

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL - UFRGS
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA - PNEUMOLOGIA
TESE DE MESTRADO

AVALIAÇÃO DE FATORES PROGNÓSTICOS DO CARCINOMA
BRÔNQUICO INDIFERENCIADO DE PEQUENAS CÉLULAS

JAMES FREITAS FLECK

PROFESSOR ORIENTADOR: DR. MÁRIO RIGATTO

Porto Alegre, janeiro de 1987.



DEDICATÓRIA

A minha esposa, Olenka, pela compreensão e amor.

A minha filha, Stefania, pela alegria e carinho.

Aos meus pais, Venício e Elohá, pela dedicação e apoio.

A minha irmã, Jane, pela amizade.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Mário Rigatto, mestre exemplar e amigo.

Ao Dr. Bruno Carlos Palombini pelo exemplo, amizade e estímulo.

Ao Dr. João Carlos Piolla pelas idéias inspiradoras, comportamento crítico e estímulo.

Ao Dr. Mário Bernardes Wagner pelo inestimável auxílio no trabalho estatístico.

Aos médicos integrantes do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Aos médicos integrantes do Pavilhão Pereira Filho (Serviço de Doenças Pulmonares da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre).

À DATIL - Execuções e Reproduções Datilográficas Ltda., pelo trabalho datilográfico prestado.

SUMÁRIO

RESUMO	15
ABSTRACT	17
I - INTRODUÇÃO	19
1.1 - COMPORTAMENTO BIOLÓGICO	19
1.2 - ASPECTOS CLÍNICOS	42
1.2.1 - Tumor Primário e Disseminação Linfática Loco-Regional	43
1.2.2 - Síndromes Para-neoplásicas	46
1.2.3 - Métodos Diagnósticos	62
1.2.4 - Estadiamento	67
1.2.5 - Tratamento Clínico	76
1.3 - OBJETIVO	86
II - MATERIAL E MÉTODOS	87
2.1 - PACIENTES	87
2.2 - MÉTODOS	90
2.2.1 - Diagnóstico	90
2.2.2 - Manifestações Clínicas	93
2.2.3 - Manifestações Para-neoplásicas	94
2.2.4 - Estadiamento	96
2.2.5 - Escala de Qualidade de Vida ("Performance Status" - PS)	104
2.2.6 - Tratamento	105

2.2.7 - Avaliação de Resposta	106
2.2.8 - Avaliação Prognóstica	108
2.2.9 - Tratamento Estatístico	133
2.2.10 - Protocolo	134
2.2.11 - Registro, Avaliação Inicial e Acompanhamento	142
III - RESULTADOS	149
IV - DISCUSSÃO	231
V - CONCLUSÃO	263
VI - BIBLIOGRAFIA	265

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	- CLASSIFICAÇÕES HISTOLÓGICAS DO CÂNCER DE PULMÃO (OMS)	20
TABELA 2	- VARIAÇÃO NA INCIDÊNCIA DOS TIPOS HISTOLÓGICOS DE CÂNCER DE PULMÃO CONFORME A ORIGEM DO MATERIAL EXAMINADO (FREQUÊNCIA RELATIVA)	20
TABELA 3	- SUB-TIPOS HISTOLÓGICOS DO CARCINOMA BRÔNQUICO INDIFERENCIADO DE PEQUENAS CÉLULAS	22
TABELA 4	- PROPRIEDADES "IN VITRO" DAS DUAS LINHAGENS CELULARES DO CARCINOMA BRÔNQUICO INDIFERENCIADO DE PEQUENAS CÉLULAS	37
TABELA 5	- CLASSIFICAÇÃO DOS PEPTÍDEOS CÉREBRO-INTESTINAIS JÁ DETECTADOS NO CARCINOMA BRÔNQUICO INDIFERENCIADO DE PEQUENAS CÉLULAS	48
TABELA 6	- AGENTES ANTI-BLÁSTICOS ATIVOS NO TRATAMENTO DO CARCINOMA BRÔNQUICO INDIFERENCIADO DE PEQUENAS CÉLULAS	78

TABELA 7	- COMPARAÇÃO DOS PERCENTUAIS DE RESPOSTA OBJETIVA (RO) E REMISSÃO COMPLETA (RC) OBTIDOS EM PACIENTES COM CARCINOMA BRÔNQUICO INDIFERENCIADO DE PEQUENAS CÉLULAS TRATADOS COM MONOQUIMIOTERAPIA OU COM POLIQUIMIOTERAPIA ANTIBLÁSTICA SISTÊMICA	79
TABELA 8	- PAPEL DO NÚMERO DE FÁRMACOS NO PROGRAMA DE TRATAMENTO POLIQUIMIOTERÁPICO	80
TABELA 9	- AVALIAÇÃO DA INTENSIDADE NA QUIMIOTERAPIA DE INDUÇÃO	81
TABELA 10	- AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO COMBINADO.	82
TABELA 11	- PROGRAMAS DE QUIMIOTERAPIA COMBINADA DESTITUÍDOS DE RESISTÊNCIA CRUZADA	83
TABELA 12	- PAPEL DA IRRADIAÇÃO PROFILÁTICA AO SNC (ESTUDOS ALEATÓRIOS)	83
TABELA 13	- PAPEL DA IRRADIAÇÃO PROFILÁTICA AO SNC (ESTUDOS NÃO-ALEATÓRIOS)	84
TABELA 14	- ESCALA DE QUALIDADE DE VIDA	104
TABELA 15	- PACIENTES COM DOENÇA EXTENSA	153
TABELA 16	- PACIENTES COM DOENÇA LIMITADA	159
TABELA 17	- ESTADIAMENTO (DOENÇA LIMITADA E DOENÇA EXTENSA) SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO	165
TABELA 18	- SEXO/ESTÁDIO: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO	168

TABELA 19 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS	169
TABELA 20 - IDADE/ESTÁDIO: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO	170
TABELA 21 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS	171
TABELA 22 - LOCALIZAÇÃO/ESTÁDIO: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO	172
TABELA 23 - DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS	173
TABELA 24 - CORRELAÇÃO ENTRE A LOCALIZAÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO E O EXAME CITOPATOLÓGICO DO ESCARRO ...	174
TABELA 25 - PERDA PONDERAL/ESTÁDIO: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO	175
TABELA 26 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS	176
TABELA 27 - TABAGISMO/ESTÁDIO: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO	177
TABELA 28 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS	178
TABELA 29 - CORRELAÇÃO ENTRE O TABAGISMO E A LOCALIZAÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO	179
TABELA 30 - "PERFORMANCE STATUS"/ESTÁDIO: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO	180
TABELA 31 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS	181

TABELA 32 - ALBUMINA/ESTÁDIO: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIVÊNCIA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO	182
TABELA 33 - DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS	183
TABELA 34 - SINTOMAS/ESTÁDIO: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIVÊNCIA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO	184
TABELA 35 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS	185
TABELA 36 - TOSSE/ESTÁDIO: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIVÊNCIA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO	186
TABELA 37 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS	187
TABELA 38 - CORRELAÇÃO ENTRE A PRESENÇA OU NÃO DE TOSSE E A LOCALIZAÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO NA DOENÇA LIMITADA	188
TABELA 39 - CORRELAÇÃO ENTRE A PRESENÇA OU NÃO DE TOSSE E A LOCALIZAÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO NA DOENÇA EXTENSA	189
TABELA 40 - DISPNEIA/ESTÁDIO: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIVÊNCIA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO	190
TABELA 41 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS	191
TABELA 42 - PNEUMONITE OBSTRUTIVA / ESTÁDIO: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIVÊNCIA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO	192
TABELA 43 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS	193

TABELA 44 - DOR TORÁCICA/ESTÁDIO: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO	194
TABELA 45 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS	195
TABELA 46 - HEMOPTISE/ESCARRO HEMOPTÓICO/ESTÁDIO: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO..	196
TABELA 47 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS	197
TABELA 48 - SINAIS DE OBSTRUÇÃO BRÔNQUICA/ESTÁDIO: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO..	198
TABELA 49 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS	199
TABELA 50 - DISFONIA/ESTÁDIO: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO	200
TABELA 51 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS	201
TABELA 52 - COMPROMETIMENTO MEDIASTINAL NA DOENÇA LIMITADA/ LOCALIZAÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO	202
TABELA 53 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS	203
TABELA 54 - LINFONODOMEGALIA SUPRACLAVICULAR/ESTÁDIO: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO	204
TABELA 55 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS	205

TABELA 56 - DERRAME PLEURAL/ESTÁDIO: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO	206
TABELA 57 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS	207
TABELA 58 - SÍNDROME DE VEIA CAVA SUPERIOR, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO	208
TABELA 59 - SÍNDROME DE SECREÇÃO INAPROPRIADA DE HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO	210
TABELA 60 - SÍNDROME DE LIBERAÇÃO DE ACTH ECTÓPICO, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO	211
TABELA 61 - MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS PARA -NEOPLÁSICAS, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO	213
TABELA 62 - ESTÁDIO/NÚMERO DE METÁSTASES: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO	214
TABELA 63 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS	215
TABELA 64 - METÁSTASE HEPÁTICA, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO..	216
TABELA 65 - METÁSTASES ABDOMINAIS, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO	217
TABELA 66 - METÁSTASE NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO	219

TABELA 67 - METÁSTASE NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL/DOENÇA LIMITADA: SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO	220
TABELA 68 - INFILTRAÇÃO NEOPLÁSICA DA MEDULA ÓSSEA, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO	221
TABELA 69 - INFILTRAÇÃO NEOPLÁSICA DA MEDULA ÓSSEA/DOENÇA LIMITADA: SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO	222
TABELA 70 - METÁSTASE ÓSSEA, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO	223
TABELA 71 - METÁSTASE ÓSSEA/DOENÇA LIMITADA: SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO	224
TABELA 72 - RESPOSTA/ESTÁDIO: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO	225
TABELA 73 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS	227
TABELA 74 - RECIDIVA/RESPOSTA/ESTÁDIO: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO	228
TABELA 75 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS	230

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	- REPRESENTAÇÃO DOS PADRÕES CINÉTICOS NOS TUMORES DE CRESCIMENTO RÁPIDO E DE CRESCIMENTO LENTO	39
FIGURA 2	- CURVA DE CRESCIMENTO TUMORAL	40
FIGURA 3	- MECANISMO DAS MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS PARANEOPLÁSICAS NO CARCINOMA BRÔNQUICO INDIFERENCIADO DE PEQUENAS CÉLULAS	60
FIGURA 4	- TRATAMENTO DE INDUÇÃO E AVALIAÇÃO DA RESPOSTA	135
FIGURA 5	- PACIENTES COM DOENÇA LIMITADA	136
FIGURA 6	- PACIENTES COM DOENÇA EXTENSA	139
FIGURA 7	- FICHA DE REGISTRO, AVALIAÇÃO INICIAL E ACOMPANHAMENTO	146
FIGURA 8	- COMPARAÇÃO DA SOBREVIDA EM 54 MESES DE PACIENTES COM CARCINOMA BRÔNQUICO INDIFERENCIADO DE PEQUENAS CÉLULAS TRATADOS COM QUIMIOTERAPIA E IRRADIAÇÃO NO PERÍODO DE JANEIRO/81 A JUNHO/85 E ESTADIADOS SEGUNDO O CRITÉRIO DO VALG (CURVA ATUARIAL)	167

FIGURA 9	-	ABRANGÊNCIA DOS FATORES PROGNÓSTICOS NOS GRUPOS ESTUDADOS (GERAL, DOENÇA LIMITADA, DOENÇA EXTENSA)	259
FIGURA 10	-	DISTRIBUIÇÃO DOS FATORES PROGNÓSTICOS SEGUNDO O NÍVEL DE SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA ALCANÇADO NOS GRUPOS ESTUDADOS (GERAL, DOENÇA LIMITADA, DOENÇA EXTENSA)	260
FIGURA 11	-	VALORIZAÇÃO DOS FATORES PROGNÓSTICOS BASEADA NO NÍVEL DE SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA ATINGIDO E NA ABRANGÊNCIA SOBRE OS GRUPOS ESTUDADOS (GERAL, DOENÇA LIMITADA, DOENÇA EXTENSA)	261
FIGURA 12	-	VALORIZAÇÃO DOS FATORES PROGNÓSTICOS PELA ASSOCIAÇÃO DO NÍVEL DE SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA ATINGIDO COM A ABRANGÊNCIA SOBRE OS GRUPOS ESTUDADOS (GERAL, DOENÇA LIMITADA, DOENÇA EXTENSA)	262

RESUMO

O presente estudo partiu da percepção clínica do autor de que o número de fatores capazes de avaliar o prognóstico de pacientes com carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células deveria ser provavelmente maior do que o correntemente referido na literatura médica.

Foram estudados, ao longo de cinquenta e quatro meses, setenta e quatro pacientes com diagnóstico de carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células procurando-se uniformizar, na medida do possível e do ético, todos os procedimentos a eles aplicados, tanto diagnósticos como terapêuticos.

Trinta e uma variáveis atinentes ao quadro social, clínico, laboratorial, radiológico e/ou terapêutico foram analisadas em função de sua potencialidade prognóstica. Dezoito destas variáveis demonstraram possuir validade estatística neste sentido: estadiamento, "performance status", dosagem de albumina plasmática, perda ponderal, resposta ao tratamento de indução, momento da recidiva, sintomas, tosse, dispnéia, pneumonite obstrutiva, dor torácica, linfonodomegalia mediastinal, síndrome de obstrução de veia cava superior, número de metástases, metástase hepática, metástase abdominal extra-hepática, sinais de obstrução brônquica e síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético.

As variáveis aceitas como fatores prognósticos do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células foram subseqüentemente analisadas em função de sua abrangência nos grupos de estadiamento (doença limitada, doença extensa e geral) e também em termos do nível de significância estatístico encontrado para cada uma delas.

Os fatores mais abrangentes foram: o momento da recidiva, a dosagem de albumina plasmática e o "performance status".

Os fatores de maior significância estatística foram: o momento da recidiva, a dosagem de albumina plasmática, o "performance status", a resposta ao tratamento de indução, a perda ponderal, a presença ou não de dispnéia, dor torácica e metástase hepática.

A multiplicidade de fatores prognósticos do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células demonstrada no presente trabalho, pode ser a expressão clínica da sua heterogeneidade morfológica, já demonstrada no laboratório ou ser conseqüente as variações na expressão fenotípica das células que o compõem.

ABSTRACT

This study started from the clinical perception of the author that the number of factors in condition to help the prognosis of small cell lung cancer patients would be probably larger than that currently referred to in medical reports.

During fifty four months, seventy four small cell lung cancer patients were studied within the possible and ethical condition, trying to make uniform all procedures to them applied, whether diagnostic or therapeutics.

Thirty one prognostic factors related to social, clinical, laboratorial, radiologic and therapeutic views were analysed according to its prognostic potencial. Eighteen of these showed to have statistical validity: staging, "performance status", evaluation of plasmatic albumin, weight loss, response to induction treatment, relapse moment, symptoms, cough, dyspnoea, obstructive pneumonia, chest pain, mediastinal lymph node enlargement, superior vena cava obstruction, number of metastases, hepatic metastase, extra-hepatic abdominal metastase, bronchial obstructive sings and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.

The prognostic factors accepted in the small cell lung cancer were subsequently analysed according to its scope in the staging groups (limited disease, extensive disease and

in general) and also in terms of statistical significance level found for each one of them.

The widest scope factors were the relapse moment, evaluation of plasmatic albumin and the "performance status".

The most significant statistical factors were the relapse moment, evaluation of plasmatic albumin, "performance status", response to the induction treatment, weight loss, presence or not of dyspnoea, chest pain and hepatic metastase.

The great number of the small cell lung cancer prognostic factors shown in the present study may be the clinical expression of its morphological heterogeneity, already demonstrated in laboratory or just be a consequence of variations in the phenotypic expression of its cells.

I - INTRODUÇÃO

O estudo dos fatores prognósticos do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células implica no conhecimento de seu comportamento biológico e sua consequente expressão clínica.

1.1 - COMPORTAMENTO BIOLÓGICO

Em 1967 a Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou a primeira classificação histológica do câncer de pulmão (150). A tabela 1 reproduz esta classificação, comparando com a classificação da OMS publicada em 1981 (265).

Os tumores oriundos do epitélio brônquico, superfície epitelial bronco-alveolar e glândulas mucosas, contribuem para noventa a noventa e cinco por cento das neoplasias pulmonares (264). Os quatro principais tipos celulares são: o carcinoma epidermóide, o carcinoma indiferenciado de pequenas células, o adenocarcinoma e o carcinoma indiferenciado de grandes células. A frequência relativa de incidência destes quatro tipos

celulares principais, varia com a origem do material examinado (biópsia, citologia, ressecção cirúrgica ou autópsia) (172, 83, 122, 11, 145), conforme pode ser visto na tabela 2.

TABELA 1 - CLASSIFICAÇÕES HISTOLÓGICAS DO CÂNCER DE PULMÃO(OMS)

OMS (1967)	OMS (1981)
I. Carcinoma epidermóide	I. Carcinoma de células escamosas 1. "Spindle cell variant"
II. Carcinoma de pequenas células 1. Fusiforme 2. Poligonal 3. "Lymphocyte-like" 4. Outros	II. Carcinoma de pequenas células 1. "Oat cell" 2. Intermediário 3. Combinado
III. Adenocarcinoma 1. Brocogênico a. Acinar b. Papilar 2. Bronquioloalveolar	III. Adenocarcinoma 1. Acinar 2. Papilar 3. Bronquioloalveolar 4. Tumor sólido com mucina
IV. Carcinoma de grandes células 1. Tumor sólido com mucina 2. Tumor sólido sem mucina 3. Células gigantes 4. Células claras	IV. Carcinoma de grandes células 1. Células gigantes 2. Células claras

TABELA 2 - VARIAÇÃO NA INCIDÊNCIA DOS TIPOS HISTOLÓGICOS DE CÂNCER DE PULMÃO CONFORME A ORIGEM DO MATERIAL EXAMINADO (FREQUÊNCIA RELATIVA)

TIPO HISTOLÓGICO	BIÓPSIA/ CITOLOGIA	MATERIAL CIRÚRGICO	AUTÓPSIA
Carcinoma Epidermóide	45	54	33
Adenocarcinoma	22	16	25
Carcinoma de grandes células	11	9	16
Carcinoma de pequenas células	19	19	25
Outros	3	2	1

O carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células tem uma frequência relativa de incidência de vinte e cinco por cento em material de autópsia (tabela 2). Na primeira classificação histológica da OMS (1967), ele era dividido em quatro sub-tipos (tabela 1), no entanto em 1971-1972, o "Pathology Committee of the Working Party for Therapy of Lung Cancer" (WP-L), propôs uma simplificação na classificação da OMS, ficando o carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células sub-dividido em apenas dois sub-tipos: "lymphocyte-like" (oat cell) e Intermediário (168). O sub-tipo intermediário incluiu as variantes fusiforme, poligonal e outras da classificação da OMS (1967) admitindo-se, na ocasião, que este sub-tipo pudesse ser uma variante de continuidade entre o indiferenciado de pequenas células e o indiferenciado de grandes células. Havia pouca informação com relação ao comportamento biológico e a resposta terapêutica no sub-tipo intermediário. Na classificação revisada do câncer de pulmão publicada pela OMS em 1981 o carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células passou a ser dividido em três sub-tipos: "oat-cell" (substituindo a terminologia "lymphocyte-like"), intermediário e combinado. A tabela 3 mostra as três classificações (OMS-1967, WP-L e OMS-1981), comparando as modificações ocorridas na sub-classificação do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células. O sub-tipo combinado (OMS-1981) incluiu especificamente o carcinoma de pequenas células mesclado com componentes de carcinoma epidermóide ou adenocarcinoma. Este sub-tipo representa um a dois por cento dos casos, sendo usualmente diagnosticado em material de ressecção cirúrgica ou autópsia. Pouco é conhecido a respeito de seu comportamento biológico e resposta ao tratamento. Em estudos mais recentes (127, 212) tem sido observado, em um percentual variá-

vel de incidência de cinco a quinze por cento, a associação da forma clássica de carcinoma indiferenciado de pequenas células ("oat cell" e intermediário) a células com características de carcinoma de grandes células. Esta associação foi incluída no sub-tipo intermediário na classificação da OMS de 1981, embora devesse, mais apropriadamente, ser incluída no sub-tipo combinado.

TABELA 3 - SUB-TIPOS HISTOLÓGICOS DO CARCINOMA BRÔNQUICO
INDIFERENCIADO DE PEQUENAS CÉLULAS

OMS (1967)	WP-L (1973)	OMS (1981)
Carcinoma indiferenciado de pequenas células	Carcinoma indiferenciado de pequenas células	Carcinoma indiferenciado de pequenas células
1. Fusiforme	1. "Lymphocyte-like"	1. "Oat cell"
2. Poligonal	2. Intermediário	2. Intermediário
3. "Lymphocyte-like"		3. Combinado
4. Outros		

O diagnóstico da forma clássica do carcinoma indiferenciado de pequenas células está baseado na morfologia nuclear e varia de acordo com a origem e tipo do material. No es-
carro, biópsia brônquica e material de autópsia, os núcleos tendem a ser relativamente pequenos, ovais ou arredondados, marcadamente hipercromáticos e parecendo destituídos de citoplasma. Em material de ressecção cirúrgica, biópsia de aspiração e escovado brônquico, as células são maiores, têm mais citoplasma e os núcleos são ovais, alongados, fusiformes ou poligonais, tendo de duas a quatro vezes o tamanho de um linfócito. O material para citologia pode mostrar o mesmo espectro de componentes celulares que a sua correspondente biópsia tecidual. Quando o ma-

terial para citologia está bem preservado, as células tendem a se agrupar e moldar, ficando a cromatina distribuída em partículas finas ou grosseiras no núcleo. No escarro, no entanto, o núcleo perde as suas características e pode ser pequeno, arredondado, irregular e hipercromático, parecendo a célula destituída de citoplasma. Este aspecto em mancha de tinta é usualmente considerado o protótipo da forma clássica "oat cell", porém, representa o efeito da hipóxia, degeneração e necrose das células neoplásicas por ocasião da exfoliação (171).

O sub-tipo "oat cell" é composto por células com núcleos pequenos, arredondados, ovais ou alongados e escuros, com pouco citoplasma. O sub-tipo intermediário tem núcleos fusiformes ou poligonais e o citoplasma é frequentemente mais distinto. Muitas mitoses atípicas podem ser visualizadas. Já foram descritas formas mistas dos sub-tipos "oat-cell" e intermediário (173), independente das formas combinadas descritas acima.

O carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células aparece como infiltrado sub-mucoso e, na fase inicial da doença, a mucosa pode ser normal ou levemente alterada por uma placa que impede a impressão normal do brônquio. Em fases mais avançadas a luz brônquica sofre obstrução por compressão extrínseca ou invasão endobrônquica pelo tumor (132). Apesar de sua localização sub-mucosa o carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células frequentemente apresenta exfoliação de células malignas no escarro, sendo que o lavado brônquico pós-broncoscopia é diagnóstico em mais de noventa por cento quando a doença é clinicamente aparente (143). O diagnóstico citológico costuma ter acuidade equivalente ao diagnóstico por biópsia (37).

Pode existir heterogeneidade morfológica tanto no tumor primário como nas metástases, aparecendo características de diversos tipos e sub-tipos histológicos sugerindo continuidade morfológica (264, 122, 217, 82, 126, 35). A distinção entre o carcinoma indiferenciado de pequenas células e os outros tipos histológicos é consistente em noventa por cento dos casos quando revisados por pesquisadores treinados e experientes na patologia do carcinoma brônquico (217). As dificuldades de interpretação surgem nas formas combinadas de carcinoma indiferenciado de pequenas células com outros tipos histológicos, especialmente o indiferenciado de grandes células (126). Quando houver concordância entre vários patologistas de que o componente indiferenciado de pequenas células está presente, é aconselhável que o tratamento seja realizado à semelhança do tratamento destinado ao carcinoma indiferenciado de pequenas células puro. Embora seja de fundamental importância clínica, a distinção do carcinoma indiferenciado de pequenas células dos outros tipos histológicos existem dúvidas quanto à importância clínica, da distinção dos sub-tipos do carcinoma indiferenciado de pequenas células. Em estudos de experimentação clínica para avaliação prognóstica da sub-classificação do carcinoma indiferenciado de pequenas células, pacientes foram exaustivamente avaliados quanto aos sub-tipos histológicos e posteriormente submetidos a quimioterapia ou a tratamento combinado com quimioterapia e irradiação, sendo que nenhuma diferença foi encontrada entre os sub-tipos no que diz respeito ao estágio, locais de metastatização, resposta ao tratamento (percentual de remissão), duração da resposta e sobrevida (111, 43, 170, 127). Quando o sub-tipo histológico da biópsia primária é comparado com o sub-tipo encontrado em outro material de biópsia do mesmo paciente, a concordância é de setenta

e um por cento (43). No momento, não há indicação para basear decisões terapêuticas em sub-tipos histológicos do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células, com exceção da forma mista que combina o indiferenciado de pequenas células com o indiferenciado de grandes células. Esta forma mista tem menor percentual de resposta ao tratamento (menor percentual de remissões completas) e menor sobrevida média quando comparado com os outros sub-tipos (127, 212).

A biologia celular e estudos em autópsia têm indicado a possibilidade de transição entre o carcinoma indiferenciado de pequenas células e o carcinoma indiferenciado de grandes células consequente a modificações na expressão de determinadas funções celulares. Estudos recentes de biologia molecular têm demonstrado que muitas das variantes de grandes células do carcinoma indiferenciado de pequenas células ("V-cells") apresentam amplificação do oncogene c-myc e expressam grande quantidade de c-myc RNAm. Portanto, o mecanismo de produção desta variante histológica e bioquímica de mau prognóstico pode ser por amplificação do oncogene (157). Estudos de autópsia realizados em cento e trinta e um pacientes com carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células, após tratamento exclusivo com quimioterapia ou tratamento combinado com quimioterapia e irradiação, mostraram que vinte e sete por cento dos pacientes apresentavam formas combinadas de carcinoma indiferenciado de pequenas células com componentes de grandes células, células gigantes, epidermóide ou carcinóide; quatro por cento apresentavam apenas carcinoma epidermóide sem componente indiferenciado de pequenas células; três por cento, exclusivamente grandes células e um por cento somente adenocarcinoma (169, 1). Assim, em

um importante percentual de casos, outros tipos histológicos de carcinoma brônquico são encontrados na autópsia, refletindo a presença de primários de múltiplos tipos histológicos ou de uma "stem cell" comum que sofre diversas linhas de diferenciação.

A histogênese do carcinoma indiferenciado de pequenas células é incerta, no entanto, em trabalhadores de minas de urânio, tabagistas, é possível observar a transição das células basais granulares (células de Kulchitsky ou células tipo-K) em carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células. Este tumor infiltra a sub-mucosa, enquanto metaplasia escamosa e displasia são observadas na mucosa brônquica suprajacente (223). Estas alterações da mucosa podem ser consequentes ao depósito de agentes carcinogênicos, especialmente nas bifurcações dos brônquios segmentares (172, 164).

As células de Kulchitsky são células granulares basais em cujos grânulos neuro-secretorios estão contidos hormônios peptídeos e amins biogênicas de grande importância para a fisiologia celular (206). Estas células fazem parte do sistema APUD ("amine precursor uptake and decarboxylation") descrito por Pearse (206, 164, 20, 120). O sistema APUD compreende um grupo de células normais e neoplásicas que apresentam propriedades citoquímicas e ultraestruturais comuns. A característica citoquímica mais consistente e distinta é a capacidade de sintetizar e armazenar catecolaminas e indolaminas após captação e descarboxilação de amins precursoras exógenas como a dihidroxifenil-alanina (DOPA) ou o 5-hidroxitriptofânio (5-HT), o que conduziu ao acrônimo descritivo APUD. Na ultraestrutura, a característica mais marcante é a presença dos grânulos intracitoplasmáticos próximos da membrana que representam os locais de armazenamento de amins e peptídeos.

Em 1966, Pearse analisando as características citoquímicas do sistema APUD, concluiu que o mecanismo de armazenamento de amins e a presença de colinoesterase sugeriam a presença de uma célula de origem neural, provavelmente proveniente da crista neural (206). Na medida em que a lista de células pertencentes ao sistema APUD foi aumentando, verificou-se que a síntese de produtos de secreção peptídea era uma característica funcional mais constante do que a síntese de amins. Foi postulado que na transição filogenética da função celular neural para endócrina a capacidade de síntese de amins tenha sido perdida em alguns casos (247, 20). Atualmente existem dúvidas a respeito da origem neural das células do sistema APUD, no entanto, o que parece ser importante é a presença de informação genética com programação neuro-endócrina, a despeito da origem embrionária.

Muitas vezes, o carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células apresenta características de células normais e neoplásicas do sistema APUD, incluindo células APUD pulmonares e tumores carcinóides do pulmão. É provável que exista mais de um tipo de célula APUD no pulmão, e conclusões de que o carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células e o carcinóide representem transformações neoplásicas de uma mesma célula são ainda prematuras. Alguns tumores classificados pela morfologia como carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células, não apresentam características de células APUD, enquanto outros tem características mistas APUD e não-APUD. A sub-classificação do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células baseado na combinação de características morfológicas e fisiológicas poderá vir a ter importância prognóstica e tera-

pêutica, embora ainda não exista substrato suficiente que justifique sua adoção (120).

Os tumores carcinóides representam um a dois por cento de todas as neoplasias pulmonares e uma série de hormônios peptídeos são produzidos por este tumor à semelhança do que ocorre com o carcinoma indiferenciado de pequenas células (80). Os tumores carcinóides centrais (forma clássica) raramente causam dificuldade no diagnóstico diferencial com o carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células, no entanto, os carcinóides atípicos (10), usualmente periféricos, podem apresentar características morfológicas do carcinoma indiferenciado de pequenas células difusamente distribuídas ao longo de todo o tumor ou em suas porções periféricas, ou ainda, formando grupos de células neoplásicas em espaços alveolares adjacentes. Seu comportamento clínico é distinto das formas clássicas, setenta a setenta e cinco por cento apresentam metástases por ocasião do diagnóstico e a sobrevida frequentemente não supera dois anos. Nestes pacientes está indicado tratamento adjuvante com quimioterapia e irradiação.

Nos últimos anos, técnicas mais recentes, como a microscopia eletrônica e a imunohistoquímica, têm proporcionado progresso no conhecimento da histogênese, morfologia ultraestrutural e natureza bioquímica do carcinoma brônquico. São especialmente úteis quando o diagnóstico pela microscopia ótica é incerto. Na microscopia eletrônica, detalhes técnicos de preparação do material assumem grande importância (165). Pequenos grânulos densos medindo de 80 a 170 nm são vistos em algumas células, frequentemente em pseudópodes citoplasmáticos. Não tem sido possível a distinção dos sub-tipos "oat cell" e intermediária-

rio à nível ultraestrutural (142). Tem sido documentado a presença de elementos glandulares (microvilosidades) e escamosos com ou sem associação a grânulos densos citoplasmáticos nas formas clássicas de carcinoma indiferenciado de pequenas células diagnosticadas pela microscopia ótica. Em material de biópsia e em cultura de células, a microscopia eletrônica tem demonstrado características dos três tipos celulares de carcinoma brônquico (epidermóide, adenocarcinoma e indiferenciado de pequenas células) em uma única célula (165). No entanto, os artefatos de amostra e fixação causam mais problemas de interpretação na microscopia eletrônica do que na microscopia ótica. A consistência da necessidade de grânulos neurosecretores visualizados à microscopia eletrônica em todos os casos de carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células ainda não é totalmente reconhecida, porém, em casos de dúvida, com a microscopia ótica, a sua identificação é indiscutivelmente útil (142). Como a presença de grânulos neurosecretores é vista em um percentual variável de trinta a setenta por cento na microscopia eletrônica é difícil imaginar como esta técnica poderia substituir a microscopia ótica na presente data. Acredita-se que a ausência de grânulos está mais relacionada com a adequação do material do que propriamente com a natureza do tumor (165, 142).

Inúmeros estudos imunohistoquímicos tem sido feitos para demonstrar a natureza bioquímica do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células (231, 228, 97, 98). Usando a técnica da imunoperoxidase com anticorpos monoclonais anti-queratina, Schlegel (1980) demonstrou ausência de reatividade em neoplasias pulmonares indiferenciadas; porém, Sappino (1983) identificou 9/45 casos de carcinoma brônquico indiferenciado de

pequenas células que continham células imuno-reativas a queratina, não parecendo estar correlacionada com o estadiamento, resposta imediata ao tratamento ou sobrevida. Gould (1983) usando anti-corpos monoclonais para marcadores APUD do carcinoma indiferenciado de pequenas células, observou em todos os casos reatividade a pelo menos um dos marcadores. Foram utilizados como marcadores APUD o ACTH, a bombesina, a calcitonina, a gastrina, o glucagon, a insulina, a leu-encefalina, a serotonina, a somatostatina e o VIP.

A patologia experimental com cultura de células tem sido muito útil no estudo do comportamento biológico do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células. Gazdar (88), obteve cultura de células de quarenta e oito pacientes com carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células e realizou estudos ao microscópio ótico, microscópio eletrônico, formação de tumores em camundongos e produção de hormônios peptídeos. Características morfológicas clássicas e produção de níveis altos de dopa-descarboxilase, bombesina, enolase neurônio específica, e BB-isoenzima da creatina-quinase (CK-BB) foram observados em setenta e cinco por cento dos casos. Os restantes (vinte e cinco por cento) foram considerados variantes celulares tendo em vista que não produziram dopa-descarboxilase ou bombesina, e os grânulos neurosecretores estavam diminuídos ou ausentes, embora produzissem níveis elevados de CK-BB e enolase neurônio específica. Todos os tumores apresentavam a anomalia citogenética própria do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células (deleção P3). Destas doze linhas celulares variantes, três foram consideradas, por ocasião do diagnóstico inicial, como formas combinadas (dois carcinoma indiferenciado de pequenas cé-

lulas combinado com carcinoma indiferenciado de grandes células e um carcinoma indiferenciado de pequenas células combinado com adenocarcinoma), as demais linhas celulares variantes eram formadas por carcinoma indiferenciado de pequenas células exclusivamente. Material para nova cultura foi obtido em seis casos após o tratamento e revelaram progressiva perda das propriedades APUD com progressiva conversão morfológica do tumor de indiferenciado de pequenas células para indiferenciado de grandes células.

Os estudos revelando heterogeneidade no comportamento biológico do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células voltaram a chamar a atenção para o valor prognóstico da sub-classificação desta neoplasia. Em um grande estudo clínico-laboratorial, reunindo pacientes com diagnóstico morfológico de carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células, foi observado sessenta por cento com o sub-tipo "oat cell" e quarenta por cento com o sub-tipo intermediário. Estes pacientes foram tratados com quimioterapia e irradiação. Não havia diferença nas características dos pacientes pertencentes aos dois grupos, incluindo o estadiamento e o "performance status". O percentual de resposta objetiva ao tratamento foi de mais de noventa por cento e a sobrevida média acima de dez meses em ambos os grupos. Os pacientes com bom "performance status" (qualidade de vida) e doença limitada, tiveram uma sobrevida média de dezesseis meses e meio (43). Em um reestudo prospectivo cinco por cento dos pacientes foram reclassificados como apresentando morfologia mista (indiferenciado de pequenas células/indiferenciado de grandes células) e avaliados em separado. Não havia diferenças nas características dos pacientes e nos recursos terapêuti-

cos empregados quando redistribuídos em forma clássica pura ("oat cell" ou intermediário) e forma mista (indiferenciado de pequenas células/indiferenciado de grandes células). Os pacientes que apresentavam a forma mista atingiram uma resposta objetiva de somente cinquenta e seis por cento em comparação com mais de noventa por cento observado na forma clássica. Nos pacientes da forma mista que se apresentavam com doença limitada e bom "performance status", a sobrevida média (sete meses) foi significativamente menor do que a observada nos pacientes com forma clássica em iguais condições prognósticas (dezessete meses e meio) (43). Portanto, parece haver pequena diferença na resposta ao tratamento entre as formas "oat cell" e intermediário. Estes dois sub-tipos podem representar o mesmo tumor, expressando apenas a interação com condições biológicas diferentes. É interessante notar que o carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células cresce somente como sub-tipo intermediário de cultura de células. Esta morfologia provavelmente representa a forma clássica viável da neoplasia, enquanto que a forma "oat cell" é o resultado da anóxia e degeneração. Por outro lado, a forma mista (indiferenciado de pequenas células/indiferenciado de grandes células) parece ter comportamento biológico e resposta terapêutica diferente, sendo recomendável o tratamento com os mesmos programas usados nas formas clássicas, porém com avaliação de resposta em separado.

No tratamento do câncer, o uso de um agente citotóxico específico está baseado em experiências clínicas anteriores obtidas em pacientes com a mesma neoplasia (estudos de experimentação clínica - fase II). Acredita-se que exista uma potencial necessidade de estudos "in vitro" a fim de selecionar

agentes citotóxicos para casos específicos à semelhança do que é hoje rotineiro na escolha de agentes anti-microbianos. Estes estudos de quimiossensibilidade "in vitro" vêm sendo realizados nos últimos vinte e cinco anos (41), porém, até o momento, sem aplicação clínica. Os principais problemas são determinar qual a célula (normal ou maligna) que está respondendo ao teste "in vitro" e correlacionar esta resposta com a resposta clínica obtida. Para minimizar estas dificuldades, em 1977 Hamburger e Salmon (108), descreveram com sucesso a utilização de um meio de cultura de células chamado "two-layer soft agar" que permitia a formação de colônias de células tumorais de forma seletiva, impedindo o crescimento de células normais. Estudos posteriores mostraram que este experimento clonogênico poderia ser utilizado para a avaliação da quimiossensibilidade das células tumorais aos agentes citotóxicos (225). Nos últimos anos, um grande número de pacientes com carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células vem sendo avaliado para estudos clonogênicos no meio "two-layer soft agar" (256). Tem sido testado a correlação entre os estudos "in vitro" de quimiossensibilidade e respostas clínicas observadas. A acuidade diagnóstica da falta de resposta ao tratamento (resistência "in vivo") é de cem por cento, enquanto que a acuidade para a presença de resposta é de somente sessenta e cinco por cento (40). Embora estes dados sejam promissores existem dois grandes problemas na aplicação dos estudos clonogênicos em material proveniente de pacientes com carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células:

- O material é geralmente obtido em aspirado de medula óssea, que contém poucas células para avaliação de um grande número de drogas.

- A eficiência na formação de colônias, frequentemente é muito baixa (menos de 0,1%).

Estas duas condições limitam os estudos clonogênicos no carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células a avaliação pré-clínica de novos agentes antiblásticos. Porém, estudos posteriores (46) permitiram o desenvolvimento de um meio suplementado com soro (SSM) o qual propiciou o crescimento de linhagens celulares em dez a vinte por cento de todo o material contendo carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células. Mais recentemente, foi desenvolvido um meio seletivo para a cultura do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células, livre de soro e suplementado com hormônios (HITES) o que proporcionou um rendimento de setenta e cinco por cento na cultura (234, 46).

O meio HITES contém o meio básico (RPMI 1640)(234) suplementado com hidrocortisona, insulina, transferrina, 17- β -estradiol e selênio. O meio HITES é seletivo, lisando células normais do estroma em um período de sete a dez dias, bem como células de outros tumores.

A seletividade do meio HITES proporciona:

- O crescimento rápido de células tumorais presentes no material clínico original, permitindo estudos de quimiossensibilidade a partir de três a seis semanas de cultura.
- Permite análise citogenética.
- Como é um meio livre de soro, permite a identificação e a purificação de fatores de cres-

cimento secretados pelas células tumorais (fatores autócrinos).

Estes estudos "in vitro" têm permitido estabelecer distinções mais nítidas entre o carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células e as outras variantes histológicas:

- A eficiência clonogênica em agarose para o carcinoma indiferenciado de pequenas células é de um a cinco por cento e lembra a morfologia do sub-tipo intermediário, em contraste com a eficiência clonogênica das outras variantes histológicas que é de dez a trinta por cento (49, 88).
- Com as enzimas do sistema APUD foi possível observar que a dopa-descarboxilase tem uma expressão quase trezentas vezes maior, em cultura de células de carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células, do que o observado em outras variantes histológicas (17), o mesmo sendo observado com outros marcadores biológicos como a bombesina (184, 183), a enolase neurônio específica (183) e a CK-BB (89). A enolase neurônio específica tem se demonstrado ainda, um excelente marcador biológico "in vivo", sendo detectada em sessenta e nove por cento dos pacientes com carcinoma indiferenciado de pequenas células em contraste com menos de vinte por cento nas outras variantes histológicas (45).

- Os estudos citogenéticos em cultura de células mostraram a deleção parcial ou total do braço curto do cromossoma 3 (3p | 14-23|) o que não é encontrado nas outras variantes histológicas (259).

O estudo da cultura de mais de cinquenta linhagens celulares obtidas de pacientes com diagnóstico histológico confirmado de carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células permitiu sub-agrupar estas linhagens celulares em duas classes, conforme é visto na tabela 4. Existe uma linhagem celular clássica na cultura de células do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células ("SCLC-C") e uma linhagem celular variante ("SCLC-V"). A "SCLC-C" representa setenta por cento das linhagens obtidas em cultura e a "SCLC-V" corresponde ao restante. Elas também se diferenciam na expressão de marcadores do sistema APUD (40), pois a "SCLC-C" expressa níveis elevados de bombesina, l-dopa-descarboxilase, CK-BB e enolase neurônio específica, enquanto que a "SCLC-V" não expressa l-dopa-descarboxilase e bombesina. A "SCLC-V" tem maior eficiência clonogênica (dez-trinta por cento), tempo de duplicação mais curto (vinte e quatro-trinta e duas horas), tem menor período de latência quando inoculada em camundongo atímico, tem mais citoplasma, nucléolo mais evidente e é radiorresistente (44). A expressão do oncogene c-myc foi observada nestas duas linhagens celulares e verificou-se amplificação mínima na "SCLC-C" em contraste com significativa amplificação na "SCLC-V" (157, 195). Todas estas observações sugerem que pacientes com fenótipo "SCLC-V" devem ter comportamento clínico mais agressivo e conseqüentemente, pior prognóstico (42). Como cinco a quinze por cento dos pacientes com

carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células apresentam características histológicas mistas (pequenas células/grandes células), com significativa pior resposta terapêutica, revisões histológicas mostraram que muitas das linhagens celulares variantes ("SCLC-V") em cultura de células resultavam de amostras colhidas de pacientes, cujo diagnóstico histológico revelava morfologia mista (127, 212), indicando que a "SCLC-V" representa um modelo "in vitro" para o sub-tipo histológico misto (pequenas células/grandes células) de reconhecido pior prognóstico. Existe, portanto, tanto "in vivo" como "in vitro" heterogeneidade celular no carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células.

TABELA 4 - PROPRIEDADES "IN VITRO" DAS DUAS LINHAGENS
CELULARES DO CARCINOMA BRÔNQUICO INDIFERENCIADO
DE PEQUENAS CÉLULAS

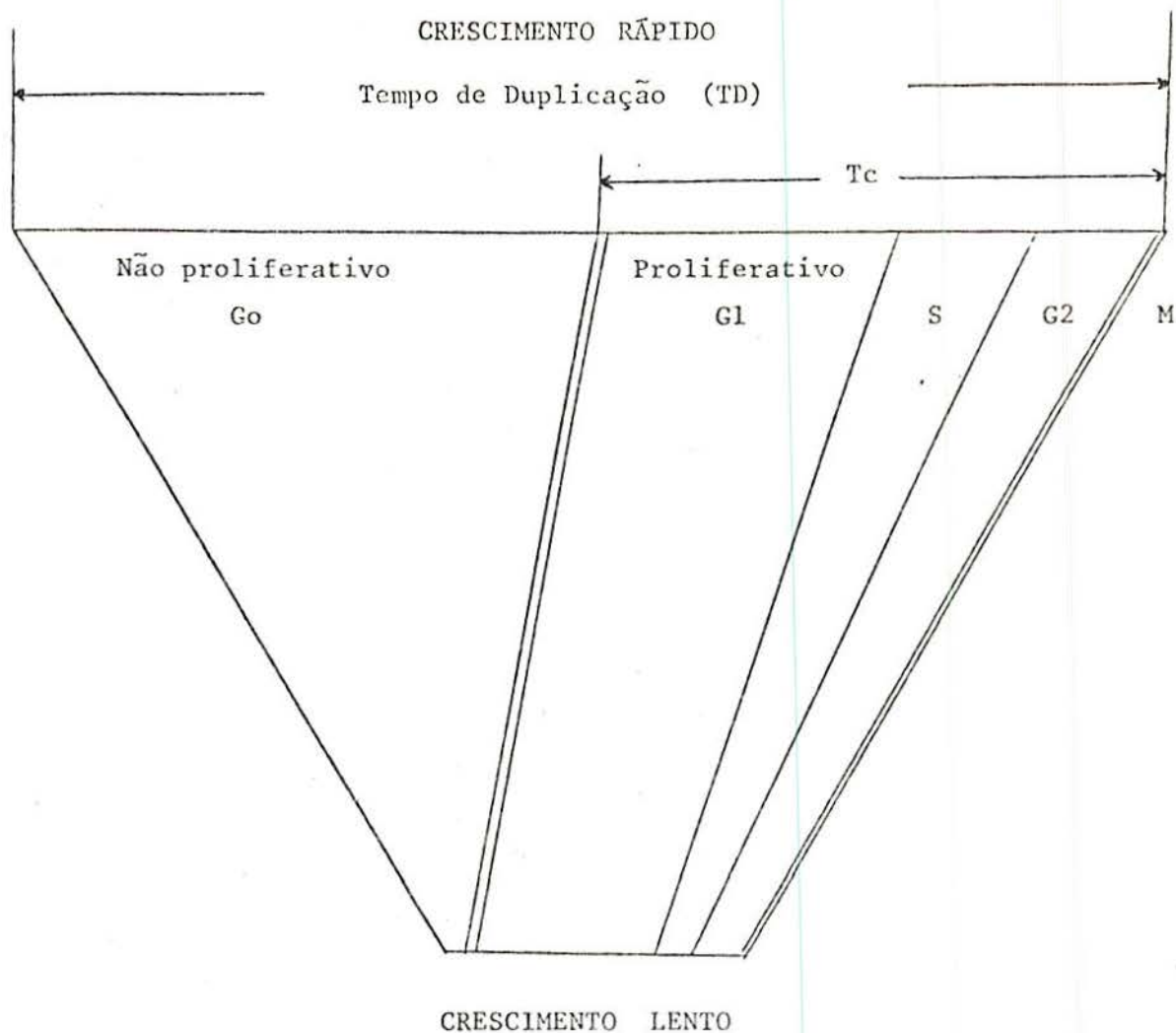
PROPRIEDADE	"SCLC-C"	"SCLC-V"
Morfologia	Agregados compactos	Agregados frouxos
Tempo de duplicação	72 ± 12 h	33 ± 2 h
Eficiência clonogênica	1 a 5%	10 a 30%
Marcadores bioquímicos		
Dopa-descarboxilase	Elevada	Ausente
Bombesina	Elevada	Ausente
Enolase neurônio específica	Elevada	Elevada
CK-BB	Elevada	Elevada
Radiossensibilidade	Sensível	Resistente
Amplificação (c-myc)	Não	Sim

A heterogeneidade celular do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células tem correspondência em estudos de cinética celular. O crescimento tumoral é influenciado pelo menos por três fatores:

- Tempo de geração ou tempo de ciclo celular (T_c), que é o tempo compreendido entre duas mitoses.
- Fator de perda celular (ϕ), que é a relação entre o percentual de células perdidas e o percentual de células produzidas (241).
- Percentual de mutação, que é a probabilidade de uma célula sofrer mutação durante uma geração, refletindo a instabilidade genética celular.

Em células normais da medula óssea e mucosa intestinal há equilíbrio entre a produção e a perda celular, mantendo-se constante o número de células ($\phi = 1$). No entanto, em tumores sólidos o valor de ϕ costuma variar de 0,7 a 0,9 e o tempo de duplicação tumoral é influenciado pelo T_c e pelo ϕ (244), conforme é visto na figura 1. Porém, é importante observar que o padrão de crescimento tumoral muda na medida em que a neoplasia aumenta de volume, conforme é visto na curva de Gompertz da figura 2. O crescimento que inicialmente é exponencial tende a tornar-se mais lento possivelmente por prolongamento do T_c e aumento do ϕ (252, 238).

Os tumores malignos são monoclonais na sua origem, porém como apresentam instabilidade genética, com o tempo, novas variantes (células mutantes) podem aparecer contribuindo para sua heterogeneidade, sendo que a proporção de células mutantes na população aumenta com o volume tumoral, determinando o aparecimento de uma sub-população de células resistentes aos agentes anti-blásticos em uso. Na medida em que esta sub-população se expande, nova mutação pode ocorrer dentro dela gerando dupla resistência celular, fazendo com que a heterogeneidade aumente com o crescimento exponencial (96).



- Go \equiv Fase não proliferativa do ciclo celular;
- G1 ("Gap" 1) \equiv Período pós mitótico com intensa atividade metabólica precedendo a síntese do material genético;
- S \equiv Período de síntese do material genético;
- G2 ("Gap" 2) \equiv Período pré-mitótico com intensa atividade metabólica já com material genético duplicado;
- Tc \equiv Tempo de geração ou tempo de ciclo celular.

FIGURA 1 - REPRESENTAÇÃO DOS PADRÕES CINÉTICOS NOS TUMORES DE CRESCIMENTO RÁPIDO E DE CRESCIMENTO LENTO

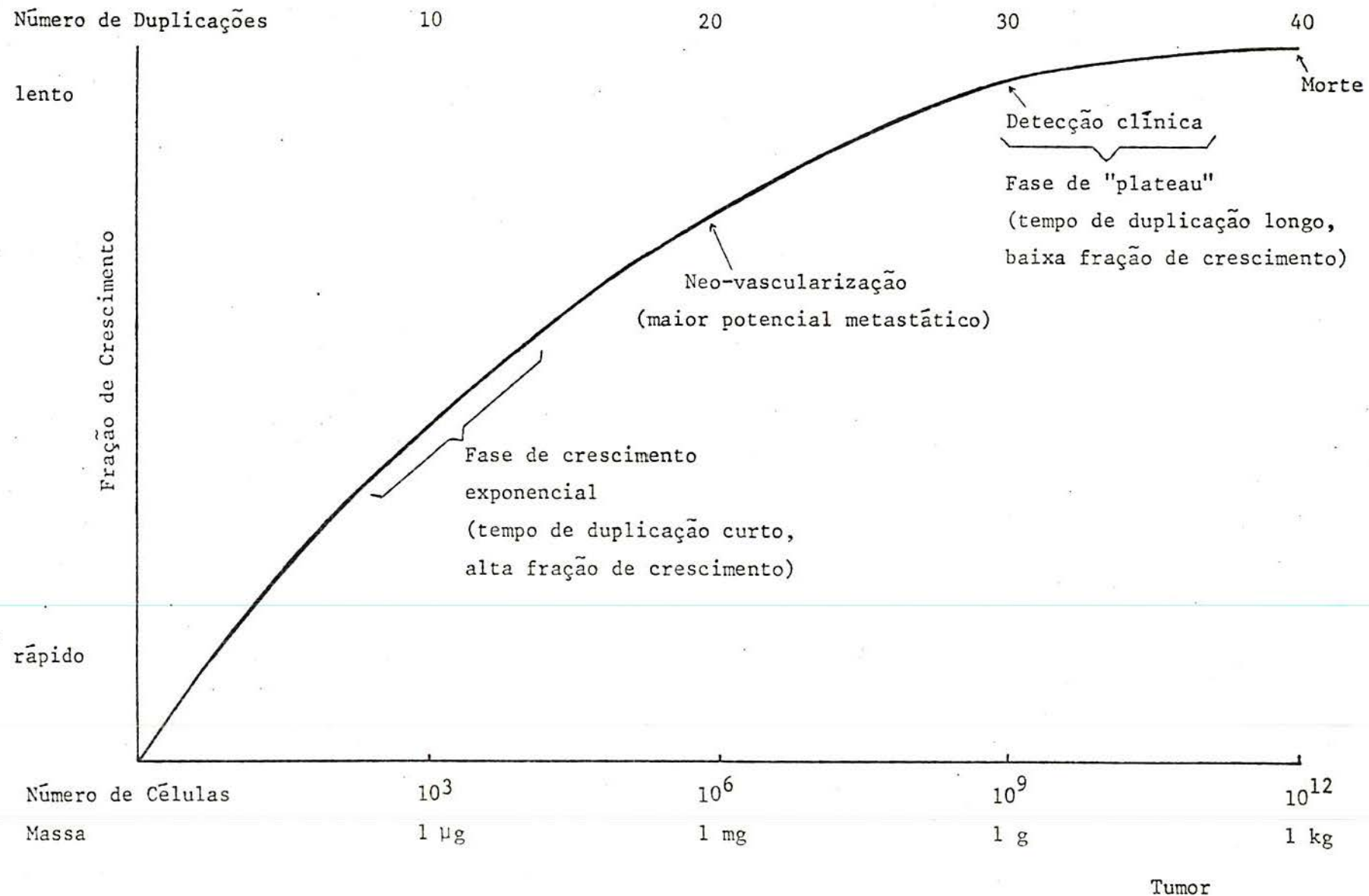


FIGURA 2 - CURVA DE CRESCIMENTO TUMORAL

Estes dados cinéticos explicam a heterogeneidade morfológica encontrada no carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células (cinco a quinze por cento de formas mistas de pequenas células/grandes células e um a dois por cento de formas combinadas de pequenas células com epidermóide ou adenocarcinoma) (179). A heterogeneidade cinética do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células tem sido demonstrada em estudos de citometria de fluxo realizados em material obtido por aspiração com agulha fina (254). A heterogeneidade explica as recidivas, pela seleção de uma sub-população resistente, o que é confirmado pelas modificações de morfologia observadas em autópsia após falha a tratamentos intensivos com quimioterapia e irradiação (255). Esses estudos revelaram que pacientes com diagnóstico inicial de carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células ao serem submetidos a autópsia pós recidiva revelaram formas puras (epidermóide, adenocarcinoma e indiferenciado de grandes células) em cinco e meio a doze e meio por cento dos casos e padrões histológicos mistos em quatorze vírgula três a trinta e dois vírgula nove por cento dos casos. Favorecendo a heterogeneidade cinética os estudos realizados com cultura de células e com tumores heterotransplantados em camundongos revelaram um tempo de duplicação celular que variava "in vitro" de um vírgula seis a trinta e cinco dias, havendo nítida polarização em dois extremos (três-cinco dias e quatro a cinco semanas) (207). Em estudos clínicos, o tempo de duplicação média é de cinquenta e cinco dias, e classifica como um tumor de proliferação intermediária (244), no entanto não existe uniformidade quanto ao tempo de duplicação médio do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células em estudos clínicos, o que favorece a idéia da heterogeneidade. Seguramente ele tem o tempo

de duplicação mais curto do que todas as outras formas de carcinoma brônquico, o que explica seu alto percentual de resposta a quimioterapia e irradiação (245).

