioterapia e concluiu que a técnica utilizando um curso contínuo de tratamento foi superior à técnica de *split course* (duas seqüências de 10 sessões separadas por um intervalo de duas a três semanas). A dose de 6000 cGy produziu resultados superiores a doses menores do que 4000 e 5000 cGy, com sobrevidas ao final de 1 e 3 anos de 42 e 15%, respectivamente. Os melhores resultados foram obtidos no braço de 6000 cGy, curso contínuo. Entretanto, aos 5 anos todos os quatro braços apresentaram uma sobrevida idêntica de 5%.

No estudo retrospectivo do *Fox Chase Cancer Center*, Curran e colaboradores [1990] não encontraram diferenças significativas entre os pacientes do estágio III A e III B.

Mais recentemente, o *Radiation Therapy Oncology Group* [Cox, 1990] publicou os resultados de estudos comparativos com radioterapia hiperfracionada (120 cGy em duas sessões diárias, curso contínuo, 5 dias por

Tabela 10: Sobrevida mediana de séries históricas empregando radioterapia torácica para carcinoma brônquico não de pequenas células estágio III.

ESTUDO	n	VARIÁVEL ESTUDADA	SOBREVIDA	
			MEDIANA (meses)	5 anos (%)
V.A. 1968	240	RT	4,0	-
	302	Placebo	5,0	-
RTOG 1986	376	RT	11,0	~5
Fox-Chase 1990	306	RT estágio III A	9,4	~6
		RT estágio III B	9,8	~6
RTOG 1990	848	RT convencional	9,2	-
		RT hiperfracionada	6,3-10,5	-

VA: *Veterans Administration*,

RTOG: *Radiation Therapy Oncology Group*,

RT: Radioterapia.

semana). Após 1 ano, a sobrevida foi de 41% para pacientes com T1-3 N2 e 34% para T4 N2 tratados com 6960 cGy em hiperfracionamento. Pacientes com metástases linfáticas no mediastino homolateral, *performance status* de 80 ou mais alto, e perda ponderal 5% ou menos, tratados com 6960 cGy, tiveram uma sobrevida ao final de 1 ano de 58%, e aos 3 anos de 20%, comparados a 30% e 7%, respectivamente, para pacientes semelhantes tratados com 6000 cGy nos

protocolos anteriores. Este interessante resultado preliminar sugere que o hiperfracionamento pode conduzir a sobrevidas de longo-termo mais dilatadas.

Possíveis razões para o pequeno impacto da radioterapia na sobrevida incluem limitações para um adequado delineamento do volume a ser irradiado, excessiva toxicidade nos tecidos normais e propensão das metástases hematogênicas obscurecerem qualquer benefício por aumento do controle local. Embora altas doses de radiação possam produzir índices de controle local tão altos quanto 67 a 76% [Emami, 1991], este efeito é difícil de avaliar, pois a maioria destes pacientes têm uma sobrevida curta como consequência de metástases hematogênicas. Em um estudo de 1992, Le Chevalier e colaboradores, ao definirem “controle local” não somente como resposta clínica e radiológica completa, mas também com ausência histológica de tumor pela broncoscopia, constataram que apenas 17% dos pacientes tratados com 6500 cGy obtiveram remissão local completa em 1 ano. Os resultados deste estudo sugerem uma reduzida capacidade de controle local quando critérios mais estritos são utilizados.

Dois recentes estudos fase III, empregando técnicas modernas, tentaram responder se a radioterapia utilizada imediatamente após o diagnóstico melhora a sobrevida em pacientes assintomáticos (tabela 11). O primeiro, do *Southeastern*

Tabela 11: Estudos fase III comparando radioterapia imediata versus radioterapia tardia no carcinoma brônquico de tipo não de pequenas células localmente avançado.

REFERÊNCIA	DOSE radioterapia / semanas	NÚMERO DE PACIENTES	TRATAMENTO	SOBREVIDA MEDIANA (meses)	SOBREVIDA em 5 ANOS	p
Johnson 1990	6000 cGy/4-6	87	RT IMEDIATA	8,6	3	0,56
		87	RT IMEDIATA+VDS	9,4	3	
		98	VDS+RT TARDIA	10,1	1	
Niederle 1988	5200-5600 cGy/6,5	18	RT IMEDIATA	15	NI	0,06
		14	RT IMEDIATA+QT	19	NI	
		15	RT TARDIA	11	NI	

Abreviaturas: VDS= vindesine, NI= não informado, QT= quimioterapia, RT= radioterapia.

Cancer Study Group (SECSG)[Johnson, 1990], relatou que a radioterapia imediata não foi melhor do que o uso de vindesine exclusivo, ou do que a combinação de ambos. O segundo [Niederle, 1988], executado na Alemanha, em contraste, relatou que a terapia imediata (radioterapia ou quimioterapia com vindesine e cisplatina seguida por radioterapia) foi superior à radioterapia realizada tardiamente por ocasião do surgimento de sintomas mais expressivos; porém, a significância estatística, neste caso, foi considerada limítrofe ($p=0,06$). A conclusão de ambos os protocolos sugere que a radioterapia imediata exclusiva, do modo como foi empregada, proporcionou pouco ou nenhum benefício de sobrevida quando comparada ao tratamento executado tardiamente.

Em meio ao debate se pacientes assintomáticos no estágio III devem ou não receber radioterapia, Payne, em 1988, resumiu os fundamentos para o emprego da radioterapia imediata:

- Pacientes que respondem têm maior sobrevida do que os que não respondem.
- A única chance de sobrevida a longo termo depende da radioterapia.
- Este tratamento melhora a qualidade de vida dos pacientes.

Os resultados precários obtidos pela radioterapia tradicional têm provocado desde a década passada a investigação de novas estratégias para intensificar o seu efeito terapêutico. Dentre elas, destacam-se o fracionamento alterado (hiperfracionamento e fracionamento acelerado) [Cox, 1990] e planejamento dosimétrico em 3 dimensões (*conformal dose delivery*) [Hazuka, 1992; Emami, 1991].

De um modo geral, fora dos protocolos experimentais, os pacientes sintomáticos ou não, com bom *performance status*, continuam a ser tratados com radioterapia de forma contínua durante 6 semanas/6000 cGy (altas doses) nas áreas de doença conhecida, incluindo o hilo homolateral e mediastino, respeitando-se a tolerabilidade dos tecidos normais.

2.13 TRATAMENTO PALIATIVO

Cerca de 64% dos pacientes com carcinoma brônquico não de pequenas células estágio III requerem tratamento imediato dos sintomas. Dentre aqueles inicialmente assintomáticos, 50% necessitarão de tratamento paliativo subsequente [Carrol, 1986]. Sintomas como dor torácica e hemoptise costumam responder satisfatoriamente à radioterapia. Nos pacientes com mau *performance status*, ou com dificuldades sociais de comparecer diariamente às sessões de radioterapia, o período de tratamento convencional dirigido ao tórax pode ser substituído por um curso mais compacto, dividido em um ou dois períodos de 3000 cGy/2 semanas cada um (*split-course*), desde que o objetivo principal seja apenas a remissão dos sintomas. Pacientes com metástases cerebrais múltiplas na vigência de carcinoma brônquico não de pequenas células histologicamente documentado no tórax são também tratados com radioterapia simultaneamente nas duas localizações durante 2 semanas. A obtenção de material para diagnóstico histológico das lesões cerebrais diagnosticadas pela tomografia computadorizada pode ser prescindível nestes casos.

3. OBJETIVOS

Estudar a sobrevida e os fatores prognósticos do carcinoma brônquico não de pequenas células estágio III clinicamente avaliado em um grupo de pacientes submetidos a radioterapia exclusiva.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO

Estudo de coorte, contemporâneo, completo, dinâmico, não-controlado.

4.2 PACIENTES

Foram admitidos consecutivamente quarenta e seis pacientes com diagnóstico de carcinoma brônquico não de pequenas células para tratamento no Serviço de Radioterapia do Hospital São Lucas da PUC no período de abril de 1991 a maio de 1994. A avaliação clínica prévia foi realizada no próprio hospital ou em outras instituições da rede de saúde da região metropolitana de Porto Alegre e do interior do Estado do Rio Grande do Sul. Os pacientes foram acompanhados até o término do estudo ou até a data do óbito. O tempo médio de seguimento foi de 11,5 meses (variação: 2 - 30 meses).

Para cada paciente foi preenchido um questionário individual, onde foram registradas todas as informações necessárias para a execução deste estudo (anexo I).

Os critérios de elegibilidade foram os seguintes:

- ter diagnóstico anatomopatológico de carcinoma brônquico não de pequenas células.
- estar classificado clinicamente como estágio III.

- ter idade mínima de 18 e máxima de 80 anos.
- apresentar lesões mensuráveis.
- não apresentar sinais e sintomas de insuficiência ventilatória
- receber a dose mínima de 6000 cGy/6 semanas.

Foram considerados inelegíveis os pacientes que, na admissão, apresentassem:

- outras neoplasias malignas no passado, exceto carcinoma basocelular.
- metástases por via hematogênica.
- tratamento prévio para carcinoma brônquico.
- perda ponderal superior a 10%.

Dois pacientes não receberam as doses previstas e um paciente abandonou o acompanhamento, sendo os três excluídos. Conseqüentemente, o estudo restringiu-se a um grupo final de 43 pacientes.

4.3 MÉTODOS

4.3.1 DIAGNÓSTICO

A avaliação prévia à radioterapia constou de:

- História e exame físico.
- Hemograma e plaquetas.
- Bioquímica do sangue (fosfatase alcalina, transaminases, bilirrubinas, sódio e potássio).
- Citopatológico de escarro.
- Broncoscopia com biópsia ou lavado brônquico.
- Radiograma simples de tórax em pósterio-anterior e perfil. Este exame permitiu:
 - Discriminar a localização do tumor primário: lobo superior direito, lobo médio, lobo inferior direito, lobo superior esquerdo e lobo inferior esquerdo.
 - Identificar a presença de derrame pleural. Foi utilizado o decúbito ventral com raios horizontais sempre que houvesse dúvida quanto à presença desta entidade.
- Tomografia computadorizada de tórax e abdome superior. Este exame permitiu mensurar o tumor primário no maior diâmetro e identificar linfadenopatias. Tomografia computadorizada cerebral foi realizada na vigência de sinais e sintomas sugestivos de metástases intracranianas.
- Cintilografia óssea.

- Pleurocentese foi realizada na presença de derrame pleural, sendo o material encaminhado a exame citopatológico. Na eventualidade de conter células malignas, os pacientes foram considerados com disseminação pleural neoplásica.

4.3.2 ESTÁDIO TNM E *PERFORMANCE STATUS*

Foi utilizado o atual estágio TNM para o carcinoma brônquico publicado em 1986 (tabela 4). Os pacientes foram classificados clinicamente de acordo com a escala de “*performance status*” de Zubrod (tabela 5).

4.3.3 RADIOTERAPIA

Os campos de irradiação foram planejados com o auxílio de radiogramas de demarcação nas incidências ântero-posterior e perfil, obtidas com distância foco-pele de 80 a 100 cm (idêntica a do equipamento de terapia), com impressão de régua plumbada para desmagnificação da imagem. Os campos foram colimados por blocos de chumbo com 5 camadas semi-redutoras visando a proteção dos tecidos normais adjacentes. As áreas irradiadas incluíram o tumor primitivo com uma margem de 2 cm ao redor do tecido pulmonar normal, o hilo homolateral e o mediastino desde a fúrcula esternal até 6 cm abaixo da carena traqueal. Ambas as fossas supraclaviculares foram no caso de apresentarem metástases ganglionares, tipo histológico de adenocarcinoma ou

carcinoma indiferenciado de grandes células, ou neoplasia localizada nos lobos superiores.

Foram empregadas exclusivamente unidades de radioterapia de megavoltagem. A maior parte dos pacientes foi tratada com feixe de fótons produzidos por um Acelerador Linear Philips de 8 MeV, com uma distância foco-pele de 100 cm, e os restantes com uma unidade de Tele Cobalto⁶⁰ Philips, com distância foco-pele de 80 cm. Os campos torácicos paralelos e opostos, com entradas em ântero-posterior (AP) e pósterio-anterior (PA), receberam 5 sessões por semana a intervalos de 24 horas, num total de 30 sessões, com dose diária de 200 cGy (sem correção para a densidade pulmonar) calculada na metade da espessura e no centro do campo torácico, com distribuição equivalente de doses em AP e PA (“pesos” 1:1) para tumores localizados na metade da espessura do tórax. Distribuições maiores de dose em AP ou PA (“pesos” de 2:1) foram empregadas em tumores próximos da parede torácica. Reduções volumétricas foram realizadas aos 4400 cGy na 22^a sessão com o intuito de evitar toxicidade na medula espinhal. No caso de não haver metástases para as cadeias mediastinais contralaterais ou subcareniais, a irradiação prosseguiu em campos AP-PA reduzidos em torno do tumor primitivo, mediastino e hilo homolaterais, com exclusão da medula. No caso de haver metástases para as cadeias mediastinais contralaterais, o prosseguimento

deu-se através de dois campos laterais angulados em 90° incluindo todo o tumor, hilos e mediastino. Em ambas as situações o tratamento continuou por mais 8 frações até ser atingida a dose mínima total de 6000 cGy em 30 sessões em 6 semanas. Dependendo da persistência dos sintomas em alguns pacientes, a dose total ultrapassou este limite, sendo, contudo, respeitado o fracionamento de 200 cGy/dia.

As fossas supraclaviculares receberam 5000 cGy/25 sessões através de um campo anterior com proteção central para a medula espinhal, calculadas na profundidade de dose máxima (2 cm para o Acelerador Linear e 0,5 cm para o Tele Cobalto⁶⁰).

Controles radiológicos de verificação (*check films*) dos campos de tratamento foram executados logo após o planejamento e por ocasião da 15^a sessão.

Durante o período de tratamento cada paciente foi reavaliado clinicamente uma vez por semana, sendo registrada a resposta ao tratamento e eventual toxicidade. Nos primeiros doze meses após a conclusão da radioterapia os intervalos de revisão sucederam-se a cada três meses, ocasião em que era registrado o grau de resposta e a presença de efeitos colaterais tardios. Radiogramas simples de tórax foram solicitados a cada visita. A partir do segundo ano, o acompanhamento passou a ser quadrimestral, mantendo-se a mesma rotina até a conclusão do estudo ou óbito. Nos pacientes residentes em

áreas muito distantes, os dados de acompanhamento foi obtidos através de contato junto ao serviço local de assistência médica, observando-se a mesma periodicidade na avaliação clínica e radiológica.

4.3.4 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA

Consistiu na utilização de critérios definidos para julgar a resposta ao tratamento, os quais foram os seguintes:

REMISSÃO COMPLETA: desaparecimento de todos os sinais, sintomas e achados radiológicos relacionados com a neoplasia por um período mínimo de quatro semanas.

