

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Avaliação da mudança de padrão histológico, idade e gênero em
pacientes com neoplasia pulmonar submetidos a tratamento cirúrgico
nos últimos 25 anos.**

Maria Teresa Ruiz Tsukazan

Orientador: Prof. Dr. Álvaro Vigo

Porto Alegre, Outubro de 2013.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Avaliação da mudança de padrão histológico, idade e gênero em pacientes com neoplasia pulmonar submetidos a tratamento cirúrgico nos últimos 25 anos.

Maria Teresa Ruiz Tsukazan

Orientador: Prof. Dr. Álvaro Vigo

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil.
2013

CIP - Catalogação na Publicação

RUIZ TSUKAZAN, MARIA TERESA

Avaliação da mudança de padrão histológico, idade e gênero em pacientes com neoplasia pulmonar submetidos a tratamento cirúrgico nos últimos 25 anos. / MARIA TERESA RUIZ TSUKAZAN. -- 2013. 52 f.

Orientador: ÁLVARO VIGO.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS, 2013.

1. Câncer de pulmão. 2. Histologia. 3. Epidemiologia. 4. Gênero. 5. Carcinoma não pequenas células. I. VIGO, ÁLVARO, orient. II. Título.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Alice de Medeiros Zelmanowicz

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Profa. Dra. Sotero Mengue

PPG em Epidemiologia

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Mary Bozzetti

PPG em Epidemiologia

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu estimado orientador Professor Doutor Álvaro Vigo, que me guiou ao longo desta jornada. Foi muito compreensivo ao dedicar horários típicos de descanso para a discussão desta dissertação e sempre muito bem-humorado. Naturalmente, também agradeço pelo enriquecimento em minha formação em epidemiologia.

Ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da UFRGS e seus professores, que disponibilizaram uma formação acadêmica de qualidade em Epidemiologia. Agradeço à UFRGS por disponibilizar um ensino de gratuito de qualidade.

Agradeço à CAPES pelo acesso aos mais variados artigos fundamentais para este trabalho e pela bolsa de estudos, que facilitaram a vida de estudante.

Ao Dr. Figueiredo Pinto por incentivar-me a alcançar as aspirações profissionais e pela gentileza de compartilhar o banco de dados do Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital São Lucas para esta dissertação. Ao Dr. Jayme Rios, que sempre bem-humorado me incentivou.

Agradeço também aos meus colegas da Pós-Graduação, sempre muito dispostos e prontos para uma discussão estatística na sala de apoio e para uma hora feliz depois das aulas de sexta-feira.

Em especial aos meus pais, que sempre me apoiaram em todos os momentos de minha vida, proporcionaram amor incondicional e são minha inspiração. Ao meu irmão e à minha cunhada, mesmo morando longe são sempre muito presentes.

SUMÁRIO

Abreviaturas e Siglas

Resumo

Abstract

1. APRESENTAÇÃO	11
2. INTRODUÇÃO	12
3. REVISÃO DA LITERATURA	16
4. OBJETIVOS	26
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
6. ARTIGO	32
7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	50
8. ANEXOS	51

ABREVIATURAS E SIGLAS

ATS: American Thoracic Society – Sociedade Americana do Tórax

DCNT: doenças crônicas não transmissíveis

CPC: carcinoma de pequenas células

CNPC: carcinoma de não pequenas células

EGFR: epitelial growth factor receptor - receptor de fator de crescimento epitelial

ERS: European Respiratory Society – Sociedade Europeia Respiratória

EUA.: Estados Unidos da América

EUROCIM: european cancer incidence and mortality – incidência e mortalidade europeia de câncer

IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer

INCA: Instituto Nacional do Câncer

SEER: surveillance, epidemiology and end results – vigilância, epidemiologia e resultados finais

WHO: World Health Organization – Organização Mundial da Saúde

RESUMO

Objetivo: O câncer de pulmão é a primeira causa de morte relacionada ao câncer quando considerados ambos os sexos. Os grandes esforços para a redução do tabagismo e para a introdução do filtro de cigarro mudaram a epidemiologia do câncer de pulmão. Em países desenvolvidos, a ascensão do adenocarcinoma e o declínio do epidermoide são de notório conhecimento. Outra característica é o aumento da incidência da doença entre mulheres. Um entendimento melhor da atual epidemiologia do câncer de pulmão é necessário para o desenvolvimento de estratégias de saúde pública de prevenção, diagnóstico e tratamento.

Métodos: Análise retrospectiva de todos os pacientes com CPNPC tratados com ressecção pulmonar entre 1986 e 2010 em um hospital universitário do Sul do Brasil. As análises foram divididas em três períodos: 1986-1990, 1991-2000 e 2001-2010. O mesmo grupo de patologistas realizou o diagnóstico, e os estágios foram atualizados para a nova classificação da IASLC, 7ª edição. Todas as análises foram realizadas utilizando o programa SAS, versão 13.

Resultados: Foram estudados 817 pacientes submetidos à ressecção pulmonar por CPNPC entre 1986 e 2010. Setenta por cento eram homens, média de idade de 61,4 anos, 44,2% carcinoma epidermoide e 40% adenocarcinoma, 26,7% estágio IIIA. A proporção de mulheres apresentou um aumento de 22% no primeiro período para 36% na última década. A idade média no momento da cirurgia era de 52,7 anos para mulheres e 57,3 para homens no primeiro período, e 60,1 para mulheres e 63,9 para homens no último período ($p < 0.001$). A proporção de carcinoma epidermoide modificou de 49,1% inicialmente para 38,7% no último período ($p = 0.017$). Em comparação, a prevalência do adenocarcinoma cresceu de 35,4% para 39,6% e, mais recentemente, para 41,2%. Em relação ao número total de pessoas acometidas pela doença,

mulheres com adenocarcinoma representavam 9,4% no primeiro período, 12,5% no segundo e 16,8% no último período. Pacientes com estágio IIIA representavam 27,9% na última década. O tipo de cirurgia predominante foi a lobectomia. A pneumonectomia foi o procedimento cirúrgico em 21,9%, 18,8% e 16,8% dos casos em cada período, em ordem crescente, respectivamente ($p < 0.03$).

Conclusão: Neste estudo de pacientes no Sul do Brasil, a análise de gênero demonstrou que a taxa de câncer de pulmão entre as mulheres está aumentando nas últimas três décadas, mas ainda não chegou a ultrapassar a taxa masculina. A proporção de adenocarcinoma em mulheres aumentou. O significativo declínio da quantidade proporcional de pneumonectomia provavelmente reflete a mudança da indicação e técnica cirúrgica. A idade média de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico aumentou tanto para homens quanto para mulheres, mas não alcançou a média de países desenvolvidos de 71 anos. A mudança da proporção do tipo histológico e de mulheres está de acordo com os dados de países desenvolvidos.

Palavras-chave: câncer de pulmão, epidemiologia, histologia, gênero.

ABSTRACT

Objective: Lung cancer is the leading cause of cancer-related death worldwide when considering both genders. The great effort to reduce smoking and to introduce the usage of cigarette filter has changed lung cancer epidemiology. In developed countries, the increasing incidence of adenocarcinoma and the decrease of squamous cell carcinoma are well known. Other characteristic reported is the rising number of women with the disease. Better understanding of current lung cancer epidemiology is necessary for the appropriate design of public health strategies for prevention, diagnosis and treatment.

Methods: Retrospective analysis of all patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with lung resection between 1986 and 2010 in a university hospital of Southern Brazil. Analysis was divided in three periods: 1986-1990, 1991-2000 and 2001-2010. The same pathology group performed histological diagnosis and all staging was updated according to the new IASLC, 7th edition. All analyses were performed using the SAS program, version 13.

Results: We studied 817 patients who underwent lung resection for NSCLC from 1986 to 2010. Seventy percent were males, average age 61.4 years old, 44.2% squamous cell carcinoma and 40% adenocarcinoma, 26.7% stage IIIA. The female proportion increased from 22% in the first period to 36% in the last decade. Mean age at surgery treatment was 52.7 years old for women and 57.3 years old for men in the first period, and 60.1 for women and 63.9 for men in the last period ($p < 0.001$). The proportion of squamous cell changed from 49.1% initially to 38.7% in the last period ($p = 0.017$). In comparison, the adenocarcinoma prevalence increased from 35.4% to 39.6% and, most

recently, to 41.21%. Of the total NSCLC patients, females with adenocarcinoma represented 9.4% in the first period, 12.5% in the second and 16.8% in last period. Patients with stage IIIA represented 27.9% in the last decade. Lobectomy was the predominant type of surgery. Pneumonectomy was the surgical procedure in 21.9%, 18.8% and 16.8% of the cases in each period, respectively ($p < 0.03$).

Conclusions: In this cohort of patients in Southern Brazil, gender analysis shows that rates of lung cancer in females are rising over the last three decades, but have not surpassed men rates. The proportion of adenocarcinoma in females has increased. The significant decrease of pneumonectomy rates probably reflects changes on surgical management techniques and indication. The mean age of patients undergoing surgical treatment has increased for both men and women, but has not reached the average age reported in developed countries, 71 years old. The histological and gender findings for lung cancer are in accordance with the data of developed countries.

Keywords: lung cancer, epidemiology, histology, gender.

1 APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Avaliação da mudança de padrão histológico, idade e gênero em pacientes com neoplasia pulmonar submetidos a tratamento cirúrgico nos últimos 25 anos”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 11 de outubro de 2013. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue: Introdução, Revisão da Literatura e Objetivo.

1. Artigo.
2. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio estão apresentados nos anexos.

2 INTRODUÇÃO

A epidemia de DCNT está crescendo rapidamente em países de baixa renda, bem como entre as classes mais baixas de países de média e alta renda. Estima-se que, a cada ano, mais de nove milhões de pessoas morram antes dos 60 anos devido às DCNT ou suas complicações (WHO, 2010)¹.