Todos esses dados são indicativos de que o carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células não é uma doença única mas sim um espectro morfológico de prognóstico e comportamento biológico variáveis.

1.2 - ASPECTOS CLÍNICOS

Como foi demonstrado pela avaliação cinética (244), o carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células representa o tipo histológico de menor tempo de duplicação, com conseqüente mais rápida fração de crescimento o que determina menor período de latência entre o aparecimento dos sintomas e o diagnóstico.

Por ocasião do diagnóstico, a maior parte dos casos de carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células são sintomáticos. Os sinais e sintomas são mais freqüentemente relacionados com o tumor primário, porém como apresenta disseminação linfática e hemática precoce, as manifestações clínicas decorrentes do comprometimento mediastinal ou depósitos metastáticos à distância são mais freqüentes do que em outras variantes histológicas (189). Não é infreqüente o aparecimento de manifestações clínicas para-neoplásicas e/ou constitucionais.

1.2.1 - Tumor Primário e Disseminação Linfática Loco-Regional

São responsáveis pela sub-totalidade das manifestações clínicas do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células por ocasião do diagnóstico (146, 38, 39, 186). A tosse é a manifestação mais freqüente ocorrendo em setenta e seis a oitenta e quatro por cento, provavelmente em consequência da predominância de localização central do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células, que a despeito do crescimento sub-mucoso conduz a estenose brônquica, todavia deve ser levado em consideração que estes pacientes são invariavelmente tabagistas, apresentando bronquite crônica associada e que a mudança do caráter da tosse é que deve ser a queixa mais valorizada.

Dor torácica é encontrada em trinta e seis a cinquenta e quatro por cento dos casos e é de natureza não-específica e de etiologia variável, sendo usualmente pré-cordial e de localização imprecisa, podendo resultar do envolvimento de plexos nervosos peri-vasculares ou peri-brônquicos ou ainda como consequência do comprometimento mediastinal. Quando há envolvimento pleural a dor é tipicamente ventilatório dependente, enquanto a invasão da parede costal causa dor mais contínua e intensa (55).

A pneumonite obstrutiva é um diagnóstico radiológico observado em trinta por cento dos casos e resultante da tendência que o carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células tem de apresentar-se em localização central e com comprometimento mediastinal precoce, levando a estenose brônquica, ou compressão extrínseca com obstrução parcial da luz brônquica

que pode ocluir durante a expiração causando acúmulo de secreções e predispondo o surgimento da pneumonite obstrutiva. Isto determina sinais de obstrução brônquica (roncos e sibilos) bem localizados na ausculta ocorrendo em vinte e dois a trinta e um por cento dos casos e dispnéia ocorrendo em trinta e quatro a quarenta e cinco por cento dos casos (146).

A hemoptise ocorre com menor frequência no carcinoma indiferenciado de pequenas células do que acontece no carcinoma epidermóide, porque a despeito da localização central, aquele tumor tem crescimento predominantemente sub-mucoso, raramente causando ulceração da mucosa. A frequência de hemoptise e/ou escarro hemoptóico varia de quinze a quarenta e nove por cento.

A atelectasia é outro achado radiológico frequente no carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células, sendo encontrada em sessenta e cinco por cento dos casos, estando muitas vezes associada a pneumonite obstrutiva (55). Ocorre em ordem decrescente de frequência a nível segmentar, lombar e pulmonar.

O padrão de apresentação do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células é o de uma lesão central, com atelectasia e/ou pneumonite obstrutiva e com comprometimento linfático hilar e/ou mediastinal. Como consequência desta disseminação linfática regional precoce há invasão e paralisia do nervo recorrente laríngeo com disфонia. Esta invasão ocorre mais frequentemente à esquerda devido ao seu longo curso intra-torácico. A paralisia do nervo recorrente laríngeo pode também conduzir a disfagia, pois ele também inerva parte da musculatura

cricóide e esôfago proximal (120). A disfagia pode também ocorrer como resultado da compressão extrínseca do esôfago provocada por linfonodos mediastinais. A disfonia é devida ao comprometimento do linfonodo sub-aórtico da cadeia para-traqueal esquerda. A disfonia ocorre em quinze por cento dos casos e a disfagia em três a dez por cento (55). A invasão do nervo frênico pode conduzir a paralisia e elevação do hemi-diafragma homolateral, resultando em dispnéia restritiva.

Quando o tumor primário está localizado no hemitórax direito e/ou existe envolvimento de linfonodos mediastinais à direita, pode haver compressão e invasão da veia cava superior conduzindo a síndrome da veia cava superior (SVCS). As manifestações clínicas da SVCS dependem da velocidade com que o processo se estabelece. No carcinoma epidermóide o processo se instala gradualmente e aparece um sistema venoso colateral detectável ao exame físico. A localização da circulação colateral depende do nível da obstrução. Se esta ocorre na junção da veia cava superior com a ázigos, observa-se distensão das veias do braço e pescoço, edema em região cervical, face e braços, sufusão de mucosas e colaterais na parte superior do tórax. Porém, se a obstrução é proximal a entrada da ázigos ocorrem colaterais na parede anterior e posterior do abdômen devido ao desvio do "pool" sanguíneo para a veia cava inferior. No carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células, a progressão rápida do tumor frequentemente não permite o surgimento de colaterais (51, 226, 51). A SVCS pode vir associada a sinais de compressão medular (220) ou com o tamponamento cardíaco (243). A SVCS no carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células não é mais grave do que a sua apresentação em outros tipos histológicos (240)

não dispensando, portanto, um adequado diagnóstico citológico e/ou histológico prévio ao tratamento. A SVCS ocorre em dez a doze por cento dos pacientes com carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células (51).

O derrame pleural é menos freqüente no carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células do que em outros tipos histológicos. Pode ser causado por obstrução da drenagem linfática por envolvimento metastático hilar ou mediastinal, sendo neste caso de cor palha e com exame citopatológico negativo para células malignas ou ocorrer por extensão direta do tumor para a superfície pleural apresentando aspecto sanguinolento e exame citopatológico positivo para células malignas (51).

1.2.2 - Síndromes Para-neoplásicas

São em grande parte dependentes da liberação de hormônios ectópicos. Em 1928, Brown relatou pela primeira vez uma manifestação para-neoplásica associada ao carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células. Tratava-se da Síndrome de Cushing para-neoplásica, porém estudos posteriores revelaram que a neoplasia era mais provavelmente um tumor carcinóide (30). O termo hormônio ectópico é relativamente recente tendo sido sugerido por Liddle em 1962 (156) descrevendo síndrome de Cushing associada a ACTH ectópico. Em 1938, Winkler e Crankshaw descreveram um caso de hiponatremia associado a carcinoma brônquico (262), mas foi somente em 1957 que Schwartz elaborou sobre as manifestações da hiponatremia no carcinoma brônquico, dentro do que hoje é conhecido com o nome de síndrome de secreção inapropriada de hormônio anti-diurético (SIADH) (232). O interesse cres-

ceu na medida em que este grupo de peptídeos, que são normalmente encontrados em tecido intestinal e cerebral, foram sendo identificados, localizados e estudados na sua fisiologia. Eles apresentam função não apenas hormonal, mas agem também como neurotransmissores e neuromoduladores. São sintetizados em diversos tecidos e não somente em órgãos endócrinos, onde podem ter uma expressão diversa de sua atividade. Nas neoplasias, acredita-se que os hormônios peptídeos tenham também atividade autócrina, sendo necessários a manutenção e crescimento das células tumorais (174).

Os peptídeos cérebro-intestinais foram classificados por Krieger (151) de acordo com seu papel dominante na fisiologia humana e local de maior produção, conforme é visto na tabela 5.

Para que o hormônio produzido por um órgão não-endócrino seja classificado como ectópico, um ou mais dos seguintes critérios devem ser satisfeitos (151):

- Isolar o hormônio no tumor, em concentração significativamente aumentada.
- Demonstrar a produção do hormônio em células tumorais "in vitro".
- Demonstrar um gradiente arterio-venoso através do tumor, com concentração maior do hormônio no efluente venoso.
- Correlação dos níveis hormonais com a condição clínica (redução de sua concentração após tratamento efetivo com antitumoral ou aumento de seus níveis na recidiva).

TABELA 5 - CLASSIFICAÇÃO DOS PEPTÍDEOS CÉREBRO-INTESTINAIS JÁ
DETECTADOS NO CARCINOMA BRÔNQUICO INDIFERENCIADO
DE PEQUENAS CÉLULAS

ÓRGÃO DE PRODUÇÃO NORMAL DO HORMÔNIO	HORMÔNIO PEPTÍDEO	DETECÇÃO		
		"IN VIVO"	"IN VITRO"	
Hipotálamo	Hormônio de liberação da:			
	Tireotrofina	ND	+	
	Gonadotrofina	ND	ND	
	Corticotrofina	ND	ND	
	Somatotrofina	ND	ND	
Neuro-hipófise	Somatostatina	+	+	
	Vasopressina	+	+	
	Ocitocina	+	+	
	Vasopressina-neurofisina	+	+	
	Ocitocina-neurofisina	+	+	
Adeno-hipófise	Pró-ópiomelanocorticotrofina	+	+	
	ACTH	+	+	
	beta-endorfina	+	+	
	beta-lipotrofina	+	+	
	Peptídeo "corticotrofina-like" do lobo intermediário	ND	ND	
	alfa-MSH	+	+	
	Prolactina	-	-	
	Tireotrofina	ND	+	
	Peptídeos cérebro- intestinais	Somatotrofina	ND	+
		Bombesina	+	+
Neurotensina		+	ND	
Substância P		ND	ND	
Colecistocinina		ND	ND	
Peptídeo intestinal vasoativo ("VIP)		ND	ND	
Gastrina		ND	ND	
Insulina		ND	ND	
Glucagônio		ND	+	
Secretina		ND	ND	
Motilina	ND	ND		
Outros hormônios	Calcitonina	+	+	

ND = Não determinado; (+) = presente; (-) = ausente.

No carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células pelo menos duas destas condições já foram demonstradas (12): a queda de níveis hormonais após a remoção ou tratamento clínico do tumor e a identificação do hormônio em células tumorais "in vitro".

As manifestações para-neoplásicas mais frequentemente encontradas no carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células são:

1.2.2.1 - Síndrome de Liberação de ACTH Ectópico

Estudos em cultura de células demonstraram a existência de uma macromolécula (peso molecular = 30.000 dalton) chamada pró-hormônio ACTH ("big-ACTH") ou pro-opiomelanocortrofina (POMC) (178, 202, 21, 260). A importância desta molécula está na possibilidade de ser quebrada em vários fragmentos biologicamente ativos compreendendo o ACTH, o MSH e fragmentos com atividade opióide (beta-lipotrofina, beta-endorfina e met-enkefalina) que mimetizam a morfina em suas ações (202). Processos proteolíticos determinam a atividade biológica e consequente manifestação para-neoplásica. Assim, a macromolécula (POMC) pode circular livremente, sem consequente manifestação clínica, devido a sua incapacidade de fixar-se a receptores e consequente inatividade biológica.

O carcinoma indiferenciado de pequenas células é a neoplasia mais frequentemente associada a síndrome de liberação de ACTH ectópico, contribuindo para cinquenta por cento dos casos (28). Esta síndrome tem sido relatada como manifestação para-neoplásica em sete por cento dos pacientes com carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células (76).

Quando a síndrome de Cushing está presente, espera-se que quarenta por cento dos casos tenham neoplasia primária localizada na hipófise, vinte e oito por cento tenham síndrome de Cushing hipofisária, porém sem tumor (ambas estas formas são encontradas usualmente em mulheres na idade fértil) dezessete por cento tenham Cushing adrenal (com apresentação primária na infância) e quinze por cento tenham síndrome de Cushing por ACTH ectópico (mais frequente em homens adultos) (28).

As manifestações clínicas da síndrome de liberação de ACTH ectópico diferem daquelas descritas na síndrome clássica de Cushing (14) havendo um predomínio de alterações metabólicas, tais como:

- Hipocalcemia, frequentemente com valores de potássio inferiores a 3 mEq/l
- Alcalose metabólica
- Fraqueza e atrofia muscular
- Intolerância a glicose
- Hipertensão leve
- Edema
- Perda ponderal
- Hiperpigmentação e hirsutismo

As outras manifestações vistas em pacientes com síndrome de Cushing hipofisária ou excesso de corticóide exógeno (obesidade centrípeta, estrias cutâneas, facies lunar e giba dorsal) são infreqüentes porque requerem tempo para ocorrer

e o carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células é um tumor de crescimento rápido. Em carcinóides, timomas e feocromocitomas estas manifestações podem ocorrer (91).

O diagnóstico da síndrome de liberação de ACTH ectópico começa no momento em que a situação é pensada em um quadro clínico favorável a sua instalação: homem idoso, com carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células, apresentando alcalose hipocalêmica não explicável, especialmente se acompanhada por edema, hipertensão, fraqueza, atrofia muscular e intolerância a glicose. Um ACTH plasmático acima de 200 pg/ml, é altamente sugestivo da produção de ACTH ectópico. O diagnóstico laboratorial pode também ser feito pela obtenção dos níveis de cortisol às oito e dezoito horas. Na síndrome, os níveis plasmáticos de cortisol frequentemente estão acima de 40 g%, revelando a perda da variação plasmática diurna. Fazendo-se a administração de 2 mg de dexametasona a cada seis horas, por oito doses (quarenta e oito horas) e avaliando os níveis de ACTH e cortisol às oito horas, observa-se que estes não são suprimidos em noventa e cinco por cento dos casos de síndrome de liberação ectópica de ACTH (50).

1.2.2.2 - Síndrome de Secreção Inapropriada de Hormônio Anti-diurético (SIADH)

Técnicas de radio-imunoensaio (RIE) têm revelado que o ADH (hormônio anti-diurético ou vasopressina), à semelhança da ocitocina, é sintetizado, armazenado e secretado em associação com neurofisinas, que funcionam como proteínas de ligação. Permanece em investigação se o ADH e a ocitocina formam uma grande pró-molécula com suas respectivas neurofisinas (199). Não

existem síndromes especificamente relacionadas com as neurofisinas ou ocitocina. Foi demonstrado por RIE que cinquenta e dois por cento dos pacientes com carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células produzem vasopressina-neurofisina (VP-NP), cujos níveis estão relacionados com a extensão da doença, ocorrendo em trinta e um por cento dos pacientes com doença extensa (174). Embora a VP-NP não seja o fator desencadeante imediato da SIADH, existe correlação entre as concentrações plasmáticas de VP-NP e a presença de SIADH. Em pacientes com SIADH, os valores de VP-NP são de cinco a seis vezes maiores. Os níveis de VP-NP em pacientes com SIADH guardam boa correlação com a resposta ao tratamento, embora estes valores se mantenham acima do normal mesmo em pacientes que atingiram remissão completa, o que não impossibilita a sua utilização na monitorização terapêutica (198).

A secreção ectópica pelo tumor, a administração exógena e a liberação excessiva de ADH pela neuro-hipófise resultam em hiponatremia, hiperglicemia, osmolaridade urinária excessivamente alta em comparação com a plasmática e concentração urinária de sódio alta, tendo em vista a hiponatremia (201, 24, 154). Acredita-se que estes efeitos sejam resultantes da ação do ADH sobre os túbulos renais com conseqüente retenção de água. A hiponatremia ocorre tanto pela perda urinária de sódio, como pela retenção hídrica. O mecanismo da natriurese consiste no aumento da quantidade de sódio filtrada, decréscimo na secreção de aldosterona e decréscimo da reabsorção tubular de sódio. As manifestações clínicas são decorrentes da intoxicação hídrica (hipo-osmolalidade plasmática e hiponatremia) e caracterizadas por alterações mentais, confusão, letargia, comportamento psicótico

convulsão, coma e ocasionalmente morte (154, 249). Sinais neurológicos focais podem ser conseqüentes a SIADH, devendo entrar no diagnóstico diferencial de metástases cerebrais.

O diagnóstico da SIADH é normalmente feito ou pela hiponatremia ou pelo aparecimento de sinais neurológicos. É importante, portanto, o diagnóstico diferencial com outras causas de hiponatremia (uso de diuréticos ou insuficiência cardíaca, renal, hepática, adrenal, hipofisária ou tireoídea). Existem diversas drogas que podem interferir com a excreção da água livre por ação nos túbulos renais ou pela indução da liberação de ADH hipofisário como a clorpropamida, diuréticos tiazídicos, ciclofosfamida, vincristina e morfina (188, 84).

Os critérios para o diagnóstico da SIADH compreendem (16):

- Hipo-osmolalidade plasmática (usualmente menor do que 280 mOsm/Kg)
- Osmolalidade urinária maior do que a esperada pela osmolalidade plasmática (usualmente maior ou igual a 500 mOsm/Kg)
- Excreção urinária contínua de sódio (acima de 20 mEq/l) na ausência de diuréticos.
- Ausência de sinais de depleção de volume
- Ausência de edema
- Função renal, hepática, cardíaca, adrenal, hipofisária ou tireoídea normais

- Elevação da concentração plasmática de ADH
- Hipouricemia por aumento do "clearance" renal.

A SIADH é a manifestação para-neoplásica mais freqüente no carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células, estando presente em percentuais variáveis de cinco a vinte e dois por cento (8, 76, 215, 161).

Outras doenças não-neoplásicas que podem estar associadas com SIADH incluem tuberculose, abscesso pulmonar, pneumonia viral ou bacteriana, estenose mitral, traumatismo crânio-encefálico, meningite, encefalite, lues, vasculite lúpica, Guillain-Barré, porfiria aguda intermitente, dor ou stress (76).

A freqüência da SIADH depende da extensão da doença, sendo descrita em trinta e três por cento dos pacientes com doença extensa e somente em sete por cento dos pacientes com doença limitada (174).

Testes de sobrecarga hídrica podem permitir a identificação de casos latentes de SIADH e foram positivos, em mais de sessenta e cinco por cento dos pacientes com carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células (56). No entanto, estes testes não devem ser feitos em pacientes com hiponatremia especialmente se o sódio plasmático é igual ou inferior a 125 mEq/l (92).

A SIADH tem sido objeto de muitos estudos no carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células. Fichman e Bethune (84) estudaram oitenta e seis pacientes com SIADH e encontraram sódio plasmático variando de 88 a 126 mEq/l, sódio urinário de 35 a 175 mEq/24h, osmolalidade plasmática de 190 a 273 mOsm/Kg e osmolalidade urinária de 332 a 780 mOsm/Kg.

Em contraste com etiologias não malignas em que a síndrome parece ser causada pela secreção excessiva de ADH hipofisário, no carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células a síndrome é causada pela secreção ectópica de uma substância "ADH-like", que já foi identificada no plasma (25) e em extratos tumorais (8). George encontrou material "ADH-like" nas células tumorais de um paciente com carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células e SIADH e demonstrou na cultura das células tumorais a sua biossíntese "in vitro". Gilbey (92) mediu níveis séricos de ADH e realizou testes de sobrecarga hídrica em quarenta pacientes com carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células encontrando evidências de SIADH em quarenta por cento. Ginsberg (95) realizou testes de sobrecarga hídrica, em quarenta pacientes com carcinoma brônquico de pequenas células, observando anormalidades em sessenta e seis por cento, sendo que o teste era positivo em oitenta e oito por cento dos pacientes com doença extensa e em apenas trinta e seis por cento dos pacientes com doença limitada. Não havia diferença nos níveis de sódio plasmático e osmolalidade plasmática ou urinária, que permitissem distinguir previamente os pacientes com teste de sobrecarga hídrica alterado dos que se apresentavam com este teste normal. No acompanhamento dos pacientes houve melhora dos testes de sobrecarga hídrica, na medida em que ocorria resposta da neoplasia ao tratamento específico. Os autores concluíram que o teste de sobrecarga hídrica é o de maior acuidade diagnóstica para SIADH, estando presente em sessenta e seis por cento dos pacientes com carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células e guardando nítida correlação com o estadiamento.

Como a ciclofosfamida é a droga mais importante

no tratamento do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células (66) é importante esclarecer a sua relação com a SIADH. Quando a ciclofosfamida é dada em doses altas e o paciente recebe hidratação abundante para prevenir a cistite hemorrágica, o efeito da ciclofosfamida em diminuir o "clearance" da água livre e a sobrecarga hídrica administrada, podem conduzir por si só a SIADH. Ainda não se sabe se o mecanismo é por aumento na liberação de ADH hipofisário ou por efeito direto dos metabólitos da ciclofosfamida sobre os túbulos renais (95).

Na presença de SIADH se o tipo histológico do tumor é carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células, o tumor deve ser tratado e observada a correlação entre a resposta ao tratamento e a melhora ou desaparecimento da SIADH. Se o tipo histológico for outro que não o carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células, deverá ser feita revisão histopatológica, na tentativa de obtenção de focos microscópicos de carcinoma indiferenciado de pequenas células.

Em pacientes que se apresentam com SIADH idiopática é difícil estabelecer a distinção entre SIADH para-neoplásica e SIADH por outras causas, tendo em vista que os níveis plasmáticos e urinários de sódio, a osmolalidade plasmática e urinária e a dosagem plasmática de ADH não têm esse poder de discriminação (95). No entanto, a velocidade de aumento do sódio plasmático consequente à restrição hídrica parece ser maior (três dias) na SIADH não-neoplásica do que na SIADH para-neoplásica (sete a dez dias) (246).

O princípio fundamental no tratamento da SIADH para-neoplásica secundária ao carcinoma brônquico indiferencia-

do de pequenas células é o tratamento específico do tumor, contudo, alguns problemas costumam surgir:

PROBLEMA 1 - A restrição hídrica com doses altas de ciclofosfamida

Em pacientes com hiponatremia sintomática (sódio plasmático inferior a 130 mEq/l) a restrição hídrica a menos de 500 ml/24 horas permite aumento lento na osmolalidade plasmática em um período de sete a dez dias. Se a ciclofosfamida em doses altas (1000 mg/m²) é utilizada com conseqüente hidratação, deve ser administrado solução salina normal e furosemide, deve ser feita a monitorização do peso corporal, balanço hídrico, avaliação eletrolítica plasmática, dosagem de sódio e potássio na urina de vinte e quatro horas com reposição correspondente e não deve ser retardada a quimioterapia (66).

PROBLEMA 2 - Manejo da hiponatremia severa

Quando o paciente se apresenta severamente hiponatrêmico e comatoso (sódio plasmático menor do que 125 mEq/l) a quimioterapia deve ser retardada e medidas agressivas de correção da hiponatremia instituídas (192). O esquema de Hantman (116) implica na utilização de solução salina hipertônica a três por cento com furosemide intra-venoso, para aumentar o "clearance" de água livre. O furosemide é usado na dose de 1 mg/Kg para proporcionar balanço hídrico negativo. Perdas urinárias horárias de sódio e potássio são avaliadas, fazendo-se reposição parenteral na hora seguinte. O balanço hídrico negativo (BH-) necessário para que a osmolalidade plasmática supere 270 mOsm/Kg, é calculado pela fórmula:

$$\text{BH - (em litros)} = \text{ACT} - \frac{\text{ACT} \times \text{osmolalidade plasmática}}{270}$$

$$\text{ACT} = \text{Água corporal total} = \text{Peso} \times 0,6 \text{ (mulheres)} \quad \text{ou} \\ \text{Peso} \times 0,7 \text{ (homens)}$$

Isto resulta em uma elevação da concentração plasmática do sódio de 120 para 133 mEq/l em um período de seis a oito horas. A partir de então a quimioterapia pode ser instituída.

PROBLEMA 3 - Diagnóstico diferencial de SIADH para-neoplásica e não-neoplásica, em vigência de tratamento específico de carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células

Se o aparecimento ou piora da SIADH ocorre acompanhando a Progressão do tumor, isto implica necessariamente em reprogramação; porém, se não há evidência de recidiva, outras causas não neoplásicas de SIADH devem ser pesquisadas e corrigidas antes de indicar reprogramação (52).

PROBLEMA 4 - Recidiva de SIADH em paciente sem condições de tratamento adicional com quimioterapia

O tratamento deverá ser feito com demeclociclina ou uréia (67, 65). A demeclociclina bloqueia a ação do ADH nos túbulos renais inibindo a ação do AMPc ou bloqueando a ação do AMPc já formado. A uréia na dose de 30 g/dia promove diurese osmótica tornando desnecessária a restrição hídrica.

1.2.2.3 - Manifestações Neurológicas Para - neoplásicas

São encontrados com mais frequência no carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células do que em qualquer outro tipo histológico (187). O mecanismo responsável pelo seu aparecimento parece ser auto-imune. Esta proposição torna-se especialmente interessante na medida em que as células do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células tem na sua superfície antígenos muito semelhantes aos das células normais de Schwann (18). Há, também, evidências de que os antígenos de superfície das células de Schwann no sistema nervoso periférico, são compartilhados pelos existentes nas células da glia no sistema nervoso central (19).

O mecanismo envolvido nas manifestações neurológicas para-neoplásicas do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células pode ser visto na figura 3. Neste mecanismo os antígenos presentes na superfície das células tumorais e compartilhados com antígenos de superfície das células de Schwann, iniciam uma resposta imunológica no hospedeiro, tanto celular como humoral, interagindo com as células tumorais, antígenos circulantes desprendidos das células tumorais e elementos do sistema nervoso que expressam estes antígenos. As manifestações clínicas desta interação variam de acordo com a região do sistema nervoso mais comprometida (257).

As manifestações neurológicas para - neoplásicas mais frequentemente encontradas no carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células são:

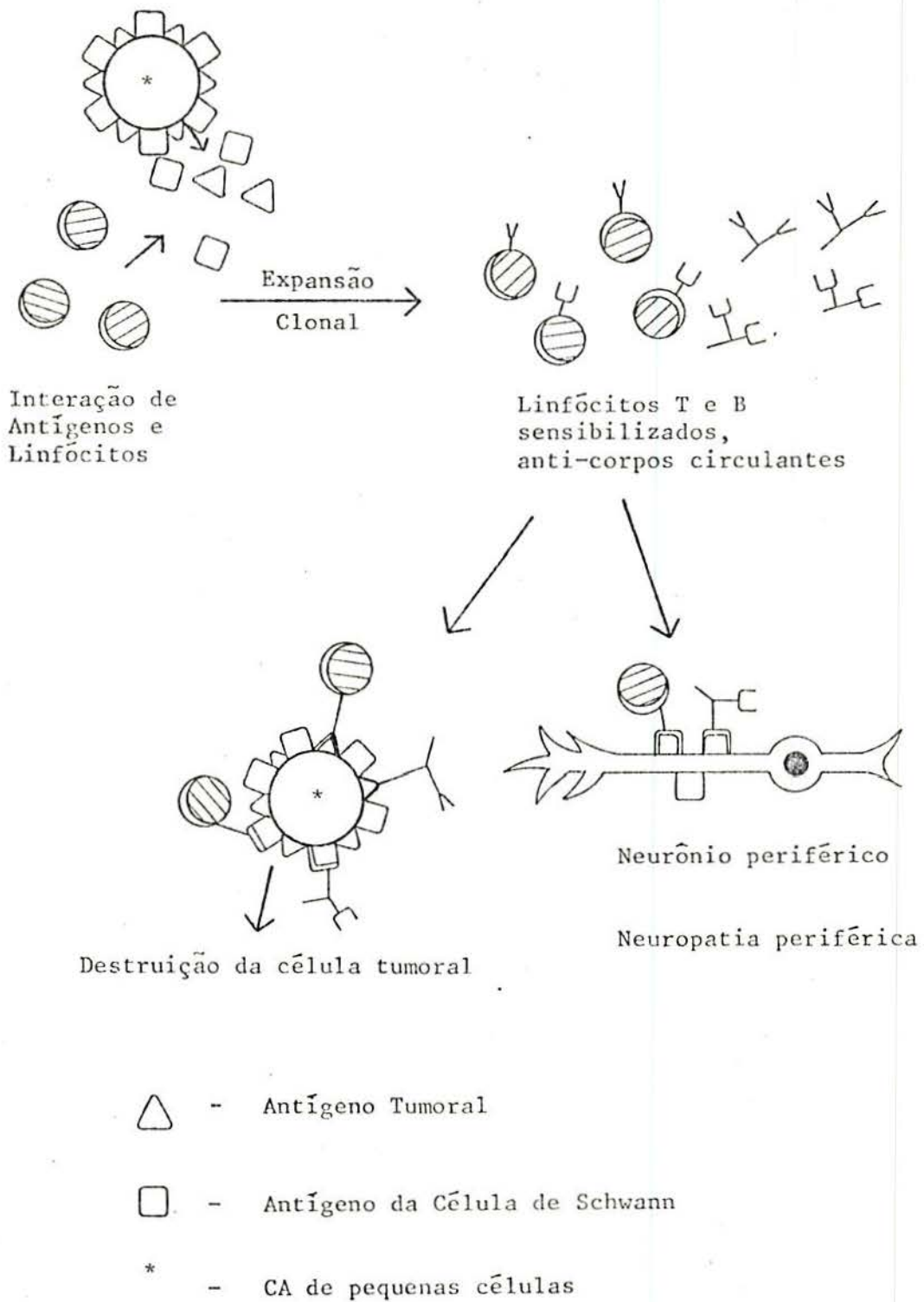


FIGURA 3 - MECANISMO DAS MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS PARA-NEOPLÁSICAS NO CARCINOMA BRÔNQUICO INDIFERENCIADO DE PEQUENAS CÉLULAS

- *NEUROPATIA PERIFÉRICA*: Croft e Wilkinson (62) dividiram-na em neuropatia periférica sensorial, simétrica, de aparecimento tardio na evolução da neoplasia e neuropatia sensorio-motora aguda ou sub-aguda que freqüentemente progride para a paralisia, precedendo outros sinais de malignidade. A proteína líquórica está freqüentemente elevada. A síndrome pode melhorar com o uso do corticóide. A neuropatia sensorial pura está associada com a degeneração do gânglio da raiz dorsal (ganglionite da raiz dorsal), sendo caracterizada por aparecimento sub-agudo de perda sensorial distal, especialmente proprioceptiva bem como perda de reflexos tendinosos profundos com força muscular preservada. Já foram encontrados anti-corpos anti-cérebro no plasma e líquido de pacientes com neuropatia sensorial (61, 153).
- *DEGENERACÃO CEREBELAR SUB-AGUDA*: Consiste em deficiência cerebelar simétrica, bilateral, progressiva e sub-aguda com ataxia, disartria, hipotonia e reflexos pendulares. Pode ocorrer demência. O líquido apresenta linfocitose e elevada taxa proteica. Na histologia ocorre atrofia com perda de células de Purkinje (26).
- *ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA*: Alteração em neurônio motor caracterizada por fraqueza muscular, atrofia, espasticidade, hiper-reflexia, resposta plantar extensora e fasciculação. Predo-

mina em homens velhos e progride lentamente. (197).

- *SÍNDROME MIASTÊNICA (Eaton-Lambert)*: Caracterizada por fraqueza muscular e fadiga, mais pronunciada nos músculos da cintura pélvica e coxas o que torna difícil subir escadas ou levantar-se de uma cadeira. Ocorre também xerostomia, disartria, disfagia, visão borrada ou diplopia, ptose palpebral, parestesias e dores musculares. Em contraste com a miastenia gravis a força muscular melhora com o exercício e não há resposta ao tensilon. A eletromiografia mostra o aumento nos potenciais de ação muscular com a estimulação nervosa repetida em frequência superior a 10/segundo (resposta de facilitação) (152).
- *POLIMIÓSITE E DERMATOMIÓSITE*: Ocorre mais em homens acima de cinquenta anos, sendo caracterizado por fraqueza muscular progressiva durante um período de semanas ou meses, tendendo a estabilização. Enzimas como a aldolase e CPK estão elevadas. A perda de força é mais proximal. A biópsia muscular mostra necrose com mínimas alterações inflamatórias (68, 15).

1.2.3 - Métodos Diagnósticos

Diversos recursos são utilizados para o diagnóstico do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células, incluindo:

1.2.3.1 - Diagnóstico Radiológico

Mais de oitenta por cento são tumores centrais. Mais de setenta e cinco por cento apresentam linfonodomegalia mediastinal que pode ser a alteração dominante, podendo obscurecer o tumor primário e provocando o aparecimento ao exame radiológico de uma massa única central composta pelo tumor primário e pela linfonodomegalia. Esta massa central tem limites irregulares e pode provocar sinais indiretos de obstrução brônquica (36). Sinner (236) descreve três formas de manifestação radiológica do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células:

TIPO 1 - Mediastinal-Hilar

É a forma mais frequente e mais típica com extensão do hilo ao mediastino, que está aumentado de maneira simétrica ou unilateral. Ocorre em quarenta e seis por cento dos casos. Excepcionalmente, a massa hilar não é detectável e a apresentação se faz apenas pela massa mediastinal (três vírgula sete por cento) ou apenas comprometimento hilar sem óbvio alargamento do mediastino (sete vírgula quatro por cento).

TIPO 2 - Periférico

Ocorre somente infiltrado periférico com ou sem alterações hilares ou mediastinais. É observado em trinta e cinco vírgula dois por cento dos casos

TIPO 3 - Tipo Misto ou Indireto

Somente com sinais indiretos de obstrução brônquica como atelectasia, enfisema ou pneumonite obstrutiva. Ocorre em dezoito vírgula oito por cento dos casos.

1.2.3.2 - Exame citopatológico

O carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células pode ser diagnosticado apenas por método citológico em um percentual variável de setenta a noventa por cento (103). No escarro, a amostra matinal proporciona maior rendimento. A sensibilidade varia de sessenta e setenta e cinco por cento, com três amostras satisfatórias (218, 261, 163, 149). Na série de Oswald (205) observou-se a modificação da sensibilidade com o número de amostras: quarenta e um por cento (uma amostra), cinquenta e seis por cento (duas amostras), sessenta e nove por cento (três amostras) e oitenta e cinco por cento (quatro amostras). Na série da Universidade de Maryland e Johns Hopkins foram avaliados cento e noventa e sete pacientes e a sensibilidade do exame citopatológico do escarro aumentou de quarenta e cinco por cento em uma amostra para oitenta e seis por cento em três amostras satisfatórias (87). O rendimento do exame citopatológico do escarro é maior nos tumores de localização central do que periférica (205). A especificidade é alta com falsos positivos ocorrendo em menos de um por cento. Quando é considerado o tipo histológico, a especificidade em tumores indiferenciados é de noventa e seis por cento (205).

O rendimento do exame citopatológico do escarro, e da broncoscopia rígida é menor em tumores localizados em lo-

bos superiores do nos localizados em lobos inferiores (250). Existe paralelismo entre o tamanho da lesão e o rendimento do exame citopatológico do escarro em tumores periféricos, porém em tumores de localização central, paradoxalmente, o rendimento do exame citopatológico do escarro diminui com o tamanho da lesão e isto é explicado por obstrução que dificulta a chegada de células neoplásicas na amostra de escarro, assim como necrose que prejudica o diagnóstico histológico definitivo devido a alterações degenerativas nas células neoplásicas exfoliadas (149, 250). Existe boa correlação entre os diagnósticos citopatológico e histopatológico no carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células (163, 143). Nos casos em que o diagnóstico é feito pelo exame citopatológico a correlação com a biópsia é de oitenta e cinco por cento quando o diagnóstico foi feito pelo escarro e cem por cento quando foi feito pelo lavado-escovado brônquico pós-broncoscopia. Nos casos que tiveram diagnóstico histológico a correlação foi de oitenta e sete por cento com o citopatológico do escarro e de oitenta e nove por cento no material pós-broncoscopia.

1.2.3.3 - Fibrobroncoscopia (Lavado-escovado brônquico e biópsia)

Apresenta bom rendimento tendo em vista a tendência do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células de apresentar localização central. A fibrobroncoscopia é o procedimento de escolha, considerando que permite o acesso até os brônquios segmentares e tem vantagem sobre a broncoscopia rígida, permitindo a biópsia em lobos superiores (132, 147, 72, 227, 213, 181). Como o carcinoma brônquico indiferenciado de peque-

nas células tem apresentação sub-mucosa é recomendável um mínimo de cinco biópsias. Gellert (90) mostrou que o rendimento passava de sessenta e cinco por cento com uma biópsia para noventa e seis por cento com cinco biópsias. A especificidade é de cem por cento (221). O lavado-escovado brônquico tem uma especificidade muito semelhante ao do diagnóstico histológico e o seu rendimento é maior quando colhido após a biópsia, considerando a apresentação sub-mucosa do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células (216). Somando o lavado-escovado brônquico e a biópsia a sensibilidade varia entre oitenta e seis a noventa e seis por cento (216). Em lesões periféricas o escovado brônquico pode ser realizado sob controle fluoroscópico permitindo o diagnóstico em sessenta e três a noventa e dois por cento dos casos (213, 237).

1.2.3.4 - Outros recursos diagnósticos

Em pacientes com carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células que se apresentam exclusivamente com envolvimento hilar ou mediastinal é possível o diagnóstico citopatológico com uma técnica de aspiração transbrônquica com agulha, com um rendimento que varia de setenta a oitenta por cento (147, 81).

A mediastinoscopia e mediastinotomia são procedimentos raramente realizados no diagnóstico do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células, tendo em vista o excelente rendimento dos outros métodos. A mediastinoscopia é um método seguro de diagnóstico com morbidade de um vírgula dois por cento e mortalidade de zero vírgula zero trinta e oito por

cento em uma revisão de sete mil oitocentos e setenta e seis casos (32).

Um outro método menos invasivo é a biópsia de aspiração de massas mediastinais com agulha fina realizada por via transtorácica. O procedimento pode ser realizado por controle fluoroscópico ou tomografia computadorizada, tendo um rendimento de setenta e nove vírgula sete por cento com dezesseis vírgula seis por cento de complicações leves em que predomina pneumotórax que raramente necessita drenagem (229). Para lesões periféricas, as quais se encontram além do alcance da fibrobroncoscopia, pode ser usada a biópsia percutânea transtorácica com agulha fina, proporcionando um rendimento de noventa por cento com especificidade de cem por cento (221, 209).

1.2.4 - Estadiamento

O sistema TNM do "American Joint Comitee for Cancer Staging and End Result Reporting" (AJC) claramente influencia a sobrevida do carcinoma epidermóide, adenocarcinoma e carcinoma indiferenciado de grandes células (9) que são tipos histológicos cuja sobrevida é dependente da ressecabilidade, porém não interfere com a sobrevida do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células, quando métodos tradicionais são usados no estadiamento. Montain (190) em uma revisão de duzentos e sessenta e oito pacientes com carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células, estadiadas pelos critérios do AJC e tratados exclusivamente com cirurgia, não encontrou diferença na sobrevida ao avaliar um grande número de variáveis prognósticas incluindo sexo, idade, localização do tumor primário, tamanho

do tumor primário, presença ou não de atelectasia e/ou pneumonite obstrutiva, derrame pleural, comprometimento mediastinal e/ou hilar e metástases à distância.

O "Veterans Administration Lung Cancer Study Group" (VALG) (267) propôs um sistema mais simples, porém mais adequado de estadiamento, considerando apenas dois grupos: Doença limitada (DL) e doença extensa (DE). A DL consiste na doença confinada a um hemitórax e linfonodos regionais incluindo os hilares, mediastinais e o supraclavicular ipsilateral. A DE implica na presença de metástases (cérebro, osso, medula óssea, fígado, adrenais, pâncreas, rins, linfonodos abdominais, pulmão contralateral, linfonodo supraclavicular contralateral e tecidos moles). O conceito de DL implica em o tumor ficar contido em uma extensão que permita o planejamento adequado da irradiação. A implicação prognóstica do estadiamento segundo o critério do VALG tornou-se evidente ao ser constatado que pacientes com DL tem maior percentual de resposta objetiva, especialmente remissões completas e maior sobrevida média do que os pacientes com DE, quando tratados com quimioterapia e/ou irradiação (32, 134, 100, 106, 141, 160, 78, 175). Pacientes com sobrevida longa (acima de trinta meses) são invariavelmente encontrados na DL (78). Em estudos de avaliação prognóstica foi observado que pacientes com DE, os quais apresentavam somente um local de metastatização extratorácica, não diferiam significativamente na sobrevida média de pacientes com DL (134), que o comprometimento do linfonodo supraclavicular homolateral e/ou contralateral não influenciava o prognóstico (134) e que o comprometimento do fígado e SNC deteriorava significativamente o prognóstico (134).

1.2.4.1 - Estadiamento Intratorácico - Renasce o Tratamento Cirúrgico

O estadiamento intratorácico feito dentro dos critérios preconizados pelo AJC é particularmente útil nas outras formas histológicas que não o carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células, fundamentalmente para distinguir situações de ressecabilidade de situações de irressecabilidade. O tratamento cirúrgico do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células durante os anos sessenta apresentou rendimento decepcionante com menos de zero vírgula cinco por cento dos pacientes apresentando sobrevida longa (cinco anos) (190). Isso foi particularmente devido a forma como os pacientes foram selecionados para o tratamento, considerando que a sub-totalidade apresentava metástases ocultas por ocasião do diagnóstico (85). Recentemente, o papel da cirurgia está sendo reconsiderado em situações especiais (doença muito limitada), tendo em vista que estudos de autópsia tem revelado ser o tumor primário o local de maior percentual de recidiva em pacientes tratados com quimioterapia e irradiação (176). Durante o acompanhamento de pacientes com carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células, tratados com quimioterapia e irradiação, a avaliação dos padrões de recidiva tem revelado que cerca de cinquenta por cento dos pacientes falham no tumor primário (177) e em oitenta e cinco por cento dos casos este representa o único local de recidiva. Os critérios utilizados pelo VALG na definição de DL falham em estabelecer os riscos de recidiva loco-regional, comprometimento mediastinal e de outras estruturas extra-pulmonares. Um estudo recente de Toronto mostra que a recidiva local é o problema maior mesmo em pacientes com doença muito limitada (AJC - T1NoMo) com

cinquenta e oito por cento das recidivas iniciais ocorrendo no tórax quando os pacientes são tratados com quimioterapia e irradiação (251).

Para que o carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células venha a ser considerado para tratamento cirúrgico, a tomografia computadorizada passa a ser um recurso de estadiamento indispensável. Harper (117) estudando cinquenta pacientes com carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células estadiados por métodos convencionais (Rx de campos pulmonares e tomografia convencional do mediastino) obteve informações adicionais com a tomografia computadorizada do tórax e abdômen. Os métodos convencionais classificaram setenta por cento dos pacientes como sendo T1 e T2 (AJC). Estes foram em setenta e sete por cento reclassificados como T3 pela tomografia computadorizada, como consequência da extensão direta do tumor para estruturas adjacentes do mediastino, pleura e diafragma. Mondini (182) comparando a tomografia computadorizada com mediastinoscopia e toracotomia para avaliar a extensão direta do tumor a estruturas extrapulmonares encontrou uma sensibilidade de oito vírgula sete por cento, uma especificidade de noventa e dois por cento e uma acuidade diagnóstica de oitenta e nove por cento. Para linfonodos hilares não há vantagem da tomografia computadorizada em relação aos métodos convencionais (180), porém na avaliação dos linfonodos para-traqueais e sub-carinais a tomografia computadorizada tem maior rendimento, especialmente com o uso de tomógrafos de tempo de exposição curto (dois a três segundos) (203, 239).

Os dados obtidos pela tomografia computadorizada com relação às dimensões do tumor primário têm tido importância prognóstica. Foi demonstrado que se a área de secção transversal do

tumor é igual ou maior do que trinta centímetros quadrados, não ocorrem respostas completas, a despeito de ocorrerem em trinta e oito por cento dos pacientes com área menor do que trinta centímetros quadrados (117).

Com as aquisições proporcionadas pela tomografia computadorizada, o sistema TNM (AJC) voltou a ter importância prognóstica no estadiamento intra-torácico daqueles raros casos de carcinoma indiferenciado de pequenas células, que são considerados para tratamento cirúrgico. Foi observado que os pacientes estadiados como T1 e T2 pela tomografia computadorizada tem sobrevida significativamente maior do que os pacientes estadiados como T3 para um alfa de 0,001 (118).

1.2.4.2 - Estadiamento Extratorácico

1.2.4.2.1 - Metástases Hepáticas

O único teste específico para avaliar metástases hepáticas é a biópsia. Elas ocorrem em um percentual variável de dez a trinta e dois por cento, quando detectadas por ocasião do diagnóstico (113) e representam o único local de disseminação metastática em cinco a doze por cento (253). As provas funcionais não são específicas podendo estar alteradas em outras doenças não malignas como a cirrose, que ocorre com mais frequência em pacientes com carcinoma brônquico do que na população em geral (113). Dombernowsky (70) estudando cento e noventa pacientes com carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células, comparou os valores de três provas funcionais hepáticas (fosfatase alcalina, SGOT e LDH) com o resultado obtido pela pe-

12

ritoneoscopia com biópsia hepática. Observou que nos pacientes com comprovação histológica de metástase hepática havia alteração da fosfatase alcalina em setenta e um por cento, da SGOT em cinquenta e seis por cento e da LDH em setenta e nove por cento. Nos pacientes sem comprovação histológica de metástase hepática a fosfatase alcalina estava alterada em quarenta por cento, a SGOT não se apresentou alterada em nenhum caso e a LDH estava alterada em dezesseis por cento. Quando foi avaliada a combinação dos testes funcionais observou-se que os três testes (fosfatase alcalina, SGOT e LDH) estavam normais em cinquenta e nove por cento dos pacientes sem metástases e em sete por cento dos pacientes com metástases hepáticas confirmadas, os três testes estavam alterados em cinquenta e dois por cento dos pacientes com metástase e em nenhum dos pacientes sem metástase e dois dos três testes funcionais estavam alterados em dezesseis por cento dos pacientes com metástase e em três por cento dos pacientes sem metástase.

A fotocintilografia hepática (47, 104, 139, 211, 214, 222, 230) tem um grande número de falsos positivos (baixa especificidade), bem como é incapaz de demonstrar depósitos metastáticos menores do que dois centímetros (baixa sensibilidade). Margolis (167) comparou a fotocintilografia hepática com peritoneoscopia e biópsia e observou nos pacientes com fotocintilografia alterada biópsias positivas somente em sessenta por cento, havendo um índice de falsos negativos de dezoito por cento. A ultrassonografia e a tomografia computadorizada podem diminuir o índice de falsos-positivos da fotocintilografia hepática (31). O ultra-som tem acuidade diagnóstica em torno de noventa por cento e índice de falsos-positivos variando de cinco a de-

zessete por cento (113). A tomografia computadorizada tem sensibilidade de oitenta e oito por cento e especificidade de noventa e quatro por cento (71).

A presença de metástase hepática é sinal de mau prognóstico (134). Se o paciente tem a combinação de fotocintilografia hepática alterada com provas funcionais alteradas, a confirmação histológica do envolvimento metastático do fígado, ocorre em praticamente todos os casos (191). No entanto, quando somente as provas funcionais estiverem alteradas é mandatória a peritoneoscopia com biópsia (113, 70).

1.2.4.2.2 - Metástase Óssea

Por ocasião do diagnóstico são encontradas em um percentual variável de sete a doze por cento. O teste utilizado na sua avaliação é a cintilografia, que tem sensibilidade superior a série metastática radiológica (155). Estudos "post mortem" revelaram que a acuidade diagnóstica da cintilografia óssea é de oitenta e oito por cento, havendo correlação com a infiltração da medula óssea (155, 135). Em uma comparação dos três métodos diagnósticos (cintilografia óssea, biópsia da medula óssea e série radiológica metastática) houve nítida superioridade da cintilografia e biópsia da medula óssea sobre a série radiológica metastática (110). Quando ocorre da metástase óssea ser a única manifestação de doença extensa, isto não altera o prognóstico em relação a doença limitada (134).

1.2.4.2.3 - Infiltração Neoplásica da Medula Óssea

A elevada propensão do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células em metastatizar para a medula óssea foi inicialmente demonstrado por Hansen e Muggia em 1971 (114) e subsequentemente confirmada por outros pesquisadores (110, 13,3, 235, 135, 123). Em estudos de necrópsia o percentual de comprometimento da medula óssea varia de trinta e cinco a sessenta e seis por cento (135). Os estudos mais recentes têm demonstrado uma diminuição no percentual de comprometimento da medula (doze e meio a trinta por cento), talvez como consequência do diagnóstico mais precoce (13). Representa o único local de disseminação em dois a cinco por cento dos casos (123). A presença de trombocitopenia chama a atenção para a infiltração da medula (124) e representa um fator de mau prognóstico (123). Quando anemia leuco-eritroblástica é detectada no sangue periférico, isto praticamente estabelece o diagnóstico de infiltrado medular neoplásico (110). Existe muita controvérsia a respeito do que proporciona maior rendimento no diagnóstico do infiltrado medular neoplásico, quando é feita a comparação entre a biópsia da medula óssea e o aspirado (medulograma) (124). Acredita-se que estas técnicas devam ser complementares. O medulograma com biópsia óssea realizado em ambos os ilíacos tem seu rendimento aumentado em mais de trinta por cento, quando comparado ao procedimento unilateral (124).

1.2.4.2.4 - Metástase no Sistema Nervoso Central

É detectável clinicamente por ocasião do diagnóstico em nove a dez por cento dos casos, porém ocorre em cinquen-

ta e oito por cento dos casos como achado de necrópsia (125). Nos pacientes com sobrevida longa (acima de dois anos) a probabilidade de metástase sobe para oitenta por cento (200). As metástases no sistema nervoso central (SNC) podem ser encefálicas, epidurais com compressão medular ou leptomeníngicas com carcinomatose meníngea (34, 219). Quando ocorre metástase em um destes locais, a probabilidade de detecção de metástase em outro local no SNC (multicentricidade) varia de vinte por cento em avaliação clínica a setenta e três por cento em estudos de necrópsia (200). Em pacientes com suspeita de compressão medular, esta deve ser especialmente investigada (mielografia ou ressonância nuclear magnética) se vier associada com metástase intra-craniana ou carcinomatose meníngea (219). Em pacientes com suspeita de carcinomatose meníngea deve ser colhido líquido para avaliação citopatológica, especialmente se associada a compressão medular ou metástases intra-cranianas. O rendimento do exame citopatológico no líquido de pacientes assintomáticos é muito baixo, não devendo ser realizado de rotina (129). Assim, também o rendimento da fotocintilografia cerebral é muito baixa em pacientes assintomáticos (128). Isto faz com que não tenha indicação rotineira no estadiamento devendo ser realizada somente quando houver manifestação clínica neurológica ou no planejamento da irradiação profilática do SNC. Trabalhos comparando o rendimento do exame clínico-radiológico com achados de necrópsia revelaram uma acuidade diagnóstica de noventa e dois por cento (129).

A tomografia computadorizada oferece vantagens na identificação de lesões da fossa posterior (138). Também com a tomografia computadorizada o rendimento em pacientes assintomáticos é baixo, proporcionando diagnóstico em um percentual variável de seis a dez por cento (63). A sensibilidade é de se-

tenta e três por cento para a cintilografia e de noventa e oito por cento para a tomografia computadorizada e a especificidade é de noventa e quatro por cento na cintilografia e cem por cento na tomografia computadorizada (60).

1.2.4.2.5 - Avaliação do Abdômen

Diversos estudos de necrópsia têm revelado a presença de metástases intra-abdominais em pacientes com carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células, particularmente em linfonodos retroperitoneis, pâncreas, adrenais e rins (172). Isto pode representar uma indicação para a avaliação do abdômen no estadiamento, porém a maior parte dos casos que apresentam comprometimento intra-abdominal (noventa e seis por cento) também já apresentam outros sinais de disseminação (133, 210). Portanto, a indicação da tomografia computadorizada na avaliação do abdômen fica restrita àqueles poucos casos de indicação cirúrgica.

1.2.5 - Tratamento Clínico

O tratamento clínico do carcinoma indiferenciado de pequenas células é feito com quimioterapia exclusiva ou mais comumente pela associação de quimioterapia e irradiação (32, 134, 100, 106, 141, 160, 78, 175, 136, 77, 162, 158, 74, 54, 208). Quando estes pacientes não são submetidos a nenhuma forma de tratamento específico, a média de sobrevida varia de seis a dezessete semanas (190, 267, 85). O advento da quimioterapia e a associação com a irradiação modificou drasticamente este prog-

nóstico (99, 33, 131, 29, 258). As decisões com relação a melhor adequação do tratamento clínico passaram pelas seguintes etapas:

1.2.5.1 - Etapa 1

Decidir quais os fármacos que devam participar na programação da quimioterapia.

A revisão da literatura (33, 131, 29, 48, 194, 109) permitiu dividir os fármacos em três grupos quanto a sua eficácia no tratamento do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células e número de estudos realizados.

- Grupo 1: Avaliados em quarenta ou mais pacientes, com um percentual de resposta de quinze por cento ou mais, ou pelo menos dois estudos com dez ou mais pacientes e com vinte por cento de resposta objetiva.
- Grupo 2: Ativos em pelo menos dois ou mais estudos.
- Grupo 3: Atividade relatada em apenas um estudo ou quando existem dados conflitantes na literatura.

A distribuição dos fármacos nestes três grupos é vista na tabela 6.

TABELA 6 - AGENTES ANTI-BLÁSTICOS ATIVOS NO TRATAMENTO
DO CARCINOMA BRÔNQUICO INDIFERENCIADO
DE PEQUENAS CÉLULAS

GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3
Ciclofosfamida	Procarbazina	Ifosfamida
Mecloretamina	CCNU	Cis-platinum
Doxorubicina	BCNU	Vindesina
Methotrexate	MeCCNU	Methotrexate*
Hexamethylmelamine		Dibromodulcitol
Etoposide (VP16)		
Vincristina		
RO (15-20%)	Dois ou mais estudos	Um estudo

* Methotrexate em doses altas + ácido folínico

1.2.5.2 - Etapa II

Decidir entre o tratamento com monoquimioterapia ou poliquimioterapia.

A revisão da literatura (33, 131, 175, 77, 162) incluindo quase que dois mil pacientes com carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células permitiu o registro dos dados constantes na tabela 7.