REMISSÃO PARCIAL: mais de 50% de redução no produto dos dois diâmetros transversos máximos do tumor, excluindo situações em que ocorreram surgimento de novas lesões ou aumento das dimensões de qualquer uma das lesões previamente existentes. A resposta deve ser mantida por um mínimo de quatro semanas. Exceto os pacientes que apresentaram remissão completa ou parcial, todos os demais foram considerados como não-responsivos.

PROGRESSÃO: mais de 50% de aumento no produto dos dois diâmetros transversos máximos do tumor, ou o aparecimento de qualquer lesão neoplásica nova. A duração deve ser mantida por um período mínimo de quatro semanas.

RECIDIVA LOCAL: reaparecimento do tumor primário ou de novas massas de tumor dentro dos limites dos campos de radioterapia após ter sido atingida remissão completa. Recidiva local após remissão parcial consistiu no surgimento de lesões novas ou no aumento das dimensões das lesões prévias (que se encontravam em remissão parcial) em mais de 50% do produto dos dois diâmetros transversos máximos do tumor.

RECIDIVA DISTANTE: surgimento de metástases hematogênicas ou linfáticas em outros órgãos situados fora dos limites dos campos de radioterapia.

ESTABILIZAÇÃO: diminuição ou aumento do tumor no produto dos dois diâmetros transversos máximos em menos de 50%. Inclui qualquer variação nas dimensões da área do tumor compreendida entre a remissão parcial e progressão.

SOBREVIDA: intervalo de tempo compreendido entre o diagnóstico e a morte.

4.3.5 FATORES PROGNÓSTICOS

Foram estudados doze fatores considerados com potencial prognóstico para o carcinoma brônquico não de pequenas células: sexo, idade, tipo histológico, localização do tumor primário, maior diâmetro do tumor, *performance status*, hemoglobinemia, estágio clínico, características relacionadas aos fatores T3 e

T4, metástases linfáticas, significado do fator N2 em relação ao tamanho do tumor e resposta ao tratamento. O valor prognóstico de cada um foi determinado através da correlação com a sobrevida.

No ANEXO II constam os dados clínicos individuais de todos os 43 pacientes desta série, agrupados em 9 tabelas. A lista abaixo pormenoriza o conteúdo de cada uma.

IDENTIFICAÇÃO- sexo e idade.

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS- tipo histológico do tumor (carcinoma epidermóide, adenocarcinoma e carcinoma indiferenciado de grandes células); método do exame para o diagnóstico morfológico: histopatologia (HP) do material obtido por broncoscopia, ou citopatologia (CP) do material obtido por escarro ou lavado-escovado brônquico, e biópsia de aspiração transparietal e mediastinoscopia.

CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS- determinação da localização do tumor primário (lobos superior direito, médio, inferior direito, superior e inferior esquerdo) e diâmetro do tumor em seu maior eixo.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E ESTÁDIO TNM- *performance status*, a taxa de hemoglobina, a classificação dos pacientes em estágio clínico IIIA ou IIIB e os respectivos descritores TNM.

PRESENÇA DE METÁSTASES LINFÁTICAS- presença de metástases

linfáticas nas cadeias hilares, para-traqueais, janela aorto-pulmonar, subcarenal e fossas supraclaviculares, diagnosticadas através de exames radiológicos ou mediastinoscopia.

CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS AOS TUMORES T3 - presença de invasão da parede torácica, invasão da pleura mediastinal, invasão diafragmática, invasão pericárdica, atelectasia total e tumor presente a menos de 2 cm da carena traqueal.

CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS AOS TUMORES T4- derrame pleural maligno, invasão de grandes vasos, invasão traqueal-esofágica, invasão vertebral, invasão da carena traqueal e invasão cardíaca.

TRATAMENTO E ACOMPANHAMENTO- dose de radioterapia, período de acompanhamento, data do diagnóstico e seguimento a partir da data do diagnóstico até o óbito ou até a conclusão do trabalho.

RESPOSTA AO TRATAMENTO- registro da situação em maio de 1994, sobrevida em meses contada da data do diagnóstico até o óbito ou data de conclusão do trabalho, avaliação da resposta (remissão completa, parcial, estabilização ou progressão) e situação ao final do período de acompanhamento.

4.3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os pacientes foram seguidos até o óbito ou até o encerramento do estudo (maio de 1994). Cada variável foi considerada inicialmente como um fator prognóstico em potencial, cujo valor deveria ser testado em relação à sobrevida mediana. Se alguma informação não foi obtida com segurança sobre as condições da morte de um paciente, a causa foi atribuída à recidiva por tumor. A sobrevida foi medida da data do exame histo/citopatológico até a data do óbito ou do final do estudo.

Foi criado um banco de dados informatizado no programa Epi-Info [Dean, 1990], que proporcionou a elaboração de tabelas de frequência e cruzamento das variáveis.

Os dados foram estudados por análise univariada através de testes não-paramétricos [Siegel, 1975]. Foram estipulados valores de erro alfa = 0,05 e beta = 0,20.

Variáveis dicotômicas (com até duas categorias), foram correlacionadas com a sobrevida através do Teste de Wilcoxon-Mann-Whitney. Variáveis politômicas (com mais de duas categorias) foram correlacionadas com a sobrevida através do Teste de Kruskal-Wallis

Tabelas de contingência para avaliação de duas proporções entre os grupos (correlação entre invasão de grandes vasos e metástases linfáticas) foram

analisadas pelo método do Chi-Quadrado (Teste Exato de Fisher) e Mantel-Haenzel, quando indicado.

A curva de sobrevida geral para os 43 pacientes foi obtida através do Método de Kaplan-Meier [Kaplan, 1958].

4.3.7 ASPECTOS ÉTICOS

Os dados foram tratados de maneira sigilosa, sendo todos os pacientes identificados apenas numericamente durante as análises. Todos os pacientes receberam um breve relato dos objetivos do trabalho, dos efeitos colaterais do tratamento, da necessidade de seguimento até o final do estudo e da total liberdade de interrompê-lo sem prejuízo de seu acompanhamento. Foi explicado que o trabalho visaria apenas o estudo da influência de determinados fatores prognósticos, e que a radioterapia exclusiva na forma proposta (6000 cGy/6 semanas) é o tratamento mais utilizado no carcinoma brônquico não de pequenas células estágio III.

5. RESULTADOS

O período mediano de seguimento dos pacientes foi de 11,5 meses (variação: 2 - 30 meses).

5.1 SEXO

A distribuição dos pacientes por sexo é mostrada na tabela 12.

Tabela 12- Distribuição dos pacientes por sexo.

SEXO	n	%
MASCULINO	39	90,7
FEMININO	4	9,3
TOTAL	43	100

Quatro pacientes pertenciam ao sexo feminino e 39 ao masculino. A relação foi de 10,75 homens para cada mulher. Na Tabela 13 observa-se que os homens tiveram uma sobrevida mediana ligeiramente maior que as mulheres (11,7 meses x 10,5 meses, respectivamente, $p=0,85$).

Tabela 13- Correlação do sexo com a sobrevida.

SEXO	n	md	S	p
Masculino	39	10,0	7,0	
Feminino	4	8,5	6.6	0,85

Teste de Mann-Whitney com correção para empate.

n: número de pacientes.

md: mediana da sobrevida em meses.

S: desvio padrão da sobrevida em meses.

5.2 IDADE

A idade variou entre 51-75 anos, com mediana de 66,2 anos e desvio padrão de $\pm 6,7$ anos (Tabela 14). O maior contingente de casos, em número de 24, situou-se entre os 60 - 70 anos, representando 55,8% do total. De acordo com a tabela 15, pacientes com idade superior a 70 anos apresentaram a maior sobrevida mediana (13 meses); porém, as diferenças com as demais médias não foram significativas ($p=0,76$). Não foi observada correlação linear (aumento da sobrevida correspondente ao aumento da idade) entre ambos os fatores ($p=0,53$).

Tabela 14- Distribuição dos pacientes por idade.

IDADE (anos)	n	%
<50	0	0
50 - 60	8	18,6
60 - 70	24	55,8
70 - 80	11	25,6
>80	0	0
TOTAL	43	100

Tabela 15- Correlação entre idade e sobrevida e teste de correlação linear.

IDADE (anos)	n	%	md	S	p
≤ 60	8	18,6	9,0	8,5	
60 – 70	24	55,8	10,0	6,2	
> 70	11	25,6	13,0	7,6	0,76
Correlação linear			66,2	6,7	0,53
TOTAL	43	100			

Teste de Kruskal-Wallis.

n: número de pacientes.

md: sobrevida mediana em meses.

S: desvio padrão da sobrevida em meses.

5.3 TIPO HISTOLÓGICO

A distribuição dos pacientes de acordo com o método de diagnóstico morfológico (cito/histopatológico) está expressa na Tabela 16.

Exames histopatológicos foram realizados em 28 pacientes, sendo os 15 restantes avaliados por citopatologia. A Tabela 17 descreve a distribuição dos pacientes quanto ao tipo histológico. O carcinoma epidermóide foi o mais encontrado em 35 dentre os 43 pacientes (81,4%). Esse tipo histológico prevaleceu tanto no sexo masculino (82,1%) quanto no feminino (75%), de acordo com a Tabela 18, embora o tipo adenocarcinoma tenha apresentado maior frequência entre as mulheres (25%) em relação aos homens (12,8%).

Tabela 16- Frequência do método de diagnóstico morfológico.

EXAME MORFOLOGICO	n	%
Histopatologia	28	65,1
Citopatologia	15	34,9
TOTAL	43	100

Tabela 17- Frequência do tipo histológico.

TIPO HISTOLÓGICO	n	%
CARCINOMA EPIDERMÓIDE	35	81,3
ADENOCARCINOMA	6	14,0
CARCINOMA INDIFERENCIADO DE GRANDES CÉLULAS	2	4,7
TOTAL	43	100

Tabela:18- Distribuição quanto ao sexo e tipo histológico.

TIPO HISTOLÓGICO	HOMENS		MULHERES	
	n	%	n	%
CARCINOMA EPIDERMÓIDE	32	82,1	3	75,0
ADENOCARCINOMA	5	12,8	1	25,0
CARCINOMA INDIFERENCIADO DE GRANDES CÉLULAS	2	5,1	0	0
TOTAL	39	100	4	100

Os pacientes com adenocarcinoma obtiveram a maior sobrevida mediana (16,5 meses) em relação aos pacientes com carcinoma epidermóide e carcinoma indiferenciado de grandes células (11 meses cada), mas as diferenças não foram expressivas ($p=0,59$) (Tabela 19).

Tabela 19- correlação entre o tipo histológico e a sobrevida.

TIPO HISTOLÓGICO	n	md	S
Carcinoma epidermóide	35	10,0	6,6
Adenocarcinoma	6	16,5	8,9
Carcinoma indiferenciado de grandes células	2	11,0	7,0

Teste de Mann-Whitney ($p=0,59$).

n: número de pacientes.

md: sobrevida mediana em meses.

S: desvio padrão da sobrevida em meses.

5.4 LOCALIZAÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO

Houve nítida tendência para a localização do tumor primário nos lobos superiores de ambos os pulmões. Por outro lado, não foram registradas localizações no lobo inferior direito (tabela 20).

Tabela 20- Frequência da localização do tumor primário.

LOCALIZAÇÃO DO TUMOR	n	%
LOBO SUPERIOR DIREITO	20	46,5
LOBO MÉDIO	2	4,7
LOBO INFERIOR DIREITO	0	0
LOBO SUPERIOR ESQUERDO	13	30,2
LOBO INFERIOR ESQUERDO	8	18,6
TOTAL	43	100

No lobo superior direito a frequência foi de 46,5 %, e no lobo superior esquerdo, de 30,2%. Somadas, ambas os lobos superiores atingiram a frequência de 76,7% das localizações.

Tabela 21: Correlação entre localização anatômica do tumor e a sobrevida.

LOCALIZAÇÃO	n	md	S
LSD	20	9,5	6,4
LM	2	8,5	6,3
LSE	13	28	8,4
LIE	8	14	5,9

Teste de Kruskal-Wallis ($p=0,72$).

n: número de pacientes.

md: sobrevida mediana em meses.

S: desvio padrão da sobrevida em meses.

A melhor sobrevida foi verificada nos pacientes com tumores localizados no lobo superior esquerdo (13,2 meses); porém, a diferença registrada com as demais localizações não mostrou significância ($p=0,72$) (Tabela 21).

5.5 DIÂMETRO DO TUMOR EM SEU MAIOR EIXO

A dimensão mediana do tumor em seu maior eixo foi de 7,0 cm, com desvio padrão de 2,4 (variação de 1,2 a 12 cm). A Tabela 22 analisa a associação da sobrevida com o maior diâmetro do tumor ($p=0,26$).

Tabela 22- Frequência do maior diâmetro do tumor e sua associação com a sobrevida.

MAIOR DIÂMETRO (cm)	n	%	md	S	p
≤ 3	3	7,0	10,0	6,8	
3 - 5	11	25,6	7,0	5,0	
> 5	29	67,4	11,0	7,5	0,26
Correlação linear			6,7	2,4	0,84
TOTAL	43	100			

Teste de Kruskal-Wallis.

n: número de pacientes.

md: sobrevida mediana em meses.

S: desvio padrão da sobrevida em meses.

5.6 PERFORMANCE STATUS

A frequência e a comparação entre as médias de sobrevida dos diferentes graus do *performance status* estão descritas na Tabela 23. As diferenças não foram significativas ($p=0,62$). Nenhum paciente com *performance status* igual a zero foi observado. Cerca de 80% deles apresentaram *performance status* de 1 ou 2.

Tabela 23- Correlação entre *performance status* e sobrevida .

<i>PERFORMANCE STATUS</i>	n	%	md	S
0	0	0	-	-
1	26	60,5	10,0	6,9
2	8	18,6	7,0	4,8
3	8	18,6	13,0	8,7
4	1	2,3	8	0*
TOTAL	43	100		

Teste de Kruskal-Wallis ($p=0,62$).

n: número de pacientes.

md: sobrevida mediana em meses.

S: desvio padrão da sobrevida em meses.

(*): S tem valor igual a zero por haver apenas um indivíduo num dos grupos.

5.7 HEMOGLOBINA

A taxa de hemoglobina entre 12-13 g/100 ml foi a mais freqüente, ocorrendo em 13 pacientes (30,2%) (Tabela 24). A taxa mediana foi de 13g%. Mais de 3/4 dos pacientes (76,7%) apresentaram níveis de hemoglobina superiores a 12 g/100 ml. Quando comparados às médias de sobrevida, estes níveis não expressaram maior significado estatístico. Também não foi observada correlação linear (aumento da sobrevida correspondente ao aumento da hemoglobina) entre ambos os fatores.

Tabela 24- Freqüência das taxas de hemoglobina sua correlação com a sobrevida, com teste de correlação linear.

HEMOGLOBINA (g/100 ml)	n	%	md	S	p
≤ 12	10	23,2	13,0	7,8	
12 - 13	13	30,2	12,0	8,4	
13 - 14	9	21,0	11,0	5,7	
>14	11	25,6	7,0	3,9	0,30
Correlação linear			13,2	1,2	0,19
TOTAL	43	100,0			

Teste de Kruskal-Wallis.

n: número de pacientes.

md: sobrevida mediana em meses.