No Brasil, a mortalidade causada pelas DCNT atinge a população mais pobre, porém a taxa padronizada por idade diminuiu cerca de 20% no período entre 1996 e 2007. A diminuição ocorreu principalmente para as doenças respiratórias crônicas e cardiovasculares, como resultado da implantação de políticas antitabagistas e da expansão do acesso à atenção primária em saúde².

O câncer é a segunda causa de óbito no Brasil de acordo com o Ministério da Saúde e está apenas atrás das doenças cardiovasculares. Dentre as neoplasias, o câncer de pulmão ocupa o primeiro lugar geral, primeiro entre homens e segundo entre as mulheres^{3,4}.

O tabagismo ativo ou passivo é de longe a causa de câncer de pulmão mais importante. As evidências de que o hábito de fumar causa câncer de pulmão foram relatadas principalmente a partir dos anos 1950, sendo reforçadas pelo relatório do Comitê de Cirurgia Geral (*Surgeon General's committee* – EUA) publicado em 1964⁵. O congresso norte-americano tornou obrigatória a informação de risco de saúde nas carteiras de cigarro a partir de 1965, e os comerciais em TV e rádio foram proibidos em 1970. A partir dos principais relatos iniciais de 1981, o fumo passivo como causa de câncer de pulmão ganhou importância e passou a ser extensivamente estudado. Hirayama acompanhou esposas não fumantes por 14 anos e avaliou o risco relativo de

acordo com a carga tabágica do marido⁶. O risco relativo para maridos não fumantes ou fumantes ocasionais foi de 1,0, para ex-fumantes ou fumantes até 19 cigarros por dia o risco relativo foi 1,61 e para fumantes de 20 cigarros ou mais diários foi 2,08, $p < 0,001$ ⁶. Fontham e colegas também demonstraram, em estudo multicêntrico, um risco relativo de 1,26 para fumantes passivos (IC 95% 1,04-1,54)⁷. A metanálise que inclui estudos da América do Norte, Europa e Ásia publicados entre 1981 e 2002 demonstrou um risco relativo de 1,22 para esposas não fumantes de maridos fumantes, e de 1,37 para homens não fumantes de esposas tabagistas⁸.

Lopez e colegas observaram que um aumento da prevalência de tabagismo era refletido em um aumento de mortes relacionadas ao cigarro com um período de defasagem de 20-25 anos (latência)⁹. Eles demonstraram que 50% da taxa de fumantes será refletida como morte relacionada ao tabagismo 20-25 anos após (para uma população de 60% de fumantes, 30% das mortes após 25 anos são atribuídas ao tabagismo). Um modelo elaborado por Lopez para países desenvolvidos demonstra a mudança da taxa de tabagismo e sua relação com a taxa de mortalidade. No estágio I, a taxa de tabagismo é baixa na introdução do cigarro na sociedade, bem como a taxa de mortalidade para ambos os sexos. No estágio II, observa-se um rápido aumento de fumantes homens e um início de aumento da mortalidade dos homens; nas mulheres, está ocorrendo um discreto aumento de fumantes, no entanto, sem reflexo na mortalidade. No estágio III, há um declínio na taxa de fumantes masculinos e aumento entre as mulheres. Devido à defasagem de 20-25 anos, a mortalidade continua a crescer entre os homens e a taxa entre as mulheres começa a aumentar. No estágio IV, há um declínio de fumantes em ambos os sexos, com um início de declínio na taxa de mortalidade⁹. De acordo com esse modelo, a taxa de mortalidade tende a diminuir. Entretanto, o período de latência é de 20-25 anos. Medidas tomadas hoje irão refletir

na taxa de mortalidade daqui a 25 anos. A população ex-fumante segue em risco e, portanto, contribui na taxa de mortalidade.

Outros fatores também estão associados ao risco de desenvolvimento do câncer de pulmão. A poluição está relacionada, porém é difícil determinar sua real contribuição e eliminar o confundidor que é a exposição passiva ao cigarro em centros urbanos. A exposição de trabalhadores à fumaça de alcatrão apresenta um risco relativo de 1,5 após 20 anos de exposição¹⁰. A inalação de asbesto está claramente ligada ao mesotelioma e também ao câncer de pulmão. Metais como arsênio, cromo e níquel, assim como a radiação de radônio estão associados ao risco dessa neoplasia¹¹. Fatores protetores para o desenvolvimento do câncer de pulmão incluem dieta rica em frutas e vegetais (fonte de antioxidantes, como o carotenoide) e exercício físico moderado a intenso (mecanismo não esclarecido).

Uma doença com mortalidade de aproximadamente 15,6%¹², como é o câncer de pulmão, claramente é passível de prevenção e merece uma atenção especial e medidas mais intensas para extinguir o tabagismo¹³. O banimento não só reduziria a mortalidade como evitaria outras cargas de doença crônica, como internação, incapacitação, perda de produtividade e qualidade de vida e morte prematura.

Uma importante observação em países desenvolvidos é a clara mudança do padrão histológico nos últimos anos. O predomínio absoluto do padrão epidermoide sobre o adenocarcinoma inicialmente reportado sofreu inversão nas últimas décadas. Para tanto, atribuem-se fatores como campanhas de cessação ao tabagismo e introdução de filtro, entre outras.

A sobrevida média global do câncer de pulmão em 5 anos é de 16%. Para doença localizada, chega a 52%, regional 24%, e para a distância, apenas 4% de sobrevida¹⁴. Contudo, apenas 16% das pessoas possuem doença localizada no momento do

diagnóstico. Por esse motivo, o diagnóstico precoce é importante, e ainda mais fundamental é a não exposição a riscos, principalmente o tabagismo.

Nesta dissertação, foi avaliada a mudança de padrão histológico do câncer de pulmão, idade de diagnóstico e proporção entre gêneros. Essas informações podem ser úteis não apenas para o entendimento do padrão da doença, mas eventualmente também para avaliar a atual situação do Brasil em termos de planejamento de intervenções de prevenção e tratamento.

3 REVISÃO DE LITERATURA

O câncer de pulmão acomete 51,6 novos casos a cada 100.000 homens e 24,7 novos casos a cada 100.000 mulheres no Rio Grande do Sul, de acordo com estimativas do INCA para 2012^{3,4}, enquanto a média nacional, de acordo com essa mesma fonte, é 17,9 novos casos a cada 100.000 homens e 10,1 a cada 100.000 mulheres. No mundo, ocorreram 1.200.000 novos casos em 2000. O câncer de pulmão é a primeira causa de morte por câncer entre os homens e a segunda causa entre as mulheres. Essa patologia está fortemente associada à exposição ao tabaco.

O tabagismo ativo ou passivo é de longe a causa de câncer de pulmão mais importante. A primeira ligação entre fumo e câncer de pulmão foi apresentada em 1929, pelo médico alemão Fritz Lickint¹⁵. Em 1939, seu compatriota Franz Hermann Müller relatou que o tabagismo era a principal causa de epidemia de câncer de pulmão, baseado nos resultados do primeiro estudo de caso-controle sobre o assunto¹⁶. Resultado similar foi relatado em 1943 pelos alemães E. Schairer & E. Schöniger, utilizando maior cuidado na escolha dos controles¹⁷.

No início dos anos 1950, R. Doll & A.B. Hill^{18,19} apresentaram as primeiras evidências epidemiológicas sólidas da associação do tabagismo com o câncer de pulmão, particularmente com respeito aos resultados do "*The British Doctor Study*". A proporção de não fumantes entre pacientes com câncer de pulmão em homens era de 80,3% comparado com 4,2% na população controle e de 31,7% e 53,3% nas mulheres¹⁹. Ainda durante os anos 1950, a *Reader's Digest Magazine* publicou uma série de artigos indicando o fumo como causa de câncer de pulmão. A indústria tabagista começou a produzir cigarros com filtros, lançando-os ao mercado no ano de 1955.

Essas primeiras evidências de que o hábito de fumar causa câncer de pulmão foram reforçadas pelo relatório do Comitê de Cirurgia Geral (*Surgeons General's committee* – EUA) publicado em 1964⁵. O congresso norte-americano tornou obrigatória a informação de risco de saúde nas carteiras de cigarro a partir de 1965, e os comerciais em TV e rádio foram proibidos em 1970. O resultado foi a introdução do filtro de cigarro e, em 1983, 95% dos cigarros comercializados nos EUA possuíam filtro¹⁹. O filtro tem como função diminuir a nicotina e o alcatrão inalados do cigarro, contudo não eliminam o risco completamente, como demonstraram Pauly *et al*, que identificaram fibras de cigarro cobertas de alcatrão em pulmão de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por câncer de pulmão²¹.

A partir do início dos anos 1980, o fumo passivo como causa de câncer de pulmão ganhou importância e passou a ser extensivamente estudado. Hirayama acompanhou esposas não fumantes por 14 anos e avaliou o risco relativo de acordo com a carga tabágica do marido. A razão de riscos de óbito por câncer de pulmão para esposas de ex-fumantes ou fumantes até 19 cigarros por dia foi 1,61, enquanto que para esposas de fumantes de 20 cigarros ou mais diários foi de 2,08, $p < 0,001$ ⁶. Fontham e colegas também mostraram, em estudo multicêntrico, a estimativa de risco relativo de câncer de pulmão para esposas de fumantes, aproximado pela razão de chances, igual a 1,29 (IC 95%: 1,04-1,60), ajustando por idade, raça/cor de pele, área geográfica do estudo, educação, consumo de frutas e vegetais e índice de suplemento vitamínico, dieta para colesterol, história de câncer de pulmão na família e ocupação⁷.