TABELA 7 - COMPARAÇÃO DOS PERCENTUAIS DE RESPOSTA OBJETIVA (RO) E REMISSÃO COMPLETA (RC) OBTIDOS EM PACIENTES COM CARCINOMA BRÔNQUICO INDIFERENCIADO DE PEQUENAS CÉLULAS TRATADOS COM MONOQUIMIOTERAPIA OU COM POLIQUIMIOTERAPIA ANTIBLÁSTICA SISTÊMICA

PROGRAMA	NÚMERO DE PACIENTES	RO*	RC
Monoquimioterapia	753	15-20%	2,5%
Poliquimioterapia	1236	70%	31%

*RO (Resposta objetiva) = Soma dos percentuais de remissão completa e remissão parcial.

1.2.5.3 - Etapa III

Decidir qual o número ideal de drogas que deve participar do programa poliquimioterápico.

Em extensa revisão da literatura (106, 136, 77, 62, 54, 73, 53, 115, 4, 112, 242, 248, 111, 224, 79, 6) reunindo mais de mil pacientes com carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células foi possível identificar qual o número ideal de fármacos do programa poliquimioterápico anti-blástico sistêmico. Na tabela 8 são registrados os percentuais de remissão completa (RC) e o percentual de sobrevida livre de doença em dois anos (SLD-dois anos), tanto para a doença limitada (DL) como para doença extensa (DE).

TABELA 8 - PAPEL DO NÚMERO DE FÁRMACOS NO PROGRAMA DE TRATAMENTO POLIQUIMIOTERÁPICO

NÚMERO DE FÁRMACOS ESTÁDIO	NÚMERO DE PACIENTES	RC	SLD-DOIS ANOS
3 (DL)	88	44%	6%
4 ou mais (DL)	158	54%	7%
2 (DE)	193	21%	0
3 (DE)	364	28%	1%
4 ou mais (DE)	433	30%	3%

1.2.5.4 - Etapa IV

Decidir quais as doses a serem usadas na quimioterapia de indução.

Estudos realizados comparando doses moderadas de agentes anti-blásticos (Ciclofosfamida 500 mg/m²; Methotrexate 10 mg/m²; CCNU 50 mg/m²) com doses elevadas (Ciclofosfamida 1000-1500 mg/m² a cada três semanas; Methotrexate 15 mg/m², duas vezes por semana; CCNU 100 mg/m²) em ciclos de seis semanas, são mostrados na tabela 9. São registrados os percentuais de remissão completa (RC) e de sobrevida livre de doença em dois anos (SLD-dois anos) (54, 194, 119).

TABELA 9 - AVALIAÇÃO DA INTENSIDADE NA QUIMIOTERAPIA DE INDUÇÃO

DOSE NA QUIMIOTERAPIA DE INDUÇÃO	NÚMERO DE PACIENTES	RC	SLD-DOIS ANOS
Dose moderada	61	0	0
Dose elevada	84	29%	8%

1.2.5.5 - Etapa V

Decidir qual o papel da associação de irradiação ao tratamento com poliquimioterapia.

Vários estudos não-randomizados (100, 106, 141, 160, 78, 175, 74, 119, 166, 101, 107, 196, 105, 99, 121, 148, 94, 130, 140, 263, 7, 75, 23, 58, 57, 2, 204, 27, 22, 93) procuram definir o papel da irradiação no tratamento do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células. A tabela 10 registra o número de fármacos, o estágio e os percentuais de remissão completa (RC) e sobrevida livre de doença em dois anos (SLD - dois anos) em pacientes submetidos a tratamento combinado.

TABELA 10 - AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO COMBINADO

NÚMERO DE FÁRMACOS ESTÁDIO	NÚMERO DE PACIENTES	RC	SLC-DOIS ANOS
1 (DL)	26	27%	0
2 (DL)	89	42%	19%
3 (DL)	304	58%	20%
4 (DL)	73	34%	10%
1 (DE)	24	8%	0
2 (DE)	57	12%	0
3 (DE)	476	21%	1%
4 (DE)	120	31%	4%

1.2.5.6 - Etapa VI

Decidir o momento na utilização do programa poliquimioterápico destituído de resistência cruzada.

Diversos estudos aleatórios (162, 54, 69, 64, 159) têm comparado a utilização precoce de esquemas poliquimioterápicos alternados destituídos de resistência cruzada, com a sua utilização tardia após a recidiva, não tendo sido demonstrada diferença significativa nestas duas modalidades terapêuticas. A tabela 11 registra os programas sem resistência cruzada conhecidos no momento.

TABELA 11 - PROGRAMAS DE QUIMIOTERAPIA COMBINADA
DESTITUÍDOS DE RESISTÊNCIA CRUZADA

PROGRAMA DE TRATAMENTO PRIMÁRIO	PROGRAMA DE TRATAMENTO SECUNDÁRIO
Ciclofosfamida + Methotrexate + CCNU (CMC)	Vincristina + Adriamicina + Procarbazina (VAP)/VP16
Vincristina + Adriamicina + Ciclofosfamida (VAC)	Methotrexate + CCNU + Procarbazina/VP16
Ciclofosfamida + Adriamicina + VP16 (CAVP16)	CCNU + Vincristina + Metho- trexate + Procarbazina (POMB)
VP16 + Mathotrexate + Adriamicina (VAM)	Ciclofosfamida + CCNU + Procarbazina + Vincristina

1.2.5.7 - Etapa VII

Decidir a indicação da irradiação profilática do sistema nervoso central (SNC).

As tabelas 12 e 13 mostram os resultados dos estudos aleatórios e não aleatórios (100, 175, 34, 137, 128, 59), avaliando o percentual de recidiva no SNC em pacientes submetidos a irradiação profilática do SNC (IP+) ou não (IP-).

TABELA 12 - PAPEL DA IRRADIAÇÃO PROFILÁTICA
AO SNC (ESTUDOS ALEATÓRIOS)

	IP+	IP-
Número de Pacientes	172	176
% de recidiva (SNC)	7%	18%

TABELA 13 - PAPEL DA IRRADIAÇÃO PROFILÁTICA
AO SNC (ESTUDOS NÃO - ALEATÓRIOS)

	IP+	IP-
Número de pacientes	422	956
% de recidiva (SNC)	8%	22%

1.2.5.8 - Etapa VIII

Decidir a programação terapêutica.

A programação do tratamento clínico específico para o carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células está fundamentada nos estudos descritos anteriormente, o que permite chegar as seguintes decisões:

- Decisão I: Na programação do tratamento primário (quimioterapia de indução) deve ser dada preferência à utilização dos fármacos do grupo I, considerando que foram melhor estudados.
- Decisão II: O programa de tratamento primário deve ser de quimioterapia combinada (poliquimioterapia) ao invés de um só fármaco (moniquimioterapia), considerando o maior rendimento daquele tratamento (maior percentual de respostas objetivas e remissões completas).
- Decisão III: O número ideal é de três fármacos na programação do tratamento primário, não

havendo vantagem prognóstica na utilização de um número maior de fármacos, podendo surgir risco de toxicidade adicional.

- Decisão IV: No tratamento primário (quimioterapia de indução) deve ser dada preferência a doses elevadas, pois a despeito do aumento da toxicidade, existe vantagem prognóstica manifesta pelo maior percentual de remissões completas e de sobrevida livre de doença em dois anos. A ciclofosfamida deve fazer parte da quimioterapia de indução com uma dose total de 3000 mg/m^2 .
- Decisão V: A irradiação deve ser administrada após o término da quimioterapia de indução (tratamento combinado seqüencial), especialmente aos pacientes com doença limitada e em remissão completa considerando o aumento no percentual de sobrevida livre de doença em dois anos.
- Decisão VI: O programa destituído de resistência cruzada deverá ser utilizado de forma seqüencial, estando indicada a sua aplicação no momento da recidiva ao tratamento primário.
- Decisão VII: A irradiação profilática do SNC, beneficia mais especificamente os pacientes que atingem remissão completa e sobrevida livre de doença acima de dois anos, considerando

que o percentual de metástase no SNC aumenta de oito por cento por ocasião do diagnóstico para oitenta por cento após dois anos de sobrevivida, quando a irradiação profilática do SNC não é administrada (34, 200).

1.3 - OBJETIVO

Estudar em um grupo de pacientes a expressão clínica do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células e o seu comportamento quando submetido a tratamento combinado sequencial com quimioterapia e irradiação. Avaliar entre os aspectos envolvidos no diagnóstico, estadiamento e tratamento quais os que estão associados a alteração significativa da sobrevivida, definindo desta maneira os principais fatores prognósticos.

II - MATERIAL E MÉTODOS

2.1 - PACIENTES

No período de janeiro/1981 a junho/1985, foram estudados setenta e quatro pacientes com diagnóstico estabelecido de carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células compreendendo os três sub-grupos da Classificação Histopatológica da OMS (1981):

- "Oat cell" ("lymphocyte like", forma clássica) - Avenocelular (186).
- Forma intermediária (fusiforme, poligonal, indiferenciado misto de pequenas e grandes células).
- Forma combinada (indiferenciado de pequenas células associado a adenocarcinoma ou carcinoma epidermóide).

Os pacientes foram selecionados utilizando-se os seguintes critérios de elegibilidade:

- Diagnóstico de carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células em seus três subtipos histopatológicos.
- Não ter sido submetido a nenhuma forma de tratamento específico prévio.
- Função cardíaca normal, avaliada ao exame clínico complementado com estudo radiológico do coração e vasos da base e eletrocardiografia. A fração de ejeção foi medida com ecocardiografia ou ventriculografia radioisotópica.
- Função renal preservada avaliada pela dosagem de creatinina e exame qualitativo de urina.
- Função hepática preservada avaliada pela dosagem de transaminases, fosfatase alcalina, bilirrubinas, desidrogenase láctica, protrombina e gama-glutamil transpeptidase. Os pacientes foram ainda submetidos para fins de estadiamento a ultrassonografia e fotocintilografia hepática.

Após terem sido satisfeitas as condições de elegibilidade os pacientes eram estudados quanto as principais manifestações clínicas e laboratoriais do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células, submetidos a provas de estadiamento, classificados quanto à história tabágica e escala de qualidade de vida, e tratados de forma combinada seqüencial com quimioterapia e irradiação.

Foram excluídos quatro dos setenta e quatro pacientes, os quais, embora tivessem satisfeito as condições de elegibilidade, não se enquadravam no estudo pelas seguintes razões:

- Paciente com cinquenta e sete anos, do sexo masculino, de sub-tipo histológico "oat cell" (forma clássica) diagnosticado por exame citopatológico em duas amostras consecutivas de escarro, apresentando síndrome de veia cava superior. Foi excluído por receber irradiação simultânea com o primeiro curso de quimioterapia caracterizando violação do protocolo.
- Paciente com sessenta e dois anos, do sexo masculino, de sub-tipo histológico intermediário (fusiforme) diagnosticado por fibrobroncoscopia com biópsia e estadiado como sendo doença limitada. Foi excluído por abandono do tratamento ao término do primeiro curso de quimioterapia (indução).
- Paciente com cinquenta e três anos, do sexo masculino, de sub-tipo histológico intermediário (fusiforme) diagnosticado por fibrobroncoscopia com biópsia e estadiado como sendo doença extensa pela presença de metástases hepáticas. Foi excluído por abandono de tratamento ao término do segundo curso de quimioterapia (indução).

- Paciente com sessenta e sete anos, do sexo masculino e sub-tipo histológico "oat cell" (forma clássica) diagnosticado por fibrobroncoscopia com biópsia e estadiado como sendo doença limitada. Foi excluído porque o intervalo entre o término da radioterapia e reinício da quimioterapia (manutenção) foi maior do que três semanas, caracterizando violação do protocolo.

2.2 - MÉTODOS

2.2.1 - Diagnóstico

Foram utilizados os seguintes recursos diagnósticos:

2.2.1.1 - Exame Radiológico

Estudo Radiológico do Tórax, compreendendo: o raio X simples em ântero-posterior e perfil e a avaliação tomográfica convencional. O estudo radiológico permitiu:

- Discriminar a localização do tumor primário em central e periférico. Foi considerado tumor central aquele localizado até os brônquios lobares, inclusive.
- Identificar as linfonomegalias interlobares hilares e mediastinais.

- Identificar a presença de derrame pleural. Foi utilizado o decúbito lateral com raios horizontais, sempre que houvesse dúvida diagnóstica quanto a presença do derrame pleural.
- Mensurar o tumor primário e as linfonodomegalias para estudo comparativo posterior. A mensuração foi realizada de forma bidimensional, utilizando-se dos dois maiores diâmetros perpendiculares da lesão.
- Avaliar a presença de áreas de atelectasia, obstrução brônquica, pneumonite obstrutiva e elevação de hemicúpula diafragmática para estudo comparativo posterior.

2.2.1.2 - Exame Citopatológico do Escarro

A coleta do escarro foi sempre matinal e em jejum com um mínimo de três amostras consideradas satisfatórias. Foram desconsideradas amostras de escarro classificado como salivoso, hemático ou purulento. O exame citopatológico do escarro foi colhido em todos os casos a despeito da localização central ou periférica do tumor primário. O exame citopatológico era considerado como diagnóstico quando havia concordância de achados positivos em duas ou mais amostras de escarro, uma amostra de escarro e lavado-escovado brônquico, uma amostra de escarro e punção aspirativa.

2.2.1.3 - Fibrobroncoscopia

Realizada somente em tumores centrais com obtenção de, no mínimo, cinco fragmentos de biópsia e com a finalidade de estudo comparativo posterior (Avaliação da Resposta).

2.2.1.4 - Lavado-Escovado Brônquico

Realizado em tumores centrais por ocasião da broncoscopia para fins de complementação diagnóstica.

2.2.1.5 - Biópsia Transparietal

Foi realizada apenas em tumores periféricos cujo diagnóstico não era disponível por métodos menos invasivos.

2.2.1.6 - Mediastinotomia/Mediastinoscopia

Foram métodos utilizados em pacientes com extenso comprometimento mediastinal nos quais outros recursos menos invasivos não propiciaram o diagnóstico.

2.2.1.7 - Exame Citopatológico do Líquido Pleural

Cuidado especial foi dirigido à interpretação do derrame pleural. Sempre que presente, era realizada pleurocentese e o líquido pleural encaminhado a exame citopatológico. Quando havia presença de células malignas (CP+), o resultado

era interpretado como diagnóstico de disseminação pleural neoplásica. Porém, quando ocorria ausência de células malignas (CP-), o resultado era interpretado como decorrente da obstrução linfática mediastinal, especialmente quando a avaliação bioquímica revelava transudato.

2.2.2 - Manifestações Clínicas

Considerando que a sub-totalidade dos pacientes com carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células é sintomática por ocasião do diagnóstico, foi realizado um estudo das manifestações clínicas, sua frequência de aparecimento, e importância prognóstica. Foram avaliadas as seguintes manifestações clínicas:

- Dispnéia
- Dor torácica
- Sinais de obstrução brônquica (roncos e sibilos)
- Mudança de caráter da tosse
- Pneumonite obstrutiva
- Perda ponderal (acima de dez por cento do peso corporal)
- Escarro hemoptóico/hemoptise
- Disfonia
- Linfonodomegalia supraclavicular

- Síndrome de veia cava superior
- Derrame pleural

As manifestações para-neoplásicas, por sua importância e por suas implicações laboratoriais, mereceram tratamento em separado.

2.2.3 - Manifestações Para-neoplásicas

A propriedade do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células de liberar hormônios peptídeos, levou ao estudo das principais manifestações para - neoplásicas, compreendendo a Síndrome de Secreção Inapropriada de Hormônio Anti-diurético (Syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone-SIADH) e a Síndrome de Liberação de "ACTH" ectópico. Os critérios diagnósticos foram divididos em primários e secundários. Os critérios primários foram considerados imprescindíveis ao diagnóstico e os secundários dispensáveis.

2.2.3.1 - Síndrome de Secreção Inapropriada de Hormônio Anti-diurético ("SIADH")

- Critérios primários:

- . Hiponatremia (valores inferiores a 128 mEq/litro).
- . Hipo-osmolalidade plasmática (valores inferiores a 280 mOsm/Kg).
- . Excreção urinária contínua de sódio (acima de 20 mEq/litro).

- . Osmolalidade urinária maior do que a esperada para a osmolalidade plasmática.
- . Ausência de outras causas de hiponatremia (uso de diuréticos, insuficiência cardíaca, hepática, renal, adrenal, tireóidea e/ou adenohipofisária).

- Critérios Secundários:

- . Ausência de sinais de depleção de volume.
- . Ausência de edema.
- . Manifestações neurológicas decorrentes da intoxicação hídrica (alterações mentais, confusão, letargia, comportamento psicótico, sinais neurológicos focais, convulsão e coma).

2.2.3.2 - Síndrome de Liberação de "ACTH" Ectópico

- Critérios Primários:

- . Hipocalemia (valores inferiores a 3 mEq/litro).
- . Alcalose metabólica.
- . Níveis séricos de cortisol elevados (acima de 40 g%) as oito horas e dezoito horas configurando a perda da variação plasmática diurna.

- Esclerose lateral amiotrôfica.

Foram utilizados na detecção destas alterações neurológicas, os seguintes recursos diagnósticos:

- Exame neurológico.
- Estudo bioquímico e citológico diferencial do líquido.
- Eletromiografia.
- Dosagem de aldolase, creatina-fosfoquinase e eritrossedimentação.
- Biópsia muscular.

Todas as manifestações para-neoplásicas foram avaliadas por ocasião do diagnóstico de carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células e reavaliadas durante o tratamento e acompanhamento. Procedeu-se o registro de suas frequências do aparecimento e importância prognóstica.

2.2.4 - Estadiamento

Considerando que o estadiamento tem por objetivo a identificação de grupos comparáveis (facilitando a divulgação dos dados obtidos), a definição de fatores prognósticos e a adequação da programação de tratamento, foi escolhido um sistema que satisfizesse todas estas necessidades. O sistema de estadiamento utilizado foi preconizado pelo "Veterans Administration Lung Cancer Study Group" (VALG). Os pacientes foram divididos em dois grupos:

- . Falha nos testes de supressão com dexametasona (administração de 2 mg de dexametasona de seis em seis horas pelo período de quarenta e oito horas seguida da dosagem dos níveis séricos de cortisol).

- Critérios Secundários:

- . Fraqueza e atrofia muscular.
- . Hiperglicemia em testes de tolerância.
- . Hipertensão leve.
- . Perda ponderal.
- . Edema.
- . Hirsutismo e hiperpigmentação

2.2.3.3 - Manifestações Neurológicas Para - neoplásicas

As manifestações neurológicas para - neoplásicas compreenderam as neuromiopatias e outras enfermidades neurológicas infreqüentemente diagnosticadas no carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células. Foram pesquisadas:

- Neuropatia periférica.
- Síndrome miastênica (Eaton-Lambert).
- Polimiosite-dermatomiosite.
- Degeneração cerebelar sub-aguda.

- Doença Limitada (DL): A neoplasia está confinada a um hemitórax e linfonodos regionais, incluindo os interlobares, hilares, supraclavicular homolaterais e os mediastinais.
- Doença Extensa (DE): A neoplasia atinge linfonodos interlobares, hilares ou supraclavicular contralaterais ou existem metástases em fígado, cérebro, ossos, medula óssea, adrenais, pâncreas, rins e/ou linfonodos abdominais.

O conceito de DL implica em o tumor ficar contido em uma extensão que permita o planejamento adequado da irradiação.

Algumas formas específicas de apresentação do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células mereceram considerações especiais com relação ao estadiamento:

- Derrame pleural: Todos os pacientes que se apresentavam com derrame pleural por ocasião do diagnóstico eram submetidos a pleurocentese com exame citopatológico do líquido pleural. Os pacientes que apresentavam derrame pleural, com exame citopatológico negativo para células malignas, eram estadiados como doença limitada, desde que satisfizessem as outras condições deste estágio. Nesta situação, o derrame pleural era atribuído à obstrução linfática mediastinal. No entanto, os pacientes que apresentavam derrame pleural, com exame cito-

patológico positivo para células malignas eram estadiados como doença extensa e o resultado atribuído a disseminação neoplásica pleural.

- Síndrome de obstrução de veia cava superior: Todos os pacientes que apresentavam, por ocasião do diagnóstico, síndrome de obstrução de veia cava superior eram estadiados como doença extensa.
- Metástases em linfonodos cervicais ou axilares: Quando presentes por ocasião do diagnóstico determinavam que o paciente fosse estadiado como doença extensa.
- Manifestações para-neoplásicas: Quando presentes por ocasião do diagnóstico, não tinham implicações no estadiamento.

2.2.4.1 - Estadiamento Intratorácico

O estadiamento intratorácico consistiu na avaliação das dimensões e localização do tumor primário e identificação de linfonodomegalias interlobares, hilares e mediastinais. Foi utilizado o raio-X simples de tórax em ântero-posterior e perfil e a tomografia da traquéia e grandes brônquios. A fibrobroncoscopia foi usada para tumores centrais. O estadiamento intratorácico foi realizado apenas com o objetivo de avaliar a resposta ao tratamento combinado seqüencial com quimioterapia e irradiação e não para consideração de ressecabilidade, pois o tratamento cirúrgico não fazia parte do protocolo.

Em vigência de derrame pleural, foi realizada pleurocentese, para estudo citopatológico.

2.2.4.2 - Estadiamento Extratorácico

O estadiamento extratorácico consistiu na avaliação de metástases hepáticas, ósseas, na medula óssea, no sistema nervoso central e de estudo do abdômen.

2.2.4.2.1 - Metástases Hepáticas

Considerando que o único teste específico para metástase hepática é a biópsia com exame anátomo-patológico (70) nenhum teste isolado foi considerado diagnóstico. Somente ficou estabelecida a presença de metástase hepática quando havia concordância em achados positivos entre:

- Fotocintilografia Hepática mais três Provas Funcionais Hepáticas.
- Ultrassonografia mais três Provas Funcionais Hepáticas.
- Fotocintilografia Hepática mais Punção Aspirativa (Exame Citopatológico).
- Ultrassonografia mais Punção Aspirativa (Exame Citopatológico).
- Três Provas Funcionais Hepáticas mais Punção Aspirativa (Exame Citopatológico).

- Três Provas Funcionais Hepáticas mais Biópsia por Laparoscopia.

Foram empregadas como Provas Funcionais Hepáticas:

- Bilirrubinas.
- Desidrogenase Láctica.
- Transaminase Glutâmica Oxalacética.
- Transaminase Glutâmico Pirúvica.
- Fosfatase Alcalina.
- Protrombina
- Gama-glutamiltanspeptidase.

Quando a fotocintilografia hepática e/ou a ultrassonografia mostravam achados positivos que, no entanto, não eram confirmados pela punção aspirativa com exame citopatológico, estes pacientes eram levados a laparoscopia com biópsia. O diagnóstico de falso positivo da fotocintilografia e/ou ultrassonografia somente era feito após biópsia negativa.

2.2.4.2.2 - Metástases Ósseas

Foram usados como critérios diagnósticos de metástase óssea:

- Lesões osteoblásticas ou osteolíticas detectáveis radiologicamente.

- Fotocintilografia óssea alterada com correlação radiológica presente (lesões osteoblásticas ou osteolíticas) em áreas marcadas.
- Dor localizada e intensa, de aparecimento recente, sem relação com traumatismo prévio, que piora com a mobilização e em correspondência com a área marcada pela fotocintilografia, a despeito da não existência de correlação radiológica. Fosfatase alcalina elevada.
- Fotocintilografia óssea alterada mais biópsia positiva ao exame anátomo-patológico (critério usado em paciente assintomático sem história de traumatismo prévio e/ou doença degenerativa, sem correlação radiológica).

2.2.4.2.3 - Medula Óssea

Todos os pacientes foram submetidos ao aspirado da medula (medulograma) acompanhado de biópsia para exame anátomo-patológico em asa posterior do ilíaco (bilateralmente). Foi considerado diagnóstico de infiltração medular neoplásica a presença de células malignas constatadas ao medulograma e/ou biópsia óssea. Os achados no sangue periférico de anemia leucoeritoblástica e/ou trombocitopenia foram correlacionados com a infiltração medular neoplásica.

2.2.4.2.4 - Metástases no Sistema Nervoso Central

As metástases no SNC podem ser:

- Intracranianas.
- Epidurais com compressão medular.
- Leptomeníngeas (carcinomatose meníngea).
- Multicêntricas.

Foram usados como critérios diagnósticos de metástases no SNC:

- A concordância de achados positivos entre a avaliação clínico-neurológica e fotocintilografia cerebral.
- A concordância de achados positivos entre a avaliação clínico-neurológica e tomografia computadorizada.
- Positividade no exame citopatológico do líquido cefalorraquidiano (realizado quando havia suspeita clínica de carcinomatose meníngea, presença de metástases intracranianas ou sinais de compressão medular).
- Compressão medular constatada à mielografia (realizada em presença de sinais de compressão medular especialmente quando associado a metástases intracranianas ou carcinomatose meníngea).

2.2.4.2.5 - Metástases Abdominais Extra-Hepáticas

O carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células pode metastatizar para estruturas abdominais retroperitoneais como linfonodos, adrenais, rins e pâncreas. Estas estruturas foram avaliadas por ultrassonografia e as dúvidas dirimidas com tomografia computadorizada.

2.2.5 - Escala de Qualidade de Vida ("Performance Status" - PS)

Os pacientes foram classificados quanto a qualidade de vida ("Performance Status"-PS) segundo os critérios estabelecidos pelo "Eastern Cooperative Oncology Group" (ECOG) (268). Esta classificação é também conhecida como "Zubrod Performance Status Score". Na tabela 14 é feita a definição dos sub-grupos que quantificam a qualidade de vida pelo ECOG e estabelecida a correlação com a "Karnofsky Scale" (144).

TABELA 14 - ESCALA DE QUALIDADE DE VIDA

ECOG/ZUBROD	KARNOFSKY	DEFINIÇÃO
PS(0)	100%	Assintomático
PS(1)	80-90%	Sintomático, ambulatorial
PS(2)	60-70%	Sintomático, restrito ao leito em menos de 50% do dia
PS(3)	40-50%	Sintomático, restrito ao leito em mais de 50% do dia
PS(4)	20-30%	Inválido

2.2.6 - Tratamento

Os pacientes foram tratados com um programa combinado seqüencial constituído por poliquimioterapia anti-neoplásica sistêmica e irradiação.

2.2.6.1 - Poliquimioterapia Anti-neoplásica Sistêmica

Foram empregados dois esquemas polimedamentosos considerados como não apresentando resistência cruzada, e designados pelos acrônimos CAVP16 e COMP (159):

- Esquema I - CAVP16

- . (C) - Ciclofosfamida 1000 mg/m^2 - intra-venoso (primeiro dia).
- . (A) - Doxorubicina (Adriamicina) 45 mg/m^2 intra-venoso (primeiro dia).
- . (VP16) - Etoposide (VP16) 50 mg/m^2 - intra-venoso (primeiro ao quinto dia).

- Esquema II - COMP

- . (C) - Lomustine (CCNU)* 75 mg/m^2 - via oral (primeiro dia).
- . (O) - Vincristina (Oncovin) 1 mg/m^2 - intra-venoso (primeiro e vigésimo primeiro dia).
- . (M) - Methotrexate 40 mg/m^2 - intra-venoso (primeiro e vigésimo primeiro dia).
- . (P) - Procarbazina 75 mg/m^2 - via oral (primeiro ao quinto dia e vigésimo primeiro ao vigésimo quinto dia).

* Cyclohexil-chloroethyl-nitrosourca

2.2.6.2 - Irradiação

Os campos abrangeram inicialmente o tumor primário, o mediastino em toda a sua extensão e ambas as fossas supraclaviculares. Foi administrada uma dose total de 4500 rad em vinte e cinco frações através de campos anterior e posterior biopostos, moldados por blocos de chumbo, sendo a dose calculada na 1/2 espessura do tórax do paciente (58).

À seguir, os campos foram reduzidos visando incluir somente o leito original do tumor e o mediastino adjacente, sendo administrada uma dose adicional de 1000 a 1500 rad através de campos oblíquos que necessariamente excluía a medula espinal do volume de tratamento (58).

A irradiação profilática ao SNC, quando indicada, foi administrada em uma dose total de 3000 rad em dez a quinze frações por um período de duas a três semanas (137).

2.2.7 - Avaliação da Resposta

Consistiu na utilização de critérios definidos para julgar a resposta ao tratamento. Os critérios usados foram:

- Remissão Completa (RC): Desaparecimento de todos os sinais, sintomas e achados laboratoriais relacionados com a neoplasia, incluindo as manifestações para-neoplásicas, por um período mínimo de quatro semanas.

- Remissão Parcial (RP): Mais de cinquenta por cento de redução na soma das áreas tumorais (determinada pelo produto dos dois maiores "diâmetros" perpendiculares de todas as lesões mensuráveis), 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.
- Progressão (P): Mais de cinquenta por cento de aumento na soma das áreas tumorais, obtidas pelo produto dos dois maiores diâmetros perpendiculares em cada uma das lesões mensuráveis ou o aparecimento de qualquer lesão neoplásica nova. A duração devia ser por um período mínimo de quatro semanas.
- Recidiva (RE): Reaparecimento do tumor primário ou de novas massas tumorais após ter sido atingido remissão completa (RC). A recidiva (RE) após remissão parcial (RP) consistiu no surgimento de lesões novas ou no aumento das dimensões das lesões prévias (que se encontravam em RP) em mais de cinquenta por cento da menor área atingida durante o tratamento.
- Estabilização (E): Diminuição ou aumento da área tumoral em menos de cinquenta por cento. Inclui qualquer variação nas dimensões da área tumoral compreendida entre a (RP) e a (P).

- 100
- Recidiva Precoce (REp): Recidiva ocorrida em um intervalo de tempo igual ou inferior a seis meses após o início do tratamento.
 - Recidiva Tardia (REt): Recidiva ocorrida em um intervalo maior do que seis meses após o início do tratamento.
 - Sobrevida (SV): Intervalo de tempo compreendido entre o diagnóstico e a morte.
 - Sobrevida Livre de Doença (SVLD): Somente avaliável em pacientes que atingiram remissão completa (RC). Consistiu no intervalo de tempo compreendido entre o momento de detecção da remissão completa e a recidiva.

2.2.8 - Avaliação Prognóstica

Foram estudadas trinta e uma variáveis prognósticas para o carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células. Abaixo estão listadas as variáveis prognósticas testadas, os recursos estatísticos e a notação utilizada.

ESTADIAMENTO

Os pacientes foram divididos em doença extensa (DE) e doença limitada (DL) e as respectivas médias de sobrevida comparadas por meio de um teste t de Student para duas amostras independentes. Foram traçadas as respectivas curvas atuariais, comparadas com o teste z para grupos independentes.

SEXO

Os pacientes foram distribuídos em seis grupos considerando o sexo e o estadiamento:

- DE (σ) = Doença extensa, sexo masculino.
- DE (φ) = Doença extensa, sexo feminino.
- DL (σ) = Doença limitada, sexo masculino.
- DL (φ) = Doença limitada, sexo feminino.
- G (σ) = Geral (DE + DL), sexo masculino.
- G (φ) = Geral (DE + DL), sexo feminino.

Foram registradas as proporções encontradas em cada grupo, as médias de sobrevida em meses (SV-média), os desvios padrões (DP) e erros padrões (EP). As médias de sobrevida dos grupos foram comparadas por análise de variância ("analysis of variance" - ANOVA), utilizando-se o delineamento completamente casualizado (DCC) e a discriminação da diferença entre as médias foi feita por teste de Student Newman-Keuls (SNK).

IDADE

Os pacientes foram divididos em seis grupos considerando-se a idade e o estadiamento:

- DL (Id \geq 60) = Doença limitada, idade maior ou igual a sessenta anos.
- DL (Id $<$ 60) = Doença limitada, idade menor do que sessenta anos.

- DE (Id \geq 60) = Doença extensa, idade maior ou igual a sessenta anos.
- DE (Id < 60) = Doença extensa, idade menor do que sessenta anos.
- G (Id \geq 60) = Geral (DE + DL), idade maior ou igual a sessenta anos.
- G (Id < 60) = Geral (DE + DL), idade menor do que sessenta anos.

Foram registrados o número de pacientes, as proporções encontradas em cada grupo, as médias de sobrevida em meses (SV - média), os desvios padrões (DP) e erros padrões (EP). As médias de sobrevida dos grupos foram avaliadas por ANOVA, utilizando-se o DCC e a discriminação das diferenças entre as médias foi feita pelo teste SNK.

LOCALIZAÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO

Os pacientes foram divididos em seis grupos considerando-se a localização do tumor primário e o estadiamento:

- DE-(C) = Doença extensa, tumor central.
- DE-(P) = Doença extensa, tumor periférico.
- DL-(C) = Doença limitada, tumor central.
- DL-(P) = Doença limitada, tumor periférico.
- G-(C) = Geral (DE + DL), tumor central.
- G-(P) = Geral (DE + DL), tumor periférico.

Foram registrados o número de pacientes, as proporções encontradas em cada grupo, as médias de sobrevida em meses (SV - média), os desvios padrões (DP) e erros padrões (EP). As médias de sobrevida dos grupos foram avaliadas por ANOVA, utilizando-se o DCC e a discriminação das diferenças entre as médias foi feita pelo teste SNK. Foi também avaliada a relação entre a positividade do exame citopatológico (CP) do escarro e a localização do tumor primário utilizando-se o teste exato de Fisher.

PERDA PONDERAL

Admitiu-se a existência de perda ponderal quando esta fosse igual ou superior a dez por cento do peso corporal. Os pacientes foram divididos em seis grupos considerando-se a presença ou não de perda ponderal e o estadiamento:

- DL-PP (+) = Doença limitada, perda ponderal presente.
- DL-PP (-) = Doença limitada, perda ponderal ausente.
- DE-PP (+) = Doença extensa, perda ponderal presente.
- DE-PP (-) = Doença extensa, perda ponderal ausente.
- G-PP (+) = Geral (DL + DE), perda ponderal presente.
- G-PP (-) = Geral (DL + DE), perda ponderal ausente.

Foram registrados o número de pacientes, as proporções encontradas em cada grupo, as médias de sobrevida em meses (SV - média), os desvios padrões (DP) e os erros padrões (EP). As médias de sobrevida dos grupos foram avaliadas por ANOVA, utilizando-se o DCC e a discriminação das diferenças entre as médias foi feita pelo teste SNK.

TABAGISMO

Admitiu-se a existência de tabagismo quando o paciente fumou regularmente por um período de sua vida, mesmo que não mais fumasse quando foi feito o diagnóstico da neoplasia. Os pacientes foram divididos em seis grupos considerando-se a presença ou não de tabagismo e o estadiamento:

- DL (Tb+) = Doença limitada, tabagismo presente.
- DL (Tb-) = Doença limitada, tabagismo ausente.
- DE (Tb+) = Doença extensa, tabagismo presente.
- DE (Tb-) = Doença extensa, tabagismo ausente.
- G (Tb+) = Geral (DL + DE), tabagismo presente.
- G (Tb-) = Geral (DL + DE), tabagismo ausente.

Foram registrados o número de pacientes, as proporções encontradas em cada grupo, as médias de sobrevida em meses (SV - média), os desvios padrões (DP) e os erros padrões (EP). As médias de sobrevida dos grupos foram avaliadas por ANOVA, utilizando-se o DCC e a discriminação das diferenças entre as médias

dias foi feita pelo teste SNK. Foi também avaliada a relação entre o fumo e a localização do tumor primário utilizando-se o teste exato de Fisher.

"PERFORMANCE STATUS"

Os pacientes foram divididos em seis grupos considerando-se o "performance status" e o estadiamento:

- DL-PS (0/1) = Doença limitada, "performance status" 0 ou 1.
- DL-PS (2/3) = Doença limitada, "performance status" 2 ou 3.
- DE-PS (0/1) = Doença extensa, "performance status" 0 ou 1.
- DE-PS (2/3) = Doença extensa, "performance status" 2 ou 3.
- G-PS (0/1) = Geral (DL + DE), "performance status" 0 ou 1.
- G-PS (2/3) = Geral (DL + DE), "performance status" 2 ou 3.

Foram registrados o número de pacientes, as proporções encontradas em cada grupo, as médias de sobrevida em meses (SV - média), os desvios padrões (DP) e os erros padrões (EP). As médias de sobrevida dos grupos foram avaliadas por ANOVA, utilizando-se o DCC e a discriminação das diferenças entre as médias foi feita pelo teste SNK.

ALBUMINA SÉRICA

Foi quantificada em g%, sendo os pacientes distribuídos em seis grupos considerando-se a dosagem de albumina e o estadiamento:

- DL ($Alb \geq 3,5$) = Doença limitada, albumina maior ou igual a 3,5 g%.
- DL ($Alb < 3,5$) = Doença limitada, albumina menor do que 3,5 g%.
- DE ($Alb \geq 3,5$) = Doença extensa, albumina maior ou igual a 3,5 g%.
- DE ($Alb < 3,5$) = Doença extensa, albumina menor do que 3,5 g%.
- G ($Alb \geq 3,5$) = Geral (DE + DL), albumina maior ou igual a 3,5 g%.
- G ($Alb < 3,5$) = Geral (DE + DL), albumina menor do que 3,5 g%.

Foram registrados o número de pacientes, as proporções encontradas em cada grupo, as médias de sobrevida em meses (SV - meses), os desvios padrões (DP) e os erros padrões (EP). As médias de sobrevida dos grupos foram avaliados por ANOVA, utilizando-se o DCC e a discriminação das diferenças entre as médias foi feita pelo teste SNK.

SINTOMAS

Os pacientes foram divididos em seis grupos considerando-se a presença ou não de sintomas e o estadiamento:

- DL (S) = Doença limitada, sintomático.
- DL (A) = Doença limitada, assintomático.
- DE (S) = Doença extensa, sintomático.
- DE (A) = Doença extensa, assintomático.
- G (S) = Geral (DL + DE), sintomático.
- G (A) = Geral (DL + DE), assintomático.

Foram registrados o número de pacientes, as proporções encontradas em cada grupo, as médias de sobrevida em meses (SV-Média), os desvios padrões (DP) e os erros padrões (EP). As médias de sobrevida dos grupos foram avaliadas por ANOVA, utilizando-se o DCC e a discriminação das diferenças entre as médias foi feita pelo teste SNK.

TOSSE

Foi avaliado o aparecimento da tosse ou a mudança de caráter da tosse, sendo os pacientes distribuídos em seis grupos considerando a presença ou não de tosse ou mudança do caráter da tosse e o estadiamento:

- DL Tosse (+) = Doença limitada, tosse ou mudança do caráter da tosse presente.

- DL Tosse (-) = Doença limitada, tosse ou mudança do caráter da tosse ausente.
- DE Tosse (+) = Doença extensa, tosse ou mudança do caráter da tosse presente.
- DE Tosse (-) = Doença extensa, tosse ou mudança do caráter da tosse ausente.
- G Tosse (+) = Geral (DE + DL), tosse ou mudança do caráter da tosse presente.
- G Tosse (-) = Geral (DE + DL), tosse ou mudança do caráter da tosse ausente.

Foram registrados o número de pacientes, as proporções encontradas em cada grupo, as médias de sobrevida em meses (SV-Média, os desvios padrões (DP) e os erros padrões (EP). As médias de sobrevida dos grupos foram avaliadas por ANOVA, utilizando-se o DCC e a discriminação das diferenças entre as médias foi feita pelo teste SNK. Foi também avaliada a relação entre tosse ou mudança do caráter da tosse e localização do tumor primário, tanto na doença extensa, como na doença limitada. Para esta finalidade procedeu-se o teste exato de Fisher.

DISPNÉIA

Os pacientes foram distribuídos em seis grupos, considerando-se a presença ou não de dispnêia e o estadiamento:

- DE-D (+) = Doença extensa, dispnêia presente.
- DE-D (-) = Doença extensa, dispnêia ausente.
- DL-D (+) = Doença limitada, dispnêia presente.
- DL-D (-) = Doença limitada, dispnêia ausente.
- G -D (+) = Geral (DL + DE), dispnêia presente.
- G -D (-) = Geral (DL + DE), dispnêia ausente.

Foram registrados o número de pacientes, as proporções encontradas em cada grupo, as médias de sobrevida em meses (SV-Média), os desvios padrões (DP) e os erros padrões (EP). As médias de sobrevida dos grupos foram avaliadas por ANOVA, utilizando-se o DCC e a discriminação das diferenças entre as médias foi feita pelo teste SNK.

PNEUMONITE OBSTRUTIVA

Foi avaliada exclusivamente em tumores centrais. Os pacientes foram distribuídos em seis grupos considerando a presença ou não de pneumonia obstrutiva e o estadiamento:

- DL (C)-PNO (+) = Doença limitada, tumor primário central, pneumonite obstrutiva presente.

- DL (C)-PNO (-) = Doença limitada, tumor primário central, pneumonite obstrutiva ausente.
- DE (C)-PNO (+) = Doença extensa, tumor primário central, pneumonite obstrutiva presente.
- DE (C)-PNO (-) = Doença extensa, tumor primário central, pneumonite obstrutiva ausente.
- G (C)-PNO (+) = Geral (DL + DE), tumor primário central, pneumonite obstrutiva presente.
- G (C)-PNO (-) = Geral (DL + DE), tumor primário central, pneumonite obstrutiva ausente.

Foram registrados o número de pacientes, as proporções encontradas em cada grupo, as médias de sobrevida em meses (SV-Média), os desvios padrões (DP), e os erros padrões (EP). As médias de sobrevida dos grupos foram avaliadas por ANOVA, utilizando-se o DCC e a discriminação das diferenças entre as médias foi feita pelo teste SNK.

DOR TORÁCICA

Foi avaliada, inicialmente, em tumores centrais e, posteriormente, na totalidade (tumores centrais + tumores

periféricos). Os pacientes foram distribuídos em seis grupos considerando-se a presença ou não de dor torácica, a localização do tumor primário e o estadiamento:

- DL(C)-DT(+) = Doença limitada, tumor primário central, dor torácica presente.
- DL(C)-DT(-) = Doença limitada, tumor primário central, dor torácica ausente.
- DE(C)-DT(+) = Doença extensa, tumor primário central, dor torácica presente.
- DE(C)-DT(-) = Doença extensa, tumor primário central, dor torácica ausente.
- G-DT(+) = Geral (DE + DL), tumor central e periférico, dor torácica presente.
- G-DT(-) = Geral (DE + DL), tumor central e periférico, dor torácica ausente.

Foram registrados o número de pacientes, as proporções encontradas em cada grupo, as médias de sobrevida em meses (SV-Média), os desvios padrão (DP) e os erros padrões (EP). As médias de sobrevida dos grupos foram avaliadas por ANOVA, utilizando-se o DCC e a discriminação das diferenças entre as médias foi feita pelo teste SNK.

HEMOPTISE E ESCARRO HEMOPTÓICO

Os pacientes foram distribuídos em seis grupos considerando a presença ou não de hemoptise e/ou escarro hemoptóico e o estadiamento:

- DL-H(+) = Doença limitada, hemoptise e/ou escarro hemoptóico presente.
- DL-H(-) = Doença limitada, hemoptise e/ou escarro hemoptóico ausente.
- DE-H(+) = Doença extensa, hemoptise e/ou escarro hemoptóico presente.
- DE-H(-) = Doença extensa, hemoptise e/ou escarro hemoptóico ausente.
- G-H(+) = Geral (DL + DE), hemoptise e/ou escarro hemoptóico presente.
- G-H(-) = Geral (DE + DL), hemoptise e/ou escarro hemoptóico ausente.

Foram registrados o número de pacientes, as proporções encontradas em cada grupo, as médias de sobrevida em meses (SV-Média), os desvios padrões (DP) e os erros padrões (EP). As médias de sobrevida dos grupos foram avaliadas por ANOVA, utilizando-se o DCC e a discriminação das diferenças entre as médias foi feita pelo teste SNK.

SINAIS DE OBSTRUÇÃO BRÔNQUICA

Os pacientes foram distribuídos em seis grupos considerando-se a presença ou não de sinais de obstrução brônquica e o estadiamento:

-DE-SOB (+) = Doença extensa, sinais de obstrução brônquica presente.

-DE-SOB (-) = Doença extensa, sinais de obstrução brônquica ausentes.

-DL-SOB (+) = Doença limitada, sinais de obstrução brônquica presente.

-DL-SOB (-) = Doença limitada, sinais de obstrução brônquica ausentes.

- G-SOB (+) = Geral (DE + DL), sinais de obstrução brônquica presentes.

- G-SOB (-) = Geral (DE + DL), sinais de obstrução brônquica ausentes.

Foram registrados o número de pacientes, as proporções encontradas em cada grupo, as médias de sobrevida em meses (SV-Média), os desvios padrões (DP) e os erros padrões (EP). As médias de sobrevida dos grupos foram avaliadas por ANOVA, utilizando-se o DCC e a discriminação das diferenças entre as médias foi feita pelo teste SNK.

DISFONIA

Os pacientes foram distribuídos em seis grupos considerando-se a presença ou não de disfonia e o estadiamento:

- DL (Df+) = Doença limitada, disfonia presente.
- DL (Df-) = Doença limitada, disfonia ausente.
- DE (Df+) = Doença extensa, disfonia presente.
- DE (Df-) = Doença extensa, disfonia ausente.
- G (Df+) = Geral (DE + DL), disfonia presente.
- G (Df-) = Geral (DE + DL), disfonia ausente.

Foram registrados o número de pacientes, as proporções encontradas em cada grupo, as médias de sobrevida em meses (SV-Média), os desvios padrões (DP) e os erros padrões (EP). As médias de sobrevida dos grupos foram avaliadas por ANOVA, utilizando-se o DCC e a discriminação das diferenças entre as médias foi feita pelo teste SNK.

COMPROMETIMENTO MEDIASTINAL

Foi avaliado somente na doença limitada, tendo em vista que na doença extensa todos os pacientes apresentavam linfonodomegalia mediastinal. Os pacientes foram distribuídos em seis grupos considerando-se a presença ou não de linfonodomegalia mediastinal e a localização do tumor primário:

- DL-C (M+) = Doença limitada, tumor central, linfonodomegalia mediastinal presente,

- DL-C (M-) = Doença limitada, tumor central, linfonodomegalia mediastinal ausente.
- DL-P (M+) = Doença limitada, tumor periférico linfonodomegalia mediastinal presente.
- DL-P (M-) = Doença limitada, tumor periférico linfonodomegalia mediastinal ausente.
- DL-G (M+) = Doença limitada, Geral (Tumor Central + periférico), linfonodomegalia mediastinal presente.
- DL-G (M-) = Doença limitada, Geral (Tumor Central + periférico), linfonodomegalia mediastinal ausente.

Foram registrados o número de pacientes, as proporções encontradas em cada grupo, as médias de sobrevida em meses (SV-Média), os desvios padrões (DP) e os erros padrões (EP). As médias de sobrevida dos grupos foram avaliadas por ANOVA, utilizando-se o DCC e a discriminação das diferenças entre as médias foi feita pelo teste SNK.

LINFONODOMEGALIA SUPRACLAVICULAR

Os pacientes foram distribuídos em seis grupos considerando-se a presença ou não de linfonodomegalia supraclavicular e o estadiamento:

- DL (LSC+) = Doença limitada, linfonodomegalia supraclavicular presente.
- DL (LSC-) = Doença limitada, linfonodomegalia supraclavicular ausente.
- DE (LSC+) = Doença extensa, linfonodomegalia supraclavicular presente.
- DE (LSC-) = Doença extensa, linfonodomegalia supraclavicular ausente.
- G (LSC+) = Geral (DE + DL), linfonodomegalia supraclavicular presente.
- G (LSC-) = Geral (DE + DL), linfonodomegalia supraclavicular ausente.

Foram registrados o número de pacientes, as proporções encontradas em cada grupo, as médias de sobrevida em meses (SV-Média), os desvios padrões (DP) e os erros padrões (EP). As médias de sobrevida dos grupos foram avaliadas por ANOVA, utilizando-se o DCC e a discriminação das diferenças entre as médias foi feita pelo teste SNK.

DERRAME PLEURAL

Foi avaliado na doença extensa (DE), doença limitada (DL) e no geral (DE + DL). Na DE, o derrame pleural sempre apresentava exame citopatológico positivo para células malignas, enquanto que na DL o derrame pleural sempre apresentava exame citopatológico negativo para células malignas. Os pa-

cientes foram distribuídos em seis grupos considerando-se a presença ou não de derrame pleural e o estadiamento:

- DL-DP (+) = Doença limitada, derrame pleural presente.
- DL-DP (-) = Doença limitada, derrame pleural ausente.
- DE-DP (+) = Doença extensa, derrame pleural presente.
- DE-DP (-) = Doença extensa, derrame pleural ausente.
- G -DP (+) = Geral (DE + DL), derrame pleural presente.
- G -DP (-) = Geral (DE + DL), derrame pleural ausente.

Foram registrados o número de pacientes, as proporções encontradas em cada grupo, as médias de sobrevida em meses (SV-Média), os desvios padrões (DP) e os erros padrões (EP). As médias de sobrevida dos grupos foram avaliadas por ANOVA, utilizando-se o DCC e a discriminação das diferenças entre as médias foi feita pelo teste SNK.

SÍNDROME DE OBSTRUÇÃO DE VEIA CAVA SUPERIOR

Os pacientes foram distribuídos em dois grupos:

- SVCS + = Pacientes que apresentavam síndrome de obstrução de veia cava superior.
- SVCS - = Pacientes que não apresentavam síndrome de obstrução de veia cava superior.

As médias de sobrevida destes dois grupos foram comparadas por meio de um teste t de Student para duas amostras independentes.

SÍNDROME DE SECREÇÃO INAPROPRIADA DE HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO

Os pacientes foram distribuídos em dois grupos:

- SIADH + = Pacientes que apresentavam síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético.
- SIADH - = Pacientes que não apresentavam síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético.

As médias de sobrevida destes dois grupos foram comparadas por meio de um teste t de Student para duas amostras independentes.

SÍNDROME DE LIBERAÇÃO DE ACTH ECTÓPICO

Os pacientes foram distribuídos em dois grupos:

- ACTH + = Pacientes que apresentavam síndrome de liberação de ACTH ectópico.
- ACTH - = Pacientes que não apresentavam síndrome de ACTH ectópico.

As médias de sobrevida destes dois grupos foram comparados por meio de um teste t de Student para duas amostras independentes.

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS PARA-NEOPLÁSICAS

Os pacientes foram distribuídos em dois grupos:

- MN + = Pacientes que apresentavam manifestações neurológicas para-neoplásicas.
- MN - = Pacientes que não apresentavam manifestações neurológicas para-neoplásicas.

As médias de sobrevida destes dois grupos foram comparadas por meio de um teste t de Student para duas amostras independentes.

METÁSTASES

Os pacientes foram distribuídos em três grupos considerando-se a presença ou não de metástases e o número de metástases:

- DE (1M) = Doença extensa, somente um local de metastatização.
- DE (+1M) = Doença extensa, com mais de um local de metastatização.

120

- DL = Doença limitada, portanto sem metástases.

Foram registrados o número de pacientes, as proporções encontradas em cada grupo, as médias de sobrevida em meses (SV-Média), os desvios padrões (DP) e erros padrões (EP). As médias de sobrevida dos grupos foram comparadas por ANOVA, utilizando-se o DCC e a discriminação das diferenças entre as médias foi feita pelo teste SNK.

METÁSTASE HEPÁTICA

Os pacientes foram distribuídos em dois grupos:

MH + = Pacientes com doença extensa apresentando metástase hepática.

MH - = Pacientes com doença extensa, porém não apresentando metástase hepática.

As médias de sobrevida destes dois grupos foram comparadas por meio de um teste t de Student para duas amostras independentes.

METÁSTASE ABDOMINAL

Os pacientes foram distribuídos em dois grupos:

M Ab + = Pacientes com doença extensa, apresentando metástases abdominais.

M Ab - = Pacientes com doença extensa, porém não apresentando metástases abdominais.

As médias de sobrevida destes dois grupos foram comparadas por meio de um teste t de Student para duas amostras independentes.

METÁSTASE EM SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Os pacientes foram distribuídos em três grupos:

- SNC + = Pacientes com doença extensa apresentando metástase no sistema nervoso central.
- SNC - = Pacientes com doença extensa, porém não apresentando metástase no sistema nervoso central.
- DL = Pacientes com doença limitada.

A média de sobrevida dos pacientes (SNC +) foi inicialmente comparada com a média de sobrevida dos pacientes (SNC -) e, posteriormente, com a média de sobrevida dos pacientes com DL. Para esta finalidade foram realizados dois testes t de Student para duas amostras independentes.

METÁSTASE ÓSSEA

Os pacientes foram distribuídos em três grupos:

- MO + = Pacientes com doença extensa, apresentando metástase óssea.
- MO - = Pacientes com doença extensa, porém não apresentando metástase óssea.

- DL = Pacientes com doença limitada.

A média de sobrevida dos pacientes (MO +) foi inicialmente comparada com a média de sobrevida dos pacientes (MO -), e posteriormente, com a média de sobrevida dos pacientes (DL). Para esta finalidade foram realizados dois testes t de Student para duas amostras independentes.

INFILTRAÇÃO NEOPLÁSICA DA MEDULA ÓSSEA

Os pacientes foram distribuídos em três grupos:

- MMO + = Pacientes com doença extensa, apresentando infiltração neoplásica da medula óssea.
- MMO - = Pacientes com doença extensa, porém não apresentando infiltração neoplásica da medula óssea.
- DL = Pacientes com doença limitada.

A média de sobrevida dos pacientes (MMO +) foi inicialmente comparada com a média de sobrevida dos pacientes (MMO -) e, posteriormente, com a média de sobrevida dos pacientes (DL). Para esta finalidade foram realizados dois testes t de Student para duas amostras independentes.

RESPOSTA AO TRATAMENTO DE INDUÇÃO

Os pacientes foram divididos em nove grupos considerando-se a resposta e o estadiamento:

- DL (RC) = Doença limitada, remissão completa.
- DL (RP) = Doença limitada, remissão parcial.
- DL (RO) = Doença limitada, resposta objetiva (RC + RP).
- DE (RC) = Doença extensa, remissão completa.
- DE (RP) = Doença extensa, remissão parcial.
- DE (RO) = Doença extensa, resposta objetiva (RC + RP).
- G (RC) = Geral (DE + DL), remissão completa.
- G (RP) = Geral (DE + DL), remissão parcial.
- G (RO) = Geral (DE + DL), resposta objetiva (RP + RC).

Foram registrados o número de pacientes, as proporções encontradas em cada grupo, as médias de sobrevida em meses (SV-Média), os desvios padrões (DP) e os erros padrões (EP). As médias de sobrevida dos grupos foram avaliadas por ANOVA, utilizando-se o DCC e a discriminação das diferenças entre as médias foi feita pelo teste SNK.