S: desvio padrão da sobrevida em meses.

5.8 ESTÁDIO CLÍNICO

A tabela 25 registra a distribuição e respectiva frequência dos fatores T1, T2, T3, T4, N0, N1, N2 e N3 no estágio TNM.

Os pacientes classificados como estágio IIIB constituíram a maioria (51,1%) (Tabela 26) e obtiveram uma sobrevida expressivamente superior ($p=0,02$) a dos pacientes III A (13,8 meses X 9,4 meses, respectivamente).

Tabela 25- Distribuição dos casos de acordo com o estágio TNM.

DESCRITOR	N0	N1	N2	N3	TOTAL
T1	-	-	1	-	1
T2	-	-	7	3	10
T3	3	2	8	1	14
T4	4	1	11	2	18
TOTAL	9	3	25	6	43

Tabela 26- Frequência dos estádios IIIA e IIIB e sua correlação com a sobrevida.

ESTÁDIO CLÍNICO	n	(%)	md	S	p
IIIA	21	48,8	7,0	6,1	
IIIB	22	51,2	14,5	7,1	0,02
TOTAL	43	100,0			

Teste de Mann-Whitney

n: número de pacientes.

md: sobrevida mediana em meses.

S: desvio padrão da sobrevida em meses.

A tabela 27 analisa a influência da presença de metástases linfáticas na sobrevida em relação ao estágio clínico. Os pacientes do estágio IIIA apresentaram maior frequência de envolvimento linfático de tipo N1 e N2 em relação aos pacientes do estágio IIIB. A diferença observada, embora não significativa, mostrou um predomínio do envolvimento linfático no estágio IIIA em relação ao IIIB ($p=0,07$).

Tabela 27- Frequências de metástases linfáticas em relação aos estádios IIIA e IIIB.

ESTÁDIO	NO		N1		N2		N3		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
IIIA	3	7,0	2	4,6	16	37,2	0	0	21	48,8
IIIB	4	9,3	1	2,3	11	25,6	6	14,0	22	51,1
TOTAL	7	16,3	3	6,9	27	62,8	6	14,0	43	100,0

Teste de Mantel-Haenzel ($p=0,07$).

5.9 CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS AOS FATORES T3 E T4

TUMORES T3

A tabela 28 registra a frequência dos pacientes com tumores T3.

A presença de invasão da pleura mediastinal foi o fator de maior ocorrência (13 pacientes, 43,3%).

Trinta pacientes apresentaram evidências de tumores T3. A Tabela 29 expressa a correlação entre os fatores associados a estes tumores e a sobrevida mediana. Dentre esses, a invasão da parede do tórax foi o único com implicação prognóstica ($p=0,04$).

Tabela 28- Frequência das variáveis nos tumores T3.

VARIÁVEL	n	%
INVASÃO DA PAREDE DO TÓRAX	6	20,0
INVASÃO DIAFRAGMÁTICA	1	3,3
INVASÃO DA PLEURA MEDIASTINAL	13	43,3
TUMOR < 2 cm DA CARENA	8	26,7
ATELECTASIA TOTAL	2	6,7
TOTAL	30	100

Tabela 29: Correlação de fatores prognósticos dos tumores T3 com a sobrevida.

FATOR	VARIÁVEL	n	md	S	p
INVASÃO DA PAREDE DO TÓRAX	Presente	6	5,5	5,0	
	Ausente	37	11,0	6,9	0,04
INVASÃO DIAFRAGMÁTICA	Presente	1	4,0	0*	
	Ausente	42	10,0	6,9	0,13
INVASÃO DA PLEURA MEDIASTINAL	Presente	13	12,0	6,3	
	Ausente	30	9,0	7,2	0,15
ATELECTASIA TOTAL	Presente	2	5,5	0,7	
	Ausente	41	10,0	6,9	0,11
TUMOR < 2 cm DA CARENA TRAQUEAL	Presente	8	9,0	8,8	
	Ausente	35	10,0	6,6	0,77

Teste de Mann-Whitney.

n: número de pacientes.

md: sobrevida mediana em meses.

S: desvio padrão da sobrevida em meses.

(*): S tem valor igual a zero por haver apenas um indivíduo num dos grupos.

TUMORES T4

Vinte e dois pacientes apresentaram evidências de tumor T4. A característica mais freqüente desses tumores foi a invasão de grandes vasos mediastinais, observada em 14 pacientes (Tabela 30). Os pacientes com este fator,

paradoxalmente, tiveram uma sobrevida estatisticamente superior aos demais ($p=0,04$) (Tabela 31).

Tabela 30- Frequência dos fatores relacionados aos tumores T4.

FATOR T4	n	%
INVASÃO GRANDES VASOS	14	63,6
INVASÃO TRAQUEAL	3	13,6
INVASÃO ESOFÁGICA	1	4,6
INVASÃO VERTEBRAL	1	4,6
DERRAME PLEURAL MALIGNO	3	13,6
TOTAL	22	100

A Tabela 32 apresenta as eventuais associações de metástases linfáticas em pacientes com invasão de grandes vasos. Esses pacientes tiveram, proporcionalmente, mais situações do tipo N0 e menos N2 do que aqueles sem invasão de grandes vasos, o que poderia explicar o resultado paradoxal da maior sobrevida. Entretanto, o pequeno tamanho da amostra restringe esta conclusão.

Tabela 31: Correlação da sobrevida com os tumores T4.

FATOR	VARIÁVEL	n	md	S	p
DERRAME PLEURAL	Presente	3	11,0	3,6	
	Ausente	40	10,0	7,1	0,14
INVASÃO DE GRANDES VASOS	Presente	14	16,0	8,0	
	Ausente	29	7,5	5,8	0,04
INVASÃO DE TRAQUÉIA/ESÔFAGO	Presente	4	23,5	6,3	
	Ausente	39	13,0	14,0	0,53
INVASÃO VERTEBRAL	Presente	1	2,0	0*	
	Ausente	42	10,0	6,8	0,08

Teste de Mann-Whitney com correção para empate.

n: número de pacientes.

md: sobrevida mediana em meses.

S: desvio padrão da sobrevida em meses.

(*): S tem valor igual a zero por haver apenas um indivíduo num dos grupos.

Tabela 32: Frequência de invasão de grandes vasos e metástases linfáticas.

INVASÃO DE GRANDES VASOS	N0		N1		N2		N3		TOTAL
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Presente	4	(28,6)	1	(7,1)	8	(57,1)	1	(7,1)	14
Ausente	3	(10,3)	2	(7,0)	19	(65,5)	5	(17,2)	29
TOTAL	p=0,18		p=1,0		p=0,84		p=0,64		43

Teste Exato de Fisher

Em um único paciente com invasão vertebral a sobrevida mostrou-se drasticamente reduzida em comparação aos demais, sugerindo certo grau de associação ($p=0,08$). Contudo, por ser um caso isolado, este dado deve ser avaliado com cautela.

5.10 METÁSTASES LINFÁTICAS

De acordo com a Tabela 33, dos 43 pacientes, apenas 9 (20,9%) não apresentaram metástases em gânglios linfáticos intratorácicos e nas fossas supraclaviculares. O envolvimento de duas cadeias linfáticas simultaneamente predominou sobre todas as demais categorias, atingindo 14 pacientes (32,5%).

A tabela 34 registra as cadeias simultaneamente comprometidas. As mais comuns foram a cadeia paratraqueal homolateral e subcarenal associadas (11 pacientes, 25,6%).

Tabela 33- Frequência do número de cadeias linfáticas metastáticas em relação ao número de pacientes

NÚMERO DE CADEIAS		
METASTÁTICAS	n	%
0	9	21,0
1	13	30,2
2	14	32,5
3	6	14,0
4	1	2,3
5	0	0,0
TOTAL	43	100

A tabela 35 contabiliza as cadeias linfáticas comprometidas nos 43 pacientes, registrando um total de 63 (1,4 cadeias por paciente). Houve um predomínio da cadeia paratraqueal homolateral, que esteve envolvida em 23 situações (36,5%). A tabela 36 registra a correlação entre a localização anatômica das metástases linfáticas e a sobrevida.

Tabela 34- Frequência simultânea de metástases linfáticas.

CADEIAS LINFÁTICAS	n	%
PARATRAQUEAL HOMOLATERAL, SUBCARENAL	11	25,6
NENHUM (N0)	9	21,0
PARATRAQUEAL HOMOLATERAL	5	11,6
PARATRAQUEAL HOMOLATERAL, HILO, SUBCARENAL	3	7,0
HILO	3	7,0
JANELA AORTO-PULMONAR	2	4,6
PARATRAQUEAL HOMOLAT., SUBCARENAL, SUPRACLAVICULAR	1	2,3
PARATRAQUEAL HOMOLATERAL, SUPRACLAVICULAR	1	2,3
PARATRAQUEAL HOMOLATERAL, JANELA AORTO-PULMONAR	1	2,3
PARATRAQUEAL BILATERAL	1	2,3
PARATRAQUEAL BILATERAL, HILO, SUBCARENAL	1	2,3
SUBCARENAL	1	2,3
PARATRAQUEAL HOMOLATERAL, JANELA AORTO-PULMONAR, HILO, SUBCARENAL	1	2,3
JANELA AORTO-PULMONAR, HILO, SUPRACLAVICULAR	1	2,3
FOSSA SUPRA-CLAVICULAR	1	2,3
HILO, SUBCARENAL	1	2,3
TOTAL	43	100

Tabela 35- Frequência de metástases no total de cadeias comprometidas.

VARIÁVEL	n	%
JANELA AORTO PULMONAR	5	8,0
HILAR	10	15,9
SUBCARENAL	19	30,1
PARATRAQUEAL		
Homolateral	23	36,52
Bilateral	2	3,2
FOSSA SUPRA CLAVICULAR	4	6,3
TOTAL	63	100

Tabela 36- Correlação entre a localização de metástases linfáticas e a sobrevida.

VARIÁVEL	CATEGORIA	n	md	S	p
HILO HOMOLATERAL	Presente	10	10,0	5,3	
	Ausente	33	9,0	7,4	0,97
PARATRAQUEAL	Homolateral	23	28,0	5,8	
	Bilateral	2	19,5	12,0	
	Ausente	18	23,5	7,7	0,35
JANELA AORTO- PULMONAR	Presente	5	17,0	5,4	
	Ausente	38	9,5	7,0	0,10
SUB-CARENAL	Presente	19	7,0	5,9	
	Ausente	24	14,0	7,3	0,07
SUPRA-CLAVICULAR	Presente	4	15,5	6,5	
	Ausente	39	10,0	7,0	0,27

Teste de Mann-Whitney.

n: número de pacientes.

md: sobrevida mediana em meses.

S: desvio padrão da sobrevida em meses.

5.11 SIGNIFICADO DO FATOR N2 EM RELAÇÃO AO TAMANHO DO TUMOR (FATOR T)

A sobrevida dos pacientes com metástases mediastinais do tipo N2 não foi modificada significativamente pela ausência (tumores T1-T2) ou presença de invasão limitada de estruturas mediastinais (tumores T3) dentro do estágio IIIA (Tabela 37) ($p=0,42$).

Tabela 37- Sobrevida de pacientes do estágio IIIA caracterizados por T1-2 N2 em relação a pacientes com T3 N2.

DESCRITORES DO ESTÁDIO IIIA	n	md	S	p
T1-2 N2	8	6,5	5,1	
T3 N2	8	5,5	7,9	0,42

Teste de Mann-Whitney.

n: número de pacientes.

md: sobrevida mediana em meses.

S: desvio padrão da sobrevida em meses.

De modo semelhante, a sobrevida dos pacientes com metástases mediastinais do tipo N2 não foi modificada significativamente pela ausência (tumores T1-T2)

ou presença de invasão mais avançada de estruturas mediastinais (tumores T3 e T4) (Tabela 38) ($p=0,16$).

Tabela 38: Sobrevida de pacientes com N2 em relação à ausência (T1-2) ou presença (T3-4) de invasão de estruturas mediastinais:

DESCRITORES	n	md	S	p
T1-T2 N2	8	6,5	5,1	
T3-T4 N2	19	28	6,1	0,16
TOTAL	27	-	-	-

Teste de Mann-Whitney.

n: número de pacientes.

md: sobrevida mediana em meses.

S: desvio padrão da sobrevida em meses.

Tabela 39- Significado do fator N2 no estágio IIIB: sobrevida de pacientes do estágio IIIB caracterizados por T4 N0 em relação a pacientes com T4 N2.

DESCRITORES DO ESTÁDIO IIIB	n	md	S	p
T4 N0-1	5	16,0	10,7	
T4 N2	11	13,0	4,8	0,77
TOTAL	16	-	-	-

Teste de Mann-Whitney.

n: número de pacientes.

md: sobrevida mediana em meses.

S: desvio padrão da sobrevida em meses.

Embora nos pacientes com T4 N2 a sobrevida tenha sido menor do que nos pacientes com T4 N0-1, a presença ou ausência de metástases linfáticas mediastinais não alterou significativamente a sobrevida ($p=0,77$) (Tabela 39).

5.12 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO

Trinta e um pacientes (72,1%) apresentaram remissões mensuráveis: 24 (55,8%) parciais e 7 (16,3%) completas. Os 12 (27,9%) pacientes restantes foram considerados como não tendo apresentado remissão. De acordo com a tabela 40, a sobrevida mediana dos pacientes responsivos foi de 13,0 meses, ao passo que a dos pacientes não-responsivos foi de 5,0 meses ($p= 0,0001$).

Ao final do estudo, 33 pacientes (76,7%) haviam apresentado algum tipo de falha após a conclusão da radioterapia (Tabela 41). Recidivas locais foram predominantes (48,8%), verificadas em 21 pacientes, ao passo que recidivas distantes foram observadas em 6 pacientes (13,9%), tendo 4 deles (9,3%) também sofrido recidivas locais. O índice de controle local foi de 11,6%, obtido em 5 pacientes com resposta completa persistente ao final do estudo.

Tabela 40- Frequências de respostas à radioterapia.

RESPOSTA	n	%	md	p
RESPONSIVOS				
Remissão completa	7	16,3	13,0	
Remissão parcial	24	55,8		
				0,0001
NÃO-RESPONSIVOS				
Estabilização	11	25,6		
			5,0	
Progressão	1	2,3		
TOTAL	43	100		

Teste de Mann-Whitney.

n: número de pacientes.

md: sobrevida mediana em meses.

Tabela 41- Situação verificada ao final do período de acompanhamento.

SITUAÇÃO	n	%
RECIDIVA LOCAL	21	48,8
ESTABILIZAÇÃO	5	11,6
RECIDIVA LOCAL E DISTANTE	4	9,3
RECIDIVA DISTANTE	2	4,7
PROGRESSÃO	1	2,3
REMISSÃO COMPLETA	5	11,6
REMISSÃO PARCIAL	5	11,6
TOTAL	43	100%

5.13 SOBREVIDA

Ao final de 18 meses, a probabilidade de morte dos pacientes foi de 85%. A figura 1 representa a curva de sobrevida pelo Método de Kaplan-Meier, baseada nos dados da tabela 42. A probabilidade de estar vivo ao final de 30 meses foi zero. A sobrevida mediana foi de 13,0 meses, com desvio padrão igual a 6,94 meses.