Tweedie e Mengersen publicaram uma metanálise, incluindo os estudos entre 1986 e 1990, referente ao risco relativo de mulheres não fumantes expostas a fumaça de cigarro, utilizando logito método demonstrou, em análise combinada, um risco relativo de 1,17 com IC 95% entre 1,06 e 1,28²². Uma metanálise mais recente,

incluindo estudos da América do Norte, Europa e Ásia publicados entre 1981 e 2002, mostrou um risco relativo de 1,22 (IC 95%: 1,10-1,35) para esposas não fumantes de maridos fumantes, de 1,37 (IC 95%: 1,05-1,79) para homens não fumantes casados com esposas tabagistas^{8, 23}.

Uma característica marcante é a latência da doença^{24, 25}. O aumento da prevalência de tabagismo corresponde a um período de defasagem de 20-25 anos na observação de um aumento de mortes por câncer de pulmão relacionadas ao cigarro⁹.

Outros fatores também estão associados ao risco de desenvolvimento do câncer de pulmão, como, por exemplo, poluição atmosférica, porém é difícil determinar sua real contribuição e controlar o confundimento da exposição passiva ao cigarro em centros urbanos. A exposição de trabalhadores à fumaça de alcatrão apresenta um risco aumentado em 50% de desenvolver câncer de pulmão após 20 anos de exposição e alcança um aumento de 150% após 40 anos de exposição¹⁰. A inalação de asbesto está claramente ligada ao mesotelioma e também ao câncer de pulmão. Metais como arsênio, cromo e níquel, e a radiação de radônio estão associados ao risco dessa neoplasia¹¹. Fatores protetores para o desenvolvimento do câncer de pulmão incluem dieta rica em frutas e vegetais (fonte de antioxidantes, como o carotenoide) e exercício físico moderado a intenso (mecanismo não esclarecido)¹¹.

Em virtude de forte campanha de cessação ao tabagismo, houve uma redução na prevalência de fumantes, principalmente em homens, contudo, sem reflexo significativo na taxa de sobrevida em 5 anos, que flutua em 15%. Quando comparado à sobrevida dos demais cânceres, o de pulmão ainda tem muito a evoluir¹². O número de casos da doença apresentou um aumento relativo em países em desenvolvimento, representando atualmente 49%, enquanto, em 1980, 69% correspondiam a países desenvolvidos¹².

Com respeito à histologia, a grande divisão histológica do câncer de pulmão é o carcinoma pulmonar de pequenas células (CPPC) e o carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC). Neste grupo estão incluídos o adenocarcinoma, o epidermoide e de grandes células e suas variantes. É feita divisão nesses dois grupos, devido ao comportamento peculiar do carcinoma de pequenas células, que possui um prognóstico reservado, por causa de sua rápida evolução e mortalidade em relação ao carcinoma de não pequenas células^{26, 27,28}. O perfil histológico da patologia foi alterado nos últimos anos em países desenvolvidos, mas em países latino-americanos ainda não existem dados na literatura.

O diagnóstico preciso dos tipos pertencentes ao grupo CPNPC tem sido muito importante pelo advento de novas terapias específicas. Por exemplo, pacientes com adenocarcinoma são candidatos a receber inibidor de EGFR tirosina kinase se a mutação EGFR estiver presente. Outro agente, bevacizumab (Avastin), um anticorpo monoclonal ao fator de crescimento vascular endotelial, é usado como parte do tratamento em adenocarcinoma. Contudo, o tratamento com bevacizumab não se aplica para carcinoma epidermoide, devido à preocupação de sangramento, que poderia ser fatal, pois esse tipo de tumor localiza-se com frequência em via aérea central²⁹.

O carcinoma epidermoide é o tipo histológico que está mais fortemente associado ao tabagismo, seguido do CPPC e adenocarcinoma. Predomina em vias aéreas centrais (aproximadamente dois terços) e a progressão do epitélio está documentada como displasia para carcinoma *in situ* e carcinoma invasivo^{30,31}. Comparando estágio por estágio os tipos histológicos adenocarcinoma e epidermoide, o último possui um prognóstico melhor, com maior sobrevida^{26, 27,28}.

O adenocarcinoma frequentemente se apresenta como lesão única e periférica, contudo pode também manifestar-se em via aérea central, como consolidação, doença bilateral ou espessamento pleural mimetizando um mesotelioma. Da mesma forma, seu padrão microscópico é uma mistura de padrões entre acinar, papilar, lepidico e sólido mucinoso. A classificação de adenocarcinoma de 2011 da IASLC/ATS/ERS recomenda várias mudanças: 1) não utilizar o termo bronquíolo alveolar, pois tumores sob este nome estão agora reclassificados em cinco tipos diferentes; 2) atualização de conceitos de lesões *in situ* e minimamente invasivas; 3) não usar o termo subtipo misto e sim estimar o percentual de cada subtipo; 4) tumores com predomínio previamente denominado bronquíolo alveolar do tipo não mucinoso passaram a ser adenocarcinoma do tipo lepidico; e, 5) o subtipo micropapilar é reconhecido como um subtipo novo de pior prognóstico.

O carcinoma de grandes células é definido pela Organização Mundial da Saúde como CPNPC sem diferenciação glandular ou escamosa. Por esse motivo, somente a lesão analisada em sua totalidade permite o diagnóstico de exclusão, logo biópsia e citologia são insuficientes. Ele se encontra mais frequentemente na periferia e apresenta-se como grande tumor necrótico. Uma variante dele é o tumor neuroendócrino de grandes células, ocorrendo em indivíduos com idade média de 62 anos e que fumam bastante, com prognóstico desfavorável. Juntamente com ele, CPPC, carcinoide típico e atípico estão dentro do grupo de tumores neuroendócrinos. A literatura norte-americana descreve que ele é responsável por cerca de 3% dos tumores pulmonares ressecados.

O carcinoma adenoescamoso é por definição o carcinoma em que se identifica, no microscópio convencional, pelo menos 10% de epidermoide e 10% de

adenocarcinoma em sua composição. Ele representa 0,6% a 2,3% das neoplasias pulmonares.

O tumor carcinoide é responsável por 1 a 2% das neoplasias pulmonares, sem predileção ou gênero, ocorrendo em qualquer idade. Divide-se em típico e atípico, e o primeiro possui uma excelente sobrevida. Aproximadamente 30-50% dos pacientes com carcinoide atípico apresentam comprometimento linfonodal e até 20% doença metastática no momento do diagnóstico, refletindo uma sobrevida estimada de 60% para 5 anos e 40% para 10 anos. Em comparação, o carcinoide típico chega a 87-100% para sobrevida de 5 anos e 82-87% para 10 anos.

Um grupo histológico heterogêneo é o carcinoma sarcomatoide, que, além de ser raro (0,3% de todas as neoplasias malignas pulmonares), é também pouco diferenciado.

Nos EUA, houve um aumento na incidência de adenocarcinoma no período de 1973 a 1987, até superar o carcinoma epidermoide em frequência, ocupando o primeiro lugar atualmente³². Mundialmente, o adenocarcinoma é o tipo histológico mais comum em mulheres, não fumantes e asiáticos³³.

Em estudo realizado com base nos registros do *Ottawa Regional Cancer Centre*, o predomínio histológico entre as mulheres é o adenocarcinoma³⁴. Porém, isso não se repete nos homens, entre os quais o carcinoma epidermoide é predominante. A Tabela 1 mostra o percentual de cada tipo histológico, excluindo o carcinoma de pequenas células, nos estudos realizados nos EUA e no Canadá^{34, 35}.

Tabela 1 – Distribuição do tipo histológico da neoplasia pulmonar nos EUA e no Canadá.

Estudo/País	Epidermoide	Adenocarcinoma	Grandes Células	Outros
EUA				
Homens	30,3%	31,9%	6,4%	31,3%
Mulheres	21,2%	40,1%	6,3%	32,4%
Canadá-Ottawa				
Homens	31,2%	26,9%	32,1%	9,7%
Mulheres	20,9%	37,8%	31,4%	9,5%

Fonte: Little AG, Gay EG, Gaspar LE, Stewart AK. National survey of non-small cell lung cancer in the United States: Epidemiology, pathology and patterns of care. Lung Cancer. 2007 Sep;57(3):253-260.

Xie L, Ugnat A-M, Morriss J, Semenciw R, Mao Y. Histology-related variation in the treatment and survival of patients with lung carcinoma in Canada. Lung Cancer. 2003 Nov;42(2):127-139.

Acredita-se que a diminuição de carcinoma epidermoide se deve à redução de fumantes a partir de 1960, assim como o aumento de usuários de cigarros com filtro em países como Dinamarca, Finlândia, Alemanha, Holanda, Suíça e Reino Unido. Outra hipótese é relacionada à modificação do filtro do cigarro. O motivo seria sua menor eficácia em eliminar partículas menores, bem como pelo fato do fumante prolongar a inalação para compensar a menor quantidade de nicotina que passa pelo filtro. Isso leva a um maior depósito de pequenos carcinógenos na periferia do pulmão, local este de maior incidência de adenocarcinoma³². A constatação de que a incidência de adenocarcinoma tem aumentado somente entre os pacientes fumantes reforça essa teoria. Além disso, um estudo multicêntrico revelou que o risco de carcinoma epidermoide foi reduzido entre os fumantes que utilizavam cigarros com filtros, sem modificar, contudo, o risco para adenocarcinoma³⁶.

Na Europa, a incidência de cada tipo histológico, neste caso incluindo carcinoma de pequenas células na análise, varia conforme o país avaliado. A Tabela 2 descreve os dados provenientes da base de dados sobre incidência e mortalidade europeia (EUROCIM) de câncer de pulmão³⁶.