RECIDIVA

Os pacientes foram divididos em doze grupos considerando-se o momento da recidiva (RE), a resposta e o estadiamento:

- DL/RC (REp) = Doença limitada, remissão completa, recidiva precoce.
- DL/RP (REp) = Doença limitada, remissão parcial, recidiva precoce.
- DL/RO (REp) = Doença limitada, resposta objetiva, recidiva precoce.
- DL/RC (REt) = Doença limitada, remissão completa, recidiva tardia.
- DL/RP (REt) = Doença limitada, remissão parcial, recidiva tardia.
- DL/RO (REt) = Doença limitada, resposta objetiva, recidiva tardia.
- DE/RO (REp) = Doença extensa, resposta objetiva, recidiva precoce.
- DE/RC (REt) = Doença extensa, remissão completa, recidiva tardia.
- DE/RP (REt) = Doença extensa, remissão parcial, recidiva tardia.
- DE/RO (REt) = Doença extensa, resposta objetiva, recidiva tardia.
- G (REp) = Geral (DE-RO + DL-RO), recidiva precoce.
- G (REt) = Geral (DE-RO + DL-RO), recidiva tardia.

Foram registrados o número de pacientes, as proporções encontradas em cada grupo, as médias de sobrevida após a recidiva (SV-Média-pRE) expressa em meses, os desvios padrões (DP) e os erros padrões (EP). As médias de sobrevida dos grupos foram avaliadas por ANOVA, utilizando-se o DCC e a discriminação das diferenças entre as médias foi feita pelo teste SNK.

2.2.9 - Tratamento Estatístico

Foram utilizadas técnicas paramétricas e não-paramétricas:

- Testes Paramétricos:

- . Análise de Variância (ANOVA).

- Delineamento Completamente Casualizado (DCC).

- . Teste de Contraste

- Student Newman-Keuls (SNK).

- . Teste t de Student para Amostras Independentes.

- . Teste z para Proporções Independentes.

- Teste Não-paramétrico

- Teste Exato de Fisher.

- Análise Atuarial

- O erro α foi fixado em cinco por cento.

Para fazer a comparação das variáveis quantitativas entre os grupos estratificados, foi escolhida a análise de

variância segundo um critério de classificação (Delineamento Completamente Casualizado). Após o estabelecimento das diferenças significativas entre as médias dos grupos, recorreu-se a um teste de comparações múltiplas entre as médias. O teste utilizado foi o de Student Newman-Keuls com o qual determinou-se entre quais médias estavam as diferenças (266). Nos casos em que era necessário a comparação somente entre dois grupos foi utilizado o teste t de Student entre amostras independentes (266).

Na comparação entre as variáveis qualitativas foi utilizado o teste exato de Fisher (233).

Para o traçado evolutivo da sobrevida dos grupos de estadiamento (doença extensa X doença limitada) empregou-se a análise atuarial com traçado da curva segundo Grunke-meier (102), onde comparou-se as curvas através da aproximação normal das proporções com o teste z para grupos independentes (266).

2.2.10 - Protocolo

Os pacientes com doença limitada (DL) e Doença Extensa (DE) foram indistintamente submetidos a três cursos de poliquimioterapia anti-neoplásica sistêmica com o esquema CAVP16, administrados em intervalos de vinte e um dias (Fase de Indução da Remissão), sendo em seqüência, submetidos as mesmas provas realizadas previamente no estadiamento (Avaliação da Resposta), conforme é visto na figura 4.

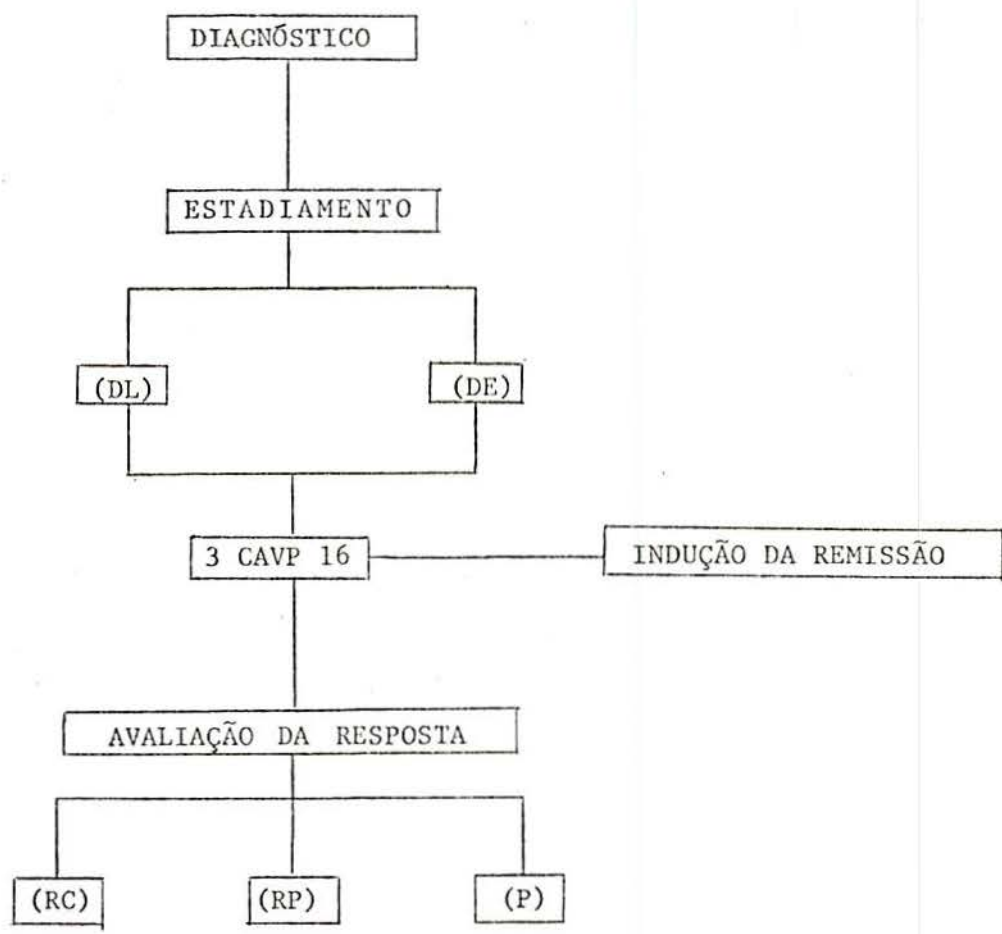


FIGURA 4 - TRATAMENTO DE INDUÇÃO E AVALIAÇÃO DA RESPOSTA

2.2.10.1- Pacientes com Doença Limitada (DL)

Após a Indução da Remissão, os pacientes com doença limitada (DL) eram programados para tratamento complementar em conformidade com a resposta apresentada (figura 5).

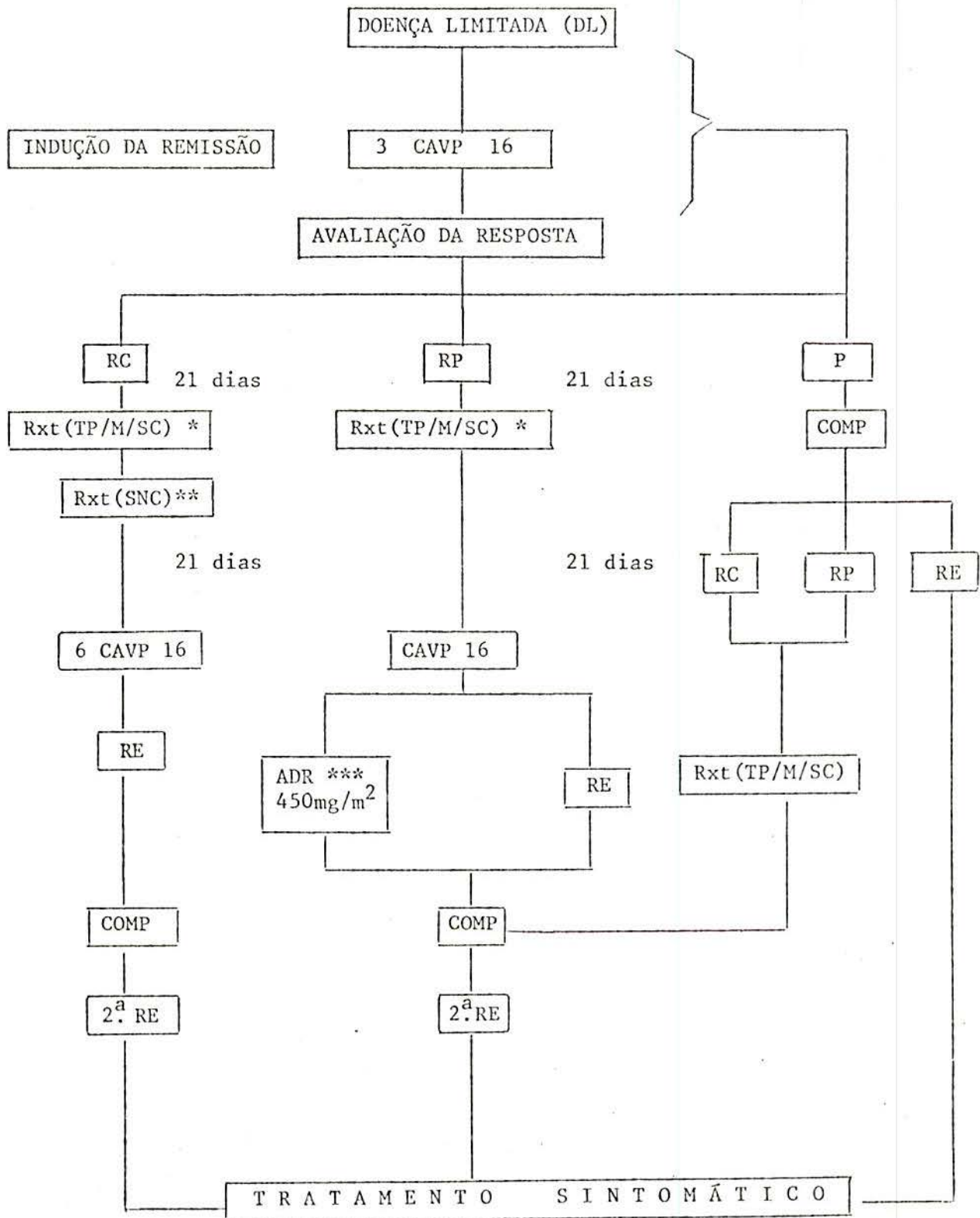


FIGURA 5 - PACIENTES COM DOENÇA LIMITADA

REMISSÃO COMPLETA (RC)

Indicado irradiação ao tumor primário, mediastino e fossas supraclaviculares, com o objetivo de aumentar o controle local, seguida de seis cursos de poliquimioterapia anti-neoplásica sistêmica com CAVP16, administrados em intervalos de vinte e um dias (Fase de Manutenção da Remissão). Os intervalos compreendidos entre o término da quimioterapia de indução e o início da radioterapia, bem como entre o término da radioterapia e o início da quimioterapia de manutenção foram reduzidos ao mínimo condicionado à toxicidade, nunca devendo exceder vinte e um dias. Este sub-grupo foi também submetido à irradiação profilática do SNC administrada em concomitância com a quimioterapia de manutenção. Quando os pacientes permaneciam em remissão completa ao término da quimioterapia de manutenção nenhuma forma de tratamento específico complementar era indicada. Na recidiva (RE), os pacientes eram reprogramados para o esquema desprovido de resistência cruzada (COMP). Na segunda recidiva (2a. RE) (resistência ao COMP) os pacientes passavam a ser tratados apenas de forma sintomática, não sendo mais mobilizada nenhuma forma de tratamento específico, exceto irradiação para controle da dor intratável com recursos medicamentosos (metástases ósseas) ou compressão medular.

REMISSÃO PARCIAL (RP)

Indicado irradiação ao tumor primário, mediastino e fossas supraclaviculares, destinado ao aumento do controle local, seguida de um número variável de cursos com poliquimioterapia anti-neoplásica sistêmica com CAVP16, limitados

pelo surgimento de recidiva (RE) ou à dose acumulativa total de Doxorubicina (450 mg/m^2), quando então, era feita reprogramação para o esquema COMP. Este sub-grupo não era submetido a irradiação profilática do SNC. Após a segunda recidiva (2a.RE) (resistência ao COMP), os pacientes passavam a ser tratados apenas de forma sintomática, não incluindo mais a quimioterapia, todavia mantendo a indicação de irradiação destinada ao controle de dor intratável com recursos medicamentosos (metástases ósseas), compressão medular, metástases cerebrais ou carcinomatose meníngea.

PROGRESSÃO (P)

Este sub-grupo era imediatamente reprogramado para o esquema desprovido de resistência cruzada (COMP), mesmo quando não tivesse sido completado os três cursos de quimioterapia de indução com CAVP16, pois esta situação se caracterizava como sendo de resistência primária ao CAVP16. Ficava indicada a irradiação ao tumor primário, mediastino e fossas supraclaviculares (destinada ao aumento do controle local) nos pacientes que atingiam remissão parcial (RP) ou remissão completa (RC) após três cursos de COMP. Este sub-grupo não era submetido a irradiação profilática do SNC. Por ocasião da recidiva (RE) (resistência ao COMP) os pacientes passavam a ser tratados apenas de forma sintomática, não incluindo mais a quimioterapia, todavia mantendo a indicação de irradiação destinada ao controle de dor intratável com recursos medicamentosos (metástases ósseas), compressão medular, metástases cerebrais ou carcinomatose meníngea.

2.2.10.2 - Pacientes com Doença Extensa (DE)

Após a Indução de Remissão, os pacientes com doença extensa (DE) foram programados para tratamento complementar em conformidade com a resposta apresentada (figura 6).

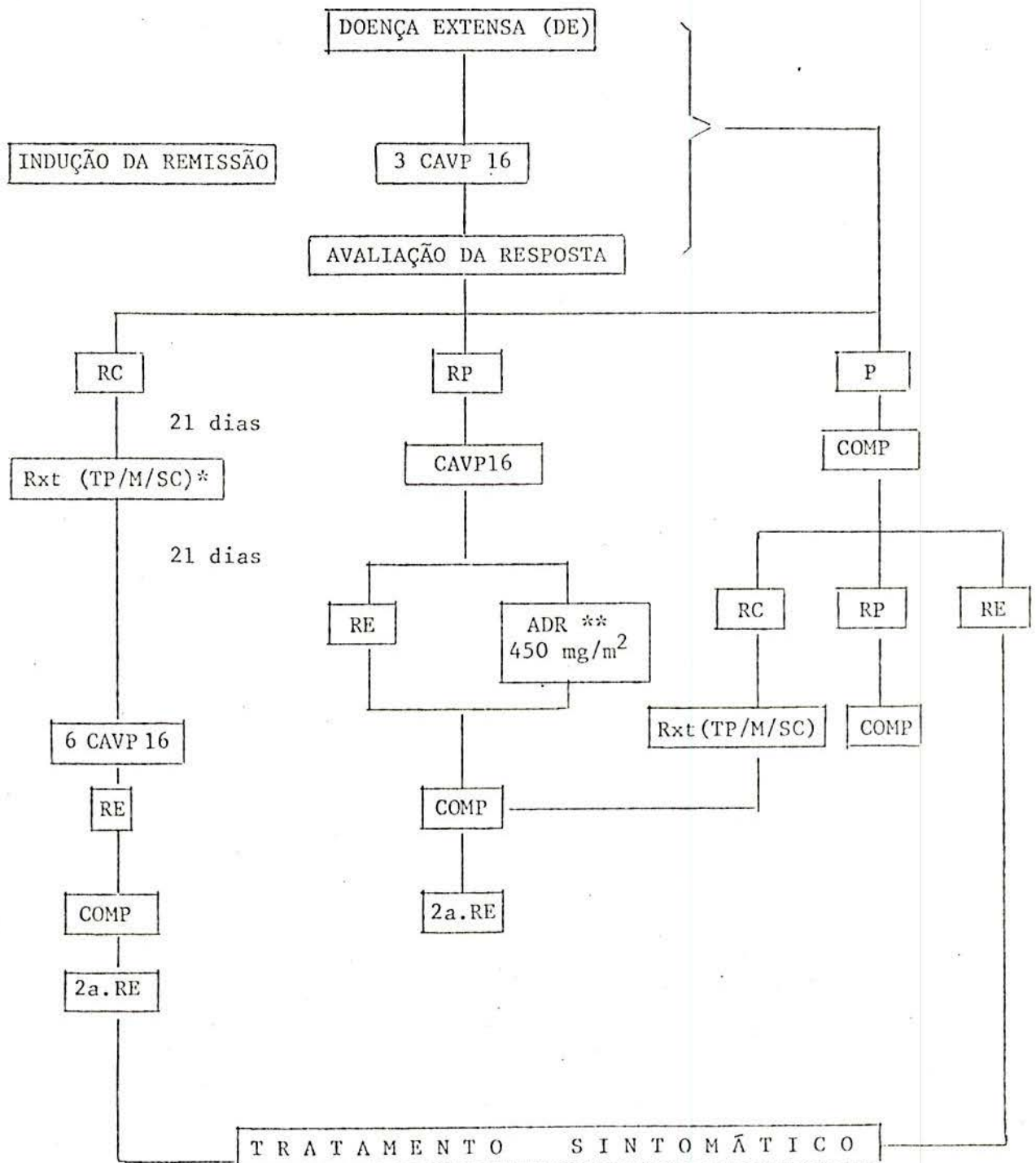


FIGURA 6 - PACIENTES COM DOENÇA EXTENSA

REMISSÃO COMPLETA (RC)

Indicado irradiação ao tumor primário, mediastino e fossas supraclaviculares destinada ao aumento do controle local, seguida de seis cursos de poliquimioterapia anti-neoplásica sistêmica com o esquema CAVP16, administrados em intervalos de vinte e um dias (Fase de Manutenção da Remissão). Os intervalos compreendidos entre o término da quimioterapia de indução e o início da radioterapia, bem como entre o término da radioterapia e o início da quimioterapia de manutenção, foram reduzidos ao mínimo condicionado a toxicidade, nunca devendo exceder vinte e um dias. Este sub-grupo não era submetido a irradiação profilática do SNC. Quando os pacientes continuavam em remissão completa ao término da quimioterapia de manutenção, nenhuma forma de tratamento específico complementar era indicado. Por ocasião da recidiva (RE), os pacientes eram reprogramados para o esquema desprovido de resistência cruzada (COMP). Na segunda recidiva (2a. RE) (resistência ao COMP), os pacientes passavam a ser tratados apenas de forma sintomática, não incluindo mais a quimioterapia, porém mantendo a indicação de irradiação destinada ao controle da dor intratável com recursos medicamentosos (metástases ósseas), compressão medular, metástases cerebrais ou carcinomatose meníngea.

REMISSÃO PARCIAL (RP)

Este sub-grupo não recebia irradiação ao tumor primário, mediastino e fossas supraclaviculares e/ou irradiação profilática ao SNC. Os pacientes eram mantidos com o esquema CAVP16 por um número variável de cursos limitado ao surgimento

da recidiva (RE) ou a dose acumulativa total de Doxorubicina (450 mg/m²), quando então era feita reprogramação para o esquema destituído de resistência cruzada (COMP). Após a segunda recidiva (2a. RE)(resistência ao COMP), os pacientes passavam a ser tratados apenas de forma sintomática, não incluindo mais a quimioterapia, porém mantendo a indicação de irradiação destinada ao controle da dor intratável com recursos medicamentosos (metástases ósseas), compressão medular, metástases cerebrais ou carcinomatose meníngea.

PROGRESSÃO (P)

Este sub-grupo era imediatamente reprogramado para o esquema desprovido de resistência cruzada (COMP), mesmo quando não tivessem sido completados os três cursos de quimioterapia de indução com CAVP16 (Resistência primária ao CAVP16). Ficava indicada a irradiação ao tumor primário, mediastino e fossas supraclaviculares (destinada ao aumento do controle local) nos pacientes que atingiam remissão completa (RC), após três cursos de COMP. Este sub-grupo não era submetido a irradiação profilática do SNC. Por ocasião da recidiva (resistência ao COMP), os pacientes passavam a ser tratados apenas de forma sintomática, não incluindo mais a quimioterapia, todavia mantendo a indicação de irradiação destinada ao controle da dor intratável com recursos medicamentosos (metástases ósseas), compressão medular, metástases cerebrais ou carcinomatose meníngea.

2.2.11 - Registro, Avaliação Inicial e Acompanhamento

Foram realizados com apoio na ficha reproduzida na Figura 7.

2.2.11.1 - Registro

Os pacientes após preencherem as condições de elegibilidade ingressavam no trabalho, sendo registradas as seguintes informações:

- Nome do paciente, sexo e data de nascimento.
- Instituição hospitalar de referência com respectivo número de registro.
- Nome do médico responsável pelo encaminhamento.
- Exame anátomo-patológico e/ou citopatológico (nome do laboratório, número do exame e data).
- Data do diagnóstico (data do exame anátomo-patológico e/ou citopatológico).
- Código protocolar: cada paciente recebia um número que se fazia acompanhar de dados referentes ao sexo (masculino = M, feminino = F) e estadiamento (doença limitada = L, doença extensa = E). Exemplo: Código protocolar EM21 = Paciente número 21 do sexo masculino e com doença extensa.

2.2.11.2 - Avaliação Inicial

Incluiu:

- Anamnese e exame clínico.
- Registro de sinais e sintomas e cálculo da superfície corporal (SC).
- Exame radiológico do tórax e identificação da forma de apresentação (mediastinal-hilar, periférico e indireto).
- Descrição da fibrobroncoscopia.
- Descrição de outros recursos diagnósticos invasivos quando utilizados.
- Contagens em sangue periférico (hemograma e plaquetas).
- Avaliação da função renal (creatinina e exame comum de urina).
- Exame parasitológico de fezes (EPF).
- Avaliação de função hepática (SGOT, SGPT, fosfatase alcalina, bilirrubinas, gama-GT, protrombina e LDH).
- Avaliação da função cardíaca (estudo radiológico, eletrocardiografia, fração de ejeção medida com ecocardiografia ou ventriculografia radioisotópica).

- Identificação das manifestações para-neoplásicas.
- Determinação do PS.
- Dosagem de albumina sérica.
- Estadiamento (VALG).
- Tabagismo.

2.2.11.3 - Acompanhamento

Foi realizado através de revisões ambulatoriais com a periodicidade de três/três semanas, compreendendo o registro das seguintes informações:

- Avaliação clínica, incluindo exame neurológico.
- Temperatura corporal diária (revisão do registro feito pelo paciente).
- Contagens em sangue periférico (hemograma e plaquetas).
- Avaliação da função renal (mesmo da avaliação inicial).
- Avaliação da função hepática (mesmo da avaliação inicial).
- Avaliação da função cardíaca (estudo radiológico e ECG).

- Rx de campos pulmonares.
- Exame parasitológico de fezes.
- Avaliação da resposta: feita ao término do tratamento de indução com a repetição de todos os exames realizados previamente por ocasião do estadiamento.

CARCINOMA BRÔNQUICO INDIFERENCIADO DE PEQUENAS CÉLULAS

Código Protocolar _____

Identificação:

Nome:

Sexo:

Data de nascimento:

Cidade:

Estado:

Fone:

Médico referência:

Hospital referência:

Registro:

Diagnóstico Morfológico:

Exame Anátomo-patológico:

Laboratório:

Número:

Data:

Exame Citopatológico:

Laboratório:

Número:

Data:

Radiologia (Rx de Campos pulmonares + Tomografia):

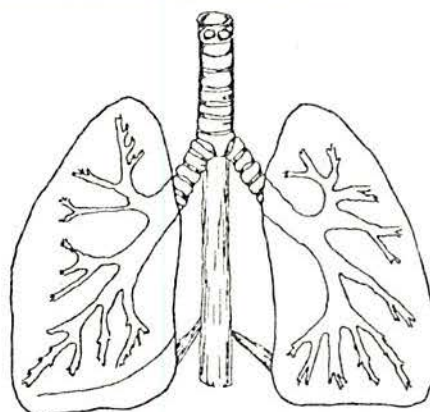
Forma de Apresentação: Mediastinal-hilar Periférico Indireto

Fibrobroncoscopia:

Data:

Médico:

Descrição:



Outros Recursos Diagnósticos:

Descrição:

FIGURA 7 - FICHA DE REGISTRO, AVALIAÇÃO INICIAL E ACOMPANHAMENTO

<u>Manifestações Clínicas</u> (Presente = + Ausente = -)		
<input type="checkbox"/> Dispneia	<input type="checkbox"/> Sinais de Obstrução Brônquica	
<input type="checkbox"/> Dor Torácica	<input type="checkbox"/> Tosse/Mudança de Caráter da Tosse	
<input type="checkbox"/> Disfonia	<input type="checkbox"/> Escarro Hemoptóico/Hemoptise	
<input type="checkbox"/> Perda Ponderal	<input type="checkbox"/> Linfonodomegalia Supraclavicular	
<input type="checkbox"/> Pneumonite Obstrutiva		
<input type="checkbox"/> Síndrome de Obstrução de Veia Cava Superior		
<input type="checkbox"/> Derrame Pleural CP + ()	CP - ()	
<hr/>		
Tabagismo: _____ cigarros/dia	Albumina: _____ g%	
<hr/>		
<u>Avaliação da Qualidade de Vida:</u>	PS = _____	
<hr/>		
<u>Manifestações Para-neoplásicas:</u>		
SIADH	ACTH Ectópico	Neurológicas
Critérios Diagnósticos:		
Primários:	Secundários:	
<hr/>		
<u>Estadiamento (VALG)</u>		
Doença Limitada (DL)		Doença Extensa (DE)
Tumor Primário _____		Metástase Hepática ()
L. Interlobar _____		Metástase Óssea ()
L. Hilar Homolateral _____		Infiltração da Medula Óssea ()
L.S.C.Homolateral _____		Metástase em SNC ()
L.Mediastinais _____		Metástase em L.Abdominais ()
Área Tumoral Total: _____		Metástase em L.S.C.Contralat. ()
		Metástase em L.Hilar Contralat. ()
		Metástase em Adrenal ()
		Metástase no Pâncreas ()
		Metástase no rim ()
<hr/>		
Peso = _____ Kg	Altura = _____ m	SC ₀ = _____ m ²

FIGURA 7.A - FICHA DE REGISTRO, AVALIAÇÃO INICIAL E
ACOMPANHAMENTO (CONTINUAÇÃO DA FIGURA 7)

<u>Tratamento:</u>			
<u>Indução da Remissão</u>	<u>Esquema</u>	<u>SC(m²)</u>	<u>Dose (% redução)</u>
	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
<u>Irradiação</u>	<u>Dose(rad)</u>	<u>Período</u>	<u>Fração Diária(rad)</u>
<u>Tórax</u>	_____	_____	_____
<u>SNC (Profilática)</u>	_____	_____	_____
<u>Manutenção da Remissão</u>	<u>Esquema</u>	<u>SC(m²)</u>	<u>Dose (% redução)</u>
	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
<u>Reprogramação</u>	<u>Esquema</u>	<u>SC(m²)</u>	<u>Dose (% redução)</u>
	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
<u>Irradiação (Paliativa)</u>	<u>Dose(rad)</u>	<u>Período</u>	<u>Fração Diária(rad)</u>
	_____	_____	_____
<u>Avaliação da Resposta</u>			
<u>Término da Indução</u>	<u>RC</u>	<u>RP</u>	<u>P</u>
1. ^a Recidiva (1. ^a RE)	Data: _____		
2. ^a Recidiva (2. ^a RE)	Data: _____		
<u>Sobrevida (SV)</u>	<u>Duração: _____ dias</u>		_____ meses
<u>Sobrevida após 1.^a RE</u>	<u>Duração: _____ dias</u>		_____ meses
<u>Toxicidade (Registro):</u>			

FIGURA 7.B - FICHA DE REGISTRO, AVALIAÇÃO INICIAL E ACOMPANHAMENTO (CONTINUAÇÃO DA FIGURA 7.A)

III - RESULTADOS

Os resultados obtidos estão detalhados em duas tabelas, nas quais os pacientes são distribuídos segundo a condição de estadiamento. A Tabela 15 contém os dados referentes aos pacientes com doença extensa e a Tabela 16 contém os dados referentes aos pacientes com doença limitada. Em ambas as tabelas o registro é feito pelo código protocolar que inclui o estágio (doença extensa \equiv E, doença limitada \equiv L), o sexo e o número atribuído a cada paciente.

Para facilitar a compreensão e a leitura das tabelas, os dados foram agrupados em:

- IDENTIFICAÇÃO: incluindo o código protocolar e a idade.
- ASPECTOS CONSTITUCIONAIS: incluindo o "performance status" (PS) (escala ECOG) e a dosagem de albumina plasmática.
- FUMÔ: distribuindo os pacientes em tabagistas (fumo presente) e não-tabagistas (fumo ausente).

- *DIAGNÓSTICO RADIOLOGICO*: incluindo a determinação da localização do tumor primário (central ou periférico) e a avaliação do comprometimento linfático mediastinal.
- *DIAGNÓSTICO MORFOLÓGICO*: incluindo exame anátomo patológico (AP) do material obtido por fibrobroncoscopia, mediastinostomia ou mediastinoscopia e exame citopatológico (CP) do material obtido no escarro, lavado-escovado brônquico e biópsia de aspiração transparietal.
- *MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS*: incluindo dispnéia, sinais de obstrução brônquica, pneumonite obstrutiva, dor torácica, linfonodomegalia supraclavicular, derrame pleural, tosse, perda ponderal, escarro hemoptóico e/ou hemoptise, disfonía e síndrome de veia cava superior.
- *SÍNDROMES PARA-NEOPLÁSICAS*: incluindo a síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH), a síndrome de liberação de ACTH ectópico e as síndromes neurológicas.
- *METÁSTASES*: incluindo metástases no fígado, sistema nervoso central, ossos, medula óssea e metástases abdominais extra-hepáticas.
- *PERÍODO DE ACOMPANHAMENTO*: registrado a partir do diagnóstico até o óbito ou até o término do trabalho (junho/85).

- AVALIAÇÃO DA RESPOSTA: incluindo o tipo de resposta obtida ao término do tratamento de indução (remissão completa \equiv RC, remissão parcial \equiv RP ou progressão \equiv P).
- AVALIAÇÃO DA SOBREVIDA: registro da sobrevida em meses (SV-m) e em dias (SV-d) contada do diagnóstico até o óbito ou até o término do trabalho (junho/85).
- AVALIAÇÃO DA RECIDIVA: registro do mês em que ocorreu a recidiva, contando à partir do diagnóstico (RE-m).
- AVALIAÇÃO DA SOBREVIDA PÓS-RECIDIVA: Registro do tempo de sobrevida contado em meses à partir da recidiva até o óbito (SV-RE-m).

A avaliação da recidiva permitiu dividir os pacientes em dois subgrupos:

- RECIDIVA PRECOCE (REp): quando a recidiva ocorria em um intervalo de tempo igual ou inferior a 6 meses.
- RECIDIVA TARDIA (REt): quando a recidiva ocorria em um intervalo de tempo superior a 6 meses.

Os dados contidos nas tabelas permitiram avaliar a importância dos trinta e um fatores prognósticos estudados. Cada um destes fatores foi submetido a um teste esta-

tístico para decidir sua implicação prognóstica. Foi anotada a distribuição percentual dos pacientes nos grupos estudados e confeccionados histogramas (círculos) para o registro gráfico desta distribuição percentual.

TABELA 15 - PACIENTES COM DOENÇA EXTENSA

IDENTIFICAÇÃO		FUMO	ASPECTOS		DIAGNÓSTICO	
CÓDIGO PROTOCOLAR	IDADE (ANOS)		CONSTITUCIONAIS		RADIOLÓGICO	
			PS	ALBUMINA (g%)	LOCALIZAÇÃO (TP)	LM
EM01	53	Presente	1	3,6	Central	Presente
EM02	61	Presente	2	2,8	Central	Presente
EM03	55	Presente	2	3,0	Central	Presente
EF04	59	Ausente	0	4,0	Central	Presente
EM05	48	Presente	1	3,7	Central	Presente
EM06	46	Presente	3	2,5	Central	Presente
EF07	54	Presente	2	2,9	Central	Presente
EM08	68	Presente	2	3,1	Central	Presente
EF09	68	Presente	2	3,0	Central	Presente
EF10	69	Ausente	2	3,3	Periférico	Presente
EM11	57	Presente	2	3,1	Central	Presente
EM12	62	Presente	3	2,8	Central	Presente
EF13	64	Presente	0	3,8	Central	Presente
EM14	58	Presente	1	4,2	Central	Presente
EM15	70	Presente	1	4,3	Central	Presente
EM16	69	Presente	2	3,1	Central	Presente
EM17	58	Ausente	3	2,9	Central	Presente
EF18	60	Presente	1	3,8	Central	Presente
EM19	63	Presente	1	3,6	Central	Presente
EM20	66	Presente	0	4,2	Periférico	Presente
EM21	59	Presente	3	2,8	Central	Presente
EF22	62	Presente	1	3,9	Central	Presente
EM23	56	Presente	1	3,0	Central	Presente
EM24	70	Presente	1	3,2	Central	Presente
EF25	46	Presente	3	2,8	Central	Presente
EM26	53	Presente	2	3,4	Central	Presente
EF27	61	Presente	2	2,7	Central	Presente
EM28	49	Presente	3	3,1	Central	Presente
EM29	51	Ausente	1	3,7	Periférico	Presente
EM30	53	Presente	3	2,5	Central	Presente
EF31	48	Presente	0	4,3	Central	Presente
EM32	58	Presente	1	3,3	Central	Presente
EM33	62	Ausente	0	3,8	Central	Presente
EF34	71	Presente	1	3,1	Central	Presente
EM35	71	Presente	2	3,0	Central	Presente
EM36	69	Presente	0	4,1	Central	Presente
EM37	67	Presente	3	2,6	Central	Presente
EM38	54	Presente	3	2,7	Central	Presente
EF39	55	Presente	1	3,8	Central	Presente
EM40	56	Presente	1	4,2	Central	Presente
EM41	62	Presente	0	4,0	Central	Presente
EF42	59	Presente	3	3,1	Central	Presente
EM43	68	Presente	0	4,2	Central	Presente
EM44	59	Ausente	3	2,9	Central	Presente
EF45	70	Presente	1	3,6	Central	Presente
EM46	60	Presente	2	3,0	Central	Presente
EM47	59	Presente	1	3,5	Central	Presente
EM48	63	Presente	2	3,4	Central	Presente
EM49	54	Presente	0	4,6	Periférico	Presente

PS ≡ "Performance status".

LM ≡ Linfonodomegalia mediastinal.

TP ≡ Tumor primário.

TABELA 15 - PACIENTES COM DOENÇA EXTENSA

CÓDIGO PROTOCOLAR	DIAGNOSTICO MORFOLOGICO				
	ESCARRO (CP)	FIBROBRONCOSCOPIA COM BIÓPSIA (AP)	Lv/Ev (CP)	BTP (CP)	M/M (AP)
EM01	Negativo	Negativa	Negativo	N/R	Positiva
EM02	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EM03	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EF04	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EM05	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EM06	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EF07	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EM08	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EF09	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EF10	Negativo	N/R	N/R	Positiva	N/R
EM11	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EM12	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EF13	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EM14	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EM15	Negativo	Negativa	Negativo	N/R	Positiva
EM16	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EM17	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EF18	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EM19	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EM20	Negativo	N/R	N/R	Positiva	N/R
EM21	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EF22	Negativo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EM23	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EM24	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EF25	Negativo	Positiva	Negativo	N/R	N/R
EM26	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EF27	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EM28	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EM29	Negativo	N/R	N/R	Negativa	Positiva
EM30	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EF31	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EM32	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EM33	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EF34	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EM35	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EM36	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EM37	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EM38	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EF39	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EM40	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EM41	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EF42	Positivo	Positiva	Negativo	N/R	N/R
EM43	Negativo	Positiva	Negativo	N/R	N/R
EM44	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EF45	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EM46	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EM47	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EM48	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
EM49	Negativo	N/R	N/R	Positiva	N/R

CP ≡ Exame citopatológico.

Lv/Ev ≡ Lavado-escovado brônquico.

M/M ≡ Mediastinotomia/mediastinoscopia.

NR ≡ Não realizado.

AP ≡ Exame anátomo-patológico.

BTP ≡ Biópsia de aspiração trans-
parietal.

TABELA 15 - PACIENTES COM DOENÇA EXTENSA

CÓDIGO PROTOCOLAR	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS				
	DISPNEIA	SOB	PNO	DOR TORÁCICA	LSC
EM01	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente
EM02	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente
EM03	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
EF04	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EM05	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EM06	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente
EF07	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente
EM08	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente
EF09	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente
EF10	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EM11	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente
EM12	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
EF13	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EM14	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EM15	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente
EM16	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EM17	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente
EF18	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EM19	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Presente
EM20	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EM21	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EF22	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EM23	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EM24	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EF25	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
EM26	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EF27	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente
EM28	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente
EM29	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EM30	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
EF31	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EM32	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
EM33	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EF34	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente
EM35	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
EM36	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EM37	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente
EM38	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente
EF39	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente
EM40	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EM41	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EF42	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente
EM43	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EM44	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente
EF45	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EM46	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente
EM47	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente
EM48	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente
EM49	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente

SOB ≡ Sinais de obstrução brônquica.

PNO ≡ Pneumonite obstrutiva.

LSC ≡ Linfonodomegalia supraclavicular.

TABELA 15 - PACIENTES COM DOENÇA EXTENSA

CÓDIGO PROTOCOLAR	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS					
	DERRAME PLEURAL (CP+)	TOSSE	PP	EH/H	DISFONIA	SVCS
EM01	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
EM02	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Ausente
EM03	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente
EF04	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EM05	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EM06	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente
EF07	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EM08	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
EF09	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
EF10	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EM11	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Presente
EM12	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Ausente
EF13	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
EM14	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Ausente
EM15	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
EM16	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EM17	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Presente
EF18	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
EM19	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
EM20	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EM21	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Presente
EF22	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
EM23	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
EM24	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
EF25	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Ausente
EM26	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente
EF27	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente
EM28	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
EM29	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EM30	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente
EF31	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EM32	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Ausente
EM33	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EF34	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente
EM35	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Ausente
EM36	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EM37	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente
EM38	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente
EF39	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Ausente
EM40	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EM41	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EF42	Presente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
EM43	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EM44	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente
EF45	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
EM46	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Ausente
EM47	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Presente
EM48	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
EM49	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente

Derrame pleural (CP+) ≡ Derrame pleural com exame citopatológico positivo para células malignas.

PP ≡ Perda ponderal.

EH/H ≡ Escarro hemoptóico/hemoptise.

SVCS ≡ Síndrome de veia cava superior.

TABELA 15 - PACIENTES COM DOENÇA EXTENSA

CÓDIGO PROTOCOLAR	SÍNDROMES PARA-NEOPLÁSICAS			METÁSTASES				
	SIADH	ACTH	SN	HEPÁTICA	SNC	ÓSSEA	M. ÓSSEA	ABDOMINAL
EM01	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
EM02	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente
EM03	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente
EF04	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
EM05	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente
EM06	Presente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Ausente
EF07	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente
EM08	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente
EF09	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente
EF10	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente
EM11	Presente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente
EM12	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente
EF13	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente
EM14	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
EM15	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
EM16	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente
EM17	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente
EF18	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente
EM19	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EM20	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
EM21	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente
EF22	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente
EM23	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente
EM24	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente
EF25	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Ausente
EM26	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente
EF27	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente
EM28	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente
EM29	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente
EM30	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Ausente
EF31	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente
EM32	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EM33	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente
EF34	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EM35	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente
EM36	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente
EM37	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente
EM38	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EF39	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente
EM40	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente
EM41	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EF42	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente
EM43	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente
EM44	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EF45	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente
EM46	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EM47	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
EM48	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente
EM49	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente

SIADH ≡ Síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético.

ACTH ≡ Síndrome de liberação de ACTH ectópico.

SN ≡ Síndromes neurológicas para-neoplásicas.

SNC ≡ Sistema nervoso central.

TABELA 15 - PACIENTES COM DOENÇA EXTENSA

CÓDIGO PROTOCOLAR	PERÍODO DE ACOMPANHAMENTO	RES-POSTA	SV(m)	SV(d)	RE(m)	SV(RE)(m)
EM01	mar/81 ── set/82	RC	18,2	546	13	5,2
EM02	fev/85 ── jun/85	RP	4,3	129	4	0,3
EM03	out/82 ── mar/83	RP	5,7	171	4	1,7
EF04	ago/83 ── jun/85	RC	17,5	525	12	5,5
EM05	mai/84 ── jun/85	RC	13,2	396	-	-
EM06	nov/83 ── mar/84	RP	4,8	144	4	0,8
EF07	mai/81 ── nov/81	RP	5,2	156	4	1,2
EM08	mai/84 ── dez/84	RP	6,5	195	4	2,5
EF09	ago/84 ── mar/85	RP	7,1	213	4	3,1
EF10	fev/82 ── nov/82	RP	9,2	276	6	3,2
EM11	abr/84 ── out/84	RP	5,8	174	4	1,8
EM12	jan/84 ── mai/84	P	4,2	126	-	4,2
EF13	fev/84 ── mai/85	RC	14,9	447	10	4,9
EM14	out/81 ── fev/83	RC	16,5	495	11	5,5
EM15	jul/82 ── nov/83	RC	15,7	471	11	4,7
EM16	set/84 ── jun/85	RP	9,3	279	-	-
EM17	jan/81 ── jun/81	RP	6,2	186	5	1,2
EF18	jan/83 ── nov/83	RP	9,6	288	7	2,6
EM19	fev/82 ── dez/82	RP	10,7	321	7	3,7
EM20	fev/81 ── ago/82	RC	17,2	516	12	5,2
EM21	nov/83 ── mar/84	RP	4,1	123	4	0,1
EF22	jan/84 ── mai/85	RC	16,6	498	13	3,6
EM23	out/82 ── set/83	RC	10,5	315	7	3,5
EM24	dez/83 ── ago/84	RP	7,9	237	5	2,9
EF25	jan/85 ── jun/85	RP	5,9	177	5	0,9
EM26	ago/81 ── fev/82	RP	6,8	204	5	1,8
EF27	dez/81 ── ago/82	RP	8,6	258	6	2,6
EM28	abr/82 ── set/82	RP	5,1	153	4	1,1
EM29	abr/81 ── jan/82	RC	10,6	318	7	3,6
EM30	dez/82 ── ago/83	RP	7,7	231	6	1,7
EF31	abr/82 ── set/83	RC	17,5	525	12	5,5
EM32	set/84 ── jun/85	RC	9,2	276	-	-
EM33	out/81 ── nov/82	RC	12,8	384	8	4,8
EF34	set/84 ── jun/85	RP	9,5	285	-	-
EM35	nov/83 ── mai/84	RP	6,1	183	5	1,1
EM36	ago/81 ── jan/83	RC	16,8	504	10	6,8
EM37	ago/82 ── dez/82	P	3,6	108	-	3,6
EM38	set/83 ── fev/84	P	4,8	144	-	4,8
EF39	mai/83 ── out/84	RP	17,4	522	13	4,4
EM40	jul/84 ── jun/85	RC	11,3	339	-	-
EM41	jun/81 ── dez/82	RC	18,3	549	13	5,3
EF42	fev/85 ── jun/85	RP	4,5	135	4	0,5
EM43	jul/82 ── set/83	RP	13,5	405	10	3,5
EM44	abr/82 ── set/82	RP	5,4	162	4	1,4
EF45	set/84 ── jun/85	RP	9,4	282	-	-
EM46	jan/82 ── fev/83	RP	13,2	396	9	4,2
EM47	fev/84 ── dez/84	RP	9,6	288	7	2,6
EM48	dez/82 ── jul/83	RP	7,2	216	5	2,2
EM49	mar/84 ── mai/85	RP	14,3	429	10	4,3

RC ≡ Remissão completa. RP ≡ Remissão parcial. P ≡ Progressão.

SV(m) ≡ Sobrevida em meses. SV(d) ≡ Sobrevida em dias.

RE(m) ≡ Momento da recidiva (registro do mês em que ocorreu a recidiva).

SV(RE)(m) ≡ Sobrevida pós-recidiva (em meses).

TABELA 16 - PACIENTES COM DOENÇA LIMITADA

IDENTIFICAÇÃO		FUMO	ASPECTOS CONSTITUCIONAIS		DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO	
CÓDIGO PROTOCOLAR	IDADE (ANOS)		PS	ALBUMINA (g%)	LOCALIZAÇÃO (TP)	LM
LM01	63	Presente	3	2,9	Central	Presente
LM02	68	Presente	1	3,8	Periférico	Presente
LM03	61	Presente	0	4,2	Central	Presente
LM04	57	Presente	0	4,6	Central	Ausente
LF05	59	Ausente	1	3,7	Periférico	Presente
LF06	67	Presente	2	3,2	Central	Presente
LM07	57	Presente	1	3,6	Central	Presente
LF08	68	Presente	1	4,0	Central	Presente
LM09	62	Presente	0	4,2	Periférico	Ausente
LM10	71	Presente	2	3,0	Central	Presente
LF11	70	Ausente	0	4,0	Periférico	Presente
LM12	65	Presente	1	4,2	Central	Ausente
LM13	48	Presente	1	4,1	Central	Presente
LM14	59	Presente	2	3,0	Central	Presente
LM15	63	Presente	1	3,6	Central	Presente
LM16	65	Presente	0	3,8	Periférico	Ausente
LM17	67	Presente	0	4,1	Periférico	Ausente
LF18	57	Presente	2	3,6	Central	Presente
LM19	70	Presente	0	4,1	Periférico	Ausente
LM20	59	Presente	1	3,4	Central	Presente
LM21	52	Presente	1	4,0	Central	Presente

PS ≡ "Performance status".

TP ≡ Tumor primário.

LM ≡ Linfonodomegalia mediastinal.

TABELA 16 - PACIENTES COM DOENÇA LIMITADA

CÓDIGO PROTOCOLAR	DIAGNÓSTICO MORFOLÓGICO				
	ESCARRO (CP)	FIBROBRONCOSCOPIA COM BIÓPSIA (AP)	Lv/Ev (CP)	BTP (CP)	M/M(AP)
LM01	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
LM02	Negativo	N/R	N/R	N/R	Positiva
LM03	Negativo	Positiva	Negativo	N/R	N/R
LM04	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
LF05	Positivo	N/R	N/R	Positiva	N/R
LF06	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
LM07	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
LF08	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
LM09	Positivo	N/R	N/R	Positiva	N/R
LM10	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
LF11	Negativo	N/R	N/R	Negativa	Positiva
LM12	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
LM13	Positivo	Positiva	N/R	N/R	N/R
LM14	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
LM15	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
LM16	Positivo	N/R	N/R	Positiva	N/R
LM17	Negativo	N/R	N/R	Positiva	N/R
LF18	Positivo	Positiva	Positivo	N/R	N/R
LM19	Negativo	N/R	N/R	Positiva	N/R
LM20	Positivo	Positiva	N/R	N/R	N/R
LM21	Negativo	Negativa	Negativo	N/R	Positiva

CP ≡ Exame citopatológico.

AP ≡ Exame anátomo-patológico.

Lv/Ev ≡ Lavado-escovado brônquico.

BTP ≡ Biópsia de aspiração transparietal.

M/M ≡ Mediastinotomia/mediastinoscopia.

NR ≡ Não realizado.

TABELA 16 - PACIENTES COM DOENÇA LIMITADA

CÓDIGO PROTOCOLAR	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS				
	DISPNÉIA	SOB	PNO	DOR TORÁCICA	LSC
LM01	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
LM02	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
LM03	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
LM04	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
LF05	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
LF06	Presente	Presente	Ausente	Presente	Ausente
LM07	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente
LF08	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
LM09	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
LM10	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
LF11	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
LM12	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
LM13	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
LM14	Presente	Presente	Presente	Ausente	Ausente
LM15	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
LM16	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
LM17	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
LF18	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
LM19	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
LM20	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
LM21	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente

SOB ≡ Sinais de obstrução brônquica.

PNO ≡ Pneumonite obstrutiva.

LSC ≡ Linfonomegalia supraclavicular.

TABELA 16 - PACIENTES COM DOENÇA LIMITADA

CÓDIGO PROTOCOLAR	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS				
	DERRAME PLEURAL (CP-)	TOSSE	PP	EH/H	DISFONIA
LM01	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
LM02	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
LM03	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
LM04	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
LF05	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
LF06	Presente	Presente	Presente	Ausente	Ausente
LM07	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente
LF08	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
LM09	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
LM10	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente
LF11	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
LM12	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
LM13	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
LM14	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Presente
LM15	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente
LM16	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
LM17	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
LF18	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente
LM19	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
LM20	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente
LM21	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente

PP ≡ Perda ponderal.

EH/H ≡ Escarro hemoptóico/hemoptise.

SVCS ≡ Síndrome de veia cava superior.

Derrame pleural (CP-) ≡ Derrame pleural com exame citopatológico negativo para células malignas.

TABELA 16 - PACIENTES COM
DOENÇA LIMITADA

CÓDIGO PROTOCOLAR	SÍNDROMES PÁRA-NEOPLÁSTICAS		
	SIADH	ACTH	SN
LM01	Presente	Presente	Ausente
LM02	Ausente	Ausente	Ausente
LM03	Ausente	Ausente	Ausente
LM04	Ausente	Ausente	Ausente
LF05	Ausente	Ausente	Ausente
LF06	Ausente	Ausente	Ausente
LM07	Ausente	Ausente	Ausente
LF08	Ausente	Ausente	Ausente
LM09	Ausente	Ausente	Ausente
LM10	Ausente	Ausente	Presente
LF11	Ausente	Ausente	Ausente
LM12	Ausente	Ausente	Ausente
LM13	Ausente	Ausente	Ausente
LM14	Presente	Ausente	Ausente
LM15	Ausente	Ausente	Ausente
LM16	Ausente	Ausente	Ausente
LM17	Ausente	Ausente	Ausente
LF18	Presente	Ausente	Ausente
LM19	Ausente	Ausente	Ausente
LM20	Ausente	Ausente	Ausente
LM21	Ausente	Ausente	Ausente

SIADH \equiv Síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético.

ACTH \equiv Síndrome de liberação de ACTH ectópico.

SN \equiv Síndromes neurológicas pára-neoplásicas.

TABELA 16 - PACIENTES COM DOENÇA EXTENSA

CÓDIGO PROTOCOLAR	PERÍODO DE ACOMPANHAMENTO	RES-POSTA	SV (m)	SV (d)	RE (m)	SV (RE) (m)
LM01	jan/85 ── mai/85	P	4,5	135	2	2,5
LM02	ago/81 ── dez/82	RP	16,5	495	11	5,5
LM03	fev/83 ── ago/83	RC	6,6	198	4	2,6
LM04	mai/81 ── jun/85	RC	50,2	1.506	-	-
LF05	mar/84 ── nov/84	RC	8,2	246	5	3,2
LF06	out/84 ── jun/85	RP	8,4	252	-	-
LM07	jul/82 ── dez/82	RC	5,9	177	3	2,9
LF08	jan/82 ── jun/85	RC	42,2	1.266	-	-
LM09	nov/82 ── jun/85	RC	31,5	945	-	-
LM10	set/81 ── fev/82	RP	5,2	156	3	2,2
LF11	mai/83 ── dez/84	RC	19,5	585	13	6,5
LM12	jun/82 ── jun/85	RC	36,6	1.098	-	-
LM13	nov/81 ── ago/83	RC	21,3	639	17	4,3
LM14	fev/85 ── jun/85	RP	4,3	129	3	1,3
LM15	mar/84 ── out/84	RC	7,2	216	4	3,2
LM16	jul/82 ── jul/83	RP	11,9	357	9	2,9
LM17	jan/83 ── jun/85	RC	30,3	909	-	-
LF18	mar/83 ── nov/84	RC	20,5	615	16	4,5
LM19	mai/82 ── ago/84	RC	27,5	825	20	7,5
LM20	nov/84 ── jun/85	RP	7,5	225	-	-
LM21	set/82 ── ago/84	RC	23,7	711	17	6,7

RC ≡ Remissão completa.

RP ≡ Remissão parcial.

P ≡ Progressão.

SV(m) ≡ Sobrevida em meses.

SV(d) ≡ Sobrevida em dias.

RE(m) ≡ Momento da recidiva (registro do mês em que ocorreu a recidiva).

SV(RE)(m) ≡ Sobrevida pós-recidiva (em meses).

AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA

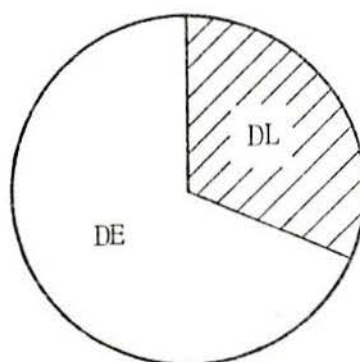
- **ESTADIAMENTO:** o valor prognóstico do estadiamento foi avaliado através de um teste t de Student para duas amostras independentes: uma constituída por vinte e um pacientes com doença limitada (trinta por cento dos casos) e a outra por quarenta e nove pacientes com doença extensa (setenta por cento dos casos). Os dados relativos ao estadiamento como fator prognóstico estão detalhados na Tabela 17. O histograma mostra a distribuição percentual dos pacientes com doença limitada (DL) e doença extensa (DE). A Figura 8 demonstra a importância prognóstica do estadiamento, segundo o critério do VALG, no traçado das curvas atuariais.

TABELA 17 - ESTADIAMENTO (DOENÇA LIMITADA E DOENÇA EXTENSA), SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO

ESTADIAMENTO	SOBREVIDA (MESES)			G.L.	t	P
	x	DP	EP			
DL	18,54	13,60	2,96	68	3,927	0,0003
DE	9,99	4,64	0,66			

DE ≡ Doença extensa.
 DL ≡ Doença limitada.
 DP ≡ Desvio padrão.
 EP ≡ Erro padrão.

Observa-se na Tabela 17 que a sobrevida média dos pacientes com doença limitada (DL) é significativamente maior do que a sobrevida média dos pacientes com doença extensa (DE) para um valor de $p = 0,0003$.