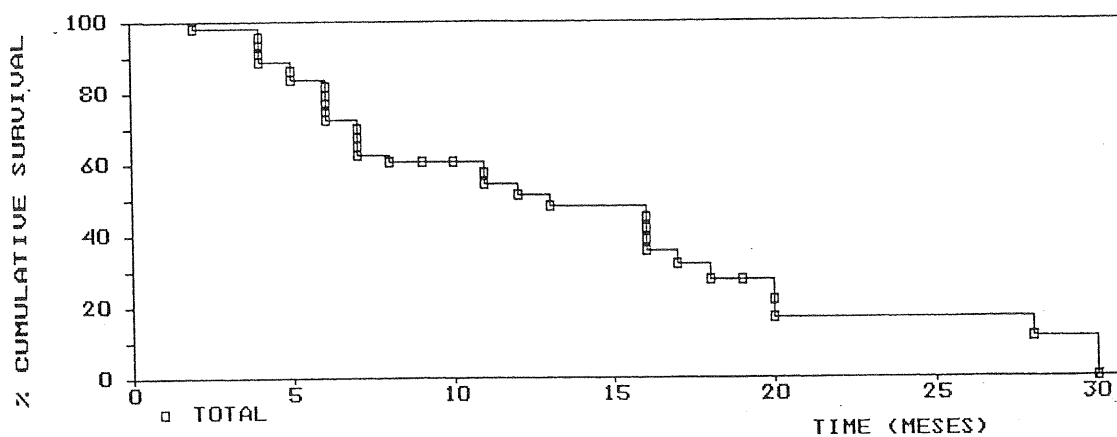


Fig. 1: sobrevida (Método de Kaplan Meier) de pacientes em 30 meses com carcinoma brônquico não de pequenas células tratados com radioterapia exclusiva.

Tabela 42: estimativas da sobrevida de acordo com o Método de Kaplan-Meier.

KMSURV - KAPLAN-MEIER PRODUCT-LIMIT ESTIMATES OF S(t) - Release 05/89 - Thursday, Feb 10, 1995 - PAGE 2
Group TOTAL

TIME MESES	S(t)	STD. ERROR	CUMUL. FAIL.	AT RISK	CASEID
2.00	0.97674	0.02298	1	42	39.00
4.00	0.95349	0.03211	2	41	19.00
4.00	0.93023	0.03885	3	40	1.00
4.00	0.90698	0.04430	4	39	42.00
4.00	0.88372	0.04888	5	38	29.00
5.00	0.86047	0.05284	6	37	8.00
5.00	0.83721	0.05630	7	36	24.00
6.00	0.81395	0.05934	8	35	41.00
6.00	0.79070	0.06204	9	34	33.00
6.00	0.76744	0.06442	10	33	2.00
6.00	0.74419	0.06654	11	32	25.00
6.00	0.72093	0.06840	12	31	9.00
6.00+			12	30	34.00
7.00	0.69690	0.07022	13	29	15.00
7.00	0.67287	0.07179	14	28	18.00
7.00	0.64884	0.07314	15	27	31.00
7.00	0.62481	0.07427	16	26	11.00
8.00	0.60078	0.07520	17	25	17.00
8.00+			17	24	36.00
9.00+			17	23	38.00
10.00+			17	22	30.00
10.00+			17	21	32.00
10.00+			17	20	43.00
11.00	0.57074	0.07721	18	19	37.00
11.00	0.54070	0.07877	19	18	28.00
12.00	0.51066	0.07992	20	17	12.00
13.00	0.48062	0.08067	21	16	21.00
13.00+			21	15	16.00
16.00	0.44858	0.08140	22	14	7.00
16.00	0.41654	0.08165	23	13	13.00
16.00	0.38450	0.08141	24	12	5.00
16.00	0.35245	0.08069	25	11	40.00
16.00+			25	10	10.00
17.00	0.31721	0.07995	26	9	22.00
17.00+			26	8	23.00
17.00+			26	7	4.00
18.00	0.27189	0.08035	27	6	3.00
19.00+			27	5	35.00
20.00	0.21751	0.08061	28	4	14.00
20.00	0.16314	0.07663	29	3	6.00
28.00	0.10876	0.06769	30	2	27.00
28.00+			30	1	20.00
30.00	0.00000	0.00000	31	0	26.00

QUANTILE	ESTIMATE
75TH	6.00
50TH	13.00
25TH	20.00

DOSE

A tabela 43 expressa a freqüência das doses utilizadas. A dose mínima de 6000 cGy em 6 semanas foi empregada em 36 (83,7%) pacientes, sendo que os demais receberam doses mais elevadas. A dose mediana foi de 6000 cGy e a dose mediana foi de 6000 cGy.

Tabela 43: freqüência das doses utilizadas.

DOSE (cGy)	SEMANAS	n	%
6000	6	36	83,7
6400	6,5	5	11,6
6600	6,5	1	2,3
7000	7	1	2,3
TOTAL		43	100

5.15 EFEITOS COLATERAIS

Epitelite seca nas superfícies anterior e posterior dos campos de radioterapia, de leve a moderada intensidade, foi o fenômeno mais comum, surgindo em todos os pacientes no transcurso do tratamento e regredindo com o emprego de creme hidratante. Fibrose pulmonar nas áreas de reforço de dose (6000 cGy), acompanhada de certo grau de atelectasia, também foi um achado freqüente;

porém, não exigiu tratamento específico e não representou incapacitação adicional.

O efeito colateral mais sério consistiu em estenose esofágica, verificada em um paciente seis meses após a conclusão da radioterapia, requerendo uma sessão de dilatação endoscópica com alívio parcial dos sintomas. Esse paciente apresentou uma sobrevida total de 12 meses e sobreviveu 4 meses após o surgimento dessa complicação, tendo uma recidiva local como causa de óbito.

Não foram verificados outros efeitos colaterais no grupo de pacientes estudados. Nenhum paciente faleceu como consequência da radioterapia.

6. DISCUSSÃO

Em nosso estudo, os fatores que apresentaram uma associação significativa com a sobrevida foram a invasão da parede costal, a resposta ao tratamento, estágio III B e presença de invasão dos grandes vasos.

Poucos trabalhos na literatura recente sobre radioterapia exclusiva no carcinoma brônquico não de pequenas células tentam correlacionar o grau de invasão do tumor (tamanho, ou fator T) com a sobrevida e controle local. Nossos resultados nos tumores do estágio IIIA permitiram afirmar que a presença de invasão da parede do tórax causou impacto no prognóstico ao encurtar a sobrevida mediana em 50%, isto é, de 11,0 para 5,5 meses ($p= 0,04$). Este achado desfavorável parece confirmar a cirurgia como tratamento preferencial frente à invasão da parede torácica [McCaughan, 1994]. De acordo com várias séries, o prognóstico destes pacientes está relacionado à abrangência da ressecção. A sobrevida em 5 anos é consideravelmente menor para pacientes submetidos a ressecções incompletas (tabela 44).

O papel de tratamentos adicionais pré ou pós-operatórios nos tumores com invasão da parede torácica não está claramente determinado [McCaughan, 1994; Carrel, 1988]. Não há trabalhos prospectivos abordando esta questão, apenas relatos retrospectivos, de conclusões variáveis [Carrel, 1988; Patterson, 1982; Piehler, 1982].

Tabela 44: Resultados após tratamento cirúrgico para carcinoma brônquico não de pequenas células com invasão da parede torácica (T3).

INVESTIGADOR	NÚMERO DE PACIENTES (total de RC)	SOBREVIDA EM 5 ANOS (%)
Paone [1982]	32 (28)	35
Patterson 1982]	35 (30)	38
Piehler [1982]	93 (66)	33
McCaughan [1985]	125 (77)	40
Van de Wal [1987]	16 (ND)	12
Allen [1991]	52 (ND)	26

RC: Ressecção completa.

ND: Não declarado.

Nossos pacientes com invasão dos grandes vasos mediastinais apresentaram uma sobrevida surpreendentemente melhor se comparados aos que não tiveram este fator ($p=0,04$). O fato da presença de invasão de grandes vasos sugerir melhor prognóstico pode dever-se ao pequeno tamanho da amostra ou a outros fatores confusionais, como a maior frequência de determinadas características mais favoráveis. Por exemplo, no grupo com invasão de grandes vasos houve

um predomínio de pacientes sem metástases linfáticas intratorácicas (N0, $p=0,18$), e no grupo sem invasão de grandes vasos, houve predomínio das categorias N2 ($p=0,84$) e N3 ($p=0,64$). De acordo com dados da literatura, a presença de invasão mediastinal, particularmente de grandes vasos, costuma determinar um prognóstico pior. Naruke [1988] encontrou uma sobrevida de 8% em 5 anos em 104 pacientes selecionados com tumores do tipo T4 submetidos a ressecção.

Resultados divulgados pelo *Radiation Therapy Oncology Group* [Cox, 1990] ao comparar vários esquemas de dose, inclusive com hiperfracionamento, em pacientes com tumores N2 clinicamente avaliados, mostraram uma tendência de correlação entre o fator T e a sobrevida. Os percentuais de pacientes vivos ao final de 36 meses nos estádios T1, T2, T3 e T4 foram, respectivamente, 18, 11, 11 e 8%, porém, as diferenças não foram estatisticamente significativas ($p=0,059$). Perez e colaboradores [1980], por outro lado, encontraram em 965 pacientes com carcinoma brônquico não de pequenas células tratados com radioterapia, uma diminuição do controle local com o aumento do estágio T, que passou de 53% nos tumores T1 para 4% nos tumores T3. Schaake-Koning e colaboradores [1983], em 171 pacientes com doença localmente avançada tratados com radioterapia radical, não constataram impacto do estágio T na sobrevida e no controle local.

Os pacientes III B, embora estejam enquadrados num estágio mais avançado, obtiveram uma sobrevida mediana expressivamente superior ($p=0,02$) a dos pacientes III A (14,5 meses X 7,0 meses, respectivamente). O resultado encontrado em nosso estudo pode, entretanto, ser também atribuído à pequena casuística em ambos os grupos ou a uma maior ocorrência de fatores do tipo N2 entre os pacientes do estágio clínico IIIA (16 casos, 37,2%) em relação aos do estágio clínico IIIB (11 casos, 25,6%); porém, a diferença atribuída ao fator N2 foi considerada apenas marginal ($p=0,07$). Em séries cirúrgicas, o estágio IIIA costuma determinar um prognóstico melhor em relação ao estágio IIIB [Naruke, 1988; Mountain, 1986; Martini, 1983]. Quando o tratamento utilizado é a radioterapia exclusiva, as diferenças de prognóstico entre os estádios III A e III B são menos nítidas e, por vezes, contraditórias. Curran [1990] e Stafford, em um estudo retrospectivo de 306 pacientes recebendo radioterapia exclusiva com dose mediana de 5900 cGy/6 semanas, não encontraram diferenças significativas de sobrevida nos estádios III A e III B, que foram, respectivamente, 9,4 e 9,8 meses ($p=0,78$). Cohen e associados [1994], num grupo de pacientes tratados com irradiação exclusiva de alta dose, não encontraram diferenças apreciáveis de sobrevida entre os estádios III A e III B. Por outro lado, Cox e colaboradores [1991], num estudo de 516 pacientes com carcinoma brônquico não de pequenas células definidos clinicamente como N2 e tratados com cinco diferentes regimes

de radioterapia exclusiva hiperfracionada, observaram que pacientes com T1-3N2 (estádio III A) obtiveram uma sobrevida apreciavelmente maior ($p= 0,027$) do que pacientes com T4N2 (estádio III B). Entretanto, não encontraram uma associação significativa ao final de 48 meses entre o tamanho do tumor primário (T1, T2, T3 e T4) e a sobrevida ($p= 0,059$). Würschmidt e colaboradores [1994], em uma análise uni e multivariada envolvendo 427 pacientes com carcinoma brônquico não de pequenas células inoperável tratados com 7000 cGy, obtiveram melhor sobrevida nos pacientes III A em relação aos III B ($p=0,01$).

As diferentes localizações de metástases linfáticas intratorácicas não exerceram um influência significativa na sobrevida; porém, metástases subcarenais, quando presentes, apresentaram tendência de piora do prognóstico ($p= 0,07$). A importância da presença de gânglios linfáticos mediastinais metastáticos em algumas séries cirúrgicas foi revisada por Martini [1985]. Segundo ele, a sobrevida observada neste grupo de pacientes foi tão baixa que a maioria dos autores não via lugar para o tratamento cirúrgico. Embora constitua um fator prognóstico clássico nas séries cirúrgicas, definindo, inclusive, a operabilidade [Sugarbaker, 1993], a presença e a localização das metástases linfáticas não têm sido alvo de estudos mais aprofundados nos trabalhos envolvendo radioterapia exclusiva.

A correlação entre o grau de resposta à radioterapia exclusiva no carcinoma brônquico não de pequenas células inoperável e a sobrevida foi estudada em algumas séries internacionais. Dois trabalhos multiinstitucionais publicados no início da década passada já apontavam para uma associação entre os padrões de resposta à radioterapia e a sobrevida. O *Radiation Therapy Oncology Group* [Perez, 1980] observou que a melhor sobrevida ocorria entre os pacientes com resposta completa, seguida pelos que atingiam resposta parcial. Pacientes não responsivos apresentavam a pior sobrevida. Cerca de 40 a 65% dos pacientes dessa série tiveram respostas completas ou parciais, dependendo do regime de dose/fracionamento utilizado. No estudo do *Veterans Administration Lung Group* (VALG) [Cox, 1980] a sobrevida mediana observada nos pacientes responsivos foi de 50 semanas em comparação a 31 semanas nos paciente não-responsivos. Confirmando esses resultados, Cox e colaboradores [1983] enfatizaram que, com doses mínimas da ordem de 6000 cGy/30 sessões/6 semanas, o tumor não recidivará no tórax em mais de 60% dos pacientes. A correlação entre o grau de resposta ao tratamento e a sobrevida observada em nossos pacientes também confirmam estes resultados. A sobrevida mediana de 13,0 meses nos pacientes que obtiveram remissão completa ou parcial foi maior do que o dobro daquela observada nos pacientes que não apresentaram resposta à radioterapia ($p=0,0001$). Por outro lado, este tratamento foi capaz de induzir

72,1% de respostas mensuráveis. Alguns destes pacientes tornaram-se sobreviventes de longo termo, livres de doença. De acordo com esses autores citados acima, para uma sobrevida maior, obter controle local torna-se essencial.

O índice de controle local observado ao final do nosso estudo foi de 11,6%, obtido em 5 pacientes com resposta completa. Esse resultado aproximou-se daqueles relatados em trabalhos recentes empregando radioterapia de alta dose (≥ 6000 cGy). Incluindo critérios não somente de resposta clínica e radiológica completa, mas também broncoscópica, Le Chevalier e colaboradores [1992] reportaram índices de controle local em 1 ano de 17% nos pacientes tratados com 6500 cGy. Dillman e colaboradores [1990], num estudo com 155 pacientes randomizados entre quimioterapia e radioterapia versus radioterapia exclusiva, obtiveram no grupo tratado com irradiação 16% de respostas completas e 19% de respostas parciais.