Tabela 2 – Incidência (por 100 mil) dos tipos histológicos de câncer de pulmão por gênero.

País	Epidermoide		Adenocarcinoma		Grandes Células		Pequenas Células	
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
Alemanha (Saarland)	27,0	3,1	16,0	5,1	3,3	0,9	14	3,5
Dinamarca	20,0	6,6	17	15	5,0	2,9	12	7,9
Eslovênia	36	2,2	16	5,6	9,9	1,3	16	2,3
Espanha	32	0,7	9,9	3,1	6,1	0,7	13	0,2
Estônia	35	2,0	6,5	2,0	3,7	0,7	16	2,0
Finlândia	20	2,0	10	4,1	0	0	11	2,1
França (norte)	37	2,2	18	4,2	7,5	1,0	11	1,6
Escócia	31	10	14	9,0	6,6	3,1	15	11,0
Holanda (Eindhoven)	45	4,5	17	5,5	15	3,2	18	5,1
Inglaterra	23	6,7	8,5	5,1	3,7	1,7	9,7	5,6
Islândia	14	6,0	15	15	5,3	3,8	9,7	7,7
Itália (Varese)	32	2,0	23	5,3	2,9	0,6	13	1,7
Noruega	15	3,4	12	7,0	3,3	1,4	8,9	4,9
Polônia	44	7,1	7,5	2,7	1,3	0,8	10	3,7
Suécia	11	3,3	8,3	6,8	6,0	3,2	5,4	3,4
Suíça (Genebra)	26	4,0	18	9,1	4,6	1,4	12	4,3

Fonte: Janssen-Heijnen MLG, Coebergh J-WW. *The changing epidemiology of lung cancer in Europe. Lung Cancer, 2003. 41(3):245-258.*

No Japão, foram revisados, retrospectivamente, pacientes que foram submetidos à ressecção cirúrgica pulmonar no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2005 no Hospital Nacional do Câncer de Tóquio. O predomínio histológico foi o mesmo entre os gêneros, porém com uma diferença percentual. Em mulheres, o adenocarcinoma representou 93,6% dos casos, enquanto, em homens, o adenocarcinoma foi responsável por 61,7% dos casos. O epidermoide representou 30,3% dos casos em homens e 4,1% em mulheres³⁷.

A distribuição histológica da neoplasia pulmonar em mulheres é distinta em relação aos homens. Os estudos anteriormente citados demonstraram predomínio de adenocarcinoma entre mulheres. A maioria dos pacientes não fumantes tem adenocarcinoma, sendo aproximadamente 2,5 vezes mais frequente em mulheres do que em homens. Em alguns países asiáticos, o percentual de mulheres com neoplasia pulmonar e que nunca fumaram chega a 70%³⁸. Em Singapura, um estudo demonstrou que, em 50,3% das pacientes femininas, o tipo histológico era adenocarcinoma e que 57,4% das pacientes com câncer de pulmão nunca fumaram³⁹. Nos EUA, por exemplo, o adenocarcinoma representa de 13 a 15 novos casos a cada 100.000 pessoas-ano⁴⁰. Considerando as mulheres não tabagistas, a predominância histológica é de adenocarcinoma. O fator gênero pode ser muito importante para justificar o aumento da incidência de neoplasia pulmonar entre mulheres, apesar das campanhas de prevenção antitabagista.

Nas últimas décadas, ocorreram mudanças na população de pacientes com neoplasia pulmonar em países desenvolvidos. A população mais idosa tem aumentado em frequência e as mulheres passaram a representar um maior número de casos; porém, ainda não superaram o número de casos em homens.

Nos EUA e na Europa Ocidental, tem sido observada uma queda na incidência de carcinoma epidermoide em homens, na ordem de 20 a 40 novos casos a cada 100.000 pessoas-ano⁴⁰. Na Austrália e na Europa, mesmo com essa queda, o carcinoma epidermoide segue na liderança entre os homens⁴¹. Em contrapartida, nos EUA, o adenocarcinoma é o tipo mais comum, tanto em homens quanto em mulheres.

Uma análise elaborada é necessária sobre a neoplasia que é responsável pelo maior número de mortes por ano para elaborar estratégias de prevenção, diagnóstico e

tratamento. Informações deste tipo não estão disponíveis para pacientes com neoplasia pulmonar no Brasil.

4 OBJETIVOS

OBJETIVO

Descrever o padrão histológico da neoplasia pulmonar, global e por sexo, e a variação na idade em pacientes atingidos pela doença e tratados cirurgicamente nas últimas décadas no Rio Grande do Sul.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar se houve mudanças de padrão histológico da neoplasia pulmonar ao longo do tempo;
- Avaliar se houve aumento proporcional de mulheres acometidas com a neoplasia pulmonar;
- Avaliar se houve aumento de idade dos pacientes no momento do diagnóstico;
- Comparar o perfil da neoplasia pulmonar do Sul do Brasil com o de outros países.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en/>. Acessado em 01/06/2013.
- 2) Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. Lancet. 2011 Jun 4;377(9781):1949-61.
- 3) <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=tabelaestados.asp&UF=RS>
- 4) http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=5
- 5) The reports of the Surgeon General. The 1964 report on smoking and Health. <http://profiles.nlm.nih.gov/ps/retrieve/Narrative/NN/p-nid/60>
- 6) Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. 1981. British Medical Journal vol 282 17 Jan 1981 pg 183-185.
- 7) Fontham ET, Correa P, Reynolds P et al. Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmoking women, a multicenter study. JAMA 1994;271:1752-9.
- 8) US Department of Health and Human Services. The health effects of involuntary exposure to tobacco smoke. In: US Department of Health and Human Services (USDHHS), editor. Rockville (MD): Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2006.
- 9) Lopez AD, Collishaw NE, Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. Tobacco Control 1994;3:242-7.

- 10) Hammond EC, Selikoff IJ, Lawther PL, et al. Inhalation of benzpyrene and câncer in man. *Ann N Y Acad Sci* 1976;271:116-24.
- 11) Schottenfield D. The etiology and epidemiology of lung cancer. *Principles and Practice of Lung Cancer: the official reference text of the IASLC*. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2010. P. 7-8.
- 12) Dela Cruz C, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology and prevention. *Clin Chest Med* 2011(32); 605-644.
- 13) Steliga MA, Dresler CM. Epidemiology of lung cancer: smoking, secondhand smoke, and genetics. *Surg Oncol Clin N Am* 2011 (20) 605-618.
- 14) Anthony J. Alberg, Malcolm V. Brock, Ford JG. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2013 (143) 5 Supplement.
- 15) http://en.wikipedia.org/wiki/Lung_cancer. Acessado em 13/07/2013.
- 16) Robert N. Proctor. Tobacco and the global lung cancer epidemic (http://med.stanford.edu/biostatistics/abstract/RobertProctor_paper1.pdf). Acessado em 13/07/2013.
- 17) Schairer E & Schoniger. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 1944:Volume 54, Issue 4.
- 18) Doll, R. & Hill, A. B. (1950) Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report. *BMJ*, ii, 739-748.
- 19) Doll, R. & Hill, A. B. (1952) A study of the etiology of carcinoma of the lung. *BMJ*, ii, 1271-1286.
- 20) Wynder EL, Hoffmann D. Smoking and lung cancer: scientific challenges and opportunities. *Cancer Res.* 1994, 54:5284-95.

- 21) Pauly JL, Allaart HA, Rodriguez MI. Fibers released from cigarette filters: an additional health risk to the smoker? *Cancer Research* 1995, 55:253-258.
- 22) Tweedie RL, Mengersen KL. Lung cancer and passive smoking: reconciling the biochemical and epidemiological approaches. *Br. J. Cancer* (1992) 66,700-705.
- 23) Samet JM, Avila-Tang E, Boffetta P et al. Lung cancer in never smokers: clinical epidemiology and environmental risk factors. *Clin C Res* 2009; 15:5626-5645.
- 24) Peace, L.R. (1985). A time correlation between cigarette smoking and lung cancer. *The Statistician*, 34, 371-381.
- 25) Woodward M. *Epidemiology. Study design and data analysis*. London, Chapman & Hall/CRC, 1999, p.3-4.
- 26) Chanksy K, Sculier JP, Crowley JJ, et al. The international association for the study of lung cancer staging project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4(7):792-801.
- 27) Goldstraw P. Updated staging system for lung cancer. *Sur Oncol Clin N Am* 2011 (20):655-666.
- 28) Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med* 32(2011): 669-692.
- 29) Fan Z, Schraeder R. The changing pathology of lung cancer. *Surg Onc Clin N Am* 20 (2011) 637-653.
- 30) Tomashefski JF Jr, Connors AF Jr, Rosenthal ES, et al. Peripheral vs central squamous cell carcinoma of the lung. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114:468-74.

- 31) Lantuejol S, Salameire D, Salon C, et al. Pulmonary preneoplasia-sequential molecular carcinogenetic events. *Histopathology* 2009;54(1):43-54.
- 32) Anthony J. Alberg, Malcolm V. Brock, and Jonathan M. Samet, "Epidemiology of Lung Cancer: Looking to the Future," *Journal of Clinical Oncology* 23, no. 14 (May 10, 2005): 3175 -3185.
- 33) Charloux A, Quoix E, Wolkove N, et al. The increasing incidence of lung adenocarcinoma: reality or artifact? A review of lung adenocarcinoma. *Int J Epidemiol.* 1997 ;26(1):14-23.
- 34) Lin Xie et al., "Histology-related variation in the treatment and survival of patients with lung carcinoma in Canada," *Lung Cancer* 42, no. 2 (November 2003): 127-139.
- 35) Little AG, Gay EG, Gaspar LE, Stewart AK. National survey of non-small cell lung cancer in the United States: Epidemiology, pathology and patterns of care. *Lung Cancer.* 2007 Sep;57(3):253-260.
- 36) Maryska L. G. Janssen-Heijnen and Jan-Willem W. Coebergh, "The changing epidemiology of lung cancer in Europe," *Lung Cancer* 41, no. 3 (September 2003): 245-258.
- 37) Jee Won Chang et al., "Gender difference in survival of resected non-small cell lung cancer: Histology-related phenomenon?" *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 137, no. 4 (April 2009): 807-812.
- 38) Jyoti D. Patel, "Lung Cancer in Women," *Journal of Clinical Oncology* 23, no. 14 (May 10, 2005): 3212 -3218.