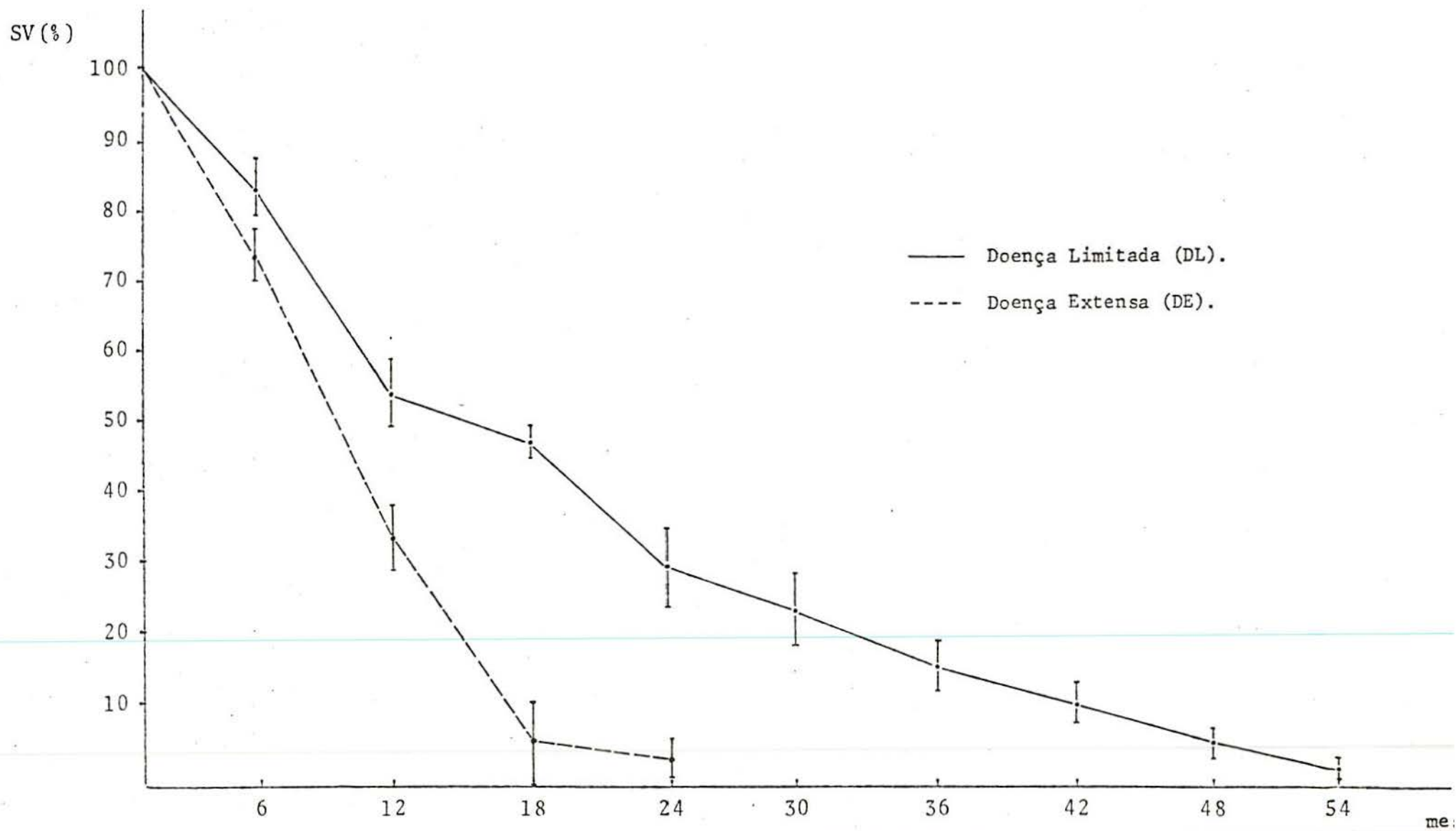


FIGURA 8 - COMPARAÇÃO DA SOBREVIVÊNCIA EM 54 MESES DE PACIENTES COM CARCINOMA BRÔNQUICO INDIFERENCIADO DE PEQUENAS CÉLULAS TRATADOS COM QUIMIOTERAPIA E IRRADIAÇÃO NO PERÍODO DE JANEIRO/81 A JUNHO/85 E ESTADIADOS SEGUNDO O CRITÉRIO DO VALG (CURVA ATUARIAL)

SEXO

Os dados relativos ao estudo do sexo como fator prognóstico estão detalhados nas Tabelas 18 e 19. Os histogramas mostram a distribuição percentual em cada grupo avaliado.

TABELA 18 - SEXO/ESTÁDIO: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO

GRUPOS	n	%	\bar{x}	DP	EP
1. DE (δ)	35	71,4	9,63	4,58	0,77
2. DE (ϕ)	14	28,6	10,92	4,84	1,29
3. DL (δ)	16	76,2	18,16	13,96	3,49
4. DL (ϕ)	5	23,8	19,76	13,84	6,19
5. G (δ)	51	72,9	12,31	9,42	1,32
6. G (ϕ)	19	27,1	13,24	8,69	1,99

DE \equiv Doença extensa.
 DL \equiv Doença limitada.
 G \equiv Geral (DE + DL).
 \bar{x} \equiv Sobrevida média (em meses).
 DP \equiv Desvio padrão.
 EP \equiv Erro padrão.

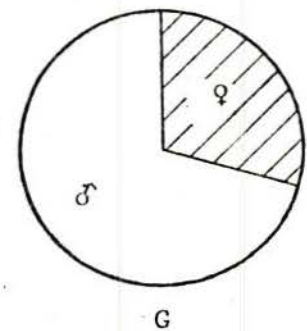
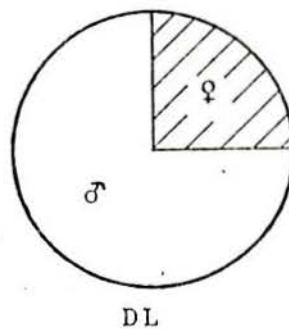
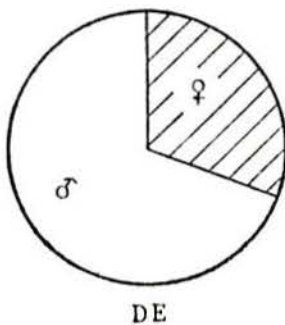


TABELA 19 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS

DIFERENÇA DE MÉDIAS	ESPECIFICAÇÃO
$\bar{x}(1) - \bar{x}(2)$	DE (σ) - DE (φ) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(3)$	DE (σ) - DL (δ) *
$\bar{x}(1) - \bar{x}(4)$	DE (σ) - DL (φ) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(5)$	DE (δ) - G (δ) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(6)$	DE (δ) - G (φ) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(3)$	DE (φ) - DL (δ) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(4)$	DE (φ) - DL (φ) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(5)$	DE (φ) - G (δ) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(6)$	DE (φ) - G (φ) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(4)$	DL (δ) - DL (φ) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(5)$	DL (δ) - G (δ) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(6)$	DL (δ) - G (φ) NS
$\bar{x}(4) - \bar{x}(5)$	DL (φ) - G (σ) NS
$\bar{x}(4) - \bar{x}(6)$	DL (φ) - G (φ) NS
$\bar{x}(5) - \bar{x}(6)$	G (σ) - G (φ) NS

\bar{x} \equiv Sobrevida média.

DE \equiv Doença extensa.

DL \equiv Doença limitada.

G \equiv Geral (DE + DL).

NS \equiv Não significativo ($p > 0,05$).

* Significativo ($p < 0,05$).

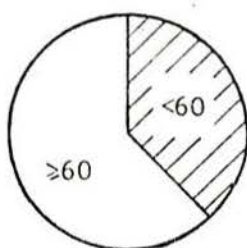
IDADE

Os dados relativos ao estudo da idade como fator prognóstico estão detalhados nas Tabelas 20 e 21. Os histogramas mostram a distribuição percentual em cada grupo avaliada.

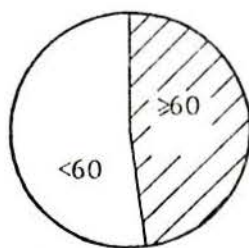
TABELA 20 - IDADE/ESTÁDIO: DISTRIBUIÇÃO
PERCENTUAL, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO
PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS
EM CADA GRUPO

GRUPO	n	%	\bar{x}	DP	EP
1. DL (Id \geq 60)	13	61,9	19,06	13,12	3,64
2. DL (Id < 60)	8	38,1	17,70	15,24	5,38
3. DE (Id \geq 60)	24	49	10,40	4,42	0,90
4. DE (Id < 60)	25	51	9,51	4,88	0,97
5. G (Id \geq 60)	37	52,9	12,77	9,28	1,52
6. G (Id < 60)	33	47,1	11,49	9,02	1,57

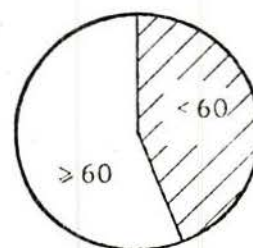
DE \equiv Doença extensa.
 DL \equiv Doença limitada.
 G \equiv Geral (DE + DL).
 \bar{x} \equiv Sobrevida média (em meses).
 DP \equiv Desvio padrão.
 EP \equiv Erro padrão.
 Id \equiv Idade (em anos).



DL



DE



G

TABELA 21 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS

DIFERENÇA DE MÉDIAS	ESPECIFICAÇÃO
$\bar{x}(1) - \bar{x}(2)$	DL(Id \geq 60) - DL(Id < 60) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(3)$	DL(Id \geq 60) - DE(Id \geq 60) *
$\bar{x}(1) - \bar{x}(4)$	DL(Id \geq 60) - DE(Id < 60) *
$\bar{x}(1) - \bar{x}(5)$	DL(Id \geq 60) - G(Id \geq 60) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(6)$	DL(Id \geq 60) - G(Id < 60) *
$\bar{x}(2) - \bar{x}(3)$	DL(Id < 60) - DE(Id \geq 60) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(4)$	DL(Id < 60) - DE(Id < 60) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(5)$	DL(Id < 60) - G(Id \geq 60) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(6)$	DL(Id < 60) - G(Id < 60) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(4)$	DE(Id \geq 60) - DE(Id < 60) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(5)$	DE(Id \geq 60) - G(Id \geq 60) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(6)$	DE(Id \geq 60) - G(Id < 60) NS
$\bar{x}(4) - \bar{x}(5)$	DE(Id < 60) - G(Id \geq 60) NS
$\bar{x}(4) - \bar{x}(6)$	DE(Id < 60) - G(Id < 60) NS
$\bar{x}(5) - \bar{x}(6)$	G(Id \geq 60) - G(Id < 60) NS

\bar{x} \equiv Sobrevida média.

DE \equiv Doença extensa.

DL \equiv Doença limitada.

G \equiv Geral (DE + DL).

Id \equiv Idade (em anos).

NS \equiv Não significativo ($p > 0,05$).

* Significativo ($p < 0,05$).

LOCALIZAÇÃO (TUMOR PRIMÁRIO)

Os dados relativos ao estudo da localização do tumor primário como fator prognóstico estão detalhados nas Tabelas 22 e 23. Os histogramas mostram a distribuição percentual em cada grupo avaliado.

TABELA 22 - LOCALIZAÇÃO/ESTÁDIO: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO

GRUPOS	n	%	\bar{x}	DP	EP
1.DE-(C)	45	91,8	9,74	4,67	0,69
1.DE-(P)	4	8,2	12,82	3,62	1,81
3.DL-(C)	14	66,7	17,43	15,54	4,15
4.DL-(P)	7	33,3	20,77	9,19	3,47
5.G-(C)	59	84,3	11,57	9,03	1,17
6.G-(P)	11	15,7	17,88	8,14	2,53

DE ≡ Doença extensa.
 DL ≡ Doença limitada.
 G ≡ Geral (DE + DL).
 C ≡ Central.
 P ≡ Periférico.
 \bar{x} ≡ Sobrevida média (em meses).
 DP ≡ Desvio padrão.
 EP ≡ Erro padrão.

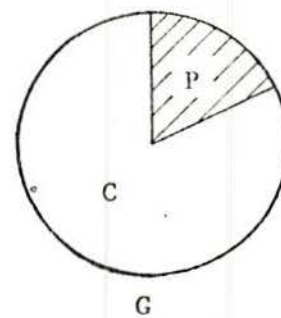
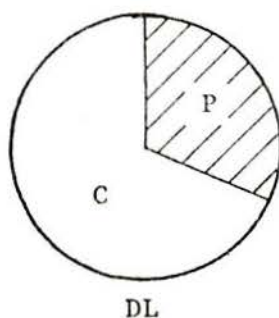
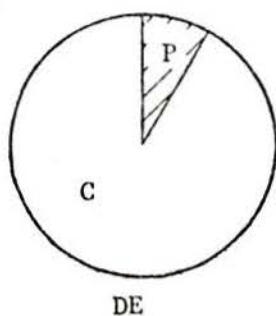


TABELA 23 - DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS

DIFERENÇA DE MÉDIAS	ESPECIFICAÇÃO
$\bar{x}(1) - \bar{x}(2)$	DE (C) - DE (P) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(3)$	DE (C) - DL (C) *
$\bar{x}(1) - \bar{x}(4)$	DE (C) - DL (P) *
$\bar{x}(1) - \bar{x}(5)$	DE (C) - G (C) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(6)$	DE (C) - G (P) *
$\bar{x}(2) - \bar{x}(3)$	DE (P) - DL (C) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(4)$	DE (P) - DL (P) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(5)$	DE (P) - G (C) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(6)$	DE (P) - G (P) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(4)$	DL (C) - DL (P) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(5)$	DL (C) - G (C) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(6)$	DL (C) - G (P) NS
$\bar{x}(4) - \bar{x}(5)$	DL (P) - G (C) NS
$\bar{x}(4) - \bar{x}(5)$	DL (P) - G (C) NS
$\bar{x}(4) - \bar{x}(6)$	DL (P) - G (P) NS
$\bar{x}(5) - \bar{x}(6)$	G (C) - G (P) NS

\bar{x} \equiv Sobrevida média.

DE \equiv Doença extensa.

DL \equiv Doença limitada.

G \equiv Geral (DE + DL).

C \equiv Central.

P \equiv Periférico.

NS \equiv Não significativo ($p > 0,05$).

* \equiv Significativo ($p < 0,05$).

A relação entre a localização do tumor primário e a positividade do exame citopatológico do escarro foi avaliada através de um teste exato de Fisher, conforme é visto na Tabela 24.

TABELA 24 - CORRELAÇÃO ENTRE A LOCALIZAÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO E O EXAME CITOPATOLÓGICO DO ESCARRO

	CP(+)	CP(-)
C	52	7
P	3	8

C ≡ Tumor Primário Central.

P ≡ Tumor Primário Periférico.

CP(+) ≡ Exame citopatológico do escarro positivo para células malignas.

CP(-) ≡ Exame citopatológico do escarro negativo para células malignas.

p = 0,000078.

Portanto, observou-se correlação entre a positividade do exame citopatológico do escarro e a localização central do tumor primário para um nível de significância correspondente a $p = 0,000078$.

PERDA PONDERAL

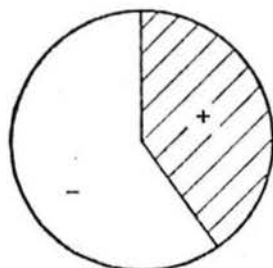
Os dados relativos ao estudo da perda ponderal como fator prognóstico estão detalhados nas Tabelas 25 e 26.

Os histogramas mostram a distribuição percentual em cada grupo avaliado.

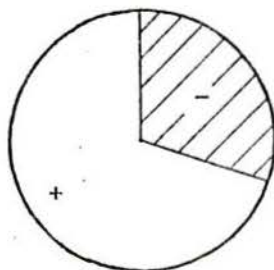
TABELA 25 - PERDA PONDERAL/ESTÁDIO:
DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIDA
MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO
PADRÃO OBSERVADOS EM
CADA GRUPO

GRUPOS	n	%	\bar{x}	DP	EP
1. DL-PP(+)	8	38,1	7,93	5,28	1,86
2. DL-PP(-)	13	61,9	25,07	13,07	3,52
3. DE-PP(+)	34	69,4	8,72	4,31	0,74
4. DE-PP(-)	15	30,6	12,90	4,12	1,06
5. G-PP(+)	42	60	8,57	4,45	0,68
6. G-PP(-)	28	40	18,55	11,09	2,09

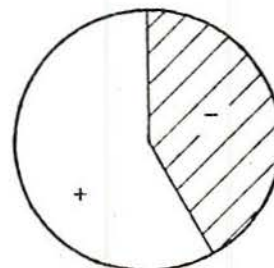
DE \equiv Doença extensa.
DL \equiv Doença limitada.
G \equiv Geral (DE + DL).
PP(+) \equiv Perda ponderal presente.
PP(-) \equiv Perda ponderal ausente.
 \bar{x} \equiv Sobrevida média (em meses).
DP \equiv Desvio padrão.
EP \equiv Erro padrão.



DL



DE



G

TABELA 26 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS

DIFERENÇA DE MÉDIAS	ESPECIFICAÇÃO
$\bar{x}(1) - \bar{x}(2)$	DL-PP (+) - DL-PP (-) ***
$\bar{x}(1) - \bar{x}(3)$	DL-PP (+) - DE-PP (+) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(4)$	DL-PP (+) - DE-PP (-) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(5)$	DL-PP (+) - G-PP (+) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(6)$	DL-PP (+) - G-PP (-) **
$\bar{x}(2) - \bar{x}(3)$	DL-PP (-) - DE-PP (+) ***
$\bar{x}(2) - \bar{x}(4)$	DL-PP (-) - DE-PP (-) ***
$\bar{x}(2) - \bar{x}(5)$	DL-PP (-) - G-PP (+) ***
$\bar{x}(2) - \bar{x}(6)$	DL-PP (-) - G-PP (-) **
$\bar{x}(3) - \bar{x}(4)$	DE-PP (+) - DE-PP (-) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(5)$	DE-PP (+) - G-PP (+) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(6)$	DE-PP (+) - G-PP (-) ***
$\bar{x}(4) - \bar{x}(5)$	DE-PP (-) - G-PP (+) NS
$\bar{x}(4) - \bar{x}(6)$	DE-PP (-) - G-PP (-) *
$\bar{x}(5) - \bar{x}(6)$	G-PP (+) - G-PP (-) ***

\bar{x} \equiv Sobrevida média.

DE \equiv Doença extensa.

DL \equiv Doença limitada.

G \equiv Geral (DE + DL).

PP (+) \equiv Perda ponderal presente.

PP (-) \equiv Perda ponderal ausente.

NS \equiv Não significativo ($p > 0,05$).

* Significativo ($p < 0,05$).

** Significativo ($p < 0,01$).

*** Significativo ($p < 0,001$).

TABAGISMO

Os dados relativos ao estudo do tabagismo como fator prognóstico estão detalhados nas Tabelas 27 e 28. Os histogramas mostram a distribuição percentual em cada grupo avaliado.

TABELA 27 - TABAGISMO/ESTÁDIO: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO

GRUPO	n	%	\bar{x}	DP	EP
1. DL (Tb+)	19	90,5	19,04	14,12	3,24
2. DL (Tb-)	2	9,5	13,85	7,99	5,65
3. DE (Tb+)	43	87,8	9,96	4,71	0,72
4. DE (Tb-)	6	12,2	10,28	4,47	1,82
5. G (Tb+)	62	88,6	12,74	9,59	1,21
6. G (Tb-)	8	11,4	11,17	5,11	1,80

DE \equiv Doença extensa.
 DL \equiv Doença limitada.
 G \equiv Geral (DE + DL).
 \bar{x} \equiv Sobrevida média (em meses).
 Tb(+) \equiv Tabagismo presente.
 Tb(-) \equiv Tabagismo ausente.
 DP \equiv Desvio padrão.
 EP \equiv Erro padrão.

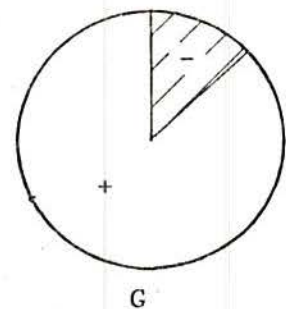
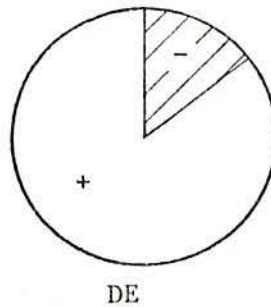
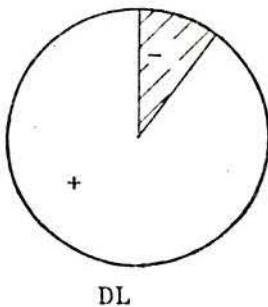


TABELA 28 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS

DIFERENÇA DE MÉDIAS	ESPECIFICAÇÃO
$\bar{x}(1) - \bar{x}(2)$	DL(Tb+) - DL(Tb-) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(3)$	DL(Tb+) - DE(Tb+) **
$\bar{x}(1) - \bar{x}(4)$	DL(Tb+) - DE(Tb-) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(5)$	DL(Tb+) - G(Tb+) *
$\bar{x}(1) - \bar{x}(6)$	DL(Tb+) - G(Tb-) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(3)$	DL(Tb-) - DE(Tb-) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(4)$	DL(Tb-) - DE(Tb-) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(5)$	DL(Tb-) - G(Tb+) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(6)$	DL(Tb-) - G(Tb-) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(4)$	DE(Tb+) - DE(Tb-) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(5)$	DE(Tb+) - G(Tb+) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(6)$	DE(Tb+) - G(Tb-) NS
$\bar{x}(4) - \bar{x}(5)$	DE(Tb-) - G(Tb+) NS
$\bar{x}(4) - \bar{x}(6)$	DE(Tb-) - G(Tb-) NS
$\bar{x}(5) - \bar{x}(6)$	G(Tb+) - G(Tb-) NS

\bar{x} \equiv Sobrevida média.

DE \equiv Doença extensa.

DL \equiv Doença limitada.

G \equiv Geral (DE + DL).

Tb(+) \equiv Tabagismo presente.

Tb(-) \equiv Tabagismo ausente.

NS \equiv Não significativo ($p > 0,05$).

* Significativo ($p < 0,05$).

** Significativo ($p < 0,01$).

A relação entre tabagismo e a localização do tumor primário foi avaliada através de um teste exato de Fisher, conforme é visto na Tabela 29.

TABELA 29 - CORRELAÇÃO ENTRE O
TABAGISMO E A LOCALIZAÇÃO
DO TUMOR PRIMÁRIO

	Tb(+)	Tb(-)
C	55	4
P	7	4

Tb(+) ≡ Tabagismo presente.
Tb(-) ≡ Tabagismo ausente.
C ≡ Tumor Primário Central.
P ≡ Tumor Primário Periférico.
p ≡ 0,0159.

Portanto, observou-se correlação entre tabagismo e tumor primário de localização central para um nível de significância correspondente a $p = 0,0159$.

"PERFORMANCE STATUS"

Os dados relativos ao estudo da "performance status" como fator prognóstico estão detalhados nas Tabelas 30 e 31. Os histogramas mostram a distribuição percentual em cada grupo avaliado.

TABELA 30 - "PERFORMANCE STATUS"/ESTÁDIO:
 DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIDA
 MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO
 PADRÃO OBSERVADOS EM
 CADA GRUPO

GRUPOS	n	%	\bar{x}	DP	EP
1. DL-PS(0/1)	16	76,2	21,66	13,81	3,45
2. DL-PS(2/3)	5	23,8	8,58	6,86	3,07
3. DE-PS(0/1)	25	51	13,54	3,45	0,69
4. DE-PS(2/3)	24	49	6,30	2,15	0,43
5. G-PS(0/1)	41	58,6	16,71	9,73	1,52
6. G-PS(2/3)	29	41,4	6,69	3,36	0,62

DE \equiv Doença extensa.
 DL \equiv Doença limitada.
 G \equiv Geral (DE + DL)
 \bar{x} \equiv Sobrevida média (em meses).
 PS \equiv "Performance status".
 DP \equiv Desvio padrão.
 EP \equiv Erro padrão.

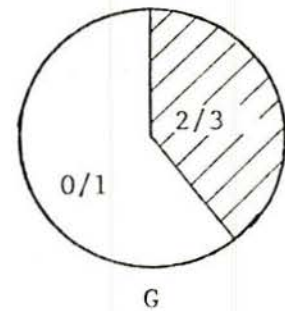
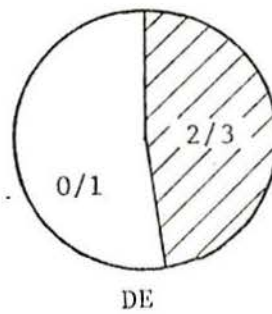
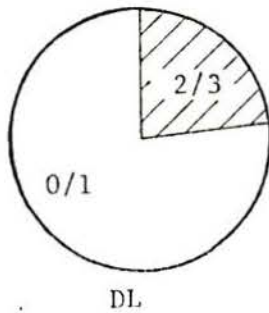


TABELA 31 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS

DIFERENÇA DE MÉDIAS	ESPECIFICAÇÃO
$\bar{x}(1) - \bar{x}(2)$	DL-PS(0/1) - DL-PS(2/3) **
$\bar{x}(1) - \bar{x}(3)$	DL-PS(0/1) - DE-PS(0/1) **
$\bar{x}(1) - \bar{x}(4)$	DL-PS(0/1) - DE-PS(2/3) ***
$\bar{x}(1) - \bar{x}(5)$	DL-PS(0/1) - G-PS(0/1) *
$\bar{x}(1) - \bar{x}(6)$	DL-PS(0/1) - G-PS(2/3) ***
$\bar{x}(2) - \bar{x}(3)$	DL-PS(2/3) - DE-PS(0/1) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(4)$	DL-PS(2/3) - DE-PS(2/3) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(5)$	DL-PS(2/3) - G-PS(0/1) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(6)$	DL-PS(2/3) - G-PS(2/3) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(4)$	DE-PS(0/1) - DE-PS(2/3) **
$\bar{x}(3) - \bar{x}(5)$	DE-PS(0/1) - G-PS(0/1) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(6)$	DE-PS(0/1) - G-PS(2/3) **
$\bar{x}(4) - \bar{x}(5)$	DE-PS(2/3) - G-PS(0/1) ***
$\bar{x}(4) - \bar{x}(6)$	DE-PS(2/3) - G-PS(2/3) NS
$\bar{x}(5) - \bar{x}(6)$	G-PS(0/1) - G-PS(2/3) ***

\bar{x} \equiv Sobrevida média.

DE \equiv Doença extensa.

DL \equiv Doença limitada.

G \equiv Geral (DE + DL).

PS \equiv "Performance status".

NS \equiv Não significativo ($p > 0,05$).

* Significativo ($p < 0,05$).

** Significativo ($p < 0,01$).

*** Significativo ($p < 0,001$).

ALBUMINA

Os dados relativos ao estudo da dosagem plasmática de albumina como fator prognóstico estão detalhados nas Tabelas 32 e 33. Os histogramas mostram a distribuição percentual em cada grupo avaliado.

TABELA 32 - ALBUMINA/ESTÁDIO: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO

GRUPOS	n	%	\bar{x}	DP	EP
1. DL (Alb \geq 3,5)	16	76,2	22,47	13,29	3,32
2. DL (Alb $<$ 3,5)	5	23,8	5,98	1,85	0,83
3. DE (Alb \geq 3,5)	21	42,9	14,36	3,13	0,68
4. DE (Alb $<$ 3,5)	28	57,1	6,72	2,27	0,43
5. G (Alb \geq 3,5)	37	52,9	17,87	9,78	1,60
6. G (alb $<$ 3,5)	33	47,1	6,61	2,21	0,38

DE \equiv Doença extensa.

DL \equiv Doença limitada.

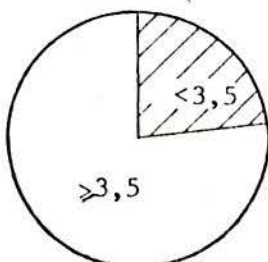
G \equiv Geral (DE + DL).

\bar{x} \equiv Sobrevida média (em meses).

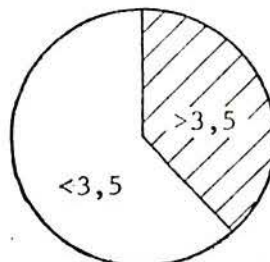
Alb \equiv Dosagem de albumina plasmática em g%.

DP \equiv Desvio padrão.

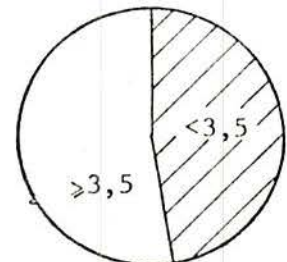
EP \equiv Erro padrão.



DL



DE



G

TABELA 33 - DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS

DIFERENÇA DE MÉDIAS	ESPECIFICAÇÃO
x(1) - x(2)	DL (Alb \geq 3,5) - DL (Alb $<$ 3,5) **
x(1) - x(3)	DL (Alb \geq 3,5) - DE (Alb \geq 3,5) **
x(1) - x(4)	DL (Alb \geq 3,5) - DE (Alb $<$ 3,5) ***
x(1) - x(5)	DL (Alb \geq 3,5) - G (Alb \geq 3,5) *
x(1) - x(6)	DL (Alb \geq 3,5) - G (Alb $<$ 3,5) ***
x(2) - x(3)	DL (Alb $<$ 3,5) - DE (Alb \geq 3,5) NS
x(2) - x(4)	DL (Alb $<$ 3,5) - DE (Alb $<$ 3,5) NS
x(2) - x(5)	DL (Alb $<$ 3,5) - G (Alb \geq 3,5) **
x(2) - x(6)	DL (Alb $<$ 3,5) - G (Alb $<$ 3,5) NS
x(3) - x(4)	DE (Alb \geq 3,5) - DE (Alb $<$ 3,5) ***
x(3) - x(5)	DE (Alb \geq 3,5) - G (Alb \geq 3,5) NS
x(3) - x(6)	DE (Alb \geq 3,5) - G (Alb $<$ 3,5) ***
x(4) - x(5)	DE (Alb $<$ 3,5) - G (Alb \geq 3,5) ***
x(4) - x(6)	DE (Alb $<$ 3,5) - G (Alb $<$ 3,5) NS
x(5) - x(6)	G (Alb \geq 3,5) - G (Alb $<$ 3,5) ***

x \equiv Sobrevida média.

DE \equiv Doença extensa.

DL \equiv Doença limitada.

G \equiv Geral (DE + DL).

Alb \equiv Dosagem plasmática de albumina em g%.

NS \equiv Não significativo ($p > 0,05$).

* Significativo ($p < 0,05$).

** Significativo ($p < 0,01$).

*** Significativo ($p < 0,001$).

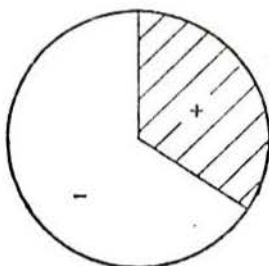
SINTOMAS

Os dados relativos ao estudo dos sintomas como fator prognóstico estão detalhados nas Tabelas 34 e 35. Os histogramas mostram a distribuição percentual em cada grupo avaliada.

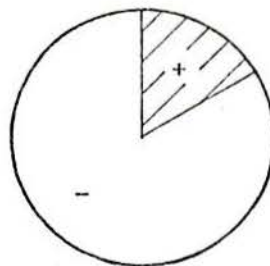
TABELA 34 - SINTOMAS/ESTÁDIO: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO

GRUPOS	n	%	\bar{x}	DP	EP
1. DL(S)	14	66,7	15,14	12,29	3,28
2. DL(A)	7	33,3	25,35	14,44	5,45
3. DE(S)	42	85,7	9,32	4,51	0,69
4. DE(A)	7	14,3	14,05	3,32	1,25
5. G(S)	45	80	10,77	7,57	1,01
6. G(A)	14	20	19,70	11,65	3,11

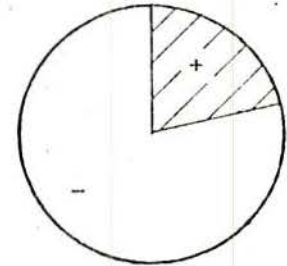
DE ≡ Doença extensa.
 DL ≡ Doença limitada.
 G ≡ Geral (DE + DL).
 \bar{x} ≡ Sobrevida média (em meses).
 S ≡ Pacientes sintomáticos.
 A ≡ Pacientes assintomáticos.
 DP ≡ Desvio padrão.
 EP ≡ Erro padrão.



DL



DE



G

TABELA 35 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS

DIFERENÇA DE MÉDIAS	ESPECIFICAÇÃO
$\bar{x}(1) - \bar{x}(2)$	DL(S) - DL(A) *
$\bar{x}(1) - \bar{x}(3)$	DL(S) - DE(S) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(4)$	DL(S) - DE(A) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(5)$	DL(S) - G(S) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(6)$	DL(S) - G(A) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(3)$	DL(A) - DE(S) ***
$\bar{x}(2) - \bar{x}(4)$	DL(A) - DE(A) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(5)$	DL(A) - G(S) ***
$\bar{x}(2) - \bar{x}(6)$	DL(A) - G(A) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(4)$	DE(S) - DE(A) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(5)$	DE(S) - G(S) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(6)$	DE(S) - G(A) ***
$\bar{x}(4) - \bar{x}(5)$	DE(A) - G(S) NS
$\bar{x}(4) - \bar{x}(6)$	DE(A) - G(A) NS
$x(5) - x(6)$	G(S) - G(A) **

\bar{x} \equiv Sobrevida média.

DE \equiv Doença extensa.

DL \equiv Doença limitada.

G \equiv Geral (DE + DL).

S \equiv Pacientes sintomáticos.

A \equiv Pacientes assintomáticos.

NS \equiv Não significativo ($p > 0,05$).

* Significativo ($p < 0,05$).

** Significativo ($p < 0,01$).

*** Significativo ($p < 0,001$).

TOSSE

Os dados relativos ao estado da tosse como fator prognóstico estão detalhados nas Tabelas 36 e 37. Os histogramas mostram a distribuição percentual em cada grupo avaliado.

TABELA 36 - TOSSE/ESTÁDIO: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO

GRUPOS	n	%	\bar{x}	DP	EP
1. DL-Tosse(+)	14	66,7	15,14	12,29	3,28
2. DL-Tosse(-)	7	33,3	25,35	14,44	5,45
3. DE-Tosse(+)	42	85,7	9,32	4,51	0,69
4. DE-Tosse(-)	7	14,3	14,05	3,32	1,25
5. G-Tosse(+)	56	80	10,77	7,57	1,01
6. G-Tosse(-)	14	20	19,70	11,65	3,11

DE \equiv Doença extensa.
 DL \equiv Doença limitada.
 G \equiv Geral (DE + DL).
 \bar{x} \equiv Sobrevida média (em meses).
 Tosse(+) \equiv Pacientes com tosse.
 Tosse(-) \equiv Pacientes sem tosse.
 DP \equiv Desvio padrão.
 EP \equiv Erro padrão.

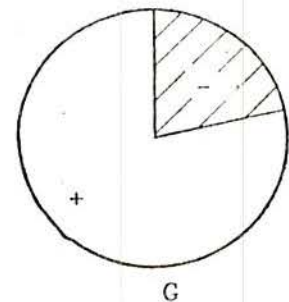
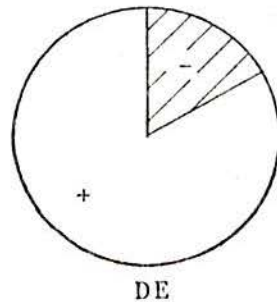
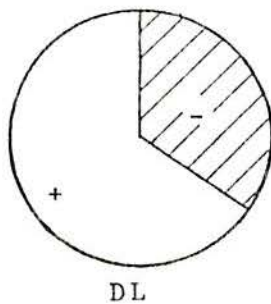


TABELA 37 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS

DIFERENÇA DE MÉDIAS	ESPECIFICAÇÃO
$\bar{x}(1) - \bar{x}(2)$	DL-Tosse(+) - DL-Tosse(-) *
$\bar{x}(1) - \bar{x}(3)$	DL-Tosse(+) - DE-Tosse(+) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(4)$	DL-Tosse(+) - DE-Tosse(-) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(5)$	DL-Tosse(+) - G-Tosse(+) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(6)$	DL-Tosse(+) - G-Tosse(-) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(3)$	DL-Tosse(-) - DE-Tosse(+) ***
$\bar{x}(2) - \bar{x}(4)$	DL-Tosse(-) - DE-Tosse(-) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(5)$	DL-Tosse(-) - G-Tosse(+) ***
$\bar{x}(2) - \bar{x}(6)$	DL-Tosse(-) - G-Tosse(-) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(4)$	DE-Tosse(+) - DE-Tosse(-) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(5)$	DE-Tosse(+) - G-Tosse(+) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(6)$	DE-Tosse(+) - G-Tosse(-) ***
$\bar{x}(4) - \bar{x}(5)$	DE-Tosse(-) - G-Tosse(+) NS
$\bar{x}(4) - \bar{x}(6)$	DE-Tosse(-) - G-Tosse(-) NS
$\bar{x}(5) - \bar{x}(6)$	G-Tosse(+) - G-Tosse(-) **

\bar{x} \equiv Sobrevida média.

DE \equiv Doença extensa.

DL \equiv Doença limitada.

G \equiv Geral (DE + DL).

Tosse(+) \equiv Pacientes com tosse.

Tosse(-) \equiv Pacientes sem tosse.

NS \equiv Não significativo ($p > 0,05$).

* Significativo ($p < 0,05$).

** Significativo ($p < 0,01$).

*** Significativo ($p < 0,001$).

A relação entre a tosse e a localização do tumor primário na doença limitada foi avaliada através de um teste exato de Fisher, conforme é vista na Tabela 38.

TABELA 38 - CORRELAÇÃO ENTRE A
PRESENÇA OU NÃO DE TOSSE E
A LOCALIZAÇÃO DO TUMOR
PRIMÁRIO NA DOENÇA
LIMITADA

	T(+)	T(-)
DL(C)	12	2
DL(P)	2	5

T(+) \equiv Tosse presente.

T(-) \equiv Tosse ausente.

DL(C) \equiv Doença limitada, tumor primário central.

DL(P) \equiv Doença limitada, tumor primário periférico.

p = 0,0164.

Portanto, existe, na doença limitada, correlação entre tumor primário central e a presença de tosse, para um nível de significância correspondente a p = 0,0164.

A relação entre a tosse e a localização do tumor primário na doença extensa foi avaliada através de um teste exato de Fisher, conforme é visto na Tabela 39.

TABELA 39 - CORRELAÇÃO ENTRE A
 PRESENÇA OU NÃO DE TOSSE E
 A LOCALIZAÇÃO DO TUMOR
 PRIMÁRIO NA DOENÇA
 EXTENSA

	T(+)	T(-)
DE (C)	42	3
DE (P)	0	4

DE (C) \equiv Doença extensa, tumor primário central.

DE (P) \equiv Doença extensa, tumor primário periférico.

T(+) \equiv Tosse presente.

T(-) \equiv Tosse ausente.

$p = 0,00016$.

Portanto, existe, na doença extensa, correlações entre tumor primário de localização central e a presença de tosse, para um nível de significância correspondente a $p = 0,00016$.

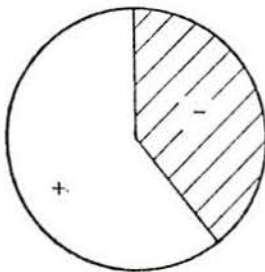
DISPNÉIA

Os dados relativos ao estudo da dispnéia como fator prognóstico estão detalhados nas Tabelas 40 e 41. Os histogramas mostram a distribuição percentual em cada grupo avaliado.

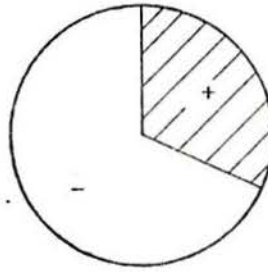
TABELA 40 - DISPNEIA/ESTÁDIO: DISTRIBUIÇÃO
 PERCENTUAL, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO
 PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS
 EM CADA GRUPO

GRUPOS	n	%	\bar{x}	DP	EP
1. DE-D(+)	28	57,1	8,32	4,36	0,82
2. DE-D(-)	21	42,9	12,23	4,11	0,89
3. DL-D(+)	7	33,3	8,00	5,70	2,15
4. DL-D(-)	14	66,7	23,82	13,41	3,58
5. G-D(+)	35	50	8,26	4,56	0,77
6. G-D(-)	35	50	16,86	10,58	1,78

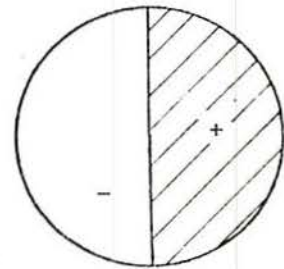
DE \equiv Doença extensa.
 DL \equiv Doença limitada.
 G \equiv Geral (DE + DL).
 \bar{x} \equiv Sobrevida média (em meses).
 D(+) \equiv Pacientes com dispnéia.
 D(-) \equiv Pacientes sem dispnéia.
 DP \equiv Desvio padrão.
 EP \equiv Erro padrão.



DE



DL



G

TABELA 41 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS

DIFERENÇA DE MÉDIAS	ESPECIFICAÇÃO
$\bar{x}(1) - \bar{x}(2)$	DE-D(+) - DE-D(-) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(3)$	DE-D(+) - DL-D(+) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(4)$	DE-D(+) - DL-D(-) ***
$\bar{x}(1) - \bar{x}(5)$	DE-D(+) - G-D(+) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(6)$	DE-D(+) - G-D(-) ***
$\bar{x}(2) - \bar{x}(3)$	DE-D(-) - DL-D(+) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(4)$	DE-D(-) - DL-D(-) ***
$\bar{x}(2) - \bar{x}(5)$	DE-D(-) - G-D(+) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(6)$	DE-D(-) - G-D(-) *
$\bar{x}(3) - \bar{x}(4)$	DL-D(+) - DL-D(-) ***
$\bar{x}(3) - \bar{x}(5)$	DL-D(+) - G-D(+) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(6)$	DL-D(+) - G-D(-) *
$\bar{x}(4) - \bar{x}(5)$	DL-D(-) - G-D(+) ***
$\bar{x}(4) - \bar{x}(6)$	DL-D(-) - G-D(-) **
$\bar{x}(5) - \bar{x}(6)$	G-D(+) - G-D(-) ***

\bar{x} \equiv Sobrevida média.

DE \equiv Doença extensa.

DL \equiv Doença limitada.

G \equiv Geral (DE + DL).

D(+) \equiv Pacientes com dispnêia.

D(-) \equiv Pacientes sem dispnêia.

NS \equiv Não significativo ($p > 0,05$).

* Significativo ($p < 0,05$).

** Significativo ($p < 0,01$).

*** Significativo ($p < 0,001$).

PNEUMONITE OBSTRUTIVA (TUMOR CENTRAL)

Os dados relativos ao estudo da pneumonite obstrutiva como fator prognóstico estão detalhados nas Tabelas 42 e 43. Os histogramas mostram a distribuição percentual em cada grupo avaliado.

TABELA 42 - PNEUMONITE OBSTRUTIVA/ESTÁDIO:
DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIDA
MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO
PADRÃO OBSERVADOS EM
CADA GRUPO

GRUPOS	n	%	\bar{x}	DP	EP
1. DL(C)-PNO(+)	4	28,6	4,97	0,72	0,36
2. DL(C)-PNO(-)	10	71,4	22,42	15,88	5,02
3. DE(C)-PNO(+)	19	42,2	7,23	3,84	0,88
4. DE(C)-PNO(-)	26	57,8	11,58	4,41	0,86
5. G(C)-PNO(+)	23	39	6,83	3,59	0,74
6. G(C)-PNO(-)	36	61	14,68	10,16	1,69

DE \equiv Doença extensa.

DL \equiv Doença limitada.

G \equiv Geral (DE + DL).

\bar{x} \equiv Sobrevida média (em meses).

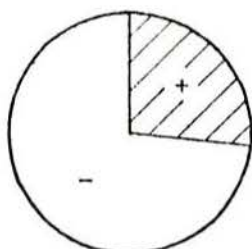
PNO(+) \equiv Pacientes com pneumonite obstrutiva.

PNO(-) \equiv Pacientes sem pneumonite obstrutiva.

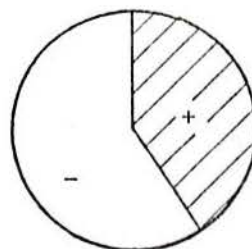
C \equiv Tumor central.

DP \equiv Desvio padrão.

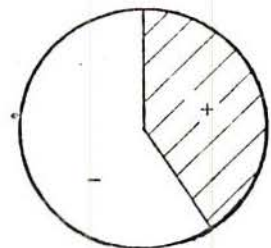
EP \equiv Erro padrão.



DL



DE



G

TABELA 43 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS

DIFERENÇA DE MÉDIAS	ESPECIFICAÇÃO
$\bar{x}(1) - \bar{x}(2)$	DL(C)-PNO(+) - DL(C)-PNO(-) **
$\bar{x}(1) - \bar{x}(3)$	DL(C)-PNO(+) - DE(C)-PNO(+) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(4)$	DL(C)-PNO(+) - DE(C)-PNO(-) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(5)$	DL(C)-PNO(+) - G(C)-PNO(+) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(6)$	DL(C)-PNO(+) - G(C)-PNO(-) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(3)$	DL(C)-PNO(-) - DE(C)-PNO(+) ***
$\bar{x}(2) - \bar{x}(4)$	DL(C)-PNO(-) - DE(C)-PNO(-) ***
$\bar{x}(2) - \bar{x}(5)$	DL(C)-PNO(-) - G(C)-PNO(+) ***
$\bar{x}(2) - \bar{x}(6)$	DL(C)-PNO(-) - G(C)-PNO(-) **
$\bar{x}(3) - \bar{x}(4)$	DE(C)-PNO(+) - DE(C)-PNO(-) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(5)$	DE(C)-PNO(+) - G(C)-PNO(+) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(6)$	DE(C)-PNO(+) - G(C)-PNO(-) **
$\bar{x}(4) - \bar{x}(5)$	DE(C)-PNO(-) - G(C)-PNO(+) NS
$\bar{x}(4) - \bar{x}(6)$	DE(C)-PNO(-) - G(C)-PNO(-) NS
$\bar{x}(5) - \bar{x}(6)$	G(C)-PNO(+) - G(C)-PNO(-) **

\bar{x} \equiv Sobrevida média.

DE \equiv Doença extensa.

DL \equiv Doença limitada.

G \equiv Geral (DE + DL).

C \equiv Tumor central.

PNO(+) \equiv Pacientes com pneumonite obstrutiva.

PNO(-) \equiv Pacientes sem pneumonite obstrutiva.

NS \equiv Não significativo ($p > 0,05$).

** Significativo ($p < 0,01$).

*** Significativo ($p < 0,001$).

DOR TORÁCICA (TUMOR CENTRAL E CENTRAL MAIS PERIFÉRICO)

Os dados relativos ao estudo da dor torácica como fator prognóstico estão detalhados nas Tabelas 44 e 45. Os histogramas mostram a distribuição percentual em cada grupo avaliado.

TABELA 44 - DOR TORÁCICA/ESTÁDIO: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO

GRUPOS	n	%	\bar{x}	DP	EP
1. DL (C)-DT(+)	4	28,6	6,00	1,69	0,85
2. DL (C)-DT(-)	10	71,4	22,01	16,33	5,16
3. DE (C)-DT(+)	22	48,9	7,70	4,21	0,89
4. DE (C)-DT(-)	23	51,1	11,70	4,30	0,89
5. G-DT(+)	26	37,1	7,44	3,96	0,77
6. G-DT(-)	44	62,9	15,59	10,04	1,51

DE ≡ Doença extensa.

DL ≡ Doença limitada.

C ≡ Tumor central.

\bar{x} ≡ Sobrevida média (em meses).

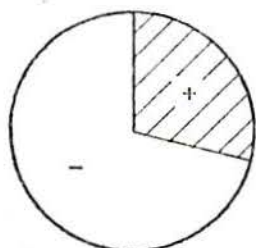
G ≡ Geral (DE + DL) compreendendo tumores centrais e periféricos.

DT(+) ≡ Pacientes com dor torácica.

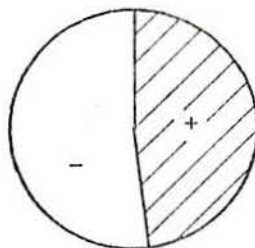
DT(-) ≡ Pacientes sem dor torácica.

DP ≡ Desvio padrão.

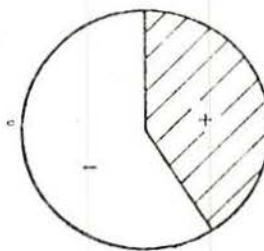
EP ≡ Erro padrão.



DL



DE



G

TABELA 45 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS

DIFERENÇA DE MÉDIAS	ESPECIFICAÇÃO
$\bar{x}(1) - \bar{x}(2)$	DL(C)-DT(+) - DL(C)-DT(-) *
$\bar{x}(1) - \bar{x}(3)$	DL(C)-DT(+) - DE(C)-DT(+) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(4)$	DL(C)-DT(+) - DE(C)-DT(-) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(5)$	DL(C)-DT(+) - G-DT(+) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(6)$	DL(C)-DT(+) - G-DT(-) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(3)$	DL(C)-DT(-) - DE(C)-DT(+) ***
$\bar{x}(2) - \bar{x}(4)$	DL(C)-DT(-) - DE(C)-DT(-) **
$\bar{x}(2) - \bar{x}(5)$	DL(C)-DT(-) - G-DT(+) ***
$\bar{x}(2) - \bar{x}(6)$	DL(C)-DT(-) - G-DT(-) *
$\bar{x}(3) - \bar{x}(4)$	DE(C)-DT(+) - DE(C)-DT(-) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(5)$	DE(C)-DT(+) - G-DT(+) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(6)$	DE(C)-DT(+) - G-DT(-) ***
$\bar{x}(4) - \bar{x}(5)$	DE(C)-DT(-) - G-DT(+) NS
$\bar{x}(4) - \bar{x}(6)$	DE(C)-DT(-) - G-DT(-) NS
$\bar{x}(5) - \bar{x}(6)$	G-DT(+) - G-DT(-) ***

\bar{x} \equiv Sobrevida média.

DE \equiv Doença extensa.

DL \equiv Doença limitada.

G \equiv Geral (DE + DL) compreendendo tumores centrais e periféricos.

DT(+) \equiv Pacientes com dor torácica.

DT(-) \equiv Pacientes sem dor torácica.

C \equiv Tumores centrais.

NS \equiv Não significativo ($p > 0,05$).

* Significativo ($p < 0,05$).

** Significativo ($p < 0,01$).

*** Significativo ($p < 0,001$).

HEMOPTISE (ESCARRO HEMOPTÓICO)

Os dados relativos ao estudo da hemoptise e/ou escarro hemoptóico como fator prognóstico estão detalhados nas Tabelas 46 e 47. Os histogramas mostram a distribuição percentual em cada grupo avaliado.

TABELA 46 - HEMOPTISE/ESCARRO HEMOPTÓICO/ESTÁDIO:
DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIDA MÉDIA,
DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS
EM CADA GRUPO

GRUPOS	n	%	\bar{x}	DP	EP
1. DL-H(+)	2	9,5	4,85	0,49	0,35
2. DL-H(-)	19	90,5	19,98	13,51	3,10
3. DE-H(+)	12	24,5	7,92	4,57	1,32
4. DE-H(-)	37	75,5	10,67	4,52	0,74
5. G-H(+)	14	20	7,48	4,35	1,16
6. G-H(-)	56	80	13,83	9,64	1,28

DE \equiv Doença extensa.

DL \equiv Doença limitada.

G \equiv Geral (DE + DL).

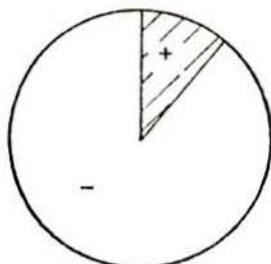
\bar{x} \equiv Sobrevida média (em meses).

H(+) \equiv Pacientes com hemoptise e/ou escarro hemoptóico.

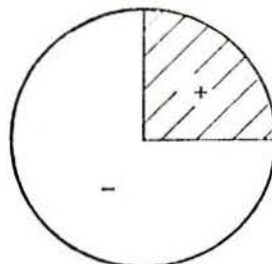
H(-) \equiv Pacientes sem hemoptise e/ou escarro hemoptóico.

DP \equiv Desvio padrão.

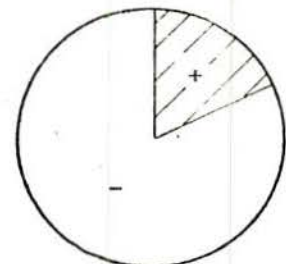
EP \equiv Erro padrão.



DL



DE



G

TABELA 47 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS

DIFERENÇA DE MÉDIAS	ESPECIFICAÇÃO
$\bar{x}(1) - \bar{x}(2)$	DL-H(+) - DL-H(-) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(3)$	DL-H(+) - DE-H(+) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(4)$	DL-H(+) - DE-H(-) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(5)$	DL-H(+) - G-H(+) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(6)$	DL-H(+) - G-H(-) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(3)$	DL-H(-) - DE-H(+) **
$\bar{x}(2) - \bar{x}(4)$	DL-H(-) - DE-H(-) ***
$\bar{x}(2) - \bar{x}(5)$	DL-H(-) - G-H(+) ***
$\bar{x}(2) - \bar{x}(6)$	DL-H(-) - G-H(-) **
$\bar{x}(3) - \bar{x}(4)$	DE-H(+) - DE-H(-) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(5)$	DE-H(+) - G-H(+) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(6)$	DE-H(+) - G-H(-) NS
$\bar{x}(4) - \bar{x}(5)$	DE-H(-) - G-H(+) NS
$\bar{x}(4) - \bar{x}(6)$	DE-H(-) - G-H(-) NS
$\bar{x}(5) - \bar{x}(6)$	G-H(+) - G-H(-) NS

\bar{x} \equiv Sobrevida média.

DE \equiv Doença extensa.

DL \equiv Doença limitada.

G \equiv Geral (DE + DL).

H(+) \equiv Pacientes com hemoptise e/ou escarro hemoptóico.

NS \equiv Não significativo ($p > 0,05$).

** Significativo ($p < 0,01$).

*** Significativo ($p < 0,001$).

SINAIS DE OBSTRUÇÃO BRÔNQUICA

Os dados relativos ao estudo dos sinais de obstrução brônquica como fatores prognósticos estão detalhados nas Tabelas 48 e 49. Os histogramas mostram a distribuição percentual em cada grupo avaliado.