Em nosso trabalho as recidivas locais representaram quase a metade (48,8%) das causas de falha à radioterapia, enquanto que metástases hematogênicas foram observadas em apenas 6 pacientes (13,9%). A maior parte dos autores admite que as recidivas dentro dos campos de irradiação sejam a principal causa de insucesso ao tratamento, embora alguns relatem resultados diferentes. Perez e colaboradores [1987] observaram que, em pacientes T1-2,3,4-N0, 90% das falhas surgem dentro dos primeiros 2 anos após o tratamento inicial. Sessenta

por cento são recidivas intratorácicas e entre 48 a 80% serão recidivas distantes devido à emergência de metástases hematogênicas. Analisando apenas pacientes N3, esses autores encontraram falhas intratorácicas da ordem de 73-79%, e distantes da ordem de 35-46%. De acordo com eles, fatores associados a recidivas locais seriam o tipo histológico carcinoma epidermóide (a partir de 24 meses) e esquemas de dose menores de 6000 cGy em curso contínuo. Herbert e colaboradores [1992a] observaram recidivas locais em 368/758 pacientes (49%) como o primeiro local de falha. Nesta série, pacientes com menos de 50 anos estiveram mais associados com falhas distantes (49%), do que pacientes mais idosos (35%) ($p=0,029$). Cohen e colaboradores [1994] assinalaram 40 a 55% de recidivas intratorácicas, afirmando que as recidivas no campo da irradiação continuam a ser o maior problema nos pacientes do estágio III. Semelhante conclusão é relatada por Hazuka e colaboradores [1993] num estudo envolvendo 88 pacientes que receberam 6000 cGy com planejamento tridimensional computadorizado (*beam's eye view display*). Por outro lado, Vines, Baeza e colaboradores [1992] reportam recidivas extratorácicas como primeiro local de falha em 76% de 59 pacientes com carcinoma brônquico não de pequenas células de vários estádios tratados com irradiação exclusiva ou pré/pós-operatória. Slawson [1994], em abrangente revisão, conclui que as falhas ao

tratamento são usualmente sistêmicas, sendo este, em seu entender, um forte argumento para o emprego de quimioterapia associadamente.

As sobrevidas geral e mediana obtidas com nossos pacientes aproximam-se bastante dos resultados de estudos internacionais semelhantes. Hazuka e Turrisi [1993a, 1993b] mencionam dados da literatura sobre a sobrevida obtida com radioterapia de altas doses no carcinoma brônquico não de pequenas células. A sobrevida mediana é de cerca de 8 a 10 meses, com 10 a 20% dos pacientes vivos ao final de dois anos. Outras publicações recentes confirmam estes resultados (tabela 45).

Nos pacientes com carcinoma brônquico não de pequenas células estágio III, tratados sob várias formas, os fatores prognósticos mais investigados têm sido o sexo, idade, tipo histológico, *performance status*, perda ponderal, estágio, intensidade de dose e fracionamento, albuminemia, hemoglobinemia e localização do tumor no tórax. De acordo com Ginsberg e colaboradores [1993], as associações prognósticas mais evidentes são com o *performance status*, perda ponderal e estágio pré-tratamento. Stanley [1980], numa revisão de 5000 casos

Tabela 45: Sobrevida geral e mediana em séries de pacientes com carcinoma brônquico não de pequenas células tratados com radioterapia (6000 cGy/6 semanas, curso contínuo).

AUTOR	n	SOBREVIDA GERAL		SOBREVIDA MEDIANA
		%	anos	(meses)
SEKIGUCHI, 1994	100	-		10,4
WÜRSCHMIDT, 1994	427	2±2%	5	11,1
COHEN, 1994	-	42%	1	
		20%	2	-
		6%	5	
HAZUKA, 1993	88	37%	2	
		15%	3	15
HERBERT, 1992	78	22%	2	7,8†
				12,4††
DILLMAN, 1990	78	10,3%	3	9,7
CURRAN, 1990	306	17%	2	9,6

† Em pacientes com menos de 50 anos (94% eram estágio III).

†† Em pacientes com mais de 50 anos (86% eram estágio III).

de carcinoma brônquico inoperável tratados de maneira não padronizada, foi o primeiro a detectar estas associações. A elas, Lanzotti e colaboradores [1987] adicionaram ainda a presença de metástases para as fossas supraclaviculares.

De acordo com nossos resultados, o *performance status* não exerceu influência significativa na sobrevida. O *performance status* e a perda ponderal têm sido avaliados por algumas séries que empregaram radioterapia exclusiva. Num relato envolvendo 516 pacientes irradiados com hiperfracionamento, Cox [1991] obteve uma sobrevida significativamente superior ($p=0,001$) em pacientes com *performance status* (escala de Karnofsky) de 70-100 e perda ponderal inferior a 5% em comparação àqueles com *performance status* de 50-69 e emagrecimento superior a 5% do peso. Herbert [1992], em 63 pacientes irradiados com dose mediana de 5800 cGy/6 semanas, obteve piores resultados entre pacientes com idade inferior a 50 anos e *performance status* ≥ 2 ou perda ponderal $>5\%$ ($p=0,002$) em relação a pacientes mais idosos. Curran [1990] não encontrou diferença de sobrevida mediana em 306 pacientes dos estádios III A e III B com menos de 5% de perda ponderal e *performance status* de 0-1 ($p=0,29$). Würschmidt [1994], igualmente, não detectou associação entre estes dois fatores e a sobrevida.

Em nosso trabalho não foram encontradas associações entre a sobrevida e determinados fatores como sexo, idade e tipo histológico. Eles também têm sido investigados em outros estudos similares empregando irradiação exclusiva; porém, seu significado ainda não está perfeitamente estabelecido.

Conforme observamos, a distribuição de pacientes de acordo com o sexo mostrou uma relação entre homens e mulheres de 10,7:1, respectivamente. Em nosso meio, Motta [1992], utilizando radioterapia exclusiva em 263 pacientes com carcinoma brônquico não de pequenas células estádios I, II e III, encontrou uma relação de 9,52:1. Barletta e colaboradores [1981], numa série com 52 pacientes inoperáveis que incluiu também o carcinoma de pequenas células, encontraram uma relação de 6,69:1. Por outro lado, conforme Prolla e colaboradores [1994], dados da literatura apontam para uma relação masculino-feminino de 2,0-2,5:1. Würschmidt e colaboradores (1994a, 1994b) encontraram uma relação de 6,4:1. Estes autores analisaram retrospectivamente 427 pacientes (369 masculinos e 58 femininos), obtendo uma sobrevida mediana de 14,8 meses para o primeiro grupo, e de 13,6 meses para o segundo, respectivamente. Entretanto, na observação de 5 anos, as mulheres obtiveram sobrevida estatisticamente mais significativa ($p= 0,034$) do que os homens ($15 \pm 7\%$ versus $7 \pm 2\%$, respectivamente). Curran e Stafford [1990], em estudo semelhante, não encontraram diferenças de sobrevida numa análise multivariada entre o sexo e estágio clínico.

Analisando 52.755 casos de carcinoma brônquico de pequenas e não de pequenas células do registro do *Surveillance, Epidemiology and End Results Program*, EUA, Ries [1994] observou que a idade foi o mais forte fator

prognóstico entre outras variáveis demográficas. Mulheres com carcinoma brônquico não de pequenas células abaixo dos 45 anos obtiveram 81% de sobrevida relativa em 5 anos, comparadas a 44% para aquelas com 75 anos ou mais. De acordo com Zagonel e colaboradores [1994], o carcinoma brônquico não de pequenas células potencialmente operável é mais comum em pacientes idosos, mais propensos a ter doença localizada ao diagnóstico. Mesmo assim, esses pacientes são raramente tratados com cirurgia. A radioterapia, nesse grupo, tem sido o manuseio mais frequentemente adotado. Herbert e colaboradores [1992], investigando a influência da idade no carcinoma brônquico não de pequenas células tratado com radioterapia exclusiva nos estádios I, II e III, compararam um grupo de 63 pacientes abaixo de 50 anos (94% eram estágio III) com outro de 695 pacientes acima de 50 anos (86% eram estágio III). O grupo de pacientes mais jovens apresentou uma sobrevida mediana de 7,8 meses e o grupo mais idoso, de 12,4 meses ($p= 0,05$). Bünemann e colaboradores [1986] compararam pacientes com idade entre 70-74 anos com pacientes mais jovens tratados com radioterapia curativa, obtendo resultados semelhantes em ambos os grupos. Apesar da idade ainda não ter seu valor prognóstico perfeitamente esclarecido, os dados disponíveis sugerem que pacientes idosos respondam tão bem ou melhor do que grupos de faixa etária mais jovem.

Num estudo de 300 autópsias consecutivas realizadas pelo *Veterans Administration Lung Group* [Cox, 1979] foi constatado que apenas um quarto dos pacientes com carcinoma epidermóide e aproximadamente a metade daqueles com adenocarcinoma e carcinoma indiferenciado de grandes células tinham metástases além do tórax. Algumas séries retrospectivas com grande número de pacientes submetidos ao mesmo tipo de tratamento também investigaram o valor prognóstico do tipo histológico e obtiveram resultados semelhantes ao nossos. Würschmidt e colaboradores [1994] relataram uma proporção próxima a do nosso estudo com os três tipos histológicos: carcinoma epidermóide = 75%, adenocarcinoma = 8%, carcinoma indiferenciado de grandes células = 8% e tipos combinados = 9%. Do mesmo modo, eles também não obtiveram diferenças significativas de sobrevida com relação à histologia. Curran e Stafford [1990] registraram 177 pacientes com carcinoma epidermóide (57,8%), 92 com adenocarcinoma (30,0%), 18 com carcinoma indiferenciado de grandes células (5,8%) e 19 com carcinoma não de pequenas células não especificado (6,2%). De acordo com estes autores, a sobrevida não foi significativamente modificada em uma análise multivariada testando a associação da histologia e estágio clínico IIIA e IIIB. O *Veterans Administration Lung Group* [Stanley 1980] registrou 1924 pacientes com carcinoma epidermóide (56,3%), 762 com adenocarcinoma (22,3%), 700 com carcinoma

indiferenciado de grandes células (20,5%) e 32 com carcinoma não de pequenas células de tipo misto (0,9%). Não foi verificada associação significativa com a sobrevida.

Não há, até o momento, qualquer modelo combinando os vários fatores independentes que possa ser recomendado para selecionar a terapia apropriada ou para prever a evolução da doença em pacientes individuais. Estudos ainda em andamento tentam estabelecer associação prognóstica com a ploidia, receptores de fatores de crescimento epidérmico, grupo sanguíneo A, marcadores neuroendócrinos e marcadores genéticos [Ginsberg, 1993].

7. CONCLUSÕES

1. Os fatores prognósticos de maior relevância nos pacientes com carcinoma brônquico não de pequenas células estágio III tratados com radioterapia foram a invasão da parede costal e a resposta ao tratamento com radioterapia exclusiva.
2. Embora a invasão de grandes vasos mediastinais tenha determinado uma melhor sobrevida em relação aos pacientes que não apresentaram este fator, bem como os pacientes do estágio III B que tiveram sobrevida melhor do que os do estágio III A, estes resultados devem ser interpretados com cautela, pois podem ter sido influenciados pela pequena amostra ou por desequilíbrios entre os grupos de comparação. Com o prosseguimento deste estudo e a ampliação do número de pacientes, esperamos poder esclarecer estes resultados futuramente.
3. Não foi possível provar que outros fatores anômicos, tais como a presença e localização de metástases linfáticas e tipo de invasividade do tumor primário, exerçam influência no prognóstico. Os demais resultados apresentados, com poucas exceções, são similares aos de outros trabalhos da literatura estrangeira sobre o carcinoma brônquico não de pequenas células estágio III tratado com radioterapia exclusiva.

8. ANEXO I: MODELO DE FICHA PROTOCOLAR

PROTOCOLAR: _____ # PRONTUÁRIO: _____

SEXO:_(1-M 2- F) IDADE:___ DATA DO EXAME AP: ___/___/___

MORFOLOGIA:___(1- carcinoma epidermóide, 2-adenocarcinoma, 3- carcinoma indiferenciado de grandes células).

SÍTIO DO TUMOR PRIMÁRIO:___(1-LSD, 2-LM, 3-LIE, 4-LSE, 5-LIE)

PATOLOGIA:___(1- histologia, 2- citopatologia)

DIÂMETRO DO TUMOR: ___cm

ESTÁDIO TNM: T_N_M_ III_(1- A 2- B)

PERFORMANCE STATUS (Zubrod): _____

MEDIASTINOSCOPIA:___(1- realizada, 2- não realizada)

CADEIAS LINFÁTICAS COMPROMETIDAS: _____ (1-hilar homolateral, 2- hilar bilateral, 3- paratraqueal homolateral, 4- paratraqueal bilateral, 5- subcarenal, 6- janela aortopulmonar, 7- supraclavicular)

CARACTERÍSTICAS T3: _____ (1- invasão da parede torácica, 2- invasão diafragmática, 3- invasão da pleura mediastinal, 4- invasão pericárdica, 5- invasão brônquica <2 cm da carena traqueal, 6- invasão da gordura mediastinal, 7- atelectasia total)

CARACTERÍSTICAS T4: _____ (1- invasão cardíaca, 2- invasão de grandes vasos, 3- invasão traqueal, 4- invasão esofágica, 5- invasão vertebral, 6- derrame pleural maligno, 7- invasão carenal)

RADIOTERAPIA: INÍCIO: ___/___/___ TÉRMINO: ___/___/___

DOSE: ___ cGy/ semanas.

EFEITOS COLATERAIS: (1- sim, 2- não) obs: _____

REVISÕES:

___/___/___

Obs: _____

___/___/___

Obs: _____

___/___/___

Obs: _____

___/___/___

Obs: _____

AValiação DA RESPOSTA:___(1- remissão completa, 2- remissão parcial, 3- progressão, 4- recidiva local, 5- recidiva distante, 6- doença estável)

SOBREVIDA: ___meses.

9. ANEXO II: DADOS INDIVIDUAIS DOS PACIENTES

Tabela 46- Sexo e idade dos pacientes.

NÚMERO PROTOCOLAR	SEXO	IDADE (anos)
1	M	69
2	M	75
3	M	64
4	M	75
5	M	70
6	M	65
7	M	57
8	F	75
9	M	59
10	M	76
11	M	77
12	M	66
13	M	65
14	F	76
15	M	69
16	M	65
17	M	58
18	M	68
19	M	55
20	M	68
21	M	75
22	M	70
23	M	64
24	M	68
25	M	67
26	M	51
27	M	72
28	M	65
29	M	74
30	M	62
31	F	62
32	F	57
33	M	51
34	M	69
35	M	75
36	M	61
37	M	67
38	M	71
39	M	61
40	M	60
41	M	63
42	M	67
43	M	64

Tabela 47- Diagnóstico morfológico do tumor.