- 39) YK Tan et al., "Survival among Chinese women with lung cancer in Singapore: a comparison by stage, histology and smoking status," *Lung Cancer* 40, no. 3 (June 2003): 237-246.
- 40) Maryska L. G. Janssen-Heijnen and Jan-Willem W. Coebergh, "Trends in incidence and prognosis of the histological subtypes of lung cancer in North America, Australia, New Zealand and Europe," *Lung Cancer* 31, no. 2-3 (March 2001): 123-137.
- 41) A. Caldarella et al., "Gender differences in non-small cell lung cancer: A population-based study," *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 33, no. 6 (August 2007): 763-768.

6 ARTIGO ORIGINAL

Lung Cancer: histology, gender and age changes over the past 25 years in Brazil

Maria Teresa Ruiz Tsukazan, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, UFRGS;
Hospital São Lucas, PUC-RS

Álvaro Vigo, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, UFRGS; Departamento
de Estatística, UFRGS

Av. Bento Gonçalves, 9500 - Prédio 43-111 - Agronomia

CEP: 91509-900 - Porto Alegre - RS - Brasil

+55 51 3308 6209

alvaro.vigo@ufrgs.br

A ser enviado para a revista *Lung Cancer*

Summary

Introduction: The objective of this study was to describe the trends of histology, gender and age of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with lung resection. The histology of lung cancer is changing in developed countries and there is still little information available for developing countries.

Methods: Data collected by reviewing the medical records of all patients (N=817) with NSCLC treated with lung resection between 1986 and 2010 in a university hospital of Southern Brazil. Differences in histology, stage and type of surgery were analyzed by sex and period (1986-1990, 1991-2000 and 2001-2010). Analyses were performed at significance level of 5%. *Results:* Most patients were males (70%), and the main histologic types found were squamous cell carcinoma (44.2%) and adenocarcinoma (40%). Mean age at surgery was 52.7 years old for women and 57.3 years old for men in the first period, and 60.1 for women and 63.9 for men in the last period ($p < 0.001$). The female proportion increased from 22% in the first period to 36% in the last decade. The proportion of squamous cell changed from 49.1% initially to 38.7% in the last period ($p = 0.017$). Considering all NSCLC patients, females with adenocarcinoma represented 9.4% in the first period, 12.5% in the second and 16.8% in last period. *Conclusion:* As seen in developed countries, the rates of lung cancer in females are rising over the last three decades, but have not surpassed men rates. In men, the squamous cell rate is decreasing, approaching the adenocarcinoma rate.

Keywords

Lung cancer, epidemiology, histology, gender, Brazil

Introduction

Non-communicable diseases (NCDs) are responsible for more than 60% of deaths worldwide, the majority occurring in low- and middle-income countries, comprising mainly cardiovascular and chronic lung diseases, cancers and diabetes[1]. In Brazil, cancer represents the second cause of NCDs deaths and lung cancer is the leading cause[2]. The WHO accounts 1.3 million deaths per year due to lung cancer. This disease is one of the few cancers with well-known attributable cause. Many studies have consistently showed that tobacco smoke is by far the leading cause of lung cancer[1,3–5].

The great effort to reduce smoking and to introduce the usage of cigarette filter has changed lung cancer epidemiology in developed countries, with the increasing incidence of adenocarcinoma and the decrease of squamous cell carcinoma. The rising number of women with the disease is also notable, as well as changes in their histologic profile[6].

Between 1973 and 1987, the USA had an increase in the adenocarcinoma rate, surpassing squamous cell in frequency, nowadays occupying the first place[7]. Similar to Western Europe, regarding men in USA, the adenocarcinoma age-standardized incidence rate increased from 5–15 per 100,000 people-year in the 1970s to 10–35 in the 1990s, whereas the incidence rate for squamous cell carcinoma declined from 25–60 per 100,000 in the 1980s to 20–40 in the 1990s[8]. Currently, adenocarcinoma represents the leading histologic type among men and women, nonsmokers and Asians[8,9].

A Canadian study based on registers of *Ottawa Regional Cancer Centre* showed that, among women, adenocarcinoma is the predominant type, however, for men, the same statement is not true[10]. The most common histologic type for men is still the squamous cell[10,11]. In Europe, the incidence of lung cancer histologic types varies according to the country analyzed. When including small cells, we can notice that the predominance for men is the squamous cell and, for women, the adenocarcinoma. During the period of 1993 to 1997, the age-standardized incidence rates of squamous cell in men were equal to 45 and 44 per 100,000 people-year in the Netherlands and Poland, respectively, compared to 11 per 100,000 in Sweden. Respectively, in the same countries, the adenocarcinoma rates were 17, 7.5 and 8.3 per 100,000. The difference in the incidence rates for both types varies by country. For women, the age-standardized incidence rate of adenocarcinoma was highest in Iceland and Denmark, reaching 15 per 100,000. Only in Scotland, Poland and England the age-standardized squamous cell incidence rate surpasses the adenocarcinoma incidence rate in women, reaching, respectively, 10, 7.1 and 6.7 per 100,000 [12].

A Japanese study on Tokyo's National Cancer Hospital reported the predominance of adenocarcinoma in men (61.7%) and women (93.6%), followed by squamous cell with 30.3% of men and 4.1% of women[13]. In some Asian countries, 70% of never-smokers diagnosed with lung cancer are women, with the predominance of adenocarcinoma[14]. In Singapore, a study revealed that 50.3% of female patients had adenocarcinoma, 57.4% were never-smokers, but the proportion of squamous and small cell carcinomas was higher among smokers (47.3%) than non-smokers (8.6%)[15].

Regarding women, the majority of the cases of tumor is adenocarcinoma worldwide. The gender seems to play a relevant role and it is very important to justify the constant increase of lung cancer among women, despite the efforts to reduce smoking[16].

Over the past decades, the lung cancer population in developed countries has changed. The frequency in the elderly population has increased and women are responsible for a higher number of lung cancer cases. However, women didn't surpass men rates so far. In the USA and in Western Europe, a decrease of incidence of squamous cell in men has been observed, ranging between 20 to 40 new lung cancer diagnoses per 100,000 people. In Australia and Europe, even with the decreasing tendency, squamous cell remains the leading cause among men[17]. On the other hand, in the USA, adenocarcinoma is the most common type for both men and women[7].

Unlike developed countries, changes in the histological profile in Latin American countries are poorly described in the literature. Little information regarding lung cancer histology, gender difference and trends is available for Brazilian population. A study with 240 patients in a city in the state of São Paulo, performed between 2000 and 2006, reported that squamous cell represented 37.5%, adenocarcinoma 30% and large cells 6.6%, without additional information concerning gender or age[18].

Accurate diagnosis of non-small cell lung cancer (NSCLC) has been very important for the advent of new targeted therapies. For instance, patients with EGFR mutation can receive EGFR tyrosine kinase inhibitor as effective treatment. Another agent, Bevacizumab (Avastin®), monoclonal antibody to the endothelial growth factor, is used as part of adenocarcinoma treatment. However, the bevacizumab therapy

cannot be recommended for squamous cell due to concerns about the possibility of bleeding, since the squamous cell is more frequently located in the central airways and bleeding could be fatal[19].

The squamous cell is the histologic type that is most associated with smoking, followed by small cells and adenocarcinoma. It can predominantly be found in central airways (approximately two thirds), and the epithelial progression is documented as dysplasia to carcinoma *in situ* and invasive carcinoma[20,21]. Comparing the stages, the squamous cell has a better prognosis than adenocarcinoma, with a higher survival rate[22–24].

This paper aims to better understand the current lung cancer epidemiology, including histology, gender, age and stage of the disease in Southern Brazil.

Methods

The Thoracic Surgery Unit of São Lucas Hospital has a prospective surgery database and assists National Health Service (SUS) patients from all the cities of the State as well as from other Southern states of the country. In this study, we used the hospital's database and reviewed retrospectively the pathology reports and charts of all patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with lung resection between 1986 and 2010 in the São Lucas Hospital of PUC-RS (Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul), located in the city of Porto Alegre, capital of Rio Grande do Sul State, in Southern Brazil.

The information was collected using a standardized form that included sociodemographic characteristics, date of birth, occupation and behaviors, such as

smoking and alcohol consumption. Clinical characteristics were also evaluated: family history of cancer, spirometry parameters, other comorbidities, date and type of surgery, histology, tumor size, lymph node, metastasis and stage. The form also included questions about treatment, recurrence, postoperative mortality and survival time. Since electronic medical record is relatively recent in the hospital, we found some limitations in the data gathering of the patients treated in the 1980s and 1990s. The same pathology group performed histological diagnosis and all staging was updated according to the new IASLC 7th edition[23].

The patients with different clinical characteristics (histology, stage and type of surgery) were analyzed by sex and period (1986-1990, 1991-2000 and 2001-2010). Comparisons of proportions were performed using the test based on the Pearson's chi-squared statistic. Two-way ANOVA was used to compare the mean age of patients by sex and period. Comparisons between means were done using adjusted least squares means and the Tukey-Kramer test. All analyses were performed using the SAS Software, version 9.3, and at significance level of 5%.