TABELA 48 - SINAIS DE OBSTRUÇÃO BRÔNQUICA/ESTÁDIO:
DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIDA MÉDIA,
DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS
EM CADA GRUPO

GRUPOS	n	%	\bar{x}	DP	EP
1. DE-SOB(+)	21	42,9	7,50	3,75	0,81
2. DE-SOB(-)	28	57,1	11,87	4,41	0,83
3. DL-SOB(+)	7	33,3	13,00	14,07	5,32
4. DL-SOB(-)	14	66,7	21,32	12,98	3,46
5. G-SOB(+)	28	40	8,87	7,76	1,46
6. G-SOB(-)	42	60	15,02	9,30	1,43

DE \equiv Doença extensa.

DL \equiv Doença limitada.

G \equiv Geral (DE + DL).

\bar{x} \equiv Sobrevida média (em meses).

SOB(+) \equiv Pacientes apresentando sinais de obstrução brônquica.

SOB(-) \equiv Pacientes não apresentando sinais de obstrução brônquica.

DP \equiv Desvio padrão.

EP \equiv Erro padrão.

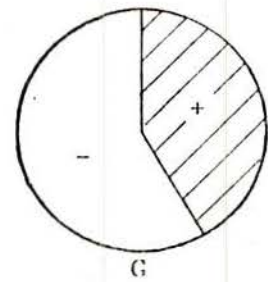
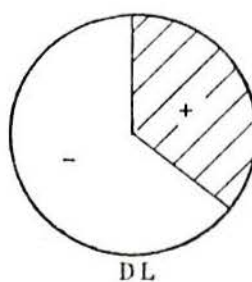
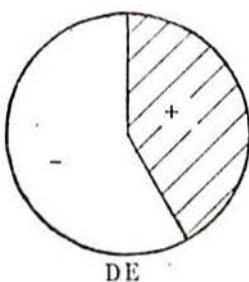


TABELA 49 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS

DIFERENÇA DE MÉDIAS	ESPECIFICAÇÃO
$\bar{x}(1) - \bar{x}(2)$	DE-SOB(+) - DE-SOB(-) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(3)$	DE-SOB(+) - DL-SOB(+) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(4)$	DE-SOB(+) - DL-SOB(-) ***
$\bar{x}(1) - \bar{x}(5)$	DE-SOB(+) - G-SOB(+) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(6)$	DE-SOB(+) - G-SOB(-) **
$\bar{x}(2) - \bar{x}(3)$	DE-SOB(-) - DL-SOB(+) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(4)$	DE-SOB(-) - DL-SOB() **
$\bar{x}(2) - \bar{x}(5)$	DE-SOB(-) - G-SOB(+) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(6)$	DE-SOB(-) - G-SOB(-) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(4)$	DL-SOB(+) - DL-SOB(-) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(5)$	DL-SOB(+) - G-SOB(+) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(6)$	DL-SOB(+) - G-SOB(-) NS
$\bar{x}(4) - \bar{x}(5)$	DL-SOB(-) - G-SOB(+) ***
$\bar{x}(4) - \bar{x}(6)$	DL-SOB(-) - G-SOB(-) *
$\bar{x}(5) - \bar{x}(6)$	G-SOB(+) - G-SOB(-) *

\bar{x} \equiv Sobrevida média.

DE \equiv Doença extensa.

DL \equiv Doença limitada.

G \equiv Geral (DE + DL).

SOB(+) \equiv Pacientes apresentando sinais de obstrução brônquica.

SOB(-) \equiv Pacientes não apresentando sinais de obstrução brônquica.

NS \equiv Não significativo ($p > 0,05$).

* Significativo ($p < 0,05$).

** Significativo ($p < 0,01$).

*** Significativo ($p < 0,001$).

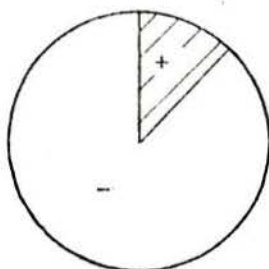
DISFONIA

Os dados relativos ao estudo da disfonia como fator prognóstico estão detalhados nas Tabelas 50 e 51. Os histogramas mostram a distribuição percentual em cada grupo avaliado.

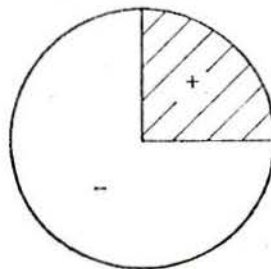
TABELA 50 - DISFONIA/E STÁDIO: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO

GRUPOS	n	%	\bar{x}	DP	EP
1. DL (Df+)	2	9,5	4,40	0,14	0,10
2. DL (Df-)	19	90,5	20,03	13,45	3,08
3. DE (Df+)	12	24,5	7,92	4,57	1,32
4. DE (Df-)	37	75,5	10,67	4,52	0,74
5. G (Df+)	14	20	7,42	4,39	1,17
6. G (Df-)	56	80	13,85	9,62	1,28

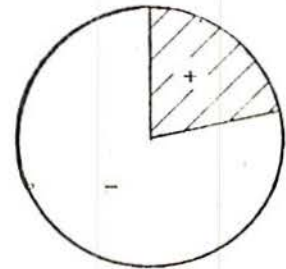
DE \equiv Doença extensa.
 DL \equiv Doença limitada.
 G \equiv Geral (DE + DL).
 \bar{x} \equiv Sobrevida média (em meses).
 Df(+) \equiv Pacientes com disfonia.
 Df(-) \equiv Pacientes sem disfonia.
 DP \equiv Desvio padrão.
 EP \equiv Erro padrão.



DL



DE



G

TABELA 51 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS

DIFERENÇA DE MÉDIAS	ESPECIFICAÇÃO
$\bar{x}(1) - \bar{x}(2)$	DL(Df+) - DL(Df-) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(3)$	DL(Df+) - DE(Df+) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(4)$	DL(Df+) - DE(Df-) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(5)$	DL(Df+) - G(Df+) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(6)$	DL(Df+) - G(Df-) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(3)$	DL(Df-) - DE(Df+) ***
$\bar{x}(2) - \bar{x}(4)$	DL(Df-) - DE(Df-) ***
$\bar{x}(2) - \bar{x}(5)$	DL(Df-) - G(Df+) ***
$\bar{x}(2) - \bar{x}(6)$	DL(Df-) - G(Df-) **
$\bar{x}(3) - \bar{x}(4)$	DE(Df+) - DE(Df-) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(5)$	DE(Df+) - G(Df+) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(6)$	DE(Df+) - G(Df-) NS
$\bar{x}(4) - \bar{x}(5)$	DE(Df-) - G(Df+) NS
$\bar{x}(4) - \bar{x}(6)$	DE(Df-) - G(Df-) NS
$\bar{x}(5) - \bar{x}(6)$	G(Df+) - G(Df-) NS

\bar{x} \equiv Sobrevida média.

DE \equiv Doença extensa.

DL \equiv Doença limitada.

G \equiv Geral (DE + DL).

Df(+) \equiv Pacientes com disfonia.

Df(-) \equiv Pacientes sem disfonia.

NS \equiv Não significativo ($p > 0,05$).

** Significativo ($p < 0,01$).

*** Significativo ($p < 0,001$).

COMPROMETIMENTO MEDIASTINAL (DOENÇA LIMITADA)

Os dados relativos ao estudo do comprometimento mediastinal como fator prognóstico estão detalhados nas Tabelas 52 e 53. Os histogramas mostram a distribuição percentual em cada grupo avaliado.

TABELA 52 - COMPROMETIMENTO MEDIASTINAL NA DOENÇA LIMITADA/LOCALIZAÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO

GRUPOS	n	%	\bar{x}	DP	EP
1. DL-C (M+)	12	85,7	13,10	11,58	3,34
2. DL-C (M-)	2	14,3	43,40	9,61	6,80
3. DL-P (M+)	3	42,9	14,73	5,85	3,38
4. DL-P (M-)	4	57,1	25,30	9,08	4,54
5. DL-G (M+)	15	71,4	13,43	10,53	2,71
6. DL-G (M-)	6	28,6	31,33	12,46	5,09

DL ≡ Doença limitada.
 C ≡ Tumor central.
 P ≡ Tumor periférico.
 G ≡ Geral (C + P).
 \bar{x} ≡ Sobrevida média (em meses).
 M(+) ≡ Pacientes com comprometimento mediastinal.
 M(-) ≡ Pacientes sem comprometimento mediastinal.
 DP ≡ Desvio padrão.
 EP ≡ Erro padrão.

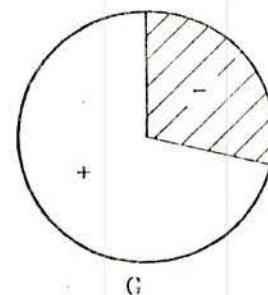
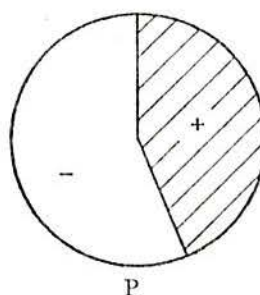
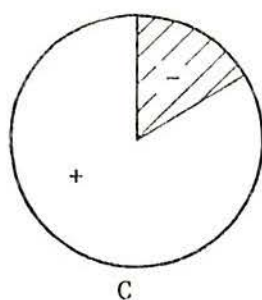


TABELA 53 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS

DIFERENÇA DE MÉDIAS	ESPECIFICAÇÃO
$\bar{x}(1) - \bar{x}(2)$	DL-C(M+) - DL-C(M-) **
$\bar{x}(1) - \bar{x}(3)$	DL-C(M+) - DL-P(M+) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(4)$	DL-C(M+) - DL-P(M-) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(5)$	DL-C(M+) - DL-G(M+) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(6)$	DL-C(M+) - DL-G(M-) **
$\bar{x}(2) - \bar{x}(3)$	DL-C(M-) - DL-P(M+) *
$\bar{x}(2) - \bar{x}(4)$	DL-C(M-) - DL-P(M-) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(5)$	DL-C(M-) - DL-G(M+) **
$\bar{x}(2) - \bar{x}(6)$	DL-C(M-) - DL-G(M-) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(4)$	DL-P(M+) - DL-P(M-) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(5)$	DL-P(M+) - DL-G(M+) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(6)$	DL-P(M+) - DL-G(M-) NS
$\bar{x}(4) - \bar{x}(5)$	DL-P(M-) - DL-G(M+) NS
$\bar{x}(4) - \bar{x}(6)$	DL-P(M-) - DL-G(M-) NS
$\bar{x}(5) - \bar{x}(6)$	DL-G(M+) - DL-G(M-) **

\bar{x} \equiv Sobrevida média.

DL \equiv Doença limitada.

C \equiv Tumor central.

P \equiv Tumor periférico.

G \equiv Geral (C + P).

M(+) \equiv Pacientes com comprometimento mediastinal.

M(-) \equiv Pacientes sem comprometimento mediastinal.

NS \equiv Não significativo ($p > 0,05$).

* Significativo ($p < 0,05$).

** Significativo ($p < 0,01$).

LINFONODOMEGALIA SUPRACLAVICULAR

Os dados relativos ao estudo da linfonodomegalia supraclavicular como fator prognóstico estão detalhados nas Tabelas 54 e 55. Os histogramas mostram a distribuição percentual em cada grupo avaliado.

TABELA 54 - LINFONODOMEGALIA SUPRACLAVICULAR/ESTÁDIO:
DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO
PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS
EM CADA GRUPO

GRUPOS	n	%	\bar{x}	DP	EP
1. DL (LSC+)	2	9,5	4,85	0,49	0,35
2. DL (LSC-)	19	90,5	19,98	13,51	3,10
3. DE (LSC+)	13	26,5	8,26	3,68	1,02
4. DE (LSC-)	36	73,5	10,62	4,84	0,80
5. G (LSC+)	15	21,4	7,81	3,61	0,93
6. G (LSC-)	55	78,6	13,86	9,81	1,32

DL \equiv Doença limitada.

DE \equiv Doença extensa.

G \equiv Geral (DL + DE).

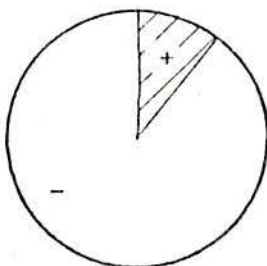
\bar{x} \equiv Sobrevida média (em meses).

LSC(+) \equiv Pacientes com linfonodomegalia supraclavicular.

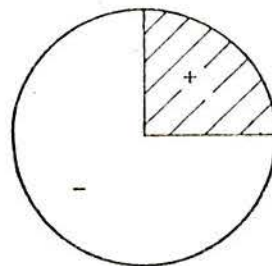
LSC(-) \equiv Pacientes sem linfonodomegalia supraclavicular.

DP \equiv Desvio padrão.

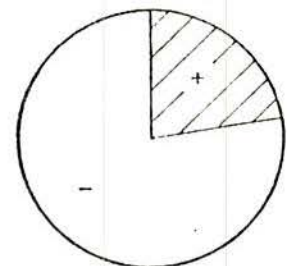
EP \equiv Erro padrão.



DL



DE



G

TABELA 55 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS

DIFERENÇA DE MÉDIAS	ESPECIFICAÇÃO
$\bar{x}(1) - \bar{x}(2)$	DL(LSC+) - DL(LSC-) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(3)$	DL(LSC+) - DE(LSC+) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(4)$	DL(LSC+) - DE(LSC-) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(5)$	DL(LSC+) - G(LSC+) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(6)$	DL(LSC+) - G(LSC-) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(3)$	DL(LSC-) - DE(LSC+) **
$\bar{x}(2) - \bar{x}(4)$	DL(LSC-) - DE(LSC-) ***
$\bar{x}(2) - \bar{x}(5)$	DL(LSC-) - G(LSC+) ***
$\bar{x}(2) - \bar{x}(6)$	DL(LSC-) - G(LSC-) **
$\bar{x}(3) - \bar{x}(4)$	DE(LSC+) - DE(LSC-) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(5)$	DE(LSC+) - G(LSC+) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(6)$	DE(LSC+) - G(LSC-) NS
$\bar{x}(4) - \bar{x}(5)$	DE(LSC-) - G(LSC+) NS
$\bar{x}(4) - \bar{x}(6)$	DE(LSC-) - G(LSC-) NS
$\bar{x}(5) - \bar{x}(6)$	G(LSC+) - G(LSC-) NS

\bar{x} \equiv Sobrevida média.

DL \equiv Doença limitada.

DE \equiv Doença extensa.

G \equiv Geral (DL + DE).

LSC(+) \equiv Pacientes com linfonodomegalia supraclavicular.

LSC(-) \equiv Pacientes sem linfonodomegalia supraclavicular.

NS \equiv Não significativo ($p > 0,05$).

** Significativo ($p < 0,01$).

*** Significativo ($p < 0,001$).

DERRAME PLEURAL

Os dados relativos ao estudo do derrame pleural como fator prognóstico estão detalhados nas Tabelas 56 e 57. Os histogramas mostram a distribuição percentual em cada grupo avaliado.

TABELA 56 - DERRAME PLEURAL/ESTÁDIO: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO

GRUPOS	n	%	\bar{x}	DP	EP
1. DL-DP(+)	2	9,5	6,45	2,75	1,95
2. DL-DP(-)	19	90,5	19,82	13,68	3,14
3. DE-DP(+)	6	12,2	6,18	2,03	0,83
4. DE-DP(-)	43	87,8	10,53	4,66	0,71
5. G-DP(+)	8	11,4	6,25	2,01	0,71
6. G-DP(-)	62	88,6	13,37	9,42	1,19

DL ≡ Doença limitada.

DE ≡ Doença extensa.

G ≡ Geral (DL + DE).

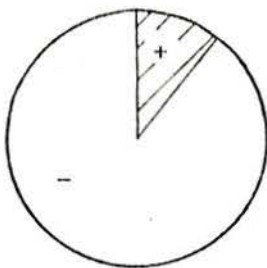
\bar{x} ≡ Sobrevida média (em meses).

DP(+) ≡ Pacientes com derrame pleural.

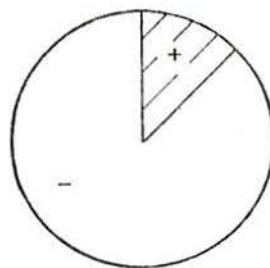
DP(-) ≡ Pacientes sem derrame pleural.

DP ≡ Desvio padrão.

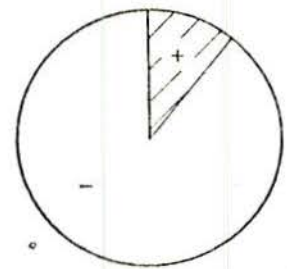
EP ≡ Erro padrão.



DL



DE



G

TABELA 57 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS

DIFERENÇA DE MÉDIAS	ESPECIFICAÇÃO
$\bar{x}(1) - \bar{x}(2)$	DL-DP (+) - DL-DP (-) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(3)$	DL-DP (+) - DE-DP (+) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(4)$	DL-DP (+) - DE-DP (-) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(5)$	DL-DP (+) - G-DP (+) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(6)$	DL-DP (+) - G-DP (-) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(3)$	DL-DP (-) - DE-DP (+) *
$\bar{x}(2) - \bar{x}(4)$	DL-DP (-) - DE-DP (-) ***
$\bar{x}(2) - \bar{x}(5)$	DL-DP (-) - G-DP (+) **
$\bar{x}(2) - \bar{x}(6)$	DL-DP (-) - G-DP (-) **
$\bar{x}(3) - \bar{x}(4)$	DE-DP (+) - DE-DP (-) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(5)$	DE-DP (+) - G-DP (+) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(6)$	DE-DP (+) - G-DP (-) NS
$\bar{x}(4) - \bar{x}(5)$	DE-DP (-) - G-DP (+) NS
$\bar{x}(4) - \bar{x}(6)$	DE-DP (-) - G-DP (-) NS
$\bar{x}(5) - \bar{x}(6)$	G-DP (+) - G-DP (-) NS

\bar{x} \equiv Sobrevida média.

DL \equiv Doença limitada.

DE \equiv Doença extensa.

G \equiv Geral (DE + DL).

DP(+) \equiv Pacientes com derrame pleural.

DP(-) \equiv Pacientes sem derrame pleural.

NS \equiv Não significativo ($p > 0,05$).

* Significativo ($p < 0,05$).

** Significativo ($p < 0,01$).

*** Significativo ($p < 0,001$).

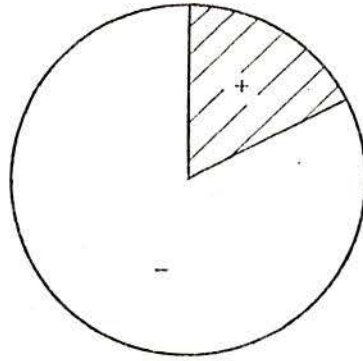
- SÍNDROME DE OBSTRUÇÃO DE VEIA CAVA SUPERIOR (SVCS): o valor prognóstico da síndrome de veia cava superior foi avaliado nos pacientes com doença extensa através de um teste t de Student para duas amostras independentes: uma constituída por 7/49 pacientes com SVCS (14,3%) e a outra por 42/49 pacientes sem SVCS (85,7%). Os dados relativos a SVCS como fator prognóstico estão detalhados na Tabela 58. O histograma mostra a distribuição percentual dos pacientes com SVCS(+) e sem SVCS(-).

TABELA 58 - SÍNDROME DE VEIA CAVA SUPERIOR, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO

SVCS	SOBREVIDA (MESES)			g.l.	t	p
	\bar{x}	DP	EP			
(+)	5,64	1,97	0,74	47	2,876	0,006
(-)	10,72	4,57	0,70			

SVCS \equiv Síndrome de obstrução de veia cava superior.
 (+) \equiv Presente.
 (-) \equiv Ausente.
 DP \equiv Desvio padrão.
 EP \equiv Erro padrão.

Observa-se na Tabela 58 que a sobrevida média dos pacientes com SVCS é significativamente menor do que a sobrevida média dos pacientes sem SVCS, para um valor de $p = 0,006$.



- SÍNDROME DE SECREÇÃO INAPROPRIADA DE HORMONIO ANTIDIURÉTICO (SIADH): o valor prognóstico da SIADH foi avaliado através de um teste t de Student para duas amostras independentes: uma constituída por 12/70 pacientes com SIADH (17,1%) e a outra por 58/70 pacientes sem SIADH (82,9%). Os dados relativos a SIADH como fator prognóstico estão detalhados na Tabela 59. O histograma mostra a distribuição percentual dos pacientes com SIADH(+) e sem SIADH(-).

TABELA 59 - SÍNDROME DE SECREÇÃO INAPROPRIADA DE HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO

SIADH	SOBREVIDA (MESES)			g.l.	t	p
	\bar{x}	DP	EP			
(+)	6,92	4,98	1,44	68	2,420	0,017
(-)	13,73	9,43	1,23			

SIADH \equiv Síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético.

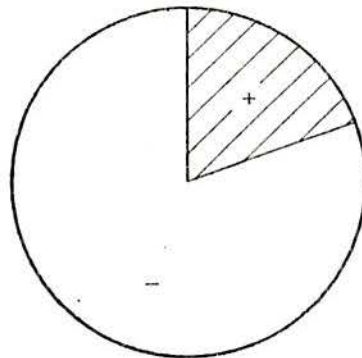
(+) \equiv Presente.

(-) \equiv Ausente.

DP \equiv Desvio padrão.

EP \equiv Erro padrão.

Observa-se na Tabela 59 que a sobrevida média dos pacientes com SIADH é significativamente menor do que a sobrevida média dos pacientes sem SIADH, para um valor de $p=0,017$.



- SÍNDROME DE LIBERAÇÃO DE ACTH ECTÓPICO (ACTH):
o valor prognóstico da síndrome de liberação de ACTH ectópico foi avaliado através de um

teste t de Student para duas amostras independentes: uma constituída por 6/70 pacientes com ACTH (8,6%) e a outra por 64/70 pacientes sem ACTH (91,4%). Os dados relativos ao ACTH ectópico como fator prognóstico estão detalhados na Tabela 60. O histograma mostra a distribuição percentual dos pacientes com ACTH ectópico(+) e sem ACTH ectópico(-).

TABELA 60 - SÍNDROME DE LIBERAÇÃO DE ACTH ECTÓPICO, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO

ACTH	SOBREVIDA (MESES)			g.l.	t	p
	\bar{x}	DP	EP			
(+)	6,55	1,34	0,54	68	1,754	0,08
(-)	13,24	9,30	1,16			

ACTH \equiv Síndrome de liberação de ACTH ectópico.

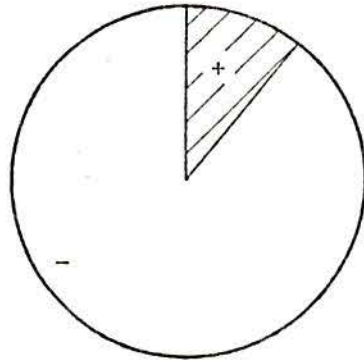
(+) \equiv Presente.

(-) \equiv Ausente.

DP \equiv Desvio padrão.

EP \equiv Erro padrão.

Observa-se na Tabela 60 que a sobrevida média dos pacientes com ACTH ectópico não difere estatisticamente da sobrevida média dos pacientes sem ACTH ectópico ($p = 0,08$).



- MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS PARA-NEOPLÁSICAS (MN): o valor prognóstico das manifestações neurológicas para-neoplásicas foi avaliado através de um teste t de Student para duas amostras independentes: uma constituída por 6/70 pacientes com MN (8,6%) e a outra por 64/70 pacientes sem MN (91,4%). Os dados relativos as MN como fatores prognósticos estão detalhados na Tabela 61. O histograma mostra a distribuição percentual dos pacientes com MN(+) e sem MN(-).

TABELA 61 - MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS PARA-NEOPLÁSICAS,
SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO
OBSERVADOS EM CADA GRUPO

MN	SOBREVIDA (MESES)			g.l.	t	p
	\bar{x}	DP	EP			
(+)	7,21	3,22	1,31	68	1,506	0,13
(-)	13,06	9,40	1,17			

MN \equiv Manifestações neurológicas para-neoplásicas.

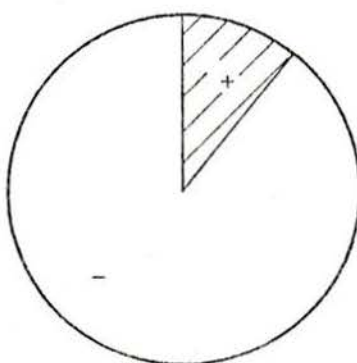
(+) \equiv Presente.

(-) \equiv Ausente.

DP \equiv Desvio padrão.

EP \equiv Erro padrão.

Observa-se na Tabela 61 que a sobrevida média dos pacientes com MN não difere estatisticamente da sobrevida média dos pacientes sem MN ($p = 0,13$).



METÁSTASES

Os dados relativos à presença e ao número de metástases como fator prognóstico estão detalhados nas Tabelas 62 e 63. O histograma mostra a distribuição percentual dos grupos avaliados.

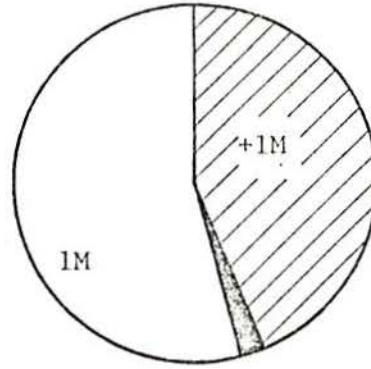


TABELA 62 - ESTÁDIO/NÚMERO DE METÁSTASES: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO

GRUPOS	n	%	\bar{x}	DP	EP
1.DE (1M)	27/49	55,1	12,64	4,27	0,82
2.DE (+1M)	21/49	42,9	6,61	2,54	0,55
3.DL	21/21	100	18,54	13,60	2,96

DE \equiv Doença extensa.

DL \equiv Doença limitada.

\bar{x} \equiv Sobrevida média (em meses).

(1M) \equiv Metástase em somente um local.

(+1M) \equiv Metástase em mais de um local.

DP \equiv Desvio padrão.

EP \equiv Erro padrão.

No histograma o setor em preto representa o percentual de pacientes que não apresentaram metástases.

TABELA 63 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS

DIFERENÇA DE MÉDIAS	ESPECIFICAÇÃO
$\bar{x}(1) - \bar{x}(2)$	DE (1M) - DE (+1M) *
$\bar{x}(1) - \bar{x}(3)$	DE (1M) - DL *
$\bar{x}(2) - \bar{x}(3)$	DE (+1M) - DL ***

\bar{x} \equiv Sobrevida média.

DE \equiv Doença extensa.

DL \equiv Doença limitada.

(1M) \equiv Metástase em somente um local.

(+1M) \equiv Metástase em mais de um local.

* Significativo ($p < 0,05$).

***Significativo ($p < 0,001$).

- METÁSTASE HEPÁTICA (MH): O valor prognóstico da metástase hepática foi avaliado nos pacientes com doença extensa através de um teste t de Student para duas amostras independentes: uma construída por 20/49 pacientes com MH (40,9%) e a outra por 29/49 pacientes sem MH (59,2%). Os dados relativos a metástase hepática como fator prognóstico na doença extensa estão detalhados na Tabela 64. O histograma mostra a distribuição percentual dos pacientes com MH(+) e sem MH(-).

TABELA 64 - METÁSTASE HEPÁTICA, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO

MH	SOBREVIDA (MESES)			g.l.	t	p
	\bar{x}	DP	EP			
(+)	7,35	3,67	0,82	47	3,738	0,0006
(-)	11,82	4,39	0,81			

MH \equiv Metástase hepática.

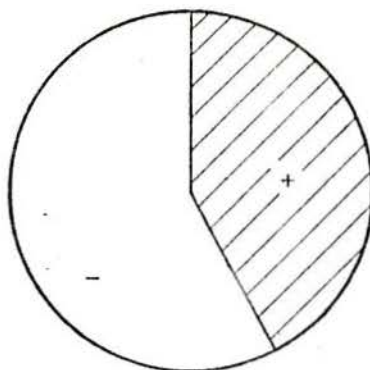
(+) \equiv Presente.

(-) \equiv Ausente.

DP \equiv Desvio padrão.

EP \equiv Erro padrão.

Observa-se na Tabela 64 que a sobrevida média dos pacientes com doença extensa e MH é significativamente menor do que a sobrevida média dos pacientes com doença extensa, porém sem MH, para um valor de $p = 0,0006$.



- METÁSTASES ABDOMINAIS (MAB): O valor prognóstico das metástases abdominais excluindo metástase hepática, foi avaliado nos pacientes com doença extensa através de um teste t de Student para duas amostras independentes: uma

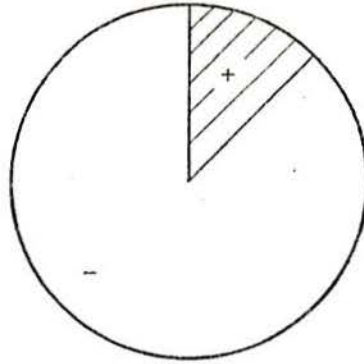
constituída por 5/49 pacientes com MAb(10,2%) e a outra por 44/49 pacientes sem MAb(89,8%). Os dados relativos as metástases abdominais como fator prognóstico na doença extensa estão detalhados na Tabela 65. O histograma mostra a distribuição percentual dos pacientes com MAb(+) e sem MAb(-).

TABELA 65 - METÁSTASES ABDOMINAIS, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO

MAb	SOBREVIDA (MESES)			g.l.	t	p
	\bar{x}	DP	EP			
(+)	5,44	1,32	0,59	47	2,432	0,018
(-)	10,51	4,60	0,69			

MAb \equiv Metástases abdominais.
 (+) \equiv Presente.
 (-) \equiv Ausente.
 DP \equiv Desvio padrão.
 EP \equiv Erro padrão.

Observa-se na Tabela 65 que a sobrevida média dos pacientes com doença extensa e MAb é significativamente menor do que a sobrevida média dos pacientes com doença extensa, porém sem MAb, para um valor de $p = 0,018$.



- METÁSTASE NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC): o valor prognóstico da metástase no sistema nervoso central, foi avaliada nos pacientes com doença extensa através de um teste t de Student para duas amostras independentes: uma constituída por 6/49 pacientes com metástase no SNC (12,2%) e a outra por 43/49 pacientes sem metástase no SNC (87,8%). Os dados relativos a metástase no SNC como fator prognóstico na doença extensa estão detalhados na Tabela 66. O histograma mostra a distribuição percentual dos pacientes com metástase no SNC (+) e sem metástase no SNC (-).

TABELA 66 - METÁSTASE NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL,
 SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO
 OBSERVADOS EM CADA GRUPO

METÁSTASE (SNC)	SOBREVIDA (MESES)			g.l.	t	p
	\bar{x}	DP	EP			
(+)	15,71	3,30	1,34	47	3,596	0,0009
(-)	9,20	4,24	0,64			

SNC \equiv Sistema nervoso central.

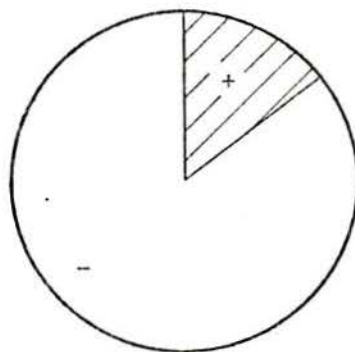
(+) \equiv Presente.

(-) \equiv Ausente.

DP \equiv Desvio padrão.

EP \equiv Erro padrão.

Observa-se na Tabela 66 que a sobrevida média dos pacientes com doença extensa e metástase no SNC é significativamente maior do que a sobrevida média dos pacientes com doença extensa e sem metástase no SNC, para um valor de $p = 0,0009$.



O achado até certo ponto surpreendente de sobrevida média elevada nos pacientes com doença extensa e metástase no SNC levou a compará-la com a sobrevida média dos pa-

cientes que apresentavam doença limitada. Para esta finalidade foi usado um teste t de Student para duas amostras independentes. Os dados estão detalhados na Tabela 67.

TABELA 67 - METÁSTASE NO SISTEMA NERVOSO
CENTRAL/DOENÇA LIMITADA: SOBREVIDA
MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO
PADRÃO OBSERVADOS EM
CADA GRUPO

GRUPOS	SOBREVIDA (MESES)			g.l.	t	p
	\bar{x}	DP	EP			
DE (SNC)	15,71	3,30	1,34	25	0,499	0,62
DL	18,54	13,60	2,96			

DE (SNC) \equiv Doença extensa com metástase no sistema nervoso central.

DL \equiv Doença limitada.

DP \equiv Desvio padrão.

EP \equiv Erro padrão.

Observa-se na Tabela 67 que a sobrevida média dos pacientes com doença extensa e metástase no sistema nervoso central não difere estatisticamente da sobrevida média dos pacientes com doença limitada ($p = 0,62$).

- INFILTRAÇÃO NEOPLÁSICA DA MEDULA ÓSSEA (INMO):
o valor prognóstico da infiltração neoplásica da medula óssea foi avaliado nos pacientes com doença extensa através de um teste t de Student para duas amostras independentes: uma

constituída por 22/49 pacientes com INMO(44,9%) e a outra por 27/49 pacientes sem INMO(55,1%). Os dados relativos a INMO como fator prognóstico na doença extensa estão detalhados na Tabela 68. O histograma mostra a distribuição percentual dos pacientes com INMO(+) e sem INMO(-).

TABELA 68 - INFILTRAÇÃO NEOPLÁSICA DA MEDULA ÓSSEA, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO

INMO	SOBREVIDA (MESES)			g.l.	t	p
	\bar{x}	DP	EP			
(+)	8,86	4,16	0,88	47	1,563	0,12
(-)	10,92	4,88	0,93			

INMO \equiv Infiltração neoplásica da medula óssea.

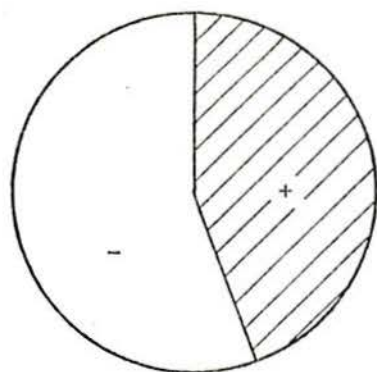
(+) \equiv Presente.

(-) \equiv Ausente.

DP \equiv Desvio padrão.

EP \equiv Erro padrão.

Observa-se na Tabela 68 que a sobrevida média dos pacientes com doença extensa e INMO não difere estatisticamente da sobrevida média dos pacientes com doença extensa e sem INMO ($p = 0,12$).



Procedeu-se, ainda, a comparação da sobrevida média dos pacientes que apresentavam doença extensa e INMO com a sobrevida média dos pacientes com doença limitada. Para esta finalidade foi usado um teste t de Student para duas amostras independentes. Os dados estão detalhados na Tabela 69.

TABELA 69 - INFILTRAÇÃO NEOPLÁSICA DA MEDULA ÓSSEA/DOENÇA LIMITADA: SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO

GRUPOS	SOBREVIDA (MESES)			g.l.	t	p
	\bar{x}	DP	EP			
DE (INMO)	8,86	4,16	0,88	41	3,181	0,0029
DL	18,54	13,60	2,96			

DE (INMO) \equiv Doença extensa com infiltração neoplásica da medula óssea.
 DL \equiv Doença limitada.
 DP \equiv Desvio padrão.
 EP \equiv Erro padrão.

Observa-se na Tabela 69 que a sobrevida média dos pacientes com doença extensa e infiltração neoplásica da medula óssea é significativamente menor do que a sobrevida média dos pacientes com doença limitada, para um valor de $p = 0,0029$.

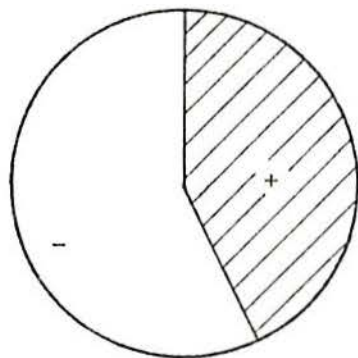
- METÁSTASE ÓSSEA (MO): o valor prognóstico de metástase óssea foi avaliado nos pacientes com doença extensa através de um teste t de Student para duas amostras independentes: uma constituída por 21/49 pacientes com MO(42,9%) e a outra por 28/49 pacientes sem MO(57,1%). Os dados relativos a MO como fator prognóstico na doença extensa estão detalhados na Tabela 70. O histograma mostra a distribuição percentual dos pacientes com MO(+) e sem MO(-).

TABELA 70 - METÁSTASE ÓSSEA, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO

MO	SOBREVIDA (MESES)			g.l.	t	p
	\bar{x}	DP	EP			
(+)	8,69	4,08	0,89	47	1,746	0,083
(-)	10,98	4,86	0,91			

MO ≡ Metástase óssea.
 (+) ≡ Presente.
 (-) ≡ Ausente.
 DP ≡ Desvio padrão.
 EP ≡ Erro padrão.

Observa-se na Tabela 70 que a sobrevida média dos pacientes com doença extensa e MO não difere estatisticamente da sobrevida média dos pacientes com doença extensa e sem MO ($p = 0,08$).



Procedeu-se, ainda, a comparação da sobrevida média dos pacientes que apresentavam doença extensa e MO com a sobrevida média dos pacientes com doença limitada. Para esta finalidade foi usado um teste t de Student para duas amostras independentes. Os dados estão detalhados na Tabela 71.

TABELA 71 - METÁSTASE ÓSSEA/DOENÇA LIMITADA:
SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E
ERRO PADRÃO OBSERVADOS
EM CADA GRUPO

GRUPOS	SOBREVIDA (MESES)			g.l.	t	p
	\bar{x}	DP	EP			
DE (MO) DL	8,69	4,08	0,89	40	3,179	0,0029

DE (MO) \equiv Doença extensa com metástase óssea.
DL \equiv Doença limitada.
DP \equiv Desvio padrão.
EP \equiv Erro padrão.

Observa-se na Tabela 71 que a sobrevida média dos pacientes com doença extensa e metástase óssea é significativamente menor do que a sobrevida média dos pacientes com doença limitada, para um valor de $p = 0,0029$.

RESPOSTA

Os dados relativos ao estudo da resposta ao tratamento de indução como fator prognóstico estão detalhados nas Tabelas 72 e 73. Os histogramas mostram a distribuição percentual em cada grupo avaliado.

TABELA 72 - RESPOSTA/ESTÁDIO: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO

GRUPOS	n	%	\bar{x}	DP	EP
1. DL (RC)	14	66,7	23,65	13,82	3,69
2. DL (RP)	6	28,5	8,96	4,55	1,86
3. DL (RO)	20	95,2	19,25	13,56	3,03
4. DE (RC)	16	32,7	14,80	3,07	0,76
5. DE (RP)	30	61,2	8,02	3,25	0,59
6. DE (RO)	46	93,9	10,37	4,54	0,66
7. G (RC)	30	42,9	18,93	10,52	1,92
8. G (RP)	36	51,4	8,17	3,44	0,57
9. G (RO)	66	94,3	13,06	9,21	1,13

DE \equiv Doença extensa.

DL \equiv Doença limitada.

G \equiv Geral (DE + DL).

\bar{x} \equiv Sobrevida média (em meses).

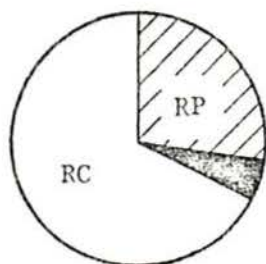
RC \equiv Remissão completa.

RP \equiv Remissão parcial.

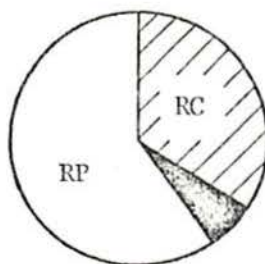
RO \equiv Resposta objetiva (RP + RC).

DP \equiv Desvio padrão.

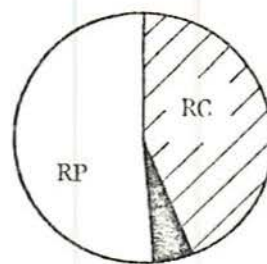
EP \equiv Erro padrão.



DL



DE



G

Nos histogramas os setores em preto representam os percentuais dos pacientes que não apresentaram resposta.

TABELA 73 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS

DIFERENÇA DE MÉDIAS	ESPECIFICAÇÃO
$\bar{x}(1) - \bar{x}(2)$	DL(RC) - DL(RP) **
$\bar{x}(1) - \bar{x}(3)$	DL(RC) - DL(RO) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(4)$	DL(RC) - DE(RC) *
$\bar{x}(1) - \bar{x}(5)$	DL(RC) - DE(RP) ***
$\bar{x}(1) - \bar{x}(6)$	DL(RC) - DE(RO) ***
$\bar{x}(1) - \bar{x}(7)$	DL(RC) - G(RC) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(8)$	DL(RC) - G(RP) ***
$\bar{x}(1) - \bar{x}(9)$	DL(RC) - G(RO) ***
$\bar{x}(2) - \bar{x}(3)$	DL(RP) - DL(RO) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(4)$	DL(RP) - DE(RC) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(5)$	DL(RP) - DE(RP) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(6)$	DL(RP) - DE(RO) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(7)$	DL(RP) - G(RC) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(8)$	DL(RP) - G(RP) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(9)$	DL(RP) - G(RO) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(4)$	DL(RO) - DE(RC) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(5)$	DL(RO) - DE(RP) ***
$\bar{x}(3) - \bar{x}(6)$	DL(RO) - DE(RO) ***
$\bar{x}(3) - \bar{x}(7)$	DL(RO) - G(RC) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(8)$	DL(RO) - G(RP) ***
$\bar{x}(3) - \bar{x}(9)$	DL(RO) - G(RO) *
$\bar{x}(4) - \bar{x}(5)$	DE(RC) - DE(RP) NS
$\bar{x}(4) - \bar{x}(6)$	DE(RC) - DE(RO) NS
$\bar{x}(4) - \bar{x}(7)$	DE(RC) - G(RC) NS
$\bar{x}(4) - \bar{x}(8)$	DE(RC) - G(RP) *
$\bar{x}(4) - \bar{x}(9)$	DE(RC) - G(RO) NS
$\bar{x}(5) - \bar{x}(6)$	DE(RP) - DE(RO) NS
$\bar{x}(5) - \bar{x}(7)$	DE(RP) - G(RC) ***
$\bar{x}(5) - \bar{x}(8)$	DE(RP) - G(RP) NS
$\bar{x}(5) - \bar{x}(9)$	DE(RP) - G(RO) *
$\bar{x}(6) - \bar{x}(7)$	DE(RO) - G(RC) ***
$\bar{x}(6) - \bar{x}(8)$	DE(RO) - G(RP) NS
$\bar{x}(6) - \bar{x}(9)$	DE(RO) - G(RO) NS
$\bar{x}(7) - \bar{x}(8)$	G(RC) - G(RP) ***
$\bar{x}(7) - \bar{x}(9)$	G(RC) - G(RO) **
$\bar{x}(8) - \bar{x}(9)$	G(RP) - G(RO) *

\bar{x} \equiv Sobrevida média.
 DE \equiv Doença extensa.
 DL \equiv Doença limitada.
 RC \equiv Remissão completa.
 RP \equiv Remissão parcial.
 G \equiv Geral (DE + DL).
 RO \equiv Resposta objetiva.

NS \equiv Não significativo ($p > 0,05$).
 * Significativo ($p < 0,05$).
 ** Significativo ($p < 0,01$).
 *** Significativo ($p < 0,001$).

RECIDIVA

Os dados relativos ao estudo do momento da recidiva como fator prognóstico estão detalhados nas Tabelas 74 e 75. Os histogramas mostram a distribuição percentual em cada grupo.

TABELA 74 - RECIDIVA/RESPOSTA/ESTÁDIO: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL, SOBREVIDA MÉDIA, DESVIO PADRÃO E ERRO PADRÃO OBSERVADOS EM CADA GRUPO

GRUPOS	n	%	\bar{x}	DP	EP
1. DL/RC (REp)	4	19	2,975	0,287	0,144
2. DL/RP (REp)	2	9,5	1,750	0,636	0,450
3. DL/RO (REp)	6	28,5	2,567	0,728	0,297
4. DL/RC (REt)	5	23,8	5,900	1,421	0,636
5. DL/RP (REt)	2	9,5	4,200	1,838	1,300
6. DL/RO (REt)	7	33,3	5,414	1,612	0,609
7. DE/RO (REp)	20	40,8	1,605	0,915	0,205
8. DE/RC (REt)	13	26,5	4,931	0,913	0,258
9. DE/RP (REt)	7	14,3	3,614	0,765	0,289
10. DE/RO (REt)	20	40,8	4,470	1,071	0,240
11. G (REp)	26	37,1	1,827	0,956	0,187
12. G (REt)	27	38,6	4,715	1,271	0,245

\bar{x} \equiv Sobrevida média pós-recidiva (em meses).

DL \equiv Doença limitada.

DE \equiv Doença extensa.

G \equiv Geral (DL + DE).

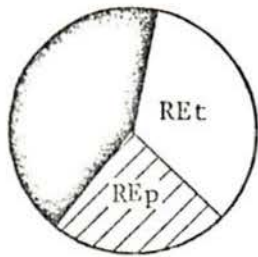
RC \equiv Remissão completa.

RP \equiv Remissão parcial.

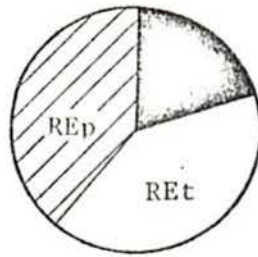
RO \equiv Resposta objetiva (RP + RC).

REp \equiv Recidiva precoce.

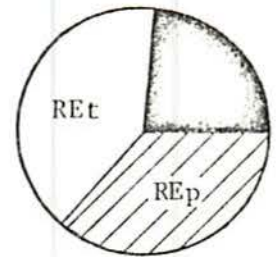
REt \equiv Recidiva tardia.



DL



DE



G

Nos histogramas, os setores em preto representam os percentuais dos pacientes que não recidivaram.

TABELA 75 - DIFERENÇAS ENTRE AS MÉDIAS

DIFERENÇA DE MÉDIAS	ESPECIFICAÇÃO
$\bar{x}(1) - \bar{x}(2)$	DL/RC(REp) - DL/RP(REp) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(3)$	DL/RC(REt) - DL/RO(REp) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(4)$	DL/RC(REp) - DL/RC(REt) **
$\bar{x}(1) - \bar{x}(5)$	DL/RC(REp) - DL/RP(REt) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(6)$	DL/RC(REp) - DL/RO(REt) **
$\bar{x}(1) - \bar{x}(7)$	DL/RC(REp) - DE/RO(REp) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(8)$	DL/RC(REp) - DE/RC(REt) *
$\bar{x}(1) - \bar{x}(9)$	DL/RC(REp) - DE/RP(REt) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(10)$	DL/RC(REp) - DE/RO(REt) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(11)$	DL/RC(REp) - G(REp) NS
$\bar{x}(1) - \bar{x}(12)$	DL/RC(REp) - G(REt) *
$\bar{x}(2) - \bar{x}(3)$	DL/RP(REp) - DL/RO(REp) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(4)$	DL/RP(REp) - DL/RC(REt) ***
$\bar{x}(2) - \bar{x}(5)$	DL/RP(REp) - DL/RP(REt) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(6)$	DL/RP(REp) - DL/RO(REt) **
$\bar{x}(2) - \bar{x}(7)$	DL/RP(REp) - DE/RO(REp) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(8)$	DL/RP(REp) - DE/RC(REt) **
$\bar{x}(2) - \bar{x}(9)$	DL/RP(REp) - DE/RP(REt) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(10)$	DL/RP(REp) - DE/RO(REt) *
$\bar{x}(2) - \bar{x}(11)$	DL/RP(REp) - G(REp) NS
$\bar{x}(2) - \bar{x}(12)$	DL/RP(REp) - G(REt) **
$\bar{x}(3) - \bar{x}(4)$	DL/RO(REp) - DL/RC(REt) ***
$\bar{x}(3) - \bar{x}(5)$	DL/RO(REp) - DL/RP(REt) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(6)$	DL/RO(REp) - DL/RO(REt) ***
$\bar{x}(3) - \bar{x}(7)$	DL/RO(REp) - DE/RO(REp) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(8)$	DL/RO(REp) - DE/RC(REt) ***
$\bar{x}(3) - \bar{x}(9)$	DL/RO(REp) - DE/RP(REt) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(10)$	DL/RO(REp) - DE/RO(REt) **
$\bar{x}(3) - \bar{x}(11)$	DL/RO(REp) - G(REp) NS
$\bar{x}(3) - \bar{x}(12)$	DL/RO(REp) - G(REt) ***
$\bar{x}(4) - \bar{x}(5)$	DL/RC(REt) - DL/RP(REt) NS
$\bar{x}(4) - \bar{x}(6)$	DL/RC(REt) - DL/RO(REt) NS
$\bar{x}(4) - \bar{x}(7)$	DL/RC(REt) - DE/RO(REp) ***
$\bar{x}(4) - \bar{x}(8)$	DL/RC(REt) - DE/RC(REt) NS
$\bar{x}(4) - \bar{x}(9)$	DL/RC(REt) - DE/RP(REt) **
$\bar{x}(4) - \bar{x}(10)$	DL/RC(REt) - DE/RO(REt) *
$\bar{x}(4) - \bar{x}(11)$	DL/RC(REt) - G(REp) ***
$\bar{x}(4) - \bar{x}(12)$	DL/RC(REt) - G(REt) NS
$\bar{x}(5) - \bar{x}(6)$	DL/RP(REt) - DL/RO(REt) NS
$\bar{x}(5) - \bar{x}(7)$	DL/RP(REt) - DE/RO(REp) *
$\bar{x}(5) - \bar{x}(8)$	DL/RP(REt) - DE/RC(REt) NS
$\bar{x}(5) - \bar{x}(9)$	DL/RP(REt) - DE/RP(REt) NS
$\bar{x}(5) - \bar{x}(10)$	DL/RP(REt) - DE/RO(REt) NS
$\bar{x}(5) - \bar{x}(11)$	DL/RP(REt) - G(REp) *
$\bar{x}(5) - \bar{x}(12)$	DL/RP(REt) - G(REt) NS
$\bar{x}(6) - \bar{x}(7)$	DL/RO(REt) - DE/RO(REp) ***
$\bar{x}(6) - \bar{x}(8)$	DL/RO(REt) - DE/RC(REt) NS
$\bar{x}(6) - \bar{x}(9)$	DL/RO(REt) - DE/RP(REt) *
$\bar{x}(6) - \bar{x}(10)$	DL/RO(REt) - DE/RO(REt) NS
$\bar{x}(6) - \bar{x}(11)$	DL/RO(REt) - G(REp) ***
$\bar{x}(6) - \bar{x}(12)$	DL/RO(REt) - G(REt) NS
$\bar{x}(7) - \bar{x}(8)$	DE/RO(REp) - DE/RC(REt) ***
$\bar{x}(7) - \bar{x}(9)$	DE/RO(REp) - DE/RP(REt) ***
$\bar{x}(7) - \bar{x}(10)$	DE/RO(REp) - DE/RO(REt) ***
$\bar{x}(7) - \bar{x}(11)$	DE/RO(REp) - G(REp) NS
$\bar{x}(7) - \bar{x}(12)$	DE/RO(REp) - G(REt) ***
$\bar{x}(8) - \bar{x}(9)$	DE/RC(REt) - DE/RP(REt) *
$\bar{x}(8) - \bar{x}(10)$	DE/RC(REt) - DE/RO(REt) NS
$\bar{x}(8) - \bar{x}(11)$	DE/RC(REt) - G(REp) ***
$\bar{x}(8) - \bar{x}(12)$	DE/RC(REt) - G(REt) NS
$\bar{x}(9) - \bar{x}(10)$	DE/RP(REt) - DE/RO(REt) NS
$\bar{x}(9) - \bar{x}(11)$	DE/RP(REt) - G(REp) ***
$\bar{x}(9) - \bar{x}(12)$	DE/RP(REt) - G(REt) NS
$\bar{x}(10) - \bar{x}(11)$	DE/RO(REt) - G(REp) ***
$\bar{x}(10) - \bar{x}(12)$	DE/RO(REt) - G(REt) NS
$\bar{x}(11) - \bar{x}(12)$	G(REp) - G(REt) ***

NS = Não significativo ($p > 0,05$).* Significativo ($p < 0,05$).** Significativo ($p < 0,01$).*** Significativo ($p < 0,001$). \bar{x} = Sobrevida média pós-recidiva.

DE = Doença extensa.

DL = Doença limitada.

G = Geral (DL + DE).

RC = Remissão completa.

RP = Remissão parcial.

RO = Resposta objetiva (RC + RP).

RET = Recidiva tardia.

REp = Recidiva precoce.

IV - DISCUSSÃO

O estudo dos fatores prognósticos do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células tem por objetivo a identificação de um conjunto de condições que favorecem o prognóstico, permitindo isolar e tratar de forma mais adequada a um sub-grupo selecionado de pacientes. A identificação de alguns destes fatores prognósticos é que tem permitido, mais recentemente, atingir trinta por cento de sobrevida livre de doença em dois anos (94).

Os fatores prognósticos mais estudados compreendem o estadiamento, o percentual de resposta obtido após o tratamento de indução, o "performance status" e a dosagem de albumina plasmática. Diversos estudos têm demonstrado o melhor prognóstico de pacientes com doença limitada (DL) (190, 134, 99, 239, 94, 189), remissão completa obtida após o tratamento de indução (100, 101, 141, 99, 4, 239, 189, 55, 146), bom "performance status" avaliado por ocasião do diagnóstico (32, 190, 3, 94, 189) e níveis normais de albumina plasmática (239, 3).

432

O presente estudo avaliou o papel destes e de outros fatores prognósticos menos exaustivamente estudados no carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células.

Os fatores prognósticos foram analisados em associação com o estadiamento dos casos em DL ou DE, com exceção de alguns fatores pertinentes apenas a um destes dois grupos de estadiamento.

Procurando minimizar a complexidade gerada pela multiplicidade e variáveis pertinentes a evolução dos casos de carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células, algumas medidas foram adotadas na montagem da casuística utilizada no presente estudo. Assim, toda série foi diagnosticada e acompanhada por um profissional médico, no caso, o autor do trabalho. Todos os casos estudados foram submetidos a um mesmo esquema terapêutico básico. Não foi incluído, portanto, nenhum caso de tratamento cirúrgico e nenhum caso não tratado. Essa uniformização terapêutica visou de um lado magnificar a série disponível para estudo já que o esquema adotado é o mais empregado na literatura. Por outro lado, uma série não tratada, embora atraente como modelo experimental, limitaria o estudo numericamente, pelas restrições éticas que acarretaria e, ainda, não permitiria avaliar dois fatores que possuem grande potencialidade prognóstica: a resposta ao tratamento de indução e o intervalo de tempo que precede o aparecimento da recidiva. Este último, nunca relatado previamente na literatura foi introduzido considerando a experiência do autor.