NÚMERO PROTOCOLAR	TIPO HISTOLÓGICO	PATOLOGIA	MEDIASTINOSCOPIA
1	EPIDERMÓIDE	CP	NÃO
2	EPIDERMÓIDE	CP	NÃO
3	EPIDERMÓIDE	HP	NÃO
4	EPIDERMÓIDE	CP	NÃO
5	EPIDERMÓIDE	HP	NAO
6	EPIDERMÓIDE	HP	NAO
7	EPIDERMÓIDE	HP	NAO
8	EPIDERMÓIDE	HP	NAO
9	EPIDERMÓIDE	CP	NAO
10	ADENOCARCINOMA	HP	NAO
11	EPIDERMÓIDE	HP	NAO
12	EPIDERMÓIDE	HP	NAO
13	INDIF. GRANDES CÉLULAS	HP	SIM
14	ADENOCARCINOMA	HP	NAO
15	EPIDERMÓIDE	HP	SIM
16	EPIDERMÓIDE	HP	NAO
17	EPIDERMÓIDE	CP	NAO
18	EPIDERMÓIDE	HP	NAO
19	EPIDERMÓIDE	CP	NAO
20	EPIDERMÓIDE	CP	NAO
21	EPIDERMÓIDE	CP	NAO
22	ADENOCARCINOMA	CP	SIM
23	EPIDERMÓIDE	CP	SIM
24	EPIDERMÓIDE	HP	SIM
25	INDIF. GRANDES CÉLULAS	HP	SIM
26	EPIDERMÓIDE	HP	NAO
27	ADENOCARCINOMA	HP	NAO
28	EPIDERMÓIDE	HP	NAO
29	EPIDERMÓIDE	CP	NAO
30	EPIDERMÓIDE	HP	SIM
31	EPIDERMÓIDE	CP	SIM
32	EPIDERMÓIDE	HP	NAO
33	EPIDERMÓIDE	HP	NAO
34	EPIDERMÓIDE	HP	SIM
35	EPIDERMÓIDE	HP	NAO
36	EPIDERMÓIDE	HP	NAO
37	EPIDERMÓIDE	HP	NAO
38	EPIDERMÓIDE	CP	NAO
39	EPIDERMÓIDE	HP	NAO
40	EPIDERMÓIDE	HP	NAO
41	ADENOCARCINOMA	HP	NAO
42	ADENOCARCINOMA	CP	NAO
43	EPIDERMÓIDE	CP	NAO

HP: histopatologia

CP: citopatologia

Tabela 48- Diagnóstico radiológico.

NÚMERO PROTOCOLAR	LOCALIZAÇÃO	MAIOR DIÂMETRO (cm)
1	LM	5,0
2	LIE	8,5
3	LSD	8,0
4	LSE	9,0
5	LIE	5,0
6	LIE	1,2
7	LSD	6,0
8	LSE	10,0
9	LSE	6,5
10	LIE	4,5
11	LSD	6,0
12	LIE	3,5
13	LSD	9,0
14	LSD	12,0
15	LSD	9,0
16	LM	8,0
17	LSE	5,0
18	LSE	3,0
19	LSE	4,0
20	LSE	8,0
21	LSD	8,0
22	LSE	7,0
23	LSD	9,0
24	LSD	12,0
25	LSD	9,0
26	LSE	7,0
27	LSD	6,0
28	LSD	8,0
29	LIE	7,0
30	LSE	8,0
31	LIE	5,0
32	LSD	6,0
33	LSD	5,0
34	LSD	10,0
35	LSE	5,5
36	LSD	7,5
37	LSD	8,0
38	LSD	8,5
39	LSD	7,5
40	LSE	4,5
41	LIE	5,0
42	LSD	4,5
43	LSE	2,0

LSD- lobo superior direito; LM- lobo médio; LID- lobo inferior direito;
LSE- lobo superior esquerdo; LIE- lobo inferior esquerdo

Tabela 49- Características clínicas e estágio TNM.

NÚMERO PROTOCOLAR	HEMOGLOBINA (g/100 ml)	PERFORMANCE STATUS	ESTÁDIO CLÍNICO
1	11,8	III	IIIA T3 N1
2	12,8	III	IIIA T2 N2
3	12,8	III	IIIB T4 N2
4	11,8	I	IIIA T3 N2
5	13,0	II	IIIB T4 N2
6	14,0	I	IIIA T1 N2
7	11,0	I	IIIB T4 N2
8	14,5	I	IIIA T3 N0
9	15,0	III	IIIA T3 N0
10	14,0	II	IIIA T3 N0
11	13,0	II	IIIA T2 N2
12	12,4	I	IIIB T3 N3
13	14,1	I	IIIB T4 N2
14	14,0	III	IIIB T4 N3
15	13,0	I	IIIA T3 N2
16	15,0	III	IIIB T4 N2
17	14,3	IV	IIIB T4 N2
18	12,0	II	IIIB T4 N0
19	12,0	II	IIIB T4 N2
20	13,0	I	IIIA T3 N2
21	14,0	III	IIIB T4 N2
22	13,0	I	IIIB T4 N2
23	12,0	I	IIIB T4 N1
24	13,0	II	IIIA T2 N2
25	11,5	II	IIIB T4 N2
26	13,0	III	IIIB T4 N0
27	11,0	I	IIIB T2 N3
28	15,0	II	IIIB T4 N3
29	12,5	I	IIIA T3 N2
30	14,0	I	IIIA T2 N2
31	15,0	I	IIIA T3 N2
32	13,0	I	IIIA T2 N2
33	15,0	I	IIIA T2 N2
34	14,0	I	IIIA T3 N2
35	11,0	I	IIIB T2 N3
36	15,0	I	IIIA T3 N2
37	14,0	I	IIIA T3 N2
38	13,5	I	IIIB T4 N2
39	14,5	I	IIIB T4 N0
40	12,5	I	IIIB T4 N0
41	14,6	I	IIIB T2 N3
42	13,1	I	IIIA T2 N2
43	12,0	I	IIIA T3 N1

Tabela 50- Presença de metástases ganglionare linfáticas.

NÚMERO PROTOCOLAR	JANELA AORTO- PULMONAR	HILO HOMO- LATERAL	PARA- TRAQUEAL	SUB- CARENAL	SUPRA CLAVICULAR
1	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
2	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
3	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
4	NÃO	SIM	HOMOLATERAL	SIM	NÃO
5	NÃO	NÃO	HOMOLATERAL	SIM	NÃO
6	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
7	NÃO	NÃO	HOMOLATERAL	NÃO	NÃO
8	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
9	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
10	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
11	NÃO	NÃO	HOMOLATERAL	SIM	SIM
12	NÃO	NÃO	HOMOLATERAL	NÃO	NÃO
13	NÃO	NÃO	HOMOLATERAL	NÃO	SIM
14	NÃO	NÃO	HOMOLATERAL	NÃO	NÃO
15	NÃO	SIM	HOMOLATERAL	SIM	NÃO
16	NÃO	NÃO	HOMOLATERAL	SIM	NÃO
17	NÃO	NÃO	HOMOLATERAL	SIM	NÃO
18	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
19	NÃO	NÃO	HOMOLATERAL	SIM	NÃO
20	NÃO	NÃO	HOMOLATERAL	SIM	NÃO
21	NÃO	NÃO	HOMOLATERAL	SIM	NÃO
22	SIM	NÃO	HOMOLATERAL	NÃO	NÃO
23	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
24	NÃO	NÃO	HOMOLATERAL	SIM	NÃO
25	NÃO	NÃO	HOMOLATERAL	SIM	NÃO
26	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
27	NÃO	NÃO	BILATERAL	NÃO	NÃO
28	NÃO	SIM	BILATERAL	SIM	NÃO
29	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
30	SIM	SIM	HOMOLATERAL	SIM	NÃO
31	NÃO	NÃO	HOMOLATERAL	SIM	NÃO
32	NÃO	SIM	HOMOLATERAL	SIM	NÃO
33	NÃO	NÃO	HOMOLATERAL	SIM	NÃO
34	NÃO	NÃO	HOMOLATERAL	SIM	NÃO
35	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM
36	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
37	NÃO	NÃO	HOMOLATERAL	NÃO	NÃO
38	NÃO	NÃO	HOMOLATERAL	NÃO	NÃO
39	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
40	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
41	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
42	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO
43	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO

Tabela 51- Presença de fatores T3.

NÚMERO PROTOCOLAR	INVASÃO PAREDE TORÁCICA	INVASÃO PERICÁRDICA	INVASÃO DIAFRAGMA	TUMOR <2cm CARENA	ATELECTASIA TOTAL	INVASÃO PLEURA MEDIASTINAL
1	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
2	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO
3	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO
4	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
5	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
6	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
7	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
8	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
9	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
10	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
11	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
12	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
13	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
14	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
15	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
16	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO
17	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
18	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
19	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
20	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
21	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
22	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
23	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
24	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
25	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO
26	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO
27	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
28	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
29	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
30	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
31	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM
32	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
33	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
34	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
35	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
36	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO
37	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
38	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
39	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
40	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
41	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
42	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
43	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO

Tabela 52- Presença de fatores T4.

NUMERO PROTOCOLAR	DERRAME PLEURAL MALIGNO	INVASÃO GRANDES VASOS	INVASÃO TRAQUEAL- ESOFÁGICA	INVASÃO VERTEBRAL	INVASÃO CARENA TRAQUEAL	INVASÃO CARDÍACA
1	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
2	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
3	NÃO	NÃO	TRAQUEAL	NÃO	NÃO	NÃO
4	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
5	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
6	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
7	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
8	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
9	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
10	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
11	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
12	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
13	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
14	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
15	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
16	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
17	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
18	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
19	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
20	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
21	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
22	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
23	NÃO	SIM	ESOFÁGICA	NÃO	NÃO	NÃO
24	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
25	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
26	NÃO	SIM	TRAQUEAL	NÃO	NÃO	NÃO
27	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
28	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
29	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
30	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
31	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
32	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
33	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
34	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
35	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
36	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
37	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
38	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
39	NÃO	SIM	TRAQUEAL	SIM	NÃO	NÃO
40	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
41	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
42	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
43	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO

TABELA 53- Tratamento e acompanhamento.

NÚMERO PROTOCOLAR	DOSE (cGY)	PERÍODO DE TRATAMENTO	DATA DO DIAGNÓSTICO	DATA DO ÓBITO
1	6000	6 SEMANAS	MAIO 93	SETEMBRO 93
2	6000	6 SEMANAS	JANEIRO 93	JULHO 93
3	6000	6 SEMANAS	AGOSTO 92	FEVEREIRO 94
4	6000	6 SEMANAS	DEZEMBRO 92	JUNHO 93
5	6000	6 SEMANAS	DEZEMBRO 91	ABRIL 93
6	6000	6 SEMANAS	AGOSTO 92	ABRIL 94
7	6000	6 SEMANAS	DEZEMBRO 91	ABRIL 93
8	6000	6 SEMANAS	AGOSTO 92	OUTUBRO 92
9	6000	6 SEMANAS	OUTUBRO 91	ABRIL 92
10	6000	6 SEMANAS	JANEIRO 93	-
11	6000	6 SEMANAS	ABRIL 93	NOVEMBRO93
12	6400	6,5 SEMANAS	FEVEREIRO 92	FEVEREIRO 93
13	6000	6 SEMANAS	JULHO 92	NOVEMBRO93
14	6000	6 SEMANAS	FEVEREIRO 92	OUTUBRO 93
15	6000	6 SEMANAS	MARÇO 93	OUTUBRO 93
16	6000	6 SEMANAS	ABRIL 93	-
17	6000	6 SEMANAS	DEZEMBRO 92	AGOSTO 93
18	6000	6 SEMANAS	SETEMBRO 92	ABRIL 93
19	6000	6 SEMANAS	MAIO 92	SETEMBRO 92
20	6000	6 SEMANAS	DEZEMBRO 92	-
21	6000	6 SEMANAS	JANEIRO 92	FEVEREIRO 93
22	6400	6,5 SEMANAS	ABRIL 92	SETEMBRO 93
23	6000	6 SEMANAS	DEZEMBRO 92	-
24	6000	6 SEMANAS	JANEIRO 93	JUNHO 93
25	6400	6,5 SEMANAS	ABRIL 93	OUTUBRO 93
26	6000	6 SEMANAS	ABRIL 91	OUTUBRO 93
27	6000	6 SEMANAS	ABRIL 91	AGOSTO 93
28	6000	6 SEMANAS	JULHO 91	JUNHO 92
29	6000	6 SEMANAS	JULHO 91	NOVEMBRO91
30	6400	6,5 SEMANAS	AGOSTO 93	-
31	6000	6 SEMANAS	MAIO 93	DEZEMBRO 93
32	6400	6,5 SEMANAS	JULHO 93	-
33	6000	6 SEMANAS	JUNHO 93	DEZEMBRO 93
34	6000	6 SEMANAS	NOVEMBRO 93	-
35	6000	6 SEMANAS	OUTUBRO 92	-
36	7000	7 SEMANAS	SETEMBRO 93	-
37	6000	6 SEMANAS	MARÇO 93	FEVEREIRO 94
38	6000	6 SEMANAS	AGOSTO 93	-
39	6000	6 SEMANAS	OUTUBRO 93	DEZEMBRO 93
40	6000	6 SEMANAS	JANEIRO 92	MAIO 93
41	6000	6 SEMANAS	OUTUBRO 93	MARÇO 94
42	6600	6 SEMANAS	JULHO 93	NOVEMBRO93
43	6000	6 SEMANAS	JULHO 93	-

Tabela 54- Período de acompanhamento.

NÚMERO PROTOCOLAR	SITUAÇÃO MAIO 94	SOBREVIDA (meses)	AVALIAÇÃO DA RESPOSTA	RECIDIVA
1	2	4	RP	RD
2	1	6	E	RLD
3	1	18	RP	RL
4	3	17	RC	RC
5	1	16	RC	RL
6	1	20	RP	RL
7	1	16	RP	RL
8	1	5	E	RL
9	1	6	E	RLD
10	3	16	RP	RL
11	1	7	RP	RL
12	1	12	E	RL
13	1	16	RP	RL
14	1	20	RP	RL
15	1	7	RP	RL
16	3	13	RC	RL
17	1	8	RP	RL
18	1	7	RP	RL
19	1	4	E	RL
20	3	28	RC	RC
21	1	13	RP	RP
22	1	17	RP	RP
23	3	17	RC	RC
24	1	5	RP	RL
25	2	6	E	RD
26	2	30	RP	RLD
27	1	28	RP	RLD
28	1	11	RP	RL
29	1	4	E	E
30	3	10	RC	RC
31	1	7	RP	RL
32	3	10	RC	RC
33	1	6	RP	RL
34	4	6	E	E
35	4	19	RP	RP
36	4	8	RP	RP
37	1	11	RP	RL
38	4	9	E	E
39	1	2	P	P
40	1	16	RP	RL
41	1	6	E	E
42	1	4	E	E
43	4	10	RP	RP

(*) Situação em maio de 1994: 1-óbito devido à neoplasia intra-torácica; 2-óbito devido à neoplasia metastática; 3-vivo em remissão completa; 4-vivo em remissão parcial. RC=remissão completa, RP=remissão parcial P=progressão, E=estabilização, RL=recidiva local, RD=recidiva distante, RLD=recidiva local e distante.