The study was approved by the ethical committee of São Lucas Hospital of PUC-RS (Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul).

Results

Over the past 25 years, 817 patients had primary lung cancer resection in São Lucas Hospital, of which 569 (70%) were male patients. The overall mean age at surgery was 61.4 years old (SD=10.3 years). According to two-way ANOVA, there was no evidence of gender and period interaction ($p < 0,776$), suggesting that the mean age

did not differ between men and women in each period (Figure 1). However, in spite of the period, the adjusted least squares mean ages at surgery were 61.0 (0.47) and 57.9 (0.69) years old, respectively for men and women, suggesting that it was approximately 3.1 years higher for men ($p<0.001$). Similarly, independently of gender, the adjusted mean ages were 55.4 (0.51) years old for the period 1986-1990, 60.6 (0.60) years old in 1991-2000, and 62.3 (1.00) years old in 2001-2010, showing an increase of approximately 7 years ($p<0.001$) from the first to the last period and 5.2 years higher for the second period than in the first period. Between the last two periods, the mean age difference was 1.8 year ($p<0.049$).

Table 1 shows clinical, global and gender characteristics of the patients. The predominant histologic type was squamous cell carcinoma (44.2%) followed by adenocarcinoma (37.5%). The proportion of histologic types were different by gender ($p<0.001$), showing that squamous cells carcinoma was more frequent in men (49.4%) than in women (32.3%), and the opposite occurred for adenocarcinoma (37.3% versus 45.6% for men and women, respectively). Differences in proportions between sexes were also observed for the type of tumor ($p<0.001$), lymph node classification ($p<0.014$), staging ($p<0.002$) and type of surgery ($p<0.040$), suggesting that the disease was more severe in men than in women (Table 1).

Analysis according to the time period (Table 2) showed differences in proportions of histologic types ($p<0.018$), markedly for squamous cell carcinoma with 49.1% and 49.5% for first and second periods, declining to 38.7% on recent period. On the other hand, adenocarcinoma showed a consistent increase from 35.3%, 39.6% to 41.2%, respectively in the same periods. Large cells represented 1.7% and now 2.5%. Miscellaneous that included carcinoid, adenosquamous, mucoepidermoid, neuroendocrine and sarcomatoid varied inconsistently across periods.

Lobectomy was the main type of surgery ($p < 0.003$), increasing from 68.4% in the first period to 83.6% most recently. Pneumonectomy is trending down from initially 21.9% to 11.9% nowadays. Bilobectomies follow the same pattern with 4.5% compared to 9.7% on the first period.

Staging has suffered minimal changes over the past years ($p < 0.096$) with stable stage IIIA remaining as the most common over time, corresponding to approximately 25 to 27%. Stage IA has increased from 9.6%, 14.5% to 14.3%, stage IIB decreased from 29.6%, 16.5% to 17.1%, and stage IV increased from 0%, 3.3% to 4.8%.

Table 3 describes the distribution of clinical characteristics by gender and period. For men, epidermoid and adenocarcinoma still are the main histologic types. Considering just the female patients, adenocarcinoma showed an increase over time, but not consistent, varying from 42.3%, 48.1% to 44.7%. Adenocarcinoma increased from 33.4%, 36.6% to 39.2%, while epidermoid ranged from 51.1%, 54.0% to 44.7%. Of all NSCLC patients, females with adenocarcinoma represented 9.4% in the first period, 12.5% in the second and 16.8% in last period.

Squamous cell carcinoma was the most frequent histologic type among men, but this proportion declined from around 40% in the two first periods (1986-1990 and 2001-2000) to 29% in 2001-2010, virtually equaling the proportion of adenocarcinoma in the last period. Although the proportion of lung cancer is lower in women in all periods, the proportion of adenocarcinoma seems to be increasing over time (Figure 2).

Discussion

Lung cancer characteristics changed over the past years in Southern Brazil. The increased mean age at surgery could be indicating a mean older population not only

diagnosed but also candidate for surgical treatment. Other chronic diseases are better controlled allowing enough time to lung cancer to develop, considering an approximate 25 years latency period between smoking and the disease. When compared to developed nations, patients mean age at surgery was very low in this study, even when only the recent period was considered, when mean age was 62.4 years old, compared to 71 years old described in the moment of the diagnosis by SEER data from 2004 to 2008[25].

As seen in developed countries, the gender analysis in this study shows that rates of lung cancer in females are rising over the last three decades, but have not surpassed men rates. That could be related to the later practice of smoking in this gender and to the latency period. Women started smoking in the 1950s and 1960s, when cigarettes also started to have filter as a consequence of the link found between lung cancer and cigarette. During the same period, tar level was also a concern that forced the industries to reduce its levels in the cigarettes. That could be the reason why adenocarcinoma presents a higher incidence in women.

The observed increase of adenocarcinoma and decrease of epidermoid histologic types are in accordance with findings in developed countries, such as USA, Japan and Western European countries[8,12,26,27]. In contrast, a study performed in Northern India showed no changes in the histology over the past three decades[28].

The significant decrease of pneumonectomy rates reflects changes on surgical management techniques and treatment indication. The decrease of epidermoid cancer is directly related to lower prevalence of central lesions[25] that are the ones requiring pneumonectomy. In addition, the use of sleeve resections allows sparing part of the lung. The increased number of stage IV is consequence that selected patients are now candidates for surgery.

The observed decrease of squamous cell lung cancer is believed to be attributed to the lower number of smokers since 1960 as well as the increase use of low-tar and filter tip cigarettes, as occurred in other countries, such as USA, Denmark, Finland, Germany, Netherlands, Switzerland and United Kingdom[8]. The probable reason is the inability of eliminating small particles and the fact that the smoker tends to increase the time inhaling to compensate the smaller amount of nicotine passing through the filter. The immediate consequence is a higher deposit of smaller carcinogens in the periphery, most common site for adenocarcinoma[7,8]. The reported increase of adenocarcinoma incidence only among smokers reinforces this theory. Furthermore, a multicenter study demonstrated that the filter tip cigarettes reduced the risk of squamous cell without changing the risk for adenocarcinoma[12].

It is well known that observational clinical data have some methodological limitations[29]. In this study, some important variables, such as smoking status, disease recurrence and survival of the patients submitted to surgery more than 25 years ago, were missing, what compromised those analyses. Even so, we believe that these results are relevant, since they gave a description of the histological profile of lung cancer in Brazil in the last 25 years. One strong point of this study is having the same pathology group analyzing the slides according to the recent staging classification.

Conclusion

As seen in developed countries, the rates of lung cancer in female patients is rising over the last three decades, but has not surpassed men rates. In men, the squamous cell rate is decreasing, approaching the adenocarcinoma rate. In spite of the increase observed in mean age at surgery during the studied period, for both for men and

women, the number is still low when compared with USA and Western Europe countries.

References

- [1] WHO | Global status report on noncommunicable diseases 2010. WHO n.d.
- [2] Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet* 2011;377:1949–61.
- [3] Peto R. *Causes of Cancer*. Oxford University Press; 1993.
- [4] Shoptland DR, Eyre HJ, Pechacek TF. Smoking-attributable cancer mortality in 1991: is lung cancer now the leading cause of death among smokers in the United States? *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1142–8.
- [5] Osann KE. Epidemiology of lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4:198–204.
- [6] Chen K, Wang PP, Sun B, Li Q, Perruccio A, Power D, et al. Twenty-year secular changes in sex specific lung cancer incidence rates in an urban Chinese population. *Lung Cancer* 2006;51:13–9.
- [7] Alberg AJ, Brock MV, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: looking to the future. *J Clin Oncol* 2005;23:3175–85.
- [8] Janssen-Heijnen MLG, Coebergh J-WW. Trends in incidence and prognosis of the histological subtypes of lung cancer in North America, Australia, New Zealand and Europe. *Lung Cancer* 2001;31:123–37.
- [9] Charloux A, Quoix E, Wolkove N, Small D, Pauli G, Kreisman H. The increasing incidence of lung adenocarcinoma: reality or artefact? A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma. *Int J Epidemiol* 1997;26:14–23.

- [10] Xie L, Ugnat A-M, Morriss J, Semenciw R, Mao Y. Histology-related variation in the treatment and survival of patients with lung carcinoma in Canada. *Lung Cancer* 2003;42:127–39.
- [11] Little AG, Gay EG, Gaspar LE, Stewart AK. National survey of non-small cell lung cancer in the United States: epidemiology, pathology and patterns of care. *Lung Cancer* 2007;57:253–60.
- [12] Janssen-Heijnen MLG, Coebergh J-WW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer* 2003;41:245–58.
- [13] Chang JW, Asamura H, Kawachi R, Watanabe S. Gender difference in survival of resected non-small cell lung cancer: histology-related phenomenon? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:807–12.
- [14] Patel JD. Lung cancer in women. *J Clin Oncol* 2005;23:3212–8.
- [15] Tan YK, Wee TC, Koh WP, Wang YT, Eng P, Tan WC, et al. Survival among Chinese women with lung cancer in Singapore: a comparison by stage, histology and smoking status. *Lung Cancer* 2003;40:237–46.
- [16] Rivera MP, Stover DE. Gender and lung cancer. *Clin Chest Med* 2004;25:391–400.
- [17] Caldarella A, Crocetti E, Comin CE, Janni A, Pegna AL, Paci E. Gender differences in non-small cell lung cancer: a population-based study. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:763–8.
- [18] Novaes FT, Cataneo DC, Ruiz Junior RL, Defaveri J, Michelin OC, Cataneo AJM. Lung cancer: histology, staging, treatment and survival. *J Bras Pneumol* 2008;34:595–600.
- [19] Fan Z, Schraeder R. The changing pathology of lung cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2011;20:637–53.
- [20] Tomaszewski JF Jr, Connors AF Jr, Rosenthal ES, Hsiue IL. Peripheral vs central squamous cell carcinoma of the lung. A comparison of clinical features, histopathology, and survival. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114:468–74.