Os resultados obtidos em relação aos trinta e um

fatores prognósticos estudados, permitiram as seguintes considerações:

ESTADIAMENTO

Os pacientes com doença limitada apresentaram uma sobrevida média de dezoito meses e meio, o que se mostrou significativamente maior do que a sobrevida média dos pacientes com doença extensa (nove vírgula nove meses) ($p = 0,0003$). Na curva atuarial (Figura 8), a utilização do teste z para proporções independentes mostrou diferença significativa especialmente aos doze e dezoito meses de acompanhamento. Estes dados reforçam a importância prognóstica do estadiamento realizado segundo os critérios do VALG, particularmente considerando que os pacientes foram submetidos apenas a tratamento clínico específico com quimioterapia e irradiação.

SEXO

Houve nítido predomínio do sexo masculino na população estudada. A relação foi de dois vírgula sete homens para uma mulher. O sexo não influenciou o prognóstico quando avaliado nos grupos específicos de doença extensa, doença limitada e no geral. Quando se consideravam apenas pacientes do sexo masculino, o estadiamento mostrou importância prognóstica, o que ficou demonstrado na diferença estatisticamente significativa entre as médias DE (σ) - DL (σ) ($p < 0,05$). No grupo constituído apenas por pacientes do sexo feminino, o estadiamento não teve implicação prognóstica, pois a diferença entre as médias DE (ϕ)

- DL (φ) não foi significativa embora houvesse tendência a maior sobrevida no grupo de DL (φ). É provável que a não significância estatística, no caso, esteja vinculada ao menor valor de n na série feminina.

IDADE

No geral, a idade variou de quarenta e seis a setenta e um anos, com uma média de sessenta vírgula seis anos. Na doença limitada, esta variou de quarenta e oito a setenta e um anos, com uma média de sessenta e dois vírgula três anos, e na doença extensa, a idade variou de quarenta e seis a setenta e um anos, com uma média de cinquenta e nove vírgula nove anos. A idade não influenciou o prognóstico quando avaliada nos grupos específicos de doença extensa, doença limitada e no geral. Quando se consideravam apenas os pacientes com idade maior ou igual a sessenta anos, o estadiamento teve importância prognóstica, o que ficou demonstrado na diferença entre as médias DL ($Id \geq 60$) - DE ($Id \geq 60$), estatisticamente significativa ($p < 0,05$). No grupo constituído apenas por pacientes com menos de sessenta anos, o estadiamento não teve implicação prognóstica, pois a diferença entre as médias DL ($Id < 60$) - DE ($Id < 60$) não alcançou significância estatística, embora houvesse nítida tendência a maior sobrevida no grupo DL ($Id < 60$). É provável que a menor magnitude no fenômeno nesse grupo mais jovem exija um maior n para alcançar significância estatística.

LOCALIZAÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO

Houve nítida tendência para a localização central, especialmente nos pacientes com doença extensa em que noventa e um vírgula oito por cento apresentavam tumores centrais. A localização do tumor primário não influenciou o prognóstico quando avaliada nos grupos específicos de doença extensa, doença limitada e no geral. A menor sobrevida média foi encontrada em pacientes com DE-(C) (nove vírgula sete meses) e a maior sobrevida em pacientes com DL-(P) (vinte vírgula oito meses) sendo a diferença significativa ($p < 0,05$). Quando se consideravam apenas pacientes com tumores centrais, o estadiamento teve importância prognóstica, o que ficou demonstrado na diferença entre as médias DE(C) - DL(C), estatisticamente significante ($p < 0,05$). No grupo constituído apenas por pacientes com tumores periféricos, o estadiamento não teve implicação prognóstica, pois a diferença entre as médias DE(P) - DL(P) não foi significativa, embora houvesse nítida tendência a maior sobrevida no grupo DL(P). Vale salientar o valor relativamente pequeno de n.

PERDA PONDERAL

Ocorreu em sessenta por cento dos pacientes quando avaliados no geral, no entanto, observou-se um nítido predomínio da perda ponderal nos pacientes com doença extensa que a apresentavam em sessenta e nove vírgula quatro por cento, contrastando com a sua presença observada em apenas trinta e oito vírgula um por cento dos pacientes com doença limitada. A per-

230

da ponderal representou um fator de deterioração prognóstica no grupo geral e na doença limitada, o que ficou demonstrado na diferença entre as médias G-PP (+) - G-PP (-) e DL-PP (+) - DL-PP (-) respectivamente, ambas estatisticamente significantes ($p < 0,001$). A perda ponderal não interferiu com o prognóstico da doença extensa, pois a diferença entre as médias DE-PP (+)-DE-PP (-) não foi estatisticamente significante, embora houvesse tendência a maior sobrevida no grupo DE-PP (-). No grupo constituído por pacientes com PP (+) o estadiamento deixou de ter implicação prognóstica, pois a diferença entre as médias (DL-PP (+) - DE-PP (+) não foi estatisticamente significante, obscurecendo a vantagem prognóstica atribuída aos pacientes com DL. Os pacientes com DL-PP (+) tiveram, inclusive, uma sobrevida média (sete vírgula nove meses) inferior a dos pacientes com DE-PP (+) (oito vírgula sete meses) e DE-PP (-) (doze vírgula nove meses), embora esta diferença não fosse estatisticamente significante. No grupo geral, os pacientes que não apresentaram perda ponderal, tiveram uma sobrevida maior (dezoito meses e meio) do que a observada em pacientes com doença limitada e perda ponderal presente (sete vírgula nove meses), sendo esta diferença estatisticamente significante ($p < 0,01$). A importância prognóstica do estadiamento voltou a ser observada nos pacientes que não apresentavam perda ponderal, ficando demonstrado na diferença entre as médias DL-PP (-) - DE-PP (-) estatisticamente significante ($p < 0,001$). Observou-se ainda, que, devido a combinação de dois fatores prognósticos favoráveis, a melhor sobrevida foi observada em pacientes do grupo DL-PP (-) (vinte e cinco vírgula um meses) e, a pior, em pacientes do grupo DL-PP (+) (sete vírgula nove meses) ($p < 0,001$).

TABAGISMO

A influência do tabagismo sobre o prognóstico dos pacientes da presente série tornou-se de difícil avaliação por duas razões:

- O número de pacientes não tabagistas mostrou-se excessivamente pequeno (2DL e 6DE).
- A informação sobre a cessação das práticas tabágicas após o diagnóstico, mostrou-se pouco confiável.

A primeira dessas razões, limitou a representação estatística do grupo controle. A segunda, dificultou a avaliação do efeito do próprio fator em estudo, o tabagismo. Os resultados obtidos estão de acordo com a alta correlação entre tabagismo e carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células.

"PERFORMANCE STATUS"

Foi observado PS(0/1) em cinquenta e oito vírgula seis por cento dos pacientes quando avaliados no geral. Este predomínio do bom "performance status" (PS 0 e PS 1) foi mais expressivo nos pacientes com doença limitada, sendo encontrado em setenta e seis vírgula dois por cento do grupo, do que nos pacientes com doença extensa, onde foi observado em cinquenta e um por cento. O bom "performance status" representou um fator prognóstico favorável na doença limitada, na doença extensa e no geral, o que ficou demonstrado, respectivamente, na diferença entre as médias PL-PS (0/1) - DL-PS (2/3), estatisticamente

significante ($p < 0,01$), DE - PS (0/1) - DE-PS (2/3), estatisticamente significante ($p < 0,01$) e G-PS (0/1) - G-PS (2/3), estatisticamente significante ($p < 0,001$). No grupo constituído apenas por pacientes de bom "performance status" (0/1), o estadia-mento teve implicação prognóstica, o que ficou demonstrado na di-ferença entre as médias DL-PS (0/1) - DE-PS (0/1), estatistica-mente significante ($p < 0,01$). Porém, no grupo constituído ape-nas por pacientes de mau "performance status" (2/3), o estadia-mento deixou de ter importância prognóstica, pois a diferença entre as médias DL-PS (2/3) - DE-PS (2/3), não foi estatistica-mente significante. A combinação de dois fatores prognósticos favoráveis fez com que a maior sobrevida fosse encontrada no gru-po DL-PS (0/1) (SV-Média = vinte e um vírgula sete meses) e a combinação de dois fatores prognósticos desfavoráveis fez com que a menor sobrevida média fosse encontrada no grupo DE - PS (2/3) (SV-Média = seis vírgula três meses). Esta diferença foi estatisticamente significante ($p < 0,001$).

ALBUMINA

Foi observado dosagem normal de albumina plasmá-tica ($Alb \geq 3,5$) em cinqüenta e dois vírgula nove por cento dos pacientes quando avaliados no geral. Este predomínio foi mais expressivo nos pacientes com doença limitada, sendo encontrado ($Alb \geq 3,5$) em setenta e seis vírgula dois por cento dos casos. Nos pacientes com doença extensa predominaram níveis plasmáti-cos baixos de albumina, sendo encontrado ($Alb < 3,5$) em cinqüen-ta e sete vírgula um por cento. Os valores normais de albumina plasmática representaram um fator prognóstico favorável na doen-

ga limitada, na doença extensa e no geral, o que ficou demonstrado, respectivamente, pela diferença entre as médias DL(Alb \geq 3,5) - DL(Alb $<$ 3,5), estatisticamente significativa ($p < 0,01$), DE (Alb \geq 3,5) - DE (Alb $<$ 3,5), estatisticamente significativa ($p < 0,001$) e G (Alb \geq 3,5) - G (Alb $<$ 3,5), estatisticamente significativa ($p < 0,001$). No grupo constituído apenas por pacientes com dosagem normal de albumina, o estadiamento teve implicação prognóstica, o que ficou demonstrado pelas diferenças entre as médias DL (Alb \geq 3,5) - DE (Alb \geq 3,5), estatisticamente significativa ($p < 0,01$) e DL (Alb \geq 3,5) - G (Alb \geq 3,5), estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Porém, no grupo constituído apenas por pacientes com níveis plasmáticos baixos de albumina o estadiamento deixou de ter importância prognóstica, pois a diferença entre as médias DL (Alb $<$ 3,5) - DE (Alb $<$ 3,5), não alcançou a significação estatística. A importância prognóstica da dosagem normal de albumina plasmática ficou também patente quando se observou que a sobrevida média do grupo DE (Alb \geq 3,5) era maior que a sobrevida média do grupo DL (Alb $<$ 3,5). Embora esta diferença não fosse estatisticamente significativa, o prognóstico favorável proporcionado pela DL ficou obscurecido pelos níveis baixos de albumina. A combinação de dois fatores prognósticos favoráveis fez com que a maior sobrevida média fosse encontrada no grupo DL (Alb \geq 3,5) (SV-Média = vinte e dois vírgula cinco meses) e a menor no grupo DL (Alb $<$ 3,5) (cinco vírgula noventa e oito meses). Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,01$).

SINTOMAS

Houve nítido predomínio de pacientes sintomáticos (oitenta por cento), quando avaliados no geral. Este predomínio foi mais expressivo nos pacientes com DE (oitenta e cinco vírgula sete por cento sintomáticos), do que nos pacientes com DL (sessenta e seis vírgula sete por cento sintomáticos). A presença de sintomas representou um fator prognóstico desfavorável na doença limitada e no geral, o que ficou demonstrado, respectivamente, na diferença entre as médias DL(S) - DL(A), significativa para ($p < 0,05$) e G(S) - G(A), significativa para ($p < 0,01$). A presença de sintomas não interferiu com o prognóstico da doença extensa, pois a diferença entre as médias DE(S) - DE(A), não foi significativa, embora houvesse tendência a maior sobrevida média no grupo DE(A). Tanto no grupo de pacientes sintomáticos (S), como no de assintomáticos (A) o estadiamento não teve implicação prognóstica, pois as diferenças entre as médias DL(S) - DE(S) e DL(A) - DE(A) não foram significativas. O quase absoluto predomínio de pacientes sintomáticos na doença extensa sugere que a riqueza de sintomas constitua um importante fator prognóstico. A maior sobrevida média foi observada no grupo DL (A) (vinte e cinco vírgula quatro meses) e a menor no grupo DE (S) (nove vírgula três meses). Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

TOSSE

Foi encontrada em oitenta por cento dos pacientes quando avaliados no geral. A tosse predominou nos pacientes com

doença extensa, sendo encontrada em oitenta e cinco vírgula sete por cento em comparação com sessenta e seis vírgula sete por cento nos casos de doença limitada. A tosse representou um fator prognóstico desfavorável nos pacientes com doença limitada, e no geral, o que ficou demonstrado, respectivamente, pelas diferenças entre as médias DL-Tosse (+) - DL-Tosse (-), significativa para $(p < 0,05)$ e G-Tosse (+) - G-Tosse (-), significativa para $(p < 0,05)$. A tosse não interferiu com o prognóstico da doença extensa, pois a diferença entre as médias DE-Tosse (+) - DE-Tosse (-) não foi significativa, embora houvesse tendência a maior sobrevida média no grupo DE-Tosse (-). Tanto no grupo de pacientes Tosse (+), como no grupo Tosse (-), o estadiamento não teve implicação prognóstica, pois as diferenças entre as médias DL-Tosse (+) - DE-Tosse (+) e DL-Tosse (-) - DE-Tosse (-), não foram significativas. Como era de se esperar observou-se que a tosse era mais freqüente em tumores de localização central, tanto na doença limitada como na doença extensa. A maior sobrevida média foi observada no grupo DL-Tosse (-) (vinte e cinco vírgula quatro meses) e a menor no grupo DE-Tosse (+) (nove vírgula três meses). Esta diferença foi estatisticamente significativa $(p < 0,001)$.

DISPNEIA

Foi observada em cinqüenta por cento dos pacientes quando avaliados no geral. A dispnéia predominou nos pacientes com DE, ocorrendo em cinqüenta e sete vírgula um por cento e foi observada somente em trinta e três por cento dos pacientes com DL. A presença de dispnéia representou um fator prog-

444

nóstico desfavorável na doença limitada e no geral, o que ficou demonstrado, respectivamente, pela diferença entre as médias DL-D (+) - DL-D (-) e G-D (+) - G-D (-), ambas estatisticamente significantes ($p < 0,001$). A dispnêia não interferiu no prognóstico da doença extensa, pois a diferença entre as médias DE - D (+) - DE-D (-) não foi estatisticamente significativa, embora houvesse tendência a maior sobrevida média no grupo DE-D(-). No grupo constituído apenas por pacientes sem dispnêia, o estadiamento teve implicação prognóstica, pois a diferença entre as médias DE-D (-) - DL-D (-) foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Porém, no grupo formado apenas por pacientes com dispnêia, o estadiamento deixou de ter importância prognóstica considerando que a diferença das médias DE-D (+) - DL-D (+) não foi estatisticamente significativa. A maior sobrevida média foi observada no grupo DL-D (-) (vinte e três vírgula oito meses) e a menor no grupo DL-D (+) (oito meses). Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

PNEUMONITE OBSTRUTIVA

Foi constatada em trinta e nove por cento dos pacientes quando avaliada no geral. A pneumonite obstrutiva ocorreu em quarenta e dois vírgula dois por cento dos pacientes com DE e em vinte e oito vírgula seis por cento dos pacientes com DL. A presença de PNO representou um fator prognóstico desfavorável em pacientes com doença limitada e no geral, o que ficou demonstrado, respectivamente, pelas diferenças entre as médias DL(C)-PNO (+) - DL(C)-PNO (-) estatisticamente significativa ($p < 0,01$) e G(C)-PNO (+) - G(C)-PNO (-), estatisticamente

significante ($p < 0,01$). A PNO não interferiu com o prognóstico da doença extensa, pois a diferença entre as médias DE(C) - PNO (+) - DE(C)-PNO (-) não foi estatisticamente significante. Quando se considerou apenas o grupo de pacientes sem PNO, o estadiamento teve importância prognóstica, pois a diferença entre as médias DL(C)-PNO(-)-DE(C)-PNO (-) foi estatisticamente significante ($p < 0,001$). Entretanto, no grupo formado apenas por pacientes com PNO o estadiamento não teve implicação prognóstica, como pode ser visto pela diferença entre as médias DL(C)-PNO(+)-DE(C)-PNO (+) que não foi estatisticamente significante. A maior sobrevida média foi observada no grupo DL(C)-PNO (-) (vinte e dois vírgula quatro meses) e a menor no grupo DL (C) - PNO (+) (quatro vírgula noventa e sete meses). Esta diferença foi estatisticamente significante ($p < 0,01$).

DOR TORÁCICA

Foi observada em trinta e sete vírgula um por cento dos pacientes, quando avaliados no geral. A dor torácica ocorreu em quarenta e oito vírgula nove por cento dos pacientes com doença extensa e tumor central e em vinte e oito vírgula seis por cento dos pacientes com doença limitada e tumor central. A presença de dor torácica representou um fator prognóstico desfavorável nos pacientes com tumor central que apresentavam DL e no geral, como pode ser visto pelas respectivas diferenças entre as médias DL(C)-DT (+) - DL(C)-DT (-), estatisticamente significante ($p < 0,05$) e G-DT (+) - G-DT (-), estatisticamente significante ($p < 0,001$). No grupo constituído apenas por pacientes com tumores centrais e dor torácica ausente, o estadiamento te-

ve implicação prognóstica como pode ser visto pela diferença entre as médias DL(C) - DT(-) - DE(C) - DT(-) estatisticamente significativa ($p < 0,01$). Porém, no grupo formado por pacientes com tumores centrais e dor torácica presente, o estadiamento não influenciou o prognóstico, pois a diferença entre as médias DL(C) - DT(+) - DE(C) - DT(+) não foi estatisticamente significativa. A maior sobrevida média foi observada no grupo DL(C) - DT(-) (vinte e dois meses) e a menor no grupo DL(C) - DT(+) (seis meses). Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

HEMOPTISE (ESCARRO HEMOPTÓICO)

Foi verificado em vinte por cento dos pacientes quando avaliados no geral. O escarro hemoptóico e/ou hemoptise ocorreram em vinte e quatro vírgula cinco por cento dos pacientes com DE e nove vírgula cinco por cento dos pacientes com DL. A presença de hemoptise e/ou escarro hemoptóico não alteraram o prognóstico dos pacientes com doença limitada, doença extensa e no geral, como ficou demonstrado pelas respectivas diferenças entre as médias DL(H+) - DL(H-), DE(H+) - DE(H-) e G(H+) - G(H-), todas não alcançando significação estatística. No grupo constituído apenas por pacientes que apresentavam hemoptise e/ou escarro hemoptóico, o estadiamento não teve importância prognóstica, pois a diferença entre as médias DL(H+) - DE(H+), não foi estatisticamente significativa. Contudo, no grupo em que os pacientes não apresentavam hemoptise e/ou escarro hemoptóico, o estadiamento teve implicação prognóstica, pois a diferença entre as médias DL(H-) - DE(H-) foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$). A maior sobrevida média foi observada no grupo DL-

H(-) (dezenove vírgula noventa e nove meses) e a menor no grupo DL-H(+) (quatro vírgula oitenta e cinco meses). Esta diferença não alcança significação estatística, tendo em vista o pequeno número de pacientes no grupo DL-H(+).

SINAIS DE OBSTRUÇÃO BRÔNQUICA

Foram observados em quarenta por cento dos pacientes quando avaliados no geral. Os sinais de obstrução brônquica ocorreram em quarenta e dois vírgula nove por cento dos pacientes com DE e em trinta e três vírgula três por cento dos pacientes com DL. A presença de SOB representou um fator prognóstico desfavorável quando avaliada no geral, o que ficou demonstrado pela diferença entre as médias G-SOB (+) - G-SOB (-), estatisticamente significante ($p < 0,05$). Os SOB não interferiram com o prognóstico da DE e DL, pois as respectivas diferenças entre as médias DE-SOB (+) - DE-SOB (-) e DL-SOB (+) - DL-SOB (-) não alcançaram significação estatística. No grupo constituído apenas por pacientes que apresentavam SOB, o estadiamento não teve implicação prognóstica, pois a diferença entre as médias DE SOB (+) - DL-SPB (+) não foi estatisticamente significante. Porém, no grupo constituído por pacientes que não apresentavam SOB o estadiamento teve implicação prognóstica, pois a diferença entre as médias DE-SOB (-) - DL-SOB (-) foi estatisticamente significante ($p < 0,01$). A maior sobrevida média foi observada no grupo DL-SOB (-) (vinte e um vírgula três meses) e a menor, no grupo DE-SOB (+) (sete meses e meio). Esta diferença foi estatisticamente significante ($p < 0,001$).

DISFONIA

Ocorreu em vinte por cento dos pacientes quando avaliados no geral. A disfonia foi observada em vinte e quatro vírgula cinco por cento dos pacientes com DE e em nove vírgula cinco por cento dos pacientes com DL. A presença de disfonia não influenciou o prognóstico dos pacientes com DL, DE e no geral, como ficou demonstrado pelas respectivas diferenças entre as médias $DL(Df+) - DL(Df-)$, $DE(Df+) - DE(Df-)$ e $G(Df+) - G(Df-)$ todas sem significação estatística. No grupo constituído apenas por pacientes que apresentavam disfonia, o estadiamento não teve importância prognóstica, pois a diferença entre as médias $DL(Df+) - DE(Df+)$ não foi estatisticamente significativa. Entretanto, no grupo formado por pacientes que não apresentavam disfonia, o estadiamento teve implicação prognóstica, pois a diferença entre as médias $DL(Df-) - DE(Df-)$ foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$). A maior sobrevida média foi observada no grupo $DL(Df-)$ (vinte meses) e a menor no grupo $DL(Df+)$ (quatro vírgula quatro meses). Esta diferença não alcançou significação estatística tendo em vista o pequeno grupo de pacientes no grupo $DL(Df+)$.

COMPROMETIMENTO MEDIASTINAL NA DOENÇA LIMITADA

Foi observado em setenta e um vírgula quatro por cento dos pacientes com doença limitada. Houve nítido predomínio de comprometimento mediastinal nos pacientes com tumores centrais, sendo observado em oitenta e cinco vírgula sete por cento dos casos, enquanto que em tumores periféricos ocorreu

em apenas quarenta e dois vírgula nove por cento dos casos. A presença de comprometimento mediastinal na DL representou um fator prognóstico desfavorável nos tumores centrais e no geral (centrais + periféricos), o que ficou demonstrado pelas respectivas diferenças entre as médias DL-C(M+) - DL-C(M-) e DL-G(M+) - DL-G(M-), ambas estatisticamente significantes ($p < 0,01$). Nos tumores de localização periférica, o comprometimento mediastinal não teve implicação prognóstica, pois a diferença entre as médias DL-P(M+) - DL-P(M-) não alcançou significação estatística. Na doença limitada, a localização do tumor primário não influenciou o prognóstico tanto no grupo que apresentava comprometimento mediastinal como no grupo que não o apresentava, como pode ser visto na diferença entre as respectivas médias DL-C(M+) - DL-P(M+) e DL-C(M-) - DL-P(M-), ambas sem significação estatística. A maior sobrevida média foi observada no grupo DL-C(M-) (quarenta e três vírgula quatro meses) e a menor no grupo DL-C(M+) (treze vírgula um meses). Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,01$).

LINFONODOMEGALIA SUPRACLAVICULAR

Foi observada em vinte e um vírgula quatro por cento dos pacientes quando avaliados no geral. A LSC ocorreu em vinte e seis vírgula cinco por cento dos pacientes com DE e em nove vírgula cinco por cento dos pacientes com DL. A presença de LSC não influenciou o prognóstico dos pacientes com DL, DE e no geral, o que ficou demonstrado pelas respectivas diferenças entre as médias DL(LSC+) - DL(LSC-), DE(LSC+) - DE(LSC-) e G(LSC+) - G(LSC-), todas sem significação estatística. No gru-

po constituído apenas por pacientes com LSC, o estadiamento não teve implicação prognóstica, pois a diferença entre as médias DL(LSC+) - DE(LSC+) não alcançou significação estatística. Porém, no grupo constituído apenas por pacientes sem LSC, o estadiamento teve importância prognóstica, pois a diferença entre as médias DL(LSC-) - DE(LSC-) foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$). A maior sobrevida média foi observada no grupo DL(LSC-) (dezenove vírgula noventa e nove meses) e a menor no grupo DL(LSC+) (quatro vírgula oitenta e cinco meses). Esta diferença não alcançou significação estatística, tendo em vista o pequeno número de pacientes no grupo DL(LSC+).

DERRAME PLEURAL

Observou-se em onze vírgula quatro por cento dos pacientes quando avaliado no geral. O derrame pleural ocorreu em doze vírgula dois por cento dos pacientes com DE e em nove vírgula cinco por cento dos pacientes com DL. A presença de derrame pleural não influenciou o prognóstico dos pacientes com DL, DE e no geral, o que ficou demonstrado pelas respectivas diferenças entre as médias DL-DP(+) - DL-DP(-), DE-DP(+) - DE-DP(-) e G-DP(+) - G-DP(-), todas sem significação estatística. No grupo constituído apenas por pacientes com derrame pleural, o estadiamento não teve implicação prognóstica, pois a diferença entre as médias DL(DP+) - DE(DP+) não alcançou significação estatística. No entanto, no grupo constituído apenas por pacientes que não apresentavam derrame pleural, o estadiamento teve importância prognóstica, pois a diferença entre as médias DL(DP-) - DE(DP-) foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

A maior sobrevida foi observada no grupo DL-DP(-) (dezenove vírgula oito meses) e a menor no grupo DE-DP(+) (seis vírgula dezoito meses). Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

SÍNDROME DE VEIA CAVA SUPERIOR (SVCS)

Foi diagnosticada em 7/10 pacientes avaliados, (dez por cento), porém como a sua presença implicou em DE, a avaliação prognóstica da SVCS foi feita apenas neste estágio. Observou-se que a presença de SVCS representou um fator prognóstico desfavorável nos pacientes com doença extensa, pois a sobrevida média do grupo que apresentava SVCS (cinco vírgula seis meses) foi significativamente menor do que a sobrevida média do grupo que não a apresentava (dez vírgula sete meses) ($p < 0,01$).

SÍNDROME DE SECREÇÃO INAPROPRIADA DE HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO (SIADH)

Foi diagnosticada em 12/70 pacientes avaliados (dezessete vírgula um por cento), tendo ocorrido 3/12 (vinte e cinco por cento) na DL e 9/12 (setenta e cinco por cento) na DE. Observou-se que a presença de SIADH representou um fator prognóstico desfavorável, pois a sobrevida média do grupo que apresentava SIADH (seis vírgula nove meses) foi significativamente menor do que a sobrevida média do grupo que não a apresentava (treze vírgula sete meses) ($p < 0,05$).

SÍNDROME DE LIBERAÇÃO DE ACTH ECTÓPICO (ACTH ECTÓPICO)

Foi diagnosticada em 6/70 pacientes avaliados (oito vírgula seis por cento), tendo ocorrido 1/6 (dezesseis vírgula sete por cento) na DL e 5/6 (oitenta e três vírgula três por cento) na DE. Observou-se que o diagnóstico da síndrome de liberação de ACTH ectópico não influenciou o prognóstico, pois a média de sobrevida do grupo que apresentava ACTH ectópico (seis vírgula cinco meses) não diferiu estatisticamente da média de sobrevida do grupo que não a apresentava (nove vírgula três meses).

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS PARA-NEOPLÁSICAS (MN)

Foram diagnosticadas em 6/70 pacientes avaliados (oito vírgula seis por cento), tendo ocorrido 1/6 (dezesseis vírgula sete por cento) na DL e 5/6 (oitenta e três vírgula três por cento) na DE. Observou-se que a presença de manifestações neurológicas para-neoplásicas não influenciou o prognóstico, pois a média de sobrevida do grupo que apresentava MN (sete vírgula dois meses) não diferiu estatisticamente da média de sobrevida do grupo que as apresentava (treze vírgula um meses).

METÁSTASES

Foi observado na DE que 27/49 pacientes (cinquenta e cinco vírgula um por cento) apresentaram apenas um local de metastatização, enquanto que 21/49 pacientes (quarenta e

dois vírgula nove por cento) apresentaram mais de um local de metastatização. O número de locais de metastatização representou um fator prognóstico desfavorável, considerando que a sobrevida média dos pacientes que apresentaram metástase em um único local (doze vírgula seis meses) foi estatisticamente maior do que a sobrevida média dos pacientes com mais de um local de metastatização (seis vírgula seis meses) o que ficou demonstrado pela diferença das médias DE (1M) - DE (+1M), estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Quando a sobrevida média dos pacientes DE (1M) e DE(+1M) foi comparada com a sobrevida média dos pacientes com DL, observou-se que havia diferença estatisticamente significativa respectivamente para $p < 0,05$ e $p < 0,001$.

METÁSTASE HEPÁTICA (MH)

Foi diagnosticada em 20/70 pacientes avaliados (vinte e oito vírgula seis por cento) e estudada quanto a sua importância prognóstica no grupo de DE. Observou-se que a presença de metástase hepática representou um fator prognóstico desfavorável, pois a sobrevida média dos pacientes que apresentaram MH (sete vírgula quatro meses) foi significativamente menor do que a sobrevida média dos pacientes que não a apresentaram (onze vírgula oito meses) para $p < 0,001$.

METÁSTASE ABDOMINAL EXTRA HEPÁTICAS (MAb)

Foram diagnosticadas em 5/70 pacientes avaliados (sete vírgula um por cento) e estudadas quanto a sua importância prognóstica no grupo de DE. Observou-se que a presença de

metástase abdominal representou um fator prognóstico desfavorável, pois a sobrevida média dos pacientes com MAB (cinco vírgula quatro meses) foi significativamente menor do que a sobrevida média dos pacientes sem MAB (dez vírgula cinco meses), para $p < 0,05$.

METÁSTASE NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)

Foi diagnosticada em 6/70 pacientes avaliados (oito vírgula seis por cento) e estudada quanto a sua importância prognóstica no grupo de DE. Paradoxalmente, observou-se que a presença de metástase no SNC não representava um fator prognóstico desfavorável, pois a sobrevida média dos pacientes com metástase no SNC (quinze vírgula sete meses) foi significativamente maior do que a sobrevida média dos pacientes com DE, porém sem metástase no SNC (nove vírgula dois meses). Quando a média de sobrevida dos pacientes com metástase no SNC (quinze vírgula sete meses) foi comparada com a média de sobrevida dos pacientes com DL (dezoito vírgula cinco meses), observou-se que não havia diferença estatística.

INFILTRAÇÃO NEOPLÁSICA DA MEDULA ÓSSEA (INMO)

Foi observada em 22/70 pacientes avaliados (trinta e um vírgula quatro por cento) e estudada quanto a sua importância prognóstica no grupo de DE. Observou-se que no grupo de DE, a presença de infiltração neoplásica da medula óssea não representou um fator prognóstico desfavorável, pois a média de sobrevida dos pacientes com INMO (oito vírgula nove meses) não di-

feriu estatisticamente da sobrevida média dos pacientes com DE sem INMO (dez vírgula nove meses). Porém, quando a média de sobrevida dos pacientes com INMO (oito vírgula nove meses), foi comparada com a média de sobrevida dos pacientes com DL (dezoito vírgula cinco meses), aquela foi significativamente menor para $p < 0,01$.

METÁSTASE ÓSSEA (MO)

Foi observada em 21/70 pacientes avaliados (trinta por cento) e estudada quanto a sua importância prognóstica no grupo de DE. Constatou-se que, no grupo de DE, a presença de metástase óssea não representava um fator prognóstico desfavorável, pois a média de sobrevida dos pacientes com MO (oito vírgula sete meses) não diferiu estatisticamente da sobrevida média dos pacientes com DE sem MO (dez vírgula noventa e oito meses). Porém, quando a sobrevida média dos pacientes com MO (oito vírgula sete meses) foi comparada com a média de sobrevida dos pacientes com DL (dezoito vírgula cinco meses), aquela foi significativamente menor para $p < 0,01$.

RESPOSTA AO TRATAMENTO DE INDUÇÃO

Quando os pacientes foram avaliados no geral ocorreu noventa e quatro vírgula três por cento de RO, das quais quarenta e dois vírgula nove por cento eram RC. Os percentuais de RO não mudaram muito quando os pacientes foram analisados nos dois grupos de estadiamento (noventa e cinco vírgula dois por cento na DL e noventa e três vírgula nove por cento na DE), en-

tretanto, os percentuais de RC foram consideravelmente diferentes nos dois estádios (sessenta e seis vírgula sete por cento na DL e trinta e dois vírgula sete por cento na DE). A obtenção de RC representou um fator de prognóstico favorável na DL e no geral, o que ficou demonstrado pela diferença entre as respectivas médias DL(RC) - DL(RP), estatisticamente significativa ($p < 0,001$) e G(RC) - G(RP), estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Nos pacientes com DE a obtenção de RC não influenciou o prognóstico, pois a diferença entre as médias DE(RC) - DE(RP) não alcançou significação estatística, embora houvesse nítida tendência a maior sobrevida no grupo de DE(RC). No grupo constituído apenas por pacientes em RC, o estadiamento continuou tendo implicação prognóstica, pois a diferença entre as médias DL(RC) - DE(RC) foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$), o mesmo aconteceu no grupo contendo apenas pacientes com resposta objetiva, onde o estadiamento foi de grande implicação prognóstica, pois a diferença entre as médias DL(RO) - DE(RO) foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Porém, no grupo formado apenas por pacientes em RP, o estadiamento perdeu sua importância prognóstica, pois a diferença entre as médias DL(RP) - DE(RP) não alcançou significação estatística. A combinação de dois fatores prognósticos favoráveis fez com que a maior sobrevida fosse observada no grupo DL(RC) (SV - Média = vinte e três vírgula seis meses). Foi, ainda, demonstrado que a combinação de fatores prognósticos pode vir a equilibrar situações que diferiam por ocasião do estadiamento, como ocorreu na diferença das médias DL(RP) - DE(RC) que não alcançou significação estatística.

RECIDIVA

Quando os pacientes foram analisados no geral, houve um equilíbrio quanto ao momento da recidiva, pois trinta e sete vírgula um por cento dos pacientes apresentaram REp, e trinta e oito vírgula seis por cento apresentaram REt, consequentemente, vinte e quatro vírgula três por cento dos pacientes não recidivaram. No grupo DE, a REp ocorreu em quarenta vírgula oito por cento e a REt em quarenta vírgula oito por cento e dezoito vírgula quatro por cento dos pacientes não recidivaram. No grupo com DL somente vinte e oito vírgula cinco por cento dos pacientes apresentaram REp e trinta e três vírgula três por cento REt, o que traduziu um percentual de trinta e oito vírgula dois por cento de pacientes que não recidivaram, refletindo a melhor condição prognóstica deste grupo. A REp representou um fator prognóstico desfavorável quando avaliada na DL, na DE e no geral, o que ficou demonstrado nas respectivas diferenças de sobrevida média pós-recidiva (SV-Média-pRE) entre DL/RO (REp) - DL/RO (REt), DE/RO (REp) - DE/RO (REt) e G (REp) - G(REt), todas estatisticamente significantes ($p < 0,001$). Nos pacientes com DL e REp, a obtenção da RC não favoreceu o prognóstico, pois a diferença entre as médias DL/RC (REp) - DL RP (REp) não alcançou significação estatística, o que também demonstra que a REp foi um fator de piora prognóstica mais potente do que a vantagem proporcionada pela obtenção de RC. O aparecimento da REp mascarou a importância prognóstica do estadiamento, pois a diferença entre as médias DL/RO (REp) - DE/RO (REp) não alcançou significação estatística. Isso também pode ser apreciado pela diferença entre as médias DL/RO (REp) - DE/RO (REt)

estatisticamente significativa ($p < 0,01$), na qual os pacientes com DE e REt apresentaram maior sobrevida média pós-recidiva do que os pacientes com DL e REp. No grupo com DL, a REp desfavoreceu particularmente o prognóstico dos pacientes que haviam obtido RC, pois a diferença entre as médias DL/RC (REp) - DL/RC (REt) foi estatisticamente significativa ($p < 0,01$). Porém, entre os pacientes com DL/RP, a REp não teve implicação prognóstica, pois a diferença entre as médias DL/RP (REp) - DL/RP (REt) não alcançou significação estatística, especialmente considerando que a RP já era um fator de prognóstico desfavorável. Nos pacientes com DL, a REt anulou a vantagem prognóstica conseguida pela obtenção de RC, pois a diferença entre as médias DL/RC (REt) - DL/RP (REt) não alcançou significação estatística, o mesmo não acontecendo em pacientes com DE e REt, pois a diferença entre as médias DE/RC (REt) - DE/RP (REt) foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$), favorecendo os pacientes que haviam obtido RC. Ainda no grupo de REt, o estadiamento não teve implicação prognóstica na sobrevida média pós-recidiva, independente do tipo de resposta obtida após o tratamento de indução, como ficou demonstrado pela diferença entre as médias DL/RC (REt) - DE/RC (REt), DL/RP (REt) - DE/RP (REt) e DL/RO (REt) - DE/RO (REt), todas sem significação estatística. A combinação de dois fatores prognósticos favoráveis como REt e RC, superaram a importância prognóstica do estadiamento na sobrevida pós-recidiva, o que ficou demonstrado pela diferença entre as médias DE/RC (REt) - DL/RC (REp), estatisticamente significativa ($p < 0,05$) DE/RC (REt) - DL/RP (REp) estatisticamente significativa ($p < 0,01$) e DE/RC (REt) - DL/RO (REp) estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Em todas estas situações o grupo com DE teve sobre-

251

vida média pós recidiva maior do que o grupo com DL. Foram observadas outras combinações de fatores prognósticos que podem ser vistas na tabela de resultados, todas demonstrando que a REp foi um potente fator prognóstico desfavorável.

VALORIZAÇÃO DOS FATORES PROGNÓSTICOS

Como pode ser avaliado na discussão dos trinta e um fatores prognósticos estudados, dezoito demonstraram ser estatisticamente significantes em pelo menos um dos grupos testados (geral, doença limitada, doença extensa). Isto nos alerta para a multiplicidade de variáveis com implicação prognóstica no carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células. O que pode ser conseqüente à heterogeneidade morfológica ou às variações na expressão fenotípica das células que o compõem.

A posição atualmente adotada de estabelecer o prognóstico baseado exclusivamente no estadiamento preconizado pelo VALG, nos parece útil, porém, insuficiente. A valorização adequada dos outros dezessete fatores de importância prognóstica, demonstrada no presente trabalho, deverá ser considerada para definição mais precisa do prognóstico. Estudos posteriores, utilizando cálculo matemático e estatístico, com um número maior de pacientes, poderão com base nos elementos proporcionados pelo presente trabalho, estabelecer uma escala quantificada para avaliação do prognóstico de pacientes com carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células.

Na tentativa de valorizar a implicação prognóstica de cada um destes dezessete fatores, eles foram inicialmente

distribuídos em três grupos utilizando-se como critério a abrangência da significação estatística de cada fator nas situações em que foi estudado (geral, doença limitada e doença extensa). Na Figura 9 observa-se que o grupo 1 inclui os fatores com implicação prognóstica em todas as situações estudadas (geral, doença limitada e doença extensa). Isto faz com que os fatores do grupo 1 sejam mais abrangentes. O grupo 2 inclui os fatores que tiveram implicação prognóstica apenas no geral e na doença limitada e que, portanto, perderam seu valor prognóstico na doença extensa, diminuindo sua abrangência. O grupo 3 é integrado por fatores implicados apenas na avaliação prognóstica de uma das situações testadas no presente trabalho (geral, doença limitada ou doença extensa).

FACULDADE DE MEDICINA
UFRGS HCPA
BIBLIOTECA

GRUPO 1		GRUPO 2		GRUPO 3	
PS	G	Resposta		LM(C)	DL
	+	PP		SVCS	
Albumina	DL	Síntomas	G	+1M	DE
	+	Tosse		MH	
Recidiva	DE	Dispnéia	+	MAb	
		PNO		SOB	G
		Dor torácica	DL	SIADH	

PS = "performance status".

G = geral.

DL = doença limitada.

DE = doença extensa.

PP = perda ponderal.

PNO = pneumonite obstrutiva.

LM(C) = linfonomegalia mediastinal (tumor central).

SVCS = síndrome de veia cava superior.

+1M = metástase em mais de uma localização.

MH = metástase hepática.

MAb = metástases abdominais.

SOB = sinais de obstrução brônquica.

SIADH = síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético.

FIGURA 9 - ABRANGÊNCIA DOS FATORES PROGNÓSTICOS
NOS GRUPOS ESTUDADOS (GERAL, DOENÇA LIMITADA,
DOENÇA EXTENSA)

A valorização dos dezessete fatores com implicação prognóstica estatisticamente significativa pode ser feita também pelo nível de significância alcançado, como é visto na Figura 10, que mostra, na totalidade dos pacientes testados e nos dois grupos de estadiamento (doença limitada e doença extensa), os fatores distribuídos na ordem crescente dos valores de p e consequentemente na ordem decrescente de sua provável importância prognóstica.

GERAL	DOENÇA LIMITADA	DOENÇA EXTENSA
Recidiva p 0,001	Recidiva p 0,001	Recidiva p 0,001
Albumina p 0,001	PP p 0,001	Albumina p 0,001
PS p 0,001	Dispneia p 0,001	MH p 0,001
Resposta p 0,001		
PP p 0,001		
Dispneia p 0,001		
DT p 0,001		
Sintomas p 0,01	PS p 0,01	PS p 0,01
Tosse p 0,01	Albumina p 0,01	SVCS p 0,01
PNO p 0,01	Resposta p 0,01	
	PNO p 0,01	
	LM(C) p 0,01	
SOB p 0,05	Sintomas p 0,05	+1M p 0,05
SIADH p 0,05	Tosse p 0,05	MAb p 0,05
	DT p 0,05	

PS = "performance status".

PP = perda ponderal.

DT = dor torácica.

MH = metástase hepática.

PNO = pneumonite obstrutiva.

SOB = sinais de obstrução brônquica.

SIADH = síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético.

LM(C) = linfonodomegalia mediastinal (tumor central).

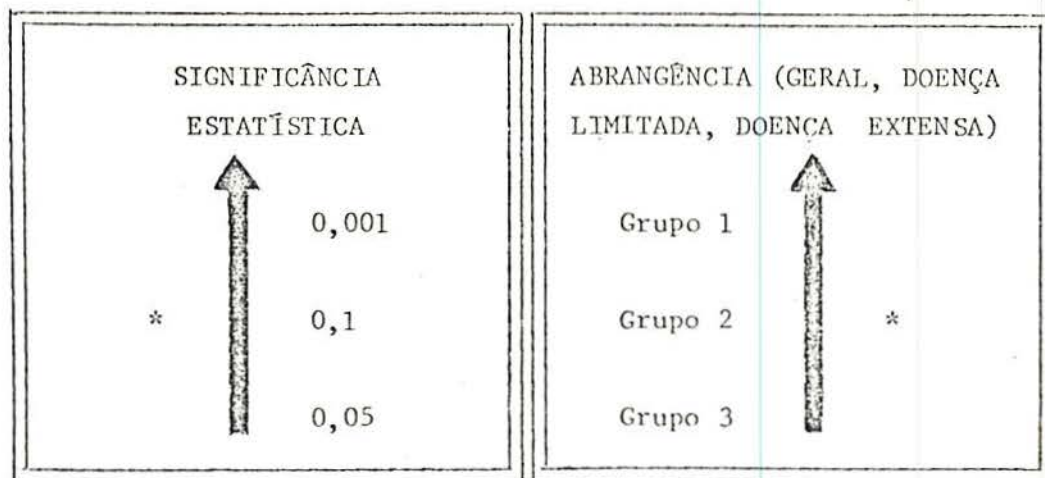
MAb = metástases abdominais.

SVCS = síndrome de veia cava superior.

+1M = metástase em mais de uma localização.

FIGURA 10 - DISTRIBUIÇÃO DOS FATORES PROGNÓSTICOS SEGUNDO
O NÍVEL DE SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA ALCANÇADO
NOS GRUPOS ESTUDADOS (GERAL, DOENÇA
LIMITADA, DOENÇA EXTENSA)

As figuras 11 e 12 mostram que a associação do nível de significância estatística alcançado por cada fator com sua abrangência nos grupos estudados (geral, doença limitada, doença extensa) é provavelmente a melhor forma de estabelecer o seu valor prognóstico.



* Importância prognóstica crescente.

FIGURA 11 - VALORIZAÇÃO DOS FATORES PROGNÓSTICOS BASEADA NO NÍVEL DE SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA ATINGIDO E NA ABRANGÊNCIA SOBRE OS GRUPOS ESTUDADOS (GERAL, DOENÇA LIMITADA, DOENÇA EXTENSA)

FATORES PROGNÓSTICOS

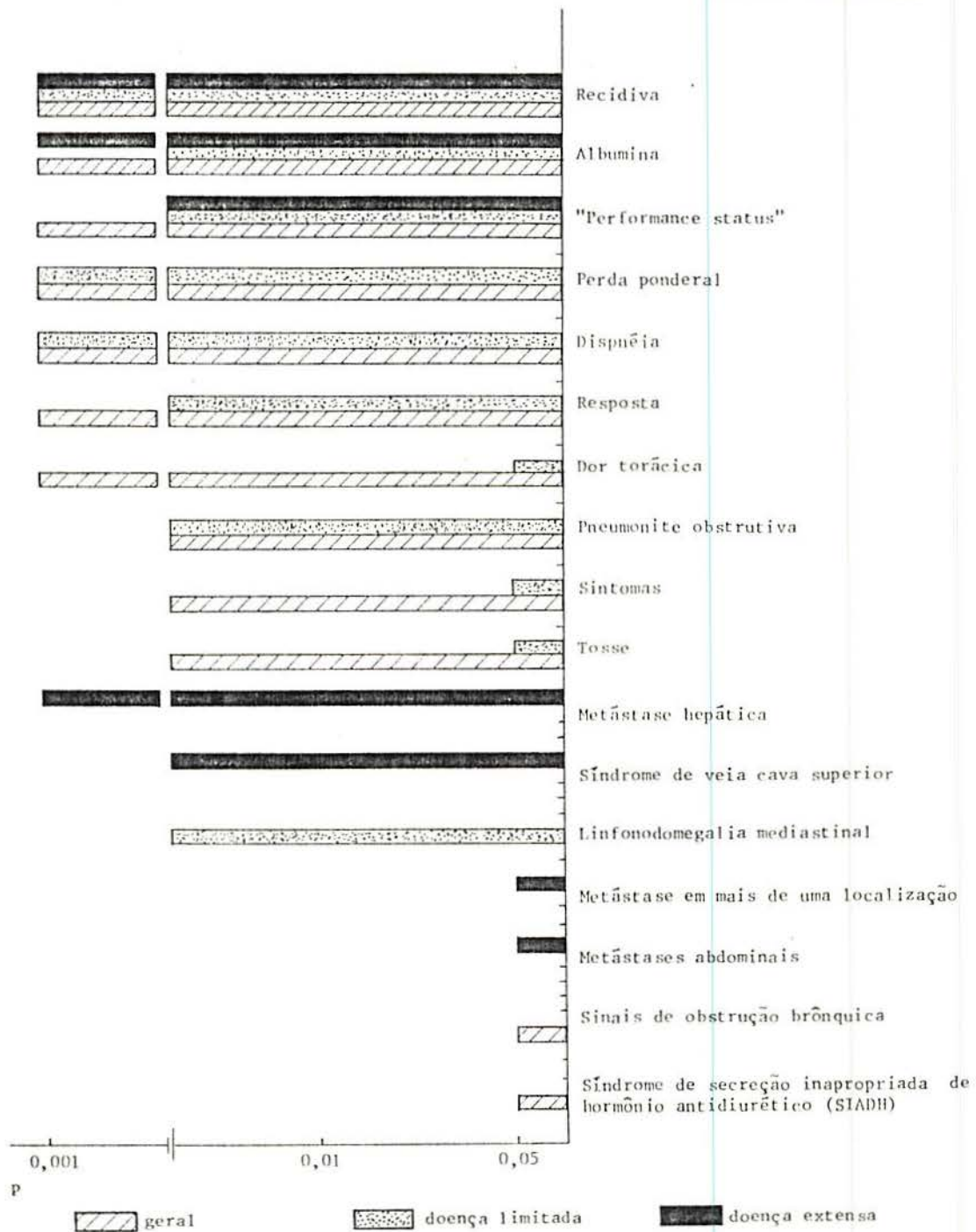


FIGURA 12 - VALORIZAÇÃO DOS FATORES PROGNÓSTICOS PELA ASSOCIAÇÃO DO NÍVEL DE SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA ATINGIDO COM A ABRANCÊNCIA SOBRE OS GRUPOS ESTUDADOS (GERAL, DOENÇA LIMITADA, DOENÇA EXTENSA)

V - CONCLUSÃO

A análise ampla de aspectos clínicos, radiológicos, laboratoriais e terapêuticos do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células mostra que o número de fatores que possuem utilidade na avaliação do prognóstico é bem maior do que aquele correntemente citado na literatura médica.

O presente estudo confirma a importância prognóstica dos fatores mais comumente estudados na literatura médica: estadiamento (VALG), "performance status", perda ponderal, nível de albumina sérica e resposta atingida após o tratamento de indução.

Além dos fatores acima citados, o trabalho demonstra que possuem significância estatística como fatores prognósticos: o momento em que ocorre a recidiva, a presença ou não de dispnéia, dor torácica, pneumonite obstrutiva, tosse, sinais de obstrução brônquica, sintomas em geral, metástase hepática, metástases abdominais, metástases em mais de uma localização, linfonodomegalia mediastinal, síndrome de veia cava superior e

síndrome de secreção inapropriada de hormônio anti-diurético(SIADH).

A análise dos fatores prognósticos nos dois grupos de estadiamento (doença limitada-DL, doença extensa-DE) e no geral(DL+DE) mostra que a abrangência é variável, havendo fatores aplicáveis a todos os casos e outros somente a grupos específicos.

A valorização da importância prognóstica dos fatores estudados pode ser feita pela associação do nível de significância estatística atingido com a abrangência sobre os grupos estudados (geral, LE e DL).

Utilizando-se os dois critérios acima descritos na valorização da importância prognóstica dos fatores estudados, observa-se que o momento da recidiva (recidiva precoce ou recidiva tardia) é um fator de grande implicação prognóstica. A identificação deste fator ainda não havia sido feita, até o momento, na literatura médica.

A avaliação do momento da recidiva divide os pacientes com carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células em dois grupos de diferente comportamento clínico (recidiva precoce e recidiva tardia). Este dado, associado a multiplicidade de fatores prognósticos demonstrados no presente trabalho, podem ser a expressão clínica da heterogeneidade morfológica do carcinoma brônquico indiferenciado de pequenas células, já demonstrada no laboratório, ou serem conseqüentes as variações na expressão fenotípica das células que compõem esta interessante neoplasia.

VI - BIBLIOGRAFIA

- 1 - ABELOFF, M.D., EGGLESTON, J.C., MENDELSON, G. et alii. Changes in morphologic and biochemical characteristics of small cell carcinoma of the lung. A clinicopathologic study. Am J Med. 66:757-764, 1979.
- 2 - ABELOFF, M.D. & EGGLESTON, J.C. Morphologic changes following therapy. In Greco FA, Oldham R.K. & Bunn P.A. Jr. (eds) Small Cell Lung Cancer. Clinical Oncology Monographs, p. 235-259. New York, Grune & Stratton, 1981.
- 3 - ABELOFF, M.D., ETTINGER, D.S., BAYLIN, S.B. et alii. Management of small cell carcinoma of the lung. Therapy, staging and biochemical markers. Cancer 38:1394-1401, 1976.
- 4 - ABELOFF, M.D., ETTINGER, D.S., KHOURI, N.F. et alii. Intensive induction therapy for small cell carcinoma of the lung. Cancer Treat Rep 63:519-524, 1979.
- 5 - AISNER, J. WHITACRE, M. VAN ECHO, D.A., WIERNIK P. H. Combination chemotherapy for small cell carcinoma of the lung. Continuous versus alternating non-cross-resistant combinations. Cancer Treat Rep. 66:221-230, 1982.
- 6 - ALBERTO, P.L. Remission rates, survival, and prognostic factors in combination chemotherapy for bronchogenic carcinoma. Cancer Chemother Rep. 4(2):199-206, 1973.

- 7 - ALEXANDER, M., GLATSTEIN, E.J., GORDON, D. S. et alii. Combined modality treatment for oat cell carcinoma of the lung. A randomized trial. Cancer Treat Rep. 61:1-6, 1977.
- 8 - AMATRUDA, T.T., MULROW, P.J., GALLAGHER, J.C. & SAWYER, W.H. Carcinoma of the lung with inappropriate antidiuresis. Demonstration of antidiuretic hormonelike activity in tumor extract. New England Journal of Medicine. 269: 544-549, 1963.
- 9 - AMERICAN Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting. Task Force on Lung Cancer. Staging of Lung Cancer, Chicago, 1979.
- 10 - ARRIGONI, W.G., WOOLNER, L.B. & BERNAT, P.E. Atypical carcinoid tumors of the lung. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 64:413-421, 1972.
- 11 - AUERBACH, O., GARFINKEL, L. & PARKS, U.R. Histologic type of lung cancer in relation to smoking habits, year of diagnosis and sites of metastases. Chest. 67:382-387, 1975.
- 12 - AZZOPARDI, J.G., FREEMAN, E. & POOLE, G. Endocrine and metabolic disorders in bronchogenic carcinoma. British Medical Journal. iv:528-529, 1970.
- 13 - BAGLEY, C.M. & ROTH, G.J. Dubious value of marrow biopsy in small cell lung carcinoma. Proc. AACR. 17:198, 1976.
- 14 - BAGSHAWE, K.D. Hypokalemia, carcinoma, and Cushing's syndrome. Lancet. 2:284, 1960.
- 15 - BARNES, B.E. Dermatomyositis and malignancy. A review of the literature. Ann Intern Med. 84:68-76, 1976.
- 16 - BARTTER, F.C. & SCHWARTZ, W.B. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Am J Med. 42:790-806, 1967.