10. BIBLIOGRAFIA

Aisner, J; Hansen HH: Commentary: Current status of chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 65:979-986, 1981.

Allen MS, Mathisen DJ, Grillo HC et al: Bronchogenic carcinoma with chest wall invasion. *Ann Thorac Surg* 51:948-951, 1991.

Anderson TM, Moy PM, Homes FC: Factors affecting survival in superior sulcus tumors. *J Clin Oncol* 4:1598-1603, 1986.

Armstrong MR, Martini N, Kris MG et al: Induction chemotherapy for non-small cell lung cancer with clinically evident mediastinal node metastases: the role of postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23:605-613, 1992.

Barletta A, Moreira JS, Porto NS et al: Carcinoma brônquico - Cobaltoterapia: Resultado em 52 casos. *Rev AMRIGS* 25(3):171-176, 1981.

Baron RL, Levitt RG, Sagel SS et al: Computer tomography in the pre-operative evaluation of bronchogenic carcinoma. *Radiology* 145:727, 1982

Birrer MJ, Minna JD: Molecular genetics of lung cancer. *Semin Oncol* 15:226-235, 1988.

Bishop J: The molecular genetics of cancer. *Science* 235:305-311, 1987.

Boring C, Squires T, Tong T: Cancer Statistics, 1992. *CA Cancer J Clin* 42:19-38, 1992.

Bunemann H, Heilmann H, Langheim F: Is there an age limit in radiation treatment of bronchial cancer? *Onkologie* 9(6):295-302, 1986.

Burkes R, Ginsberg R, Shepherd F et al: Induction chemotherapy with mitomycin, vindesine and cisplatin for stage III unresectable non-small cell lung cancer results of the Toronto phase II trial. *J Clin Oncol* 10(4):580-586, 1992.

Carrel T, Nachbur B, Bleher A: Is radiotherapy prior to surgical resection indicated for bronchogenic carcinoma with chest wall infiltration and or Pancoast tumors? *Lung Cancer* (abst) 4:80, 1988.

Carrol M, Morgan S, Yarnold J et al: Prospective evaluation of a watch policy in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 22:1353-1356 1986.

Chahinian AP, Israel L: Rates and patterns of growth of lung cancer. In: Israel L, Chahinian AP (eds): *Lung cancer: Natural history, prognosis and therapy*. New York, Academic Press, 63, 1976.

Chute CG, Greenberg ER, Baron J et al: Presenting conditions of 1539 population-based cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. *Cancer* 56:2107, 1985.

Cohen MH: Signs and symptoms of bronchogenic carcinoma. In: Straus MJ (ed): *Lung cancer clinical diagnosis and treatment*. New York, Grune and Stratton, 85, 1977.

Cohen AM, Creviston S, LiPuma JP et al: NMR evaluation of hilar and mediastinal lymphadenopathy. *Radiology* 148:739, 1983.

Cohen BR, Bailey TD, Talkington AA et al: Radiation therapy for stage III non-small cell lung cancer: a curative treatment option. *W V Med J* 90(1):8-12, 1994 (abst).

Cohen S, Hossain MD, Saha A: Primary carcinoma of the lung. A review of 417 histologically proved cases. *Dis Chest* 49:67, 1966.

Cole P, MacMahon B: Attributable risk percent in case-control studies. *Br J Prev Soc Med* 25:242, 1971.

Cox J, Azarinia N, Byhardt R et al: A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total dose of 60,0 Gy to 79,2 Gy: possible survival benefit with ≥ 69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small cell lung carcinoma. Report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. *J Clin Oncol* 8:1543-1555, 1990.

Cox, J: Non-small cell cancer: Role of radiation Therapy. *Chest* 89 (4):284-288, 1986.

Cox J, Komaki R, Byhardt R: Is immediate chest radiotherapy obligatory for any or all patients with limited-stage non-small cell carcinoma of the lung? Yes. *Cancer Treat Rep* 67(4):327-331, 1983.

Cox J, Yesner R, Mietlowski W et al: Influence of cell type on failure pattern after irradiation for locally advanced carcinoma of the lung. From the Veterans Administration Lung Group. *Cancer* 44:94-98, 1979.

Curran W, Stafford P: Lack of apparent difference in outcome between clinically staged III A and III B non-small cell lung cancer treated with radiation therapy. *J Clin Oncol* 8:409-415, 1990.

Dean AG, Dean JA, Burton AH et al: Epi Info, Version 5: a word processing database and statistics program for epidemiology on microcomputers. USD, Incorporated. Stone Mountain, Georgia, 1990.

Deslauries J, Ginsberg RJ, Dubois P et al: Modern operative morbidity for elective surgical resection in lung carcinoma. *CJS* 32:335-339, 1989.

Dillman R, Segren S, Propert K et al: A randomized trial of induction chemotherapy plus high dose radiation versus radiation alone in stage III non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 323:940-945, 1990.

Donnadieu N, Paesmans M, Sculier J: chemotherapy of non-small cell lung cancer according to disease extent: A meta-analysis of the literature. *Lung Cancer* 7:243-252, 1991.

Dvale PA, Bode FR, Kini S: Diagnostic accuracy in lung cancer. Comparison of techniques used in association with flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 69:752, 1976.

Ellis JH: Transbronchial lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope: experience with 107 consecutive cases and comparison with bronchial brushing. *Chest* 68:532-534, 1975.

Emami B, Graham M, Lockett M: High dose conventional fractionation therapy in unresectable non-small cell lung cancer: Patients with good prognostic factor. *Lung Cancer* 7:89, 1991 (abst).

Emami B, Perez CA: Carcinoma of the lung. In: Perez CA, Brady LW (eds): *Principles and practice of radiation oncology*. Philadelphia. JB Lippincott. 650-683, 1987.

Emami B, Melo A, Carter BL et al: Value of computed tomography in radiotherapy of lung cancer. *AJR* 131:63, 1978.

Epidemiology Cancer Statistics 1991: *CA* 41:19-36, 1991.

Feinsilver SH, Barrows AA, Braman SS: Fiberoptic bronchoscopy and pleural effusion of unknown origin. *Chest* 90:516, 1986.

Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC: Long-term survivors in metastatic non-small cell lung cancer. An Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 4:702-709, 1986.

Fleck JF, Camargo J, Godoy D: Chemoradiation therapy (CRT) versus chemotherapy (CT) alone as a neoadjuvant treatment for stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). Preliminary report of a phase III prospective randomized trial. *Proceedings Am Soc Clin Oncol*, 1993 (abst).

Gardner E, Gray D, O'Rahilly R: Pleura e Pulmões. In: *Anatomia*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 322-325, 1971.

Garfinkel L, Silverber E: Lung cancer and smoking trends in the United States over the past 25 years. *CA* 41:137-145, 1991.

Garland LH, Beier RL, Coulson W et al: The apparent sites of origin of carcinomas of the lung. *Radiology* 78:1, 1962.

Ginsberg RJ: Multimodality therapy for stage III A (N2) lung cancer. An overview. *Chest*, 103(4):356S-359S, 1993.

Ginsberg RJ, Rubinstein L (for the Lung Cancer Study Group): A randomized comparative trial of lobectomy vs limited resection for patients with T1N0 non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* (abstract) 7 (suppl):83, 304, 1991.

Ginsberg R, Kris M, Armstrong J: Cancer of the lung. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer principles and practice of Oncology*. 4rd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 673-722, 1993.

Glazer HS, Levitt RG, Lee JT et al: Differentiation of radiation fibrosis from recurrent pulmonary neoplasm by magnetic resonance imaging. *AJR* 143:729, 1984

Graziano SL, Mazid R, Newman N et al: The use of neuroendocrine immunoperoxidase markers to predict chemotherapy response in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 7:1398-1406, 1989.

Graham EA, Sedal JJ: Successful removal of the entire lung for carcinoma of the bronchus. *JAMA* 101:1371-1374, 1933.

Gralla RJ: Pre-operative and adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 6:8-12, 1988.

Green N, Kurohara SS, George FW: Cancer of the lung. An in-depth analysis of prognostic factors. *Cancer* 28:1229-1233, 1971.

Green M, Kosty M, Muscato J et al: Nonoperative management of non-small cell lung cancer: The current Cancer and Leukemia Group B experience. *Semin Oncol* 21:60-65, 1994.

Green M: Unresectable stage III non-small cell lung cancer: lessons and directions from clinical trials research. *J Natl Cancer Inst* 83:382-383, 1991.

Hajj C, Akoum R, Bradley E et al: DNA alterations at proto-oncogene loci and their clinical significance in operable non-small cell lung cancer. *Cancer* 66:733-739, 1990.

Hall TC: Paraneoplastic syndromes. *Ann NY Acad Scie* 230:1, 1974.

Hazuka M, Bunn P: Controversies in the nonsurgical treatment of stage III non-small cell lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 145:967-977, 1992.

Hazuka M, Lutz S, Turrisi A et al: Results of high dose thoracic irradiation (RT) using computed tomography (CT)-based treatment planning and beams eye view (BEV) display in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Therap Radiol Oncol* 24:193-194, 1992 (abst).

Hazuka MB, Turrisi AT: The evolving role of radiation therapy in the treatment of locally advanced lung cancer. *Semin Oncol* 20:173-184, 1993a.

Hazuka M, Turrisi A, Lutz S, et al: Beam's eye view display in non-small cell lung cancer: a retrospective multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 27(2):273-284, 1993b.

Heighway J, Thatcher N, Cerny T et al: Genetic predisposition to human lung cancer. *Br J Cancer* 53:453, 1986.

Henriquez I, Munoz-Galindo L, Rebollo J et al: Neoadjuvant chemotherapy (NAC) with cisplatin (CDDP), mitomycin-C (MMC) and vindesine (VDS) in locally advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* A876, 1990.

Herbert S, Curran W, Rosenthal S et al: Adverse influence of age on outcome of patients with non-small cell lung carcinoma (NSCLC) treated with radiation therapy (RT) alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24(1):37-42, 1992a.

Herbert S, Curran W, Stafford P et al: Comparison of outcome between clinically staged, unresectable superior sulcus tumors and other stage III non-small cell lung carcinomas treated with radiation therapy alone. *Cancer* 69(2):363-369, 1992b.

Herbert DL, Critenden M: Distribution of primary lung carcinoma in relation to tissue as determined by histochemical techniques. *J Natl Cancer Inst* (in press). Apud: Emami B, Perez CA: Carcinoma of the lung. In: Perez CA, Brady LW (eds): *Principles and practice of radiation oncology*. Philadelphia. JB Lippincott. 650-683, 1987.

Hilaris B, Martini N: Multimodality therapy of superior sulcus tumors. *Adv Pain Res Ther* 4:113, 1982.

Holsti SR, Mattson K: A randomized study of split-course radiotherapy of lung cancer: Long term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6:977-981, 1980.

Janerich DT, Thompson WD, Varela LR et al: Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N Engl J Med* 323:632-636, 1990.

Jensik RJ, Faber LD, Milkloy FJ et al: Segmental resection for lung cancer: A 15 year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 66:563-572, 1973.

Jolly PC, Hutchinson CH, Detterbeck F et al: Routine computed tomographic scans, selective mediastinoscopy and other factors in evaluating of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 102:266-270, 1991.

Johnson D, Einhorn L, Bartolucci A et al: Thoracic radiotherapy does not prolong survival in patients with locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. *Ann Intern Med* 113:33-38, 1990.

Kaplan G, Meier P: Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53:457-481, 1958.

Karnofsky D, Burchenal JH: Clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: McLead CM (ed): *Evaluation of chemotherapeutic agents*. New York, Columbia University Press, 199-205, 1949.

Kato H, Konaka C, Kawate N et al: Percutaneous fine needle cytology for lung cancer diagnosis. *Diagn Cytopathol* 2:277, 1986.

Katzenstein AA, Priolequ PG, Askin FG: The histologic spectrum and significance of clear-cell changing in lung carcinoma. *Cancer* 45:943-947, 1980.

Kjuus H, Langard S, Skjaerven R: A case-referent study of lung cancer, occupational exposure and smoking II: Role of asbestos exposure. *Scand J Work Environ Health* 12:203-209, 1986.

Knudson RJ, Hatcdah HB, Mitchell WT et al: Unusual cancer of the lung. *Dis Chest* 48:628, 1965.

Kosty M, Fleischman S, Herdorn J et al: Cisplatin, vinblastine and hydrazine sulfatemin advanced non-small cell lung cancer: A randomized placebo controlled phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 11:294, 1992 (abst).

- Kotin P: Carcinogenesis of the lung. In Liebow AA, Smith DE (eds): *The lung*. Baltimore. Williams and Wilkinson. p. 203, 1968.
- Kris M, Gralla R, Potanovich L et al: Assessment of pretreatment symptoms and improvement after edam+ mitomycin+vimblastine (EMV) in patients (PTS) with inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 9:229, 1990.
- Lanzotti VR, Thomas DR, Boyle LE et al: Survival with inoperable lung cancer: An integration of prognostic variables based on simple clinical criteria. *Cancer* 39:303-313, 1977.
- Law MR, Hetzel M, Idel JR: Debrisoquine metabolism and genetic predisposition to lung cancer. *Br J Cancer* 59:686-687, 1987.
- Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E et al: Significant effect of adjuvant chemotherapy on survival in locally advanced non-small cell lung carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 84:58, 1992 (letter).
- Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E et al: Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in non resectable non-small cell lung cancer: First analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 83:417-423, 1991.
- Lee JJ, Lin RL, Chen CH et al: Clinical manifestations of bronchogenic carcinomas. *J Formos Med Assoc* 91(2):146-151 (abst).
- Lee JS, Ro JY, Sahin AA et al: Expression of blood-group antigen A: A favorable prognosis factor in non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 324:1084-1090, 1991.

Lee JJ, Lin RL, Chen CH et al: Clinical manifestations of bronchogenic carcinomas. *J Formos Med Assoc* 91(2):146-151.

Le Roux BT: Bronchial carcinoma. *Thorax* 23:136, 1968.

Lewis JR, Madrazo BL, Gross SC et al: The value of radiographic and computed tomography in the staging of lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 34:553-558, 1982.

Lilenbaum RC, Green MR: Multimodality therapy for non-small cell lung cancer lung. *Oncology - Huntington* 8:25-31, 1994 (abst).

Linnoila RI, Ruckdeschel JC, Piantadosi S et al: The impact of neuroendocrine and epithelial differentiation on recurrence and survival in patients with resected non-small cell lung cancer: The LCSG experience. *Proc Am Soc Clin Oncol* 10:248, 1991.

Loeb LA, Ernster VL, Warnwer KE et al: Smoking and lung cancer: An overview. *Cancer Res* 44:5940-5958, 1984.

Mack MJ, Aronoff RJ, Acuff TE et al: Present role of thoracoscopy in the diagnosis and treatment of diseases of the chest. *Ann Thorac Surg* 54:403-409, 1992.