- [21] Lantuéjoul S, Salameire D, Salon C, Brambilla E. Pulmonary preneoplasia--sequential molecular carcinogenetic events. *Histopathology* 2009;54:43–54.
- [22] Chansky K, Sculier J-P, Crowley JJ, Giroux D, Van Meerbeeck J, Goldstraw P, et al. [The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project. Prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 2010;13:9–18.
- [23] Goldstraw P. Updated staging system for lung cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2011;20:655–66.
- [24] Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med* 2011;32:669–92.
- [25] Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med* 2011;32:605–44.
- [26] Lopez AD, Collishaw NE, Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. *Tob Control* 1994;3:242–7.
- [27] Hammond EC, Selikoff IJ, Lawther PL, Seidman H. Inhalation of Benzpyrene and Cancer in Man. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1976;271:116–24.
- [28] Schottenfeld D. The etiology and epidemiology of lung cancer. In: Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, Minna JD, Scagliotti GV, Turrisi AT, eds. *Principles and Practice of Lung Cancer*. 4th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins. 2010:3–22.; n.d.
- [29] Overhage JM, Overhage LM. Sensible use of observational clinical data. *Stat Methods Med Res* 2013;22:7–13.

Table 1 – Clinical characteristics: global and by gender - n (%).

Characteristics	Global (N=817) [†]	Sex		P value
		Male (N=569) [†]	Female (N=248) [†]	
Histology				<0.001
Squamous	361 (44.2)	281 (49.4)	80 (32.3)	
Adenocarcinoma	306 (37.5)	212 (37.3)	113 (45.6)	
Large cells	17 (2.1)	12 (2.1)	5 (2.0)	
Mucoepidermoid	7 (0.1)	3 (0.5)	4 (1.6)	
Adenosquamous	47 (5.8)	29 (5.1)	18 (7.3)	
Carcinoid	23 (2.8)	11 (1.9)	12 (4.8)	
Neuroendocrine	9 (1.1)	4 (0.7)	5 (2.0)	
NSCLC	19 (2.3)	12 (2.3)	6 (2.4)	
Sarcoma	9 (1.1)	4 (0.7)	5 (2.0)	
Tumor				<0.001
T1a	81 (10.0)	45 (7.9)	36 (14.6)	
T1b	88 (10.8)	59 (10.4)	29 (11.8)	
T2a	262 (32.2)	159 (28.1)	103 (41.9)	
T2b	118 (14.5)	89 (15.7)	29 (11.8)	
T3	216 (26.6)	174 (30.7)	42 (17.1)	
T4	48 (5.9)	41 (7.2)	7 (2.8)	
Lymph Node				<0.014
N0	477 (58.5)	329 (57.9)	148 (59.9)	
N1	175 (21.5)	137 (24.1)	38 (15.4)	
N2	157 (19.3)	99 (17.5)	58 (23.5)	
N3	6 (0.7)	3 (0.5)	3 (1.2)	
Staging				<0.001
IA	112 (13.7)	69 (12.1)	43 (17.4)	
IB	161 (19.7)	98 (17.3)	63 (25.4)	
IIA	122 (15.0)	90 (15.9)	32 (12.9)	
IIB	152 (18.6)	120 (21.1)	32 (12.9)	
IIIA	218 (26.7)	149 (26.2)	69 (27.8)	
IIIB	22 (2.7)	16 (2.8)	6 (2.4)	
IV	29 (3.6)	26 (4.6)	3 (1.2)	
Type of surgery				<0.040
Lobectomy	635 (78.0)	431 (76.0)	204 (82.6)	
Bilobectomy	50 (6.1)	34 (6.0)	16 (6.5)	
Pneumonectomy	129 (15.9)	102 (18.0)	27 (10.9)	

[†] For some variables, the sample size can be different due to missing information.

Table 2 – Clinical characteristics: by period - n (%).

Characteristic	Period			P value
	1986-1990 (N=116) [†]	1991-2000 (N=303) [†]	2001-2010 (N=398) [†]	
Histology				<0.018
Squamous	57 (49.1)	150 (49.5)	154 (38.7)	
Adenocarcinoma	41 (35.4)	120 (39.6)	164 (41.2)	
Large Cell	2 (1.7)	5 (1.7)	10 (2.5)	
Other NSCLC	16 (13.8)	28 (9.2)	70 (17.6)	
Tumor				<0.031
T1a	9 (7.8)	28 (9.3)	44 (11.1)	
T1b	9 (7.8)	43 (14.2)	36 (9.1)	
T2a	29 (25.2)	92 (20.5)	141 (35.6)	
T2b	20 (17.4)	43 (14.2)	55 (13.9)	
T3	44 (38.3)	74 (24.5)	98 (24.7)	
T4	4 (3.5)	22 (7.3)	22 (5.6)	
Lymph Node				<0.046
N0	69 (60.0)	176 (58.1)	232 (58.4)	
N1	27 (23.5)	60 (19.8)	88 (22.2)	
N2	19 (16.5)	66 (21.8)	72 (18.1)	
N3	0	1 (0.3)	5 (1.3)	
Staging				<0.096
IA	11 (9.5)	44 (14.5)	57 (14.3)	
IB	21 (18.3)	60 (19.8)	80 (20.1)	
IIA	19 (16.5)	47 (15.5)	56 (14.1)	
IIB	34 (29.6)	50 (16.5)	68 (17.1)	
IIIA	29 (25.2)	82 (27.1)	107 (26.9)	
IIIB	1 (0.9)	10 (3.3)	11 (2.7)	
IV	0	10 (3.3)	19 (4.8)	
Surgery				<0.003
Lobectomy	78 (68.4)	225 (74.3)	332 (83.6)	
Bilobectomy	11 (9.7)	21 (6.9)	18 (4.6)	
Pneumonectomy	25 (21.9)	57 (18.8)	47 (11.8)	

[†] For some variables, the sample size can be different due to missing information.

Table 3 – Clinical characteristics according to sex and period - n (%).

Characteristic	1986-1990		1991-2000		2001-2010	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women
Histology						
Squamous	46 (51.1)	11 (42.3)	121 (54.0)	29 (36.7)	114 (44.7)	40 (28.0)
Adenocarcinoma	30 (33.4)	11 (42.3)	82 (36.6)	38 (48.1)	100 (39.2)	64 (44.7)
Large Cells	2 (2.2)	0(0)	3 (1.4)	2 (2.5)	7 (2.8)	3 (2.1)
Other NSCLC	12 (13.3)	4 (15.4)	18 (8.0)	10 (12.7)	34 (13.3)	36 (25.2)
Staging						
IA	9 (10.1)	2 (7.7)	29 (12.9)	15 (19.0)	31 (12.1)	26 (18.2)
IB	12 (13.5)	9 (34.6)	37 (16.5)	23 (29.1)	49 (19.2)	31 (21.7)
IIA	17 (19.1)	2 (7.7)	33 (14.7)	14 (17.7)	40 (15.7)	16 (11.2)
IIB	29 (32.6)	5 (19.2)	39 (17.4)	11 (13.9)	52 (20.4)	16 (11.2)
IIIA	21 (23.6)	8 (30.8)	68 (30.4)	14 (17.7)	60 (23.5)	47 (32.8)
IIIB	1 (1.1)	0	8 (3.6)	2 (2.6)	7 (2.8)	4 (2.8)
IV	0	0	10 (4.5)	0	16 (6.3)	3 (2.1)
Surgery						
Lobectomy	61 (68.5)	17 (68.0)	162 (72.3)	63 (73.7)	208 (81.9)	124 (86.7)
Bilobectomy	8 (9.0)	3 (12.0)	15 (6.7)	6 (7.6)	11 (4.3)	7 (4.9)
Pneumonectomy	20 (22.5)	5 (20.0)	47 (21.0)	10 (12.7)	35 (13.8)	12 (8.4)

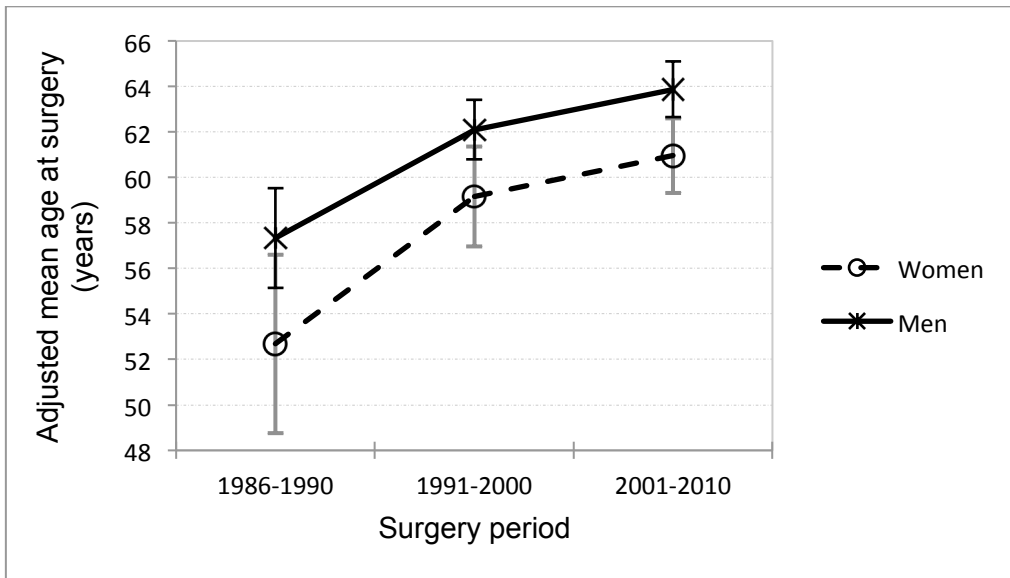


Figure 1 – Adjusted least squares for mean age at the time of surgery by sex.