- 17 - BAYLIN, S. B., ABELOFF, M. D., GOODWIN, G. et alii. Activities of L-dopa decarboxylase and diamine oxidase (histaminase) in human lung cancers, the decarboxylase as a marker for small (oat) cell cancer in tissue culture. Cancer Research. 40:1990-1996, 1980.
- 18 - BELL, C. E. & SEETHARAM, S. Identification of the Schwann cell on a peripheral nervous system cell possessing a differentiation antigen expressed by a human lung tumor. J Immunol. 118:826, 1977.
- 19 - BELL, C. E. SEETHARAM, S. & McDANIEL, R. C. Endodermally derived and neural crest-derived differentiation antigens expressed by a human lung tumor. J Immunol. 116:1236, 1976.
- 20 - BENSCH, K. G., CORRIN, B., PARIENTE, R. et alii. Oat-cell carcinoma of the lung. Its origin and relationship to bronchial carcinoid. Cancer 22:1163-1172, 1968.
- 21 - BERTAGNA, X. Y., NICHOLSON, W. E., SORENSON, G. D. et alii. Corticotropin, lipotropin and β -endorphin production by a human non-pituitary tumor in culture. Evidence for a common precursor. Proceedings of the National Academy of Sciences. 75:5160-5164, 1978.
- 22 - BERTELSEN, C. A., KERN, D. H., KAISER, L. R. et alii. Biopsy of thoracic neoplasms for assay of chemosensitivity. Archives of Surgery. 118:1074-1076, 1983.
- 23 - BITRAN, J. GOLOMB, H. M. DESSER, R. K. et alii. Prolonged survival of patients with extensive oat cell carcinoma treated with radiotherapy and cyclophosphamide (NSC-27271), vincristine (NSC-67574), and methotrexate (NSC-740), Cancer Treat Rep. 60:221-223, 1976.
- 24 - BLACKMAN, M. R., ROSEN, S. W. & WEINTRAUB, B. D. Ectopic hormones. Adv. Int. Med. 24:85-113, 1978.
- 25 - BOWER, B. F., MASON, D. F. & FORSHAM, P. H. Bronchogenic carcinoma with antidiuretic activity in plasma and tumor. N Engl J Med. 271:934-938, 1964.

- 200
- 26 - BRAIN, W.R. & WILKINSON, M. Subacute cerebellar degeneration associated with neoplasms. Brain. 88:465, 1965.
 - 27 - BRIGHAM, B.A. Small cell anaplastic carcinoma of the lung. A review of growth characteristics and implications for chemotherapy. Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 9: 1-5, 1982.
 - 28 - BRODER, L.E. Hormone production by bronchogenic carcinoma. A review. Pathobiology Annals. 9:205-224, 1979.
 - 29 - BRODER, L.E., COHEN, M.H. & SELAWRY, O. S. Treatment of bronchogenic carcinoma. II. Small cell cancer. Cancer Treat Rev. 4:219-260, 1977.
 - 30 - BROWN, W.H. A case of pleuriglandular syndromes. 'Diabetes of Bearded Women'. Lancet. ii:1022, 1928.
 - 31 - BRYAN, P.J., DINN, W.N., GROSSMAN, Z.D. et alii. Correlation of computed tomography, gray scale ultrasonography and radionuclide imaging of the liver in detecting space-occupying process. Radiology. 124:387-393, 1977.
 - 32 - BUNN, P.A. Jr., COHEN, M.H., IHDE, D.C. et alii. Advances in small cell bronchogenic carcinoma. Cancer Treat Rep. 61:333-342, 1977.
 - 33 - BUNN, P.A. Jr. & IHDE, D.C. Small cell bronchogenic carcinoma. A review of therapeutic results. In Livingston BB (ed). Lung Cancer: Advances in Research and Treatment, vol 1, p. 169-208, The Hague, Martinus Nijhoff, 1981.
 - 34 - BUNN, P.A. Jr., NUGENT, J.L. & MATTHEWS, M. J. Central nervous system metastases in small cell bronchogenic carcinoma. Semin Oncol. 5:312-322, 1978.
 - 35 - BURDON, J.G.W., SINCLAIR, R.A. & HENDERSON, M. M. Small cell carcinoma of the lung. Prognosis in relation to histologic subtype. Chest. 76:302-304, 1979.
 - 36 - BYRD, R.B., CARR, D.T. & MILLER, W.E. Radiographic abnormalities

in carcinoma of the lung as related to histological cell type. Thorax. 24:573-575, 1969.

- 37 - CAGNETEN, C.B., GELLER, C.E. & SAENZ, M.D.C. Diagnosis of bronchogenic carcinoma through the cytologic examination of sputum, with special reference to tumor typing. Acta Cytol. 20:530-536, 1976.
- 38 - CAMARGO, J.J. Tratamento cirúrgico do carcinoma brônquico. In SILVA, L.C.C. Compêndio de Pneumologia. São Paulo, Fundo Editorial Byk Prociencx, 564 p., 1981.
- 39 - CARNEIRO, J.F. Manifestações clínicas do câncer brônquico. Anais da Faculdade de Medicina de Porto Alegre. 19:77-115, 1959.
- 40 - CARNEY, D.N., BRODER, L., EDELSTEIN, M. et alii. Experimental studies of the biology of human small cell lung cancer. Cancer Treatment Reports. 57:27-36, 1983.
- 41 - CARNEY, D.N., BROWER, M., BERTNESS, V. & OIE, H.K. The selective growth of human small cell lung cancer lines and clinical specimens in serum-free medium. In Sato GH & Barnes D. (eds.). Methods in Molecular and Cell Biology. New York, Alan R. Liss, 1984.
- 42 - CARNEY, D.M., BUNN, P.A., GAZDAR, A.F. et alii. Selective growth in serum-free hormone supplemented medium of tumor cells obtained from patients with small cell carcinoma of the lung. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 78:3185-3189, 1981.
- 43 - CARNEY, D.N., MATTHEWS, M., IHDE, D.C. et alii. Influence of histologic subtype of small cell carcinoma of the lung on clinical presentation, response to therapy and survival. JNCI. 65:1225-1230, 1980.
- 44 - CARNEY, D.N., MICHELL, J.B. & KINSELLA, T.J. In vitro radiation and chemosensitivity of established cell lines of human cell lung cancer and its large cell variants. Cancer Research. 43:2806-2811, 1983.

- 45 - CARNEY, D.N., MARANGOS, P.J., IHDE, D.C. et alii. Serum neuron specific enolase a marker for disease extent and response to therapy in patients with small cell lung cancer. Lancet. i:583-585, 1982.
- 46 - CARNEY, D.N., NAU, M.M. & MINNA, J.D. Variability of cell lines from patients with small cell lung cancer. In Salmon S.E. & Trent J. (eds.). Human Tumor Cell Cloning. New York, Grune & Stratton, 1984.
- 47 - CASTAGNA, J., BENFIELD, J.R., YAMADA, H. et alii. The reliability of liver scans and function tests in detecting metastases. Surg Gynecol Obstet. 134:463-466, 1972.
- 48 - CAVALLI, F., JUNGI, W.F., SONNTAG, R.W. et alii. Phase II trial of cis-dichlorodiammineplatinum (II) in advanced malignant lymphoma and small cell lung cancer. preliminary results. Cancer Treat Rep. 63:1599-1603, 1979.
- 49 - CHAMBERS, W.F., PETTINGILL, O.S. SORENSON, G.D. Intracranial growth of pulmonary small cell carcinoma cells in nude athymic mice. Experimental Cell Biology. 49:90-97, 1981.
- 50 - CHROUSOS, G.P., SCHULTE, H.M., OLDFIELD, E.H. et alii. The corticotropin-releasing factor stimulation test; an aid in the evaluation of patients with Cushing's syndrome. New England Journal of Medicine. 310:622-626, 1984.
- 51 - COHEN, M.H. Signs and symptoms of bronchogenic carcinoma. In Straus M.J. (ed.). Lung Cancer Clinical Diagnosis and Treatment, p. 85-94, New York, Grune and Stratton, 1977.
- 52 - COHEN, M.H., BUNN, P.A. Jr., IHDE, D.C., FOSSIECK, B. E. Jr., MINNA, J.D. Chemotherapy rather than democlocycline for inappropriate secretion of antidiuretic hormone. N Engl J Med. 298:423, 1978.
- 53 - COHEN, M.H., CREAVER, P.J. FOSSIECK, B.E. et alii. Intensive chemotherapy of small cell bronchogenic carcinoma. Cancer Treat Rep. 61:349-354, 1977.

- 54 - COHEN, M.H., IHDE, D.C., BUNN, P.A. et alii. Cyclic alternating combination chemotherapy of small cell bronchogenic carcinoma. Cancer Treat Rep. 63:163-170, 1979.
- 55 - COHEN, M.H. & MATTHEWS, M.J. Small cell bronchogenic carcinoma. a distinct clinico pathologic entity. Seminars in Oncology. 5(3):234-243, 1978.
- 56 - COMIS, R.L., MILLER, M. & GINSBERG, S.J. Abnormalities in water homeostasis in small cell anaplastic lung cancer. Cancer. 45:2414-2421, 1980.
- 57 - COX, J.D., BYHARDT, R., KOMAKI, R. et alii. Interaction of thoracic irradiation and chemotherapy on local control and survival in small cell carcinoma of the lung. Cancer Treat Rep. 63:1251-1255, 1979.
- 58 - COX, J.D., BYHARDT, R.W., WILSON, J.F. et alii. Dose-time relationships and control of small cell carcinoma of the lung. Radiology. 128:205-207, 1978.
- 59 - COX, J.D., PETROVICH, Z., PAIG, C. et alii. Prophylactic cranial irradiation in patients with inoperable carcinoma of the lung. Cancer. 42:1135-1140, 1978.
- 60 - CRANE, J., NELSON, M., MacDONALD, J. et alii. A comparison of computed tomography (CT) and radionuclide (RN) ^{99m}Tc scanning of the brain in small cell lung cancer. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology. C-781:200, 1983.
- 61 - CROFT, P.B., HENSON, R.A., ULRICH, H. & WILKINSON P. C. Sensory neuropathy with bronchial carcinoma. A study of 4 cases showing serologic abnormalities. Brain. 88: 501-514, 1965.
- 62 - CROFT, P. & WILKINSON, M. The incidence of carcinomatous neuromyopathy in patients with various types of carcinoma. Brain. 88:427-434, 1965.

- 63 - CRUZ, J.M., JACKSON, D.V., WHITE, D.R. et alii. Evaluation of brain metastasis at presentation of small cell carcinoma of the lung. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology. C-553, 1982.
- 64 - DANIELS, J.R., CHAK, L., ALEXANDER, M. et alii. Oat-cell carcinoma. Alternating compared with sequential combination chemotherapy. Proc. AACR-ASCO. 21:346, 1980.
- 65 - DECAUX, G., BRIMIOULLE, S., GENETTE, F. & MOCKEL, J. Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone by urea. Am J Med. 69:99-106, 1980.
- 66 - DeFRONZO, R.A., BRAINE, H., COLVIN, O.M., DAVIS, P.J. Water intoxication in man after cyclophosphamide therapy. Time course and relation to drug activation. Ann Intern Med. 78:861-869, 1973.
- 67 - DeTROYER, A. Demeclocycline treatment for syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone secretion. J. Am. Med. Assoc. 237:2823-2826, 1977.
- 68 - DeVERE, R., & BRADLEY, W.G. Polymyositis. Its presentation, morbidity and mortality. Brain. 98:637-666, 1976.
- 69 - DOMBERNOWSKY, P., HANSEN, H.H., SOREN, S. et alii. Sequential versus nonsequential combination chemotherapy using 6 drugs in advanced small cell carcinoma. A comparative trial including 146 patients. Proc. AACR-ASCO. 29:277, 1979.
- 70 - DOMBERNOWSKY, P., HIRSCH, F., HANSEN, H.H. & HAINAU, B. Peritoneoscopy in the staging of 190 patients with small cell anaplastic carcinoma of lung with special reference to subtyping. Cancer. 41:2008-2012, 1978.
- 71 - DUNNICK, N.R., IHDE, D.C. & JOHNSTON-EARLY, A. Abdominal CT in the evaluation of small cell carcinoma of the lung. American Journal of Roentgenology. 133:1085-1088, 1979.
- 72 - DVALE, P.A., BODE, F.R. & KINI, S. Diagnostic accuracy in lung cancer. Comparison of techniques used in association

with flexible fiberoptic bronchoscopy. Chest 69:752-757, 1976.

- 73 - EAGAN, R.T., CARR, D.T., FRYTAK, S. et alii. VP-16-213 versus polychemotherapy in patients with advanced small cell lung cancer. Cancer Treat Rep. 60:949-951, 1976.
- 74 - EAGAN, R.T., CARR, D.T., LEE, R.E. et alii. Phase II studies of polychemotherapy regimens in small cell lung cancer. Cancer Treat Rep. 61:93-96, 1977.
- 75 - EAGAN, R.T., MAURER, H., FORCIER, R.J. et alii. Combination chemotherapy and radiation therapy in small cell carcinoma of the lung. Cancer. 32:371-379, 1973.
- 76 - EAGAN, R.T., MAURER, L.H., FORCIER, R.J. et alii. Small cell carcinoma of the lung: Staging, paraneoplastic syndromes, treatment, and survival. Cancer. 33:527-532, 1974.
- 77 - EDMONSON, J.H., LAGAKO, S.W., SELAWRY, O. S. et alii. Cyclophosphamide and CCNU in the treatment of inoperable small cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung. Cancer Treat Rep. 60:925-932, 1976.
- 78 - EINHORN, L.H., BOND, W.H., HORNBACK, N. et alii. Long-term results in combined modality treatment of small cell carcinoma of the lung. Semin Oncol. 5:309-313, 1978.
- 79 - EINHORN, L.H., FEE, W.H., FARBER, M.O. et alii. Improved chemotherapy for small cell undifferentiated lung cancer. JAMA. 235:1225-1229, 1976.
- 80 - EGGLESTON, J.C. Bronchial carcinoids and their relationship to other pulmonary tumors with endocrine features. In Becker K.L. & Gazdar A.F. (eds.). The Endocrine Lung in Health and Disease, p. 389-405, Philadelphia, WB Saunders, 1984.
- 81 - ELLIS, J.H. Transbronchial lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope. Experience with 107 consecutive cases and comparison with bronchial brushing. Chest. 68:534-531, 1975.

- 82 - FEINSTEIN, A.R., GELFMAN, N.A. & YESNER, R. Observer variability in the histopathologic diagnosis of lung cancer. Am Rev Resp Dis. 101:671-684, 1970.
- 83 - FEINSTEIN, A.R., GELFMAN, N.A. & YESNER, R. The diverse effects of histopathology manifestations and outcome of lung cancer. Chest. 66:225-229, 1974.
- 84 - FICHMAN, M. & BETHUNE, J. Effects of neoplasms on renal electrolyte function. Ann NY Acad Sci. 230:448-472, 1974.
- 85 - FOX, W. & SCADDING, J.G. Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of bronchus. Ten year follow-up. Lancet. 2:63-65, 1973.
- 86 - FRABLE, W. Fine needle aspiration biopsy; a review. Human Pathology. 14:9-28, 1983.
- 87 - FROST, J.K. Pulmonary diagnostic specimen collection and cytopathology techniques. Cytol Newslett. 2:2-4, 1960.
- 88 - GAZDAR, A.F., CARNEY, D.N. & MINNA, J.D. The biology of non-small cell lung cancer. Seminars in Oncology. 1:3-19, 1983.
- 89 - GAZDAR, A.F., ZWEIG, M.H., CARNEY, D.N. et alii. Levels of creatine kinase and its isozyme in lung cancer tumors and cultures. Cancer Research. 41:2772-2777, 1981.
- 90 - GELLERT, A.R., RUDD, R.M., SINKA, G. & GEDDES, D.M. Fibreoptic bronchoscopy. Effect of multiple bronchial biopsies on diagnostic yield in bronchial carcinoma. Thorax. 37:684-687, 1982.
- 91 - GEWIRTZ, G. & YALOW, R.S. Ectopic ACTH production in carcinoma of the lung. Journal of Clinical Investigation. 53:1022-1032, 1974.
- 92 - GILBEY, E.D., BONDY, P.K. & FOSLING, M. Impaired water excretion in oat cell lung cancer. British Journal of Cancer. 34:323-324, 1976.

- 93 - GILBY, E.D., BONDY, R.K., MORGAN, R.L. et alii. Combination chemotherapy for small cell carcinoma of the lung. Cancer 39:1959-1966, 1977.
- 94 - GINSBERG, S.J., COMIS, R.L., COTTLIEB, A.K. et alii. Long-term survivorship in small-cell anaplastic lung carcinoma. Cancer Treat Rep. 63:1347-1349, 1979.
- 95 - GINSBERG, S., COMIS, R. & MILLER, M. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in oat cell carcinoma of the lung. Clin Res. 26:435A, 1978.
- 96 - GOLDIE, H.H. & COLDMAN, A.J. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. Cancer Treatment Reports. 63:1727-1733, 1979.
- 97 - GOULD, V.E. & CHEJFEC, G. Ultrastructural and biochemical analysis of 'undifferentiated' pulmonary carcinomas. Human Pathology. 9:377-384, 1978.
- 98 - GOULD, V.E., LINNOILA, I., WARREN, W.H. & MEMOLI, V.A. Neuroendocrine cells and neuroendocrine neoplasms of the lung. Pathology Annals. 18(11):287-330, 1983.
- 99 - GRECO, F.A. & EINHORN, L.H. Small cell lung cancer. Semin Oncol. 5:233-335, 1978.
- 100 - GRECO, R.A., RICHARDSON, R.L., SCHULMAN, S.F. et alii. Treatment of oat cell carcinoma of the lung. Complete remissions, acceptable complications, and improved survival. Br Med J. 2:10-11, 1978.
- 101 - GRECO, F., RICHARDSON, R.L., SNELL, J.D. et alii. Small cell lung cancer. Complete remission and improved survival. Am J Med. 66:625-630, 1979.
- 102 - GRUNKEMEIER, G.L. & STARR, A. Actuarial analysis of surgical results. Rationale and method. The Annals of Thoracic Surgery. 24:404-408, 1977.
- 103 - GRUNZE, H. Cytologic diagnosis of tumors of the chest. Acta Cytol. 17:148-159, 1973.

- 104 - GUTTIERREZ, A.C., VINCENT, R.G., BAKSHI, S. et alii. Radio-isotope scans in the evaluation of metastatic bronchogenic carcinoma. J Thor Cardiovasc Surg. 69:934-941, 1975.
- 105 - HOLOYE, P.Y. & SAMUELS, M.L. Cyclophosphamide, vincristine and sequential split-course radiotherapy in the treatment of small cell lung cancer. Chest. 67:675-679, 1975.
- 106 - HOLOYE, P.Y., SAMUELS, M.L., LANZOTTI, V.J. et alii. Combination chemotherapy and radiation therapy for small cell carcinoma. JAMA. 237:1221-1224, 1977.
- 107 - HOLOYE, P.Y., SAMUELS, M.L., SMITH, T. et alii. Chemo-immunotherapy of small cell bronchogenic carcinoma. Cancer 42:34-40, 1978.
- 108 - HAMBURGUER, A.W. & SALMON, S.E. Primary biossay of humam tumor stem cells. Science. 197:461-463, 1977.
- 109 - HANDE, K.R., OLDHAM, R.K., FER. M.F., RICHARDSON, R.L., GRECO, F.A. Randomized study of high-dose versus low-dose methotrexate in the treatment of extensive small cell lung cancer. Am J Med. 73:413-418, 1982.
- 110 - HANSEN, H.H. Bone Metastases in Lung Cancer. Copenhagen, Munksgaard, 1974.
- 111 - HANSEN, H.H., DOMBERNOWSKY, P., HANSEN, M. et alii. Chemo-therapy of advanced small cell anaplastic carcinoma. Ann Intern Med. 89:177-181, 1978.
- 112 - HANSEN, H.H., DOMBERNOWSKY, P., HANSEN, H.S. et alii. Chemo-therapy versus chemotherapy plus radiotherapy in regional small cell carcinoma of the lung. A randomized trial. Proc AACR-ASCO. 20:277, 1979.
- 113 - HANSEN, S.W., JENSEN, F., PETERSEN, N.T. & HANSEN H.H. Staging procedures of the liver in small cell bronchogenic carcinoma. A prospective comparative trial of peritoneoscopy with liver biopsy versus ultrasonography with fine needle aspiration. American Society of Clinical Oncology. G-20: 5, 1983.

- 114 - HANSEN, H.H., MUGGIA, F.M. Early detection of bonemarrow invasion on oat-cell carcinoma of the lung. N Engl J Med. 284:962-863, 1971.
- 115 - HANSEN, H.H., SELAWRY, O.S., SIMON, R. et alii. Combination chemotherapy of advanced lung cancer. A randomized trial. Cancer 38:2201-2207, 1976.
- 116 - HANTMAN, D., ROSSIER, B., ZOHLMAN, R., SCHRIER, R. Rapid correction of hyponatremia in the syndrome inappropriate secretion of antidiuretic hormone. An alternative treatment to hypertonic saline. Ann Intern Med. 78:870-875, 1973.
- 117 - HARPER, P.G., HOUANG, M., SPIRO, S.G. et alii. Computerized axial tomography in the pretreatment assessment of small cell carcinoma of the bronchus. Cancer. 47:1775-1780, 1981.
- 118 - HARPER, P.G., SOUHAMI, R.L., SPIRO, S.G., et alii. Tumour size, response rate, and prognosis in small cell carcinoma of the bronchus treated by combination chemotherapy. Cancer Treatment Reports. 66:463-470, 1982.
- 119 - HATTORI, S., MATSUDU, M., IKEGAMI, H., et alii. Small cell carcinoma of the lung. Clinical and cytomorphic studies in relation to its response to chemotherapy. Cancer 68:321-331, 1977.
- 120 - HATTORI, S., MATSUDA, M., TATEISHI, R., et alii. Oat cell carcinoma of the lung. Clinical and morphological studies in relation to its histogenesis. Cancer. 30:1014-1024, 1972.
- 121 - HERMAN, T.S., JONES, S.E., McMAHON, L.G., et alii. Combination chemotherapy with adriamycin and cyclophosphamide (with or without radiation therapy) for carcinoma of the lung. Cancer Treat Rep. 61:875-879, 1977.

- 122 - HINSON, K.F.W., MILLER, A.B., TALL, R. An assessment of the World Health Organization classification of the histologic typing of lung tumors applied to biopsy and resected material. Cancer. 35:399-405, 1975.
- 123 - HIRSCH, F.R., HANSEN, H.H., DOMBERNOWSKY, P. & HAINAU, B. Bone marrow examination in the staging of small cell anaplastic carcinoma of the lung with special reference to subtyping. An evaluation of 203 consecutive patients Cancer. 39:2563-2567, 1977.
- 124 - HIRSCH, F.R., HANSEN, H.H. & HAINAU, B. Bilateral Bone marrow examination in small cell anaplastic carcinoma of the lung. Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica 87: 59 - 62, 1979.
- 125 - HIRSCH, F.R., HANSEN, H.H., PAULSON, O.B., et alii. Development of brain metastases in small cell anaplastic carcinoma of the lung. In Kay J, Whitehouse J.(eds) CNS complications of Malignant Disease, p. 175-184. London MacMillan Press, 1979.
- 126 - HIRSCH, F.R., MATTHEWS, M.J., YESNER, R. Histopathologic classification of small cell carcinoma of the lung. Comments based on an interobserver examination. Cancer 50:1360-1366, 1982.
- 127 - HIRSCH, F.R., OSTERLIND K., HANSEN, H.H. The Prognostic significance of histopathologic subtyping of small cell carcinoma of the lung according to the classification of the World Health Organization. A study of 375 consecutive patients. Cancer. 52:2144-2150, 1983.
- 128 - HIRSCH, F.R., PAULSON, O.B., HANSEN, H.H. & LARSEN, S.O. Intracranial metastases in small cell carcinoma of the lung. Prognostic aspects. Cancer. 51:529-533.
- 129 - HIRSCH, F.R., PAULSON, O.B., HANSEN, H.H. & VRAA-JENSEN, J. Intracranial metastases in small cell carcinoma of the lung. Correlation of clinical and autopsy findings. Cancer. 50: 2433-2437, 1982.

- 130 - HORNBACK, N.B., EINHORN, L., SHIDNIA, H. et alii. Oat cell carcinoma of the lung. Early treatment results of combination radiation therapy and chemotherapy. Cancer 37:2658-2664, 1976.
- 131 - IHDE, D.C., BUNN, P.A. Jr. Chemotherapy of small cell bronchogenic carcinoma. In Whitehouse J.M.A., Williams C.J. (eds). Recent Advances in Clinical Oncology, Vol. 1. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1981.
- 132 - IHDE, D.C., COHEN, M.H., BERNATH, A.M., et alii. Serial fiberoptic bronchoscopy during chemotherapy of small cell carcinoma of the lung. Chest. 74:531-536, 1978.
- 133 - IHDE, D.C., DUNNICK, N.R., JOHNSTON-EARLY, A., BUNN, P.A., COHEN, M.H., MINNA, J.D. Abdominal computed tomography in small cell lung cancer. Assessment of extent of disease and response to therapy. Cancer 49:1485-1490, 1982.
- 134 - IHDE, D.C., MAKUCH, R.W., CARNEY, D.N., et alii. Prognostic implication of sites of metastases in patients with small cell carcinoma of the lung given intensive combination chemotherapy. Am Rev Respir Dis. 123 : 500 - 507, 1981.
- 135 - IHDE, D.C., SIMMS, E.B., MATTHEWS, M.J., et alii. Bone marrow metastases in small cell carcinoma of the lung. Frequency, description and influence on chemotherapeutic toxicity and prognosis. Blood. 43(4):677-686, 1979.
- 136 - ISRAEL L., DEPIERRE, A., CHOFFEL, C., et alii. Immunotherapy in 34 cases of oat cell carcinoma of the lung with 19 complete remissions. Cancer Treat Rep. 61:343-347, 1977.
- 137 - JACKSON, D.V., RICHARDS, F., COOPER, M.R., et alii. Prophylactic cranial irradiation in small cell carcinoma of the lung. A randomized study. JAMA 237:2730-2733, 1977.

- 138 - JACOBS, L., KINKEL, W.R. & VINCENT, R.G. 'Silent' brain metastasis from lung carcinoma determined by computerized tomography. Archives in Neurology. 34:690-693.
- 139 - JHINGRAN, S.G., JORDAN, L., JAHS, M. F., et alii. Liver scintigrams compared with alkaline phosphatase and BSP determinations in the detection of metastatic carcinoma. J Nucl Med. 12:227-230, 1971.
- 140 - JOHNSON, R.E., BRERETON, H.D., KENT, C.H. Small-cell carcinoma of the lung. Attempt to remedy causes of past therapeutic failure. Lancet. 2:289-291, 1976.
- 141 - JOHNSON, R.E., BRERETON, H.D., KENT, C. "Total" therapy for small cell carcinoma of the lung. Am Thorac Surg. 25:509:515, 1978.
- 142 - KAMEYA, T., KODAMA, T. & SHIMOSATO, S. Ultrastructure of small cell carcinoma of the lung (oat and intermediate types) in relation to histogenesis and carcinoid tumors. In Shimosato Y., Melamed M.R. & Nettesheim F. (eds). Morphogenesis of Lung Cancer. Volume II, pp. 15-44, Boca Raton. CRC Press, 1982.
- 143 - KANHOUWA, S.B., MATHEWS, M.J. Reliability of cytologic typing of lung cancer. Acta Cytol. 20:229-232, 1976.
- 144 - KARNSFSKY, D. & BURCHENAL, J.H. Clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In McLead C. M. Evaluation of chemotherapeutic agents, New York, Columbia University Press, pag. 199-205, 1949.
- 145 - KATLIC, M., CARTER D. Prognostic implications of histology size and location of primary tumors. Prog Cancer Res Ther. 11:143-150, 1979.
- 146 - KATO, Y., FERGUSON, T.B., BENNET, D.E. & BURFAX, T. H. Oat cell carcinoma of the lung. A review of 138 cases. Cancer. 23:517-524, 1969.

- 147 - KHAN, M.A., WHITCOMB, M.E., SNIDER, G.L. Flexible fiberoptic bronchoscopy. Am J Med. 61:151-155, 1976.
- 148 - KING, G.A., COMIS, R., GINSBERG, S. et alii. Combination chemotherapy and radiotherapy in small cell carcinoma of the lung. Radiology. 125:529-530, 1977.
- 149 - KOSS, L.G., MELAMED, M.R., GOODNER, J.T. Pulmonary cytology. A brief survey of diagnostic results from July 1st, 1952 until December 31st, 1960. Acta Cytol. 8:104-113, 1964.
- 150 - KREYBERG, L., Histological Typing of Lung Tumors. International Histologic Classification of Tumors, Geneva. World Health Organization, 1967.
- 151 - KRIEGER, D.T. Brain peptides. What, where, and why? Science 222:975-985.
- 152 - LAMBERT, E.H., EATON, L.M., ROOKE, E.D., Defect of neuromuscular conduction associated with malignant neoplasms. Am J Physiol 187:612, 1956.
- 153 - LATOV, N., SHERMAN, W.H., NEMNI, R., GALASSI, G., SHYONG, J.S., PENN, A.S., CHESS, L., OLARTE, M.R., ROWLAND, L.P., OSSERMAN E.F. Plasma cell dyscrasia and peripheral neuropathy with a monoclonal antibody to peripheral-nerve myelin. N Engl J Med. 303:618-621, 1980.
- 154 - LEES, L.H. The biosynthesis of hormones by nonendocrine tumours - a review. J. Endocrinol. 67:143-175, 1975.
- 155 - LEVENSON, R.M., SAUERBRUNN, B.J.L., IHDE, D.C. et alii. Small cell lung cancer. Radionuclide bone scans for assessment of tumour extent and response. American Journal of Roentgenology. 137:31-35, 1981.
- 156 - LIDDLE, G.W., ISLAND, D., MEADOR, C.K. Normal and abnormal regulation of corticotropin secretion in man. Recent Prog Horm Res. 18:125-166, 1962.

- 157 - LITTLE, C.D., NAU, N.M., CARNEY, D.N., GAZDAR, A.F., MINNA J.D. Amplification and expression of the c-myc oncogene in human lung cancer cell lines. Nature. 306:194-196, 1983.
- 158 - LIVINGSTON, R.B. Treatment of small cell carcinoma. Evolution and future directions. Semin Oncol. 5:299-308, 1978.
- 159 - LIVINGSTON, R., MIRA, J. Non-cross resistant combinations in patients with extensive small-cell lung cancer. Proc. AACR-ASCO 21:449, 1980.
- 160 - LIVINGSTON, B.R., MOORE, T.N., HEILBRUN, L., et alii. Small cell carcinoma of the lung. Combined chemotherapy and radiation. Ann Intern Med. 88:194-199, 1978.
- 161 - LOKICH, J.J., The frequency and clinical biology of the ectopic hormone syndromes of small cell carcinoma. Cancer 50:2111-2114, 1982.
- 162 - LOWENBRAUN, S., BARTOLUCCI, A., SMALLEY, R.V. et alii. The superiority of combination chemotherapy over single agent chemotherapy in small cell lung carcinoma. Cancer 44:406-413, 1979.
- 163 - LUKEMAN, J.M. Reliability of cytologic diagnosis in cancer of the lung. Cancer Chemother Rep. (suppl). 4:79-93, 1973.
- 164 - MACHOLDA, F. Bronchogenic carcinoma. Study of growth and evolutionary dynamics of bronchogenic carcinoma. Its significance for early diagnosis. Acta Univ Carol. (Suppl). 41:39-62, 1970.
- 165 - MACKAY, B. Ultrastructure of lung neoplasms. In Straus, M. J. (ed). Lung Cancer, Clinical Diagnosis and Treatment 2nd edition, pp 85-96 New York, Grune & Stratton, 1983.

- 166 - MANDELBAUM, I., WILLIAMS, S.D., HORNBACK, N.B., et alii. Combined therapy for small cell undifferentiated carcinoma of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg. 76:292-296, 1978.
- 167 - MARGOLIS, R., HANSEN, H.H., MUGGIA, F. M. & SURYABALA, K. Diagnosis of liver metastases in bronchogenic carcinoma. A comparative study of liver scans, function tests and peritoneoscopy with liver biopsy in 111 patients. Cancer 34:1825-1829, 1974.
- 168 - MATTHEWS, M.J. Morphologic classification of bronchogenic carcinoma. Cancer Chemotherapy Reports. 4(3):63-67, 1973.
- 169 - MATTHEWS, M.J. Effects of therapy on the morphology and behavior of small cell carcinoma of the lung. A Clinico-pathologic study. Prog Cancer Res Ther. 11: 155 - 165, 1979.
- 170 - MATTHEWS, M.J., GAZDAR, A.F. Pathology of small cell carcinoma of the lung and its subtypes. A clinico - pathologic correlation. In Livingston R.B. (ed). Lung Cancer. 1, pp 283-306. The Hague/Boston/London, Martinus Nijhoff, 1981.
- 171 - MATTHEWS, M.J. & GAZDAR, A.F. Pathology of small cell carcinoma of the lung and its subtypes. A clinico-pathologic correlation. In Livingston R.B. (ed). Lung Cancer, pp 283-306. The Hague, Martinus Nijhoff, 1982.
- 172 - MATTHEWS, M.J., GORDON, P.R. Morphology of pulmonary and pleural malignancies. In Straus M.J. (ed). Lung Cancer Clinical Diagnosis and Treatment. New York, Grune and Stratton, 1977.
- 173 - MATTHEWS, M.J. & HIRSCH, F.R. Problems in the diagnosis of small cell carcinoma of the lung. In Greco F.A., Oldham R.K. & Bunn P.A. (eds). Small Cell Lung Cancer, pp. 35-50, New York: Grune & Stratton, 1981.

- 174 - MAURER, L.H., O'DONNELL, J.F., KENNEDY, S., et alii. Human neurophysis in carcinoma of the lung. Relation to histology, disease stage, response rate, survival and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion Cancer Treatment Reports. 67: 971-976, 1983.
- 175 - MAURER, L.H., TULLOH, M., WEISS, R.B. et alii. A randomized combined modality trial in small cell carcinoma of the lung. Comparison of combination chemotherapy-radiation therapy versus cyclophosphamide radiation therapy, effects of maintenance chemotherapy and prophylactic whole brain irradiation. Cancer. 45:30-39, 1980.
- 176 - MEYER, J.A., COMIS, R.L., GINSBERG, S.J., BURKE, W.A., IKINS P.M., DiFINO, S.M., GULLO, J.J., PARKER, F. B. Jr. The prospect of disease control by surgery combined with chemotherapy in stage I and stage II small cell carcinoma of the lung. Ann Thorac Surg. 36:37-41, 1983.
- 177 - MEYER, J.A., COMIS, R.L., GINSBERG, S.J., IKINS, P.M. BURKE W.A., KING, G.A., GULLO, J.J., DiFINO, S.M., TINSLEY, R. W., PARKER, F.B. Jr. Phase II trial of extended indications for resection in small cell carcinoma of the lung. J. Thorac Cardiovasc Surg. 83:12-19, 1982.
- 178 - MINTZER, R.A., MALAVE, S.R., NEIMAN, H.L., et alii. Computed vs conventional tomography in evaluation of primary and secondary neoplasms. Radiology. 132:653-659, 1979.
- 179 - MINNA, J.D., CARNEY, D.N., ALVAREZ, R. et alii. Heterogeneity of human small cell lung cancer. In Owens A.H., Coffeys D.S. & Baylin S.B. (eds) Tumour Cell Heterogeneity. Origins and Implications, pp 29-52. New York. Academic Press, 1982.
- 180 - MILLER, W.L. & JOHNSON, L.K. Synthesis and glycosylation of proopio-melanocortin by a Cushing tumor. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 55:441-446, 1982.

- 181 - MOHSENFAR, Z., CHOPRA, S.K., SIMMONS, D. H. Diagnostic value of fiberoptic bronchoscopy in lung cancer presenting as mediastinal mass(es). Cancer 44:1894-1896, 1979.
- 182 - MODINI, C., PASSARIELLO, R., JASCONE, C. et alii. TNM staging in lung cancer. Role of computed tomography. Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery 84:569-574, 1982.
- 183 - MOODY, T.W., BERTNESS, V. & CARNEY, D.N. Bombesin-like peptides and receptors in human tumors. Science 314:683-686, 1983.
- 184 - MOODY, T.W., PERT, C.B., GAZDAR, A.F. et alii. High levels of intracellular bombesin characterize human small cell lung cancer. Science 314:1246-1248, 1981.
- 185 - MORANGOS, P.J., GAZDAR, A.F. & CARNEY, D.N. Neuron specific enolase in human small cell carcinoma cultures. Cancer Letters 15:67-71, 1982.
- 186 - MOREIRA, J.S., PORTA, N.S., PALOMBINI, B.C., GEYER, G.R., MACHADO, C.G. Carcinoma Brônquico. In Silva, L.C.C. In Compendio de Pneumologia, São Paulo, Fundo Editorial Byk Pracienx, 564 p., 1981.
- 187 - MORTON, D.L., ITABASHI, H.H., GRIMER, D.F. Nonmetastatic neurological complications of bronchogenic carcinoma. The carcinomatous myopathies. J. Thorac Cardiovasc. Surg. 51:14, 1966.
- 188 - MOSES, A.M., MILLER, M., STREETEN, D.H.P. Pathophysiologic and pharmacologic alterations in the release and action of SDH. Metabolism 25:697-721, 1976.
- 189 - MOUNTAIN, C.F. The relationship of prognosis to morphology and the anatomic extent of disease. Studies of a new clinical staging system, in Israel L., Chahinian P (eds) Lung Cancer. Natural History and Prognosis. New York, Academic Press, pp. 107-140, 1976.

- 190 - MOUNTAIN, C.F., Clinical biology of small cell carcinoma. Relationship to surgical therapy. Semin Oncol. 5:272-279, 1978.
- 191 - MULSHINE, J.L., MAKUCH, R.W., HOHNSTON-EARLY, A., MATHEWS, M.J., CARNEY, D.N., IHDE, D.C., COHEN, M.H., BATES, H. R., DUNNICK, N.R., MINNA, J.D., BUNN, P.A. Diagnosis and significance of liver metastases in small cell carcinoma of the lung. J Clin Oncol. 2:733-741, 1984.
- 192 - MUNRO, A.G.H., CROMPTON, G.K. Inappropriate antidiuretic hormone secretion in oat cell carcinoma of bronchus. Aggravation of hiponatremia by intravenous cyclophosphamide. Thorax 27:640-642, 1972.
- 193 - NAPOLI, L.D., HANSEN, H.H., MUGGIA, F.M. & TWIGG, H. L. The incidence of osseous involvement in lung cancer, with special reference to the development of osteoblastic changes. Radiology. 108:17-21, 1973.
- 194 - NATAL, R.B., GRALLA, R.J., WITTES, R.E. Phase II trials of vindesine, AMSA and PCNU in patients with small cell lung cancer. In Hansen H.H., Dombernowsky, P., (eds). Abstract II World Conference on Lung Cancer, p. 235. Copenhagen, Amsterdam-Oxford-Princeton, Excerpta Medica, 1980.
- 195 - NAU, M.M., CARNEY, D.N., BATTEY, J., et alii. Amplification expression and rearrangement of C-myc and N-myc oncogenes in human lung cancer. In Porter M. & Melchers E. (eds) Mechanisms of B Cell Neoplasia. Current Topics in Microbiology and Immunology, Volume 81. Berlin, Heidelberg, New York. Springer-Verlag, 1984.
- 196 - NIXON, D.W., CREY, R.W., SUIT, H.D., et alii. Combination chemotherapy in oat cell carcinoma on the lung. Cancer 36:867-872, 1975.

- 197 - NORRIS, F.H. Jr., ENGEL, W.K. Carcinomatous amyotrophic lateral sclerosis. In Benin, W.R., Norris, F.H. Jr., The Remote effects of cancer on the Nervous System. New York, Grune & Stratton, 1965.
- 198 - NORTH, W.G., LA ROCHELLE, F.T., MELTON, J., et alii. Human neurophysins (HNPs) as potential tumor markers for small cell carcinoma (SCC). Clin Res. 26:536 A, 1978.
- 199 - NORTH, W.G., LA ROCHELLE, F.T., MELTON, J. & MILLS R.C. Isolation and partial characterization of two human neurophysins. Their use in the development of specific radioimmunoassays. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 51:884-891.
- 200 - NUGENT, J.L., BUNN, P.A., MATTHEWS, M.J. et alii. CNS metastases in small cell bronchogenic carcinoma. Increasing frequency and changing pattern with lengthening survival Cancer 44:1885-1893, 1979.
- 201 - ODELL, W.D., WOLFSEN, A.R. Humoral syndromes associated with cancer. Ann Rev Med. 29:379-406, 1978.
- 202 - ORTH, D.N., GUILLEMIN, R., LING, N. & NICHOLSON, W.E. Immuno-reactive endorphins, lipotropins and corticotropins in a human non-pituitary tumor. Evidence for a common precursor. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 46:849-852, 1978.
- 203 - OSBORNE, D.R., KOROBIN, M., RAVIN, C.E. et alii. Comparison of plain radiography, conventional tomography and computed tomography in detecting intrathoracic lymph node metastases from lung carcinoma. Radiology. 142:157-161, 1982.
- 204 - OSIEKA, R., SCHMIDT, C.G., MAKOSKI, H. B., et alii. The combined modality approach in the treatment of inoperable small-cell anaplastic carcinoma of the lung Z. Krebsforsch 89:9-18, 1977.

- 205 - OSWALD, N.C., HINSON, K.F.V., CONTI, G. & MILLER, A.B. The diagnosis of primary lung cancer with special reference to sputum cytology. Thorax 26:623-631, 1971.
- 206 - PEARSE, A.G.E. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. J Histochem Cytochem. 17: 303-313, 1969.
- 207 - PETTENGILL, O.S. & SORENSEN G.D. Tissue culture and in vitro characteristics. In Greco F.A., Oldham, R.K. & Bunn, P.A. Jr. (eds) Small Cell Lung Cancer. Clinical Oncology Monographs, pp 51-77. New York. Grune & Stratton, 1981.
- 208 - PICON, P.D. Carcinoma Brônquico Avenocelular, Conceituação e Aspectos Terapêuticos Atuais. Tese de Mestrado, Porto Alegre, UFRGS, 1978.
- 209 - POE, R.H. & TOBIN, R.E. Sensivity and specificity of needle biopsy in lung malignancy. American Review of Respiratory Diseases 122:725-730, 1980.
- 210 - POON, P.Y., FELD, R., EVANS, W.K., EGE, G., YEOH, J.L., McLOUGHLIN, M.L. Computed tomography of the brain, liver, and upper abdomen in the staging of small cell carcinoma of the lung. J Comput Assist Tomogr. 6:963-965, 1982.
- 211 - PRITCHARD, K.J., GINSBERG, J.J., JONES, D.P., et alii. Liver and bone scans. Are they useful in staging lung cancer? Proc Am Assoc Cancer Res. 19:89, 1978.
- 212 - RADICE, P.A., MATTHEWS, M.J., IHDE, D.C., GAZDAR, A.F., CARNEY, D.N., BUNN, P.A., COHEN, M.H., FOSSIECK, B.E., MAKUCH, R.W., MINNA, J.D. The clinical behavior of "mixed" small cell/large cell bronchogenic carcinoma compared to "pure" small cell subtypes. Cancer 50:2894-2902, 1982.

- 213 - RADKE, J.R., CONWAY, W.A., EYLER, W.R. et alii. Diagnostic accuracy in peripheral lung lesions. Factors predicting success with flexible fiberoptic bronchoscopy. Chest 76 : 176-179, 1979.
- 214 - RAMESDELL, J.W., PETERS, R.M., TAYLOR, A. T., et alii. Multiorgan scans for staging lung cancer. Correlation with clinical evaluation. J Thorac Cardiovasc. Surg. 73:653-659, 1977.
- 215 - RICHARDSON, R.L., GRECO, F.A., OLDHAM, R.K. & LIDDLE G. W. Tumor products and potential markers in small cell lung cancer. Seminars in Oncology. 5:253-262, 1978.
- 216 - RICHARDSON, R.H., ZAVALA, D.C., JUKERJEE, P.K. et alii. The use of fiberoptic bronchoscopy and brush biopsy in the diagnosis of suspected pulmonary malignancy. Am Rev Respir Dis. 109:63-66, 1974.
- 217 - RILKE, F., CARBONE, A., CLEMENTE, C., et alii. Surgical pathology of resectable lung cancer. Prog Cancer Res Ther. 11:129-142, 1979.
- 218 - ROSA, U.W., PROLLA, J.C., GASTAL, E.S. Cytology in diagnosis of cancer affecting the lung. Results in 1000 consecutive patients. Chest 63:203-207, 1973.
- 219 - ROSEN, S.T., AISNER, J., MAKUCH, R.W., MATTHEWS, M. J., IHDE, D.C., WHITACRE, M., GLATSTEIN, E.J., WIERNIK, P. H., LICHTER, A.S., BUNN, P.A. Jr. Carcinomatous leptomeningitis in small cell lung cancer. A clinicopathologic review of the National Cancer Institute Experience. Medicine 61:45-53, 1982.
- 220 - RUBIN, P., HICKS, G.L. Biassociation of superior vena cava obstruction and spinal cord compression. NY State J Med. 73:2176-2182, 1973.

- 221 - RUDD, R.M., GELLERT, A.R., BOLDEY, D. A. R., et alii. Bronchoscopy and percutaneous aspiration biopsy in the diagnosis of bronchial carcinoma cell type. Thorax 37:462-465, 1982.
- 222 - RUITER, D.J., BYCK, W., PAUWELS, E. K. J., et alii. Correlation of scintigraphy with short interval autopsy in malignant focal liver disease. Cancer 39: 177 - 177, 1977.
- 223 - SACCOMANNO, G., ARCHER, V.E., AUERBACH, O., et alii. Histologic types of lung cancer among uranium miners. Cancer 27:515-523, 1971.
- 224 - SAIONTZ, H.I., DALTON, R.J., EAGAN, R.T. Cyclophosphamide adriamcin, and DTIC polychemotherapy in advanced small cell lung cancer. Cancer Treat Rep. 61:481-483, 1977.
- 225 - SALMON, S.E., HAMBURGER, A.W., SOEHNLEN, B.H., et alii. Quantitation of differential sensitivities of human tumor stem cells to anticancer drugs. New England Journal of Medicine. 298:1321-1327, 1978.
- 226 - SALSALI, M., CLIFFTON, E.E. Superior vena cava obstruction with lung cancer. Ann Thorac Surg. 6:437-442, 1968.
- 227 - SALTZSTEIN, S.L., HARRELL, J.H. II, CAMERON T., Brushings, washings or biopsy? Obtaining maximum value from flexible fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of cancer. Chest 71:630-632, 1977.
- 228 - SAPPINO, A.P., ELLISON, M.K.L. & GUSTERSON B.A. Immunohistochemical localization of keratin in small cell carcinoma of the lung. Correlation with response to combination chemotherapy. European Journal of Cancer Clinical Oncology 19(10):1365-1370, 1983.
- 229 - SARGENT, E. N., TURNER, A.F., GORDONSON, J., et alii. Percutaneous pulmonary needle biopsy. Report of 350 patients. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 122: 758-768, 1974.

- 230 - SAUER, R., FAHRLÄNDER, H., FRIDRICH, R. Comparison of accuracy of liver scans and peritoneoscopy in benign and malignant primary and metastatic tumours of the liver. Scand J Gastroenterol. 8:389-394, 1973.
- 231 - SCHLEGEL, R., BANKS, S., SCHLEGEL S., & PINKUS, G. Immunoperoxidase localization of keratin in human neoplasms. American Journal of Pathology, 101:4-50, 1980.
- 232 - SCHWARTZ, W.B., BENNETT, W., CURELOP, S. & BARTTER F.C., A syndrome of renal loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. American Journal of Medicine. 23:529-542, 1957.
- 233 - SIEGEL, S., Nonparametric statistics for the behavior sciences, McGraw-Hill, New York, pp. 312, 1956.
- 234 - SIMMS, E., GAZDAR, A.F., ABRAMS, P.A. & MINNA J.D. Growth of human small cell (oat-cell) carcinoma of the lung in serum-free growth factor supplemented medium. Cancer Research 40:4356-4361, 1980.
- 235 - SIMMS, E.B., IHDE, D.C., MATTHEWS, M.J., et alii. Therapeutic implications of bone marrow involvement in small cell carcinoma of the lung. Proc ASCO 19:393, 1978.
- 236 - SINNER, W.N., SAUDSTEDT, B. Small-cell carcinoma of the lung. Radiology 121:269-274, 1976.
- 237 - SOLOMON, D.A., SOLLIDA, N.H., GRACEY, D.R. Cytology in fiberoptic bronchoscopy. Comparison of bronchial brushings washings and postbronchoscopy sputum. Chest 65:616-619, 1974.
- 238 - SPANG-THOMSEN, M., NIELSEN, A. & VISFELDT, J. Growth curves of three human malignant tumors transplanted to nude mice. Experimental Cell Biology 48:138-154, 1980.

- 239 - SPIRO, S.G. & GOLDSTRAW, P. The staging of lung cancer. Thorax 39:401-407, 1984.
- 240 - SPIRO, S.G., SHAH, S., HARPER, P.G., et alii. Treatment of obstruction of the superior vena cava by combination chemotherapy with and without irradiation in small-cell carcinoma of the bronchus. Thorax 38:501-505, 1983.
- 241 - STEEL, G.G. Cell loss as a factor in the growth rate of human tumours. European Journal of Cancer 3:381 - 387, 1967.
- 242 - STRAUS, M.J. Cytokinetic chemotherapy design for the treatment of advanced lung cancer. Cancer Treat Rep. 63:767-773, 1979.
- 243 - STRAUS, B.L., MATTHEWS M.J. & COHEN, M.M. Cardiac metastases in lung cancer. Chest 71:607-611, 1977.
- 244 - STRAUS, M.J., MORAN, R.E. & SHACKNEY S.E. Growth characteristics of lung cancer. In Straus, M.J. (ed) Lung Cancer. Clinical Diagnosis and Treatment, pp. 63-84. New York. Grune & Stratton. 1983.
- 245 - TANNOCK, I., Cell kinetics and chemotherapy. A critical review. Cancer Treatment Reports. 62:1117-1133, 1978.
- 246 - THOMAS, T.H., MORGAN, D.B., SWAMINATHAN, R., BALL, S.G., LEE, M.R. Severe hyponatremia. Lancet 1:621-624, 1978.
- 247 - TISCHLER, A.S., DICHTER, M.A., BIALES, B., et alii. Neuroendocrine neoplasms and the cells of origin. N Engl J Med. 296:919-925, 1977.
- 248 - TROWBRIDGE, R.C., KENNEDY, B.J., VOSIKA, G.J. CCNU-adriamycin therapy in bronchogenic carcinoma. Cancer. 41:1704-1709, 1978.

- 249 - TRUMP, D.L., BAYLIN, S.B. Ectopic Hormone Syndromes In Abeloff M.D. (ed). Complications of Cancer. Diagnosis and Mangement, pp. 211-241. Baltimore and London. Johns Hopkins University Press, 1979.
- 250 - UNIKER, W. The current role of exfoliative citopathology in the routine diagnosis of bronchogenic carcinoma. A 5-year study of 152 consecutive, unselected cases. Dis Chest 40:154-159, 1961.
- 251 - VALDIVIESO, M., McMURTREY, M.J., FARHA, P., FRAZIER, O. H., SPITZER, G., MOUNTAIN, C.F. Prospective evaluation of adjuvant surgical resection in small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol. 3:220, 1984.
- 252 - VAN PUTTEN, L.M. Problems in the treatment of slow-growing tumors. In Grundmann, E. & Gross, R. (eds). The Ambivalence of cytostatic Therapy, pp. 225-233. Berlin, Heidelberg, New York. Springer-Verlag, 1975.
- 253 - VAS, W., ZYLAK, C.J., MAHLER, D. & FIGUEREDO, A. The value of computed tomography in the pre-treatment assessment of small cell carcinoma of the lung. Radiology. 138:417-418, 1981.
- 254 - VINDELOV, L.L., HANSEN, H.H., CHRISTENSEN, I.J., et alii. Clonal heterogeneity of small cell anaplastic carcinoma of the lung demonstrated by flow cytometric DNA analysis Cancer Research 40:4295-4300, 1980.
- 255 - VINDELOV, L.L., HANSEN, H.H., GERSEL, A. et alii. Treatment of small cell carcinoma of the lung monitored by sequential flow cytometric DNA analysis. Cancer Research 42:2499-2505, 1982.
- 256 - VON HOFF, D.D., WEISENTHAL, L.M., IHDE, D.C. et alii. Growth of lung cancer colonies from bronchoscopy Washings. Cancer 48:400-403, 1981.

- 257 - WAKSMAN, B.H., ADAMS, R.D. A comparative study of experimental allergic neuritis in the rabbit, guinea, pig and mouse. J Neuropathol Exp Neurol. 15:293, 1956.
- 258 - WEISS, R.B. Small-cell carcinoma of the lung. Therapeutic management. Ann Intern Med. 88:5322-5331, 1978.
- 259 - WHANG-PENG, J., KAO-SHUN, C.S., LEE, E.C., et alii. A specific chromosome defect associated with human small cell lung cancer. Deletion 3p(14-23). Science 215:181-183, 1982.
- 260 - WHITFIELD, P.L., SEEBURG, P.H. & SHINE, J. The human pro-opio melanocortin gene organization, sequence and interspersion with repetitive DNA. DNA 1:133-143, 1982.
- 261 - WILLIAM, S. The cytologic diagnosis of lung cancer. Med J Aust. 48:233-236, 1961.
- 262 - WINKLER, A.W. & CRANKSHAW, O.F., Chloride depletion in conditions other than Addison's disease. Journal of Clinical Investigation 17:1-6, 1938.
- 263 - WITTES, R.E., HOPFAN, S., HILARIS, B. et alii. Oat cell carcinoma of the lung. Combination treatment with radiotherapy and cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, and methotrexate. Cancer 40:654-659, 1977.
- 264 - YESNER, R., GERSTL, B., AUERBACH, O. Application of the World Health Organization classification of lung carcinoma to biopsy material. Ann Thorac Surg 1:33-49, 1965.
- 265 - YESNER, R. & SOBIN, L. Histologic Typing of Lung Tumors. 2nd. edition. International Histologic Classification of Tumors, Geneva. World Health Organization, 1981.
- 266 - ZAR, J. H. Biostatistical Analysis. Preutice Hall, Englewood Cliffs, N.Y., pp. 620, 1974.

- 267 - ZELEN, M. Keynote address on biostatistics and data retrieval. Cancer Chemother Rep 4(2):31-42, 1973.
- 268 - ZUBROD, C.G., SCHNEIDERMAN, M. Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man. Journal of Chronic Diseases. 11:7-33. 1960.