MacMahon B, Pugh TF: in *Epidemiology: Principles and methods*. Boston: Little, Brown, 1970

Martensson G, Pettersson K, Thiringer G: Differentiation between malignant and non-malignant pleural effusion. *Eur J Resp Dis* 67:326, 1985.

Martini N: Preoperative staging and surgery for non-small cell lung cancer. In: Aisner J, ed, *Lung Cancer*. New York: Churchill Livingstone, 101-130, 1985.

Martini N: Surgical treatment of non-small cell lung cancer by stage. *Semin Surg Oncol* 6:248-254, 1990.

Martini N, Flehninger BJ: The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 67:1037-48, 1987.

Martini N, Flehninger BJ, Nagasaki F et al: Prognostic significance of N1 disease in carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86:646-653, 1983.

Martini N, Flehninger BJ, Zaman MB et al: Results of resection in non oat cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases. *Ann Surg* 198:386-98, 1983.

Matthews MJ, Gordon PR: Morphology of pulmonary and pleural malignancies. In Straus MJ (ed): *Lung cancer Clinical diagnosis and treatment*. New York Grune and Stratton 1977.

Matthews MJ: Problems in morphology and behavior of bronchopulmonary malignant disease. In: Israel L, Chahinian AP (eds): *Lung cancer: Natural history, prognosis and therapy*. New York, Academic Press, 23-62, 1976.

Mattson K, Hoslti L, Holsti P et al: Inoperable non-small cell lung cancer: Radiation with or without chemotherapy. *Rur J Cancer Clin Oncol* 24:477-482, 1988 (abst).

Mattson ME, Pollack ES, Cullen JW: What are the odds that smoking will kill you? *Am J Public Health* 77:425-431, 1987.

McCaughan BC: Primary lung cancer invading the chest wall. *Chest Surg Clin N Am* 4(1):17-28, 1994.

Michel F, Soler M, Imhof E et al: Initial staging of non-small cell lung cancer: Value of routine radioisotope bone scanning. *Thorax* 46:469-473, 1991.

Mikaye M, Taki T, Hitomi S et al: Correlation of expression of H/Le^y/ Le^b antigens with survival in patients with carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 327:14-18, 1992.

Minna JD, Bum PA: Paraneoplastic syndromes. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer, principles and practice of Oncology*. 1st ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1476, 1982.

McCaughan BC, Martini N, Bains MS et al: Chest wall invasion in carcinoma of the lung: Therapeutic and prognostic implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 89:836-841, 1985.

Minna JD, Higgins GA, Glatstein EJ: Cancer of the lung. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer, principles and practice of Oncology*. 1st ed. Philadelphia: JB Lippincott, 396-474, 1982.

Minna JD, Pass H, Glatstein EJ: Cancer of the lung. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer, principles and practice of Oncology*. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 591-705, 1989.

Minna JD, Cuttitta F, Battey J et al: Gastrin-releasing peptide and other autocrine growth factors in lung cancer: Pathogenetic and treatment implications. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Important advances in Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott, 55-64, 1988.

Mitsudomi T, Steinberg SM, Oie HK: ras gene mutation in non-small cell lung cancers are associated with shortened survival irrespective of treatment intent. *Cancer Res* 51:4999-5002, 1991.

Morton R, Jett J, McGinnis W et al: Thoracic radiation therapy alone compared with combined chemoradiotherapy for locally unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC): A randomized phase II trial. *Ann Intern Med* 115:681-686, 1991.

Motta NW: Radioterapia radical nos carcinomas brônquicos de tipo não de pequenas células. Estudo de 263 casos. *Dissertação de Mestrado*. Curso de Pós-Graduação em Medicina: Pneumologia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1992.

Mountain CF: Assessment of the role of surgery for control of lung cancer. *Ann Thor Surg* 24:365-73, 1977.

Mountain CF: A new international staging system for lung cancer. *Chest* 89:225S, 1986.

Naruke T, Goya T, Tsuchiya R et al: The importance of surgery to non-small cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases. *Ann Thorac Surg* 46:603-610, 1988.

Naruke T, Goya T, Tsuchiya R et al: Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 96:440-447, 1988.

Nathan MH, Collins VP, Adams RA: Differentiation of benign and malignant pulmonary nodules by growth rate. *Radiology* 79:221, 1962.

Naylor S, Marshall A, Hensel C et al: The DNF15S2 locus at 3p21 is transcribed in normal lung and small cell lung cancer. *Genomics* 4:355-361, 1989.

Nealon TF: Choice of operation and technique for cancer of the lung. *Proc Sixth Natl Cancer Conf*. Philadelphia. Lippincott, 1970.

Niederle N, Alberti W, Stuschke M et al: Prospective randomized study comparing immediate radiotherapy (RT), chemo-plus radiotherapy (CT+RT) or delayed radiotherapy in limited disease non-small cell lung cancer (abst). *Proc Am Soc Clin Oncol* 7:214, 1988.

Nohl-Oser HC: Lymphatics of the lung. Em: Shields TW (ed.): *General Thoracic Surgery*. Philadelphia PA. Lea & Febiger, p. 68-75, 1989.

O'Connell J, Kris M, Gralla R et al: Frequency and prognostic importance of pretreatment characteristics in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 4:1604-1614, 1986.

Omenn G, Merchant J, Boatmann E et al: Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. *Environ Health Perspect* 70:51-56, 1986.

Pagani JJ, Libshitz HI: CT manifestations of radiation-induced change in chest tissue. *J Comput Assist Tomogr* 6:243, 1982.

Paone JF, Spees EK, Newton CG et al: An appraisal of *en bloc* resection of peripheral bronchogenic carcinoma involving the thoracic wall. *Chest* 81:203-207, 1982.

Pass H, Pogrebniak H, Steiner S et al: Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: interim analysis. *Ann Thorac Surg* 53:992-998, 1992.

Patterson GA, Ilves R, Ginsberg RJ et al: The value of adjuvant radiotherapy in pulmonary and chest wall resection for bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 34:692-697, 1982.

Patterson GA, Piazza D, Pearson FG et al: Significance of metastatic disease in subaortic lymph node. *Ann Thorac Surg* 43:155-159, 1987.

Payne D: Non-small cell lung cancer: should unresectable stage III patients routinely receive high dose radiation therapy? *J Clin Oncol* 6:552-558, 1988.

Percy C, Horn JW, Goffman TE: Trends in histological type of lung cancer, SEER Program, 1973-1981. In Mizel M, Korrea P, eds. Lung cancer- Causes and prevention. Deerfield Beach, FL: Verlag, Chemie International, 153, 1984.

Perez CA: Is postoperative irradiation indicated in carcinoma of the lung? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8:2019, 1982.

Perez CA, Bauer M, Edelstein S et al: Impact of tumor control on survival of in carcinoma of the lung treated with irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12:539-547, 1986.

Perez C, Pajak T, Rubin P: Long-term observations of patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. *Cancer* 59:1874-1881, 1987.

Perez CA, Stanley K, Grundy G et al: Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung. *Cancer* 50:1091, 1982.

Perez C, Stanley K, Rubin P et al: A prospective randomized study of various irradiation doses fractionation in the treatment of inoperable non-oat cell carcinoma of the lung. Preliminary report of the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 45:2744-2753, 1980.

Petrovich Z, Stanley K, Fox J et al: Radiotherapy in the management of locally advanced lung cancer of all cell type. Final report of a randomized trial. *Cancer* 48:1335-1340, 1981.

Piebler J, Pairolero PC, Weiland LH et al: Bronchogenic carcinoma with chest wall invasion: factors affecting survival following *en bloc* resection. *Ann Thor Surg*, 34:684-691, 1982.

Porto NS: Punção biópsia pulmonar transcutânea. In: Silva, LC ed. *Compêndio de Pneumologia*. 2ª edição. São Paulo, Fundo Editorial Byk, p. 274, 1991.

Prolla JC: Citologia respiratória. In: Silva, LC ed. *Compêndio de Pneumologia*. 2ª edição. São Paulo, Fundo Editorial Byk, p. 232-241, 1991.

Prolla JC: Mortalidade por neoplasias malignas associadas ao tabagismo no Rio Grande do Sul, 1970-1989. *Tese de Doutorado*. Curso de Pós-Graduação em Medicina: Pneumologia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1991.

Prolla JC, Porto NS, Ulbrich-Kulczynski JM et al: Pulmões. Pleura. Mediastino. In: Brasileiro G, Pitella J, Pereira F, Bambirra E, Barbosa A, eds. *Bogliolo Patologia*. 5ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 271, 1994.

Putman JB, Lammermeir DE, Colon R et al: Predicted pulmonary function in survival after pneumonectomy for primary lung cancer. *An Thorac Surg* 49:909-915, 1990.

Richardson G, Johnson B: The biology of lung cancer. *Semin Oncol* 20:105-127, 1993.

Ries L: Influence of extent of disease, histology and demographic factors on lung cancer Surg survival in the SEER population-base data. *Semin Oncol* 10 (1):21-30, 1994.

- Rigler LG: The earliest roentgenographic signs of carcinoma of the lung. *JAMA* 195:655, 1966.
- Rodenhuis S, Slebos RC: The *ras* oncogene in human lung cancer. *Am Rev Resp Dis* 142:S27-S30, 1990.
- Roper C: Personal communication, 1984. Em: Emami B, Perez CA: Carcinoma of the lung. In: Perez CA, Brady LW (eds): *Principles and practice of radiation oncology*. Philadelphia. JB Lippincott. 650-683, 1987.
- Rose L: Neoadjuvant and adjuvant therapy of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 28(6):536-542, 1991.
- Roswit B, Patno M, Rapp R et al: The survival of patients with inoperable lung cancer: A large-scale randomized study of radiation therapy versus placebo. *Radiotherapy* 90:688-697, 1968.
- Rudd RM, Gellert AR, Boldy DR et al: Bronchoscopic and percutaneous aspiration biopsy in the diagnosis of bronchial carcinoma cell type. *Thorax* 37:462, 1982.
- Sagel SS: Lung, pleura, pericardium and chest wall. In: Lee JT, Sagel SS, Stanley RJ (eds): *Computed body tomography*. New York. Raven Press, 1983.
- Santos, IB: Noções de anatomia do pulmão (segmentar, lobular e sublobular) em função da radiologia (parte 2). *Rev Imagem* 16(4):143-167, 1994.

Schaake-Koning C, Schuster-Uitterhoeve L, Hart G et al: Prognostic factors of inoperable localized lung cancer treated by high dose radiotherapy. *Int J Rad Oncol Bio Phys* 9:1023-1028, 1983.

Sekiguchi K, Yamashita T, Hayashi S et al: Prognostic factors of radiation therapy of patients with non-operative stage III non-small cell lung cancer. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 54(10) 999-1006, 1994 (abst).

Siegel S: *Estatística não-paramétrica*. McGraw do Brasil. São Paulo. 1975.

Skinner WN: Pulmonary neoplasms diagnosed with transthoracic needle biopsy. *Cancer* 43:1533-1538, 1979.

Slawson RG: Mediastinal lung cancer: answers and questions. *South Med J*, 87 (6):646-52, 1994.

Slebos RJ, Hruban RH, Dalesio O et al: Relationship between K-ras oncogene activation and smoking in adenocarcinoma of the human lung. *J Natl Cancer Inst* 83:1024-1027, 1991.

Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O et al: K-ras oncogene activation as a prognostic maker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 323:531-565, 1990.

Sorensen JB, Badsberg JH, Olsen J: Prognostic factors in inoperable adenocarcinoma of the lung: A multivariate analysis of 259 patients. *Cancer Res* 49:5748-5754, 1989.

Sorensen JB, Hansen HH: Recent advances in diagnosis and treatment of small and non-small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 6(2)162-170, 1994.

Soresi E, Clerici M, Grillui R et al: A randomized clinical trial comparing radiation therapy plus cis-dichlorodiammine platinum (II) in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* (suppl. 7) 15:20-25, 1988.

Stanley KE: Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 65:25-32, 1980.

Strauss GM, Langer MP, Elias AD et al: Multimodality treatment of stage IIIA non-small cell lung carcinoma: A critical review of the literature and strategies for future research. *J Clin Oncol* 10:829-838, 1992.

Sugarbaker D, Strauss G: Advances in surgical staging and therapy of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 20:163-172, 1993.

Sundaresan Van Reeve JG, Stenning S et al: Neuroendocrine differentiation and clinical behavior in non-small cell lung tumors. *Br J Cancer* 64:333-338, 1991.

Tockman MS, Gupta PK, Myers JD et al: Sensitive and specific monoclonal antibody recognition of human lung cancer antigen on preserved sputum cells. *J Clin Oncol* 6:1685-1693, 1988.

Tonietto V: A broncofibroscopia no diagnóstico do carcinoma brônquico. *Tese de Mestrado*. Curso de Pós-Graduação em Medicina: Pneumologia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1983.

Turrisi A: The integration of platinum and radiotherapy in the treatment of lung cancer. *Semin Oncol* 18:81-87, 1991.

Van de Wal H, Lacquet L, Jongerius C et al: Chirurgische behandeling van longtumoren met doorgroei in de thoraxwand. (Belg) *Tijdschr voor Geneeskunde* 43:91-96, 1987 (abst).

Vines E, Baeza M, Pertuze J et al: Radiotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer. *Rev Med Chil* 120(3):267-274, 1992 (abst).

Vokes E, Bitran J, Hoffman P et al: Neoadjuvant vindesine, etoposide and cisplatin for locally advanced non-small cell lung cancer. *Chest* 96:110-113, 1989.

Weisenburger T, Gail M, Hill L et al: Recurrence patterns in resected stage II/III epidermoid lung cancer - Preliminary report. *Los Angeles Lung Cancer Study Group*, UCLA School of Medicine, 1984.

Weisenburger T (for the Lung Cancer Study Group): Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 315: 1377-1381, 1986.

Wills EJ, Carr S, Philips J: Electron microscopy in the diagnosis of percutaneous fine needle aspiration specimens. *Ultrastruct Pathol* 11:361, 1987.

World Health Organization: The World Health Organization histological typing of lung tumours. 2nd ed. *Am J Clin Pathol* 77: 123-136, 1982.

Wurschmidt F, Bunemann H, Bunemann C et al: The radiotherapy of inoperable non-small cell bronchial carcinoma. A retrospective analysis of 427 cases. *Strahlenther Onkol* 170(5):302-304, 1994a (abst).

Wurschmidt F, Bunemann H, Bunemann C et al: Inoperable non-small cell bronchial carcinoma. A retrospective analysis of 427 cases treated with high-dose radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 28(3):583-588, 1994b.

Yashar J, Weitberg A, Glicksan A et al: Preoperative chemotherapy and radiation therapy for stage IIIa carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 53:445-448, 1992.

Zagonel V, Tirelli U, Serraino D et al: The aged patients with lung cancer. Management recommendations. *Drugs-Aging* 4(1):34-46, 1994.

Zubrod CG, Scheiderman M: Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man. *Journal of Chronic Diseases* 11:7-33, 1960.