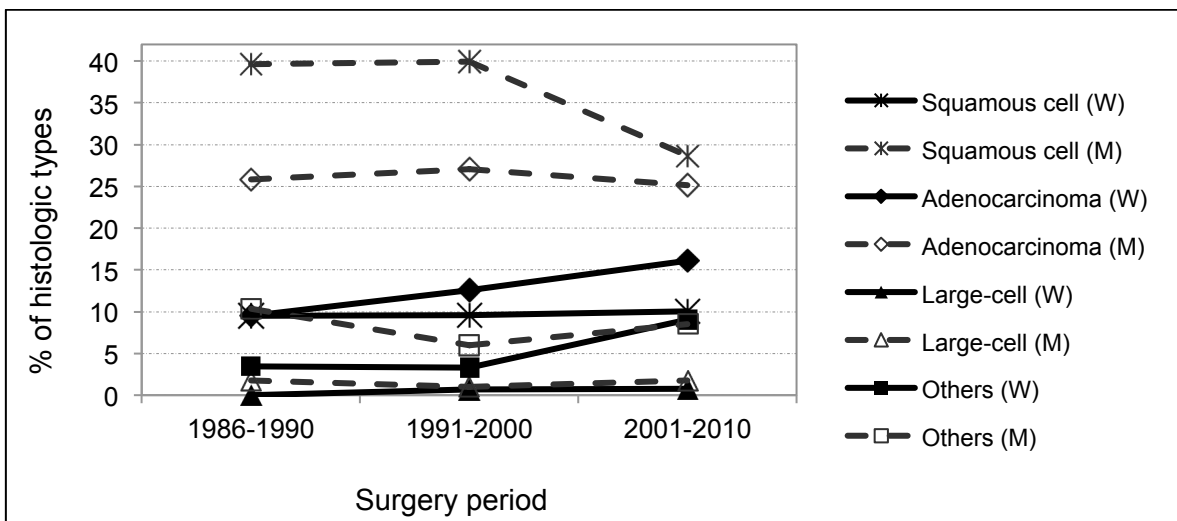


Figure 2 - Histologic type by gender (M = men and W = women) and period.

7 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conhecer o perfil atual da histologia do câncer de pulmão, sua incidência, idade no momento do diagnóstico e distribuição entre gêneros e suas alterações ao longo do tempo é importante para uma estratégia mais acurada a fim de direcionar medidas de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento, com intuito curativo em vez de paliativo.

Uma ferramenta adequada para armazenamento de dados se faz necessária. O INCA possui uma estimativa da doença por sexo, idade, região e mortalidade. O conhecimento do tipo histológico prevalente permite saber o quão efetivas têm sido as campanhas para cessação do tabagismo, o que refletiria a queda do carcinoma epidermoide em todo o país. Da mesma forma, a subanálise por gênero permite direcionar campanhas e estratégias.

O mapeamento de estágio da doença permite levantar a dúvida se o acesso ao sistema de saúde é difícil ou se o diagnóstico está retardado. A sobrevida da mesma forma contribui para análise de eficácia de diagnóstico e tratamento.

A implantação de uma base de dados nacional na qual a equipe de saúde pudesse registrar de forma segura os dados de pacientes seria o primeiro passo.

8 ANEXO - FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS

NEOPLASIA PULMONAR Ficha de Coleta de Dados		1. IDENTIFICAÇÃO FICHA Nº: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
2. NOME <input type="text"/>		3. PRONTUÁRIO <input type="text"/>	
4. DATA DE NASCIMENTO <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>		5. LOCAL <input type="text"/>	
		6. ZONA URBANA 0.NÃO <input type="checkbox"/> 1.SIM <input type="checkbox"/>	
7. COR DE PELE 1.BRANCO <input type="checkbox"/> 2.NEGRA <input type="checkbox"/> 3.AMARELA <input type="checkbox"/> 4.PARDA <input type="checkbox"/>		8. SEXO 1.MASCULINO <input type="checkbox"/> 2.FEMININO <input type="checkbox"/>	
9. PROFISSÃO <input type="text"/>			
10. ESPIROMETRIA CVF <input type="text"/> L CVF <input type="text"/> % VEF1 <input type="text"/> L VEF1 <input type="text"/> %			
11. TABAGISMO 0.NÃO <input type="checkbox"/> 1.SIM <input type="checkbox"/> Nº MAÇOS/ANO: <input type="text"/>		12. ETILISTA 0.NÃO <input type="checkbox"/> 1.SOCIALMENTE <input type="checkbox"/> 2.SIM <input type="checkbox"/>	
13. COMORBIDADES 1.HAS <input type="checkbox"/> 2.DM <input type="checkbox"/> 3.OBESIDADE <input type="checkbox"/> 4.CARDIOPATA <input type="checkbox"/> 5.OUTRA NEOPLASIA <input type="text"/> 6.DPOC <input type="checkbox"/> 6.OUTRAS <input type="text"/>			
14.1. HISTÓRIA FAMILIAR DE CÂNCER 0.NÃO <input type="checkbox"/> 1.SIM <input type="checkbox"/>		14.2. HISTÓRIA FAMILIAR DE NEOPLASIA PULMONAR 0.NÃO <input type="checkbox"/> 1.SIM <input type="checkbox"/>	
15.1. DATA DA CIRURGIA DATA: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		15.2. TIPO DE CIRURGIA 1.LSD <input type="checkbox"/> 2.LM <input type="checkbox"/> 3.LID <input type="checkbox"/> 4.LSE <input type="checkbox"/> 5.LIE <input type="checkbox"/> 6.PND <input type="checkbox"/> 7.PNE <input type="checkbox"/>	
16. HISTOLOGIA 1.EPIDERMÓIDE <input type="checkbox"/> 2.ADENOCA <input type="checkbox"/> 3.BRONQALVE <input type="checkbox"/> 4.CELS GIGANTES <input type="checkbox"/> 5.MUCOEPIDERMÓIDE <input type="checkbox"/> 6.ADENOESC <input type="checkbox"/> 7.CARCINÓIDE <input type="checkbox"/> 8.NEUROEND <input type="checkbox"/> 9.NSCC <input type="checkbox"/> 10.OUTRO <input type="text"/> 10.1. QUAL OUTRO <input type="text"/>			
17. TUMOR 1.T1a <input type="checkbox"/> 2.T1b <input type="checkbox"/> 3.T2a <input type="checkbox"/> 4.T2b <input type="checkbox"/> 5.T3 <input type="checkbox"/> 6.T4 <input type="checkbox"/>			
18. LINFONODO 1.N0 <input type="checkbox"/> 2.N1 <input type="checkbox"/> 3.N2 <input type="checkbox"/> 4.N3 <input type="checkbox"/>		19. METÁSTASE 1.M0 <input type="checkbox"/> 2.M1 <input type="checkbox"/>	
20. ESTADIAMENTO 1.IA <input type="checkbox"/> 2.IB <input type="checkbox"/> 3.IIA <input type="checkbox"/> 4.IIB <input type="checkbox"/> 5.IIIA <input type="checkbox"/> 6.IIIB <input type="checkbox"/> 7.IV <input type="checkbox"/>			
21. NEOADJUVÂNCIA 0.NÃO <input type="checkbox"/> 1.SIM <input type="checkbox"/>		22. ADJUVÂNCIA 0.NÃO <input type="checkbox"/> 1.SIM <input type="checkbox"/>	
23. RECIDIVA 0.NÃO <input type="checkbox"/> 1.SIM <input type="checkbox"/> DATA: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> INTERVALO: <input type="text"/>			
24. LOCAL DA RECIDIVA 1.PULMÃO <input type="checkbox"/> 2.LFN <input type="checkbox"/> 3.CÉREBRO <input type="checkbox"/> 4.FÍGADO <input type="checkbox"/> 5.OSSO <input type="checkbox"/> 6.ADRENAL <input type="checkbox"/>			
25. MORTALIDADE PÓS-OPERATÓRIA 0.NÃO <input type="checkbox"/> 1.SIM <input type="checkbox"/>		26. SOBREVIDA 1.<6M <input type="checkbox"/> 2.6M-12M <input type="checkbox"/> 3.1A-5A <input type="checkbox"/> 4.>5A <input type="checkbox"/>	

9 ANEXO – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF. CEP-1225/11

Porto Alegre, 29 de julho de 2011.

Senhor Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 11/05513 intitulado **“Avaliação da mudança de padrão histológico, idade e gênero em pacientes com neoplasia pulmonar submetidos a tratamento cirúrgico nos últimos 25 anos”**.

Salientamos que seu estudo pode ser iniciado a partir desta data.

Os relatórios parciais e final deverão ser encaminhados a este CEP.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Rodolfo Herberto Schneider
Coordenador do CEP-PUCRS

Ilmo. Sr.
Dr. José Antônio Lopes de Figueiredo Pinto
HSL
Nesta Universidade

PUCRS

Campus Central
Av. Ipiranga, 6690 – 3º andar – CEP: 90610-000
Sala 314 – Fone Fax: (51) 3320-3345
E-mail: cep@pucrs.br
www.pucrs.br/prppg/cep