

Universidade Federal do Rio de Janeiro



ANÁLISE DE SOBREVIDA DE  
PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO

Paulo Alexandre Ribeiro Mora

Rio de Janeiro

2004



UFRJ

# ANÁLISE DE SOBREVIDA DE PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO

Paulo Alexandre Ribeiro Mora

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, área de concentração Epidemiologia, do Núcleo de Estudos de Saúde Coletiva, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientadores: Prof<sup>a</sup>. Dra. Katia Vergetti Bloch e

Dr. Marcos Eduardo Machado Paschoal

Rio de Janeiro

Setembro de 2004

Mora, Paulo Alexandre Ribeiro.

Análise de Sobrevida em Pacientes com Câncer de Pulmão / Paulo Alexandre Ribeiro Mora – Rio de Janeiro: UFRJ/NESC, 2004.

xv, 102f.: il.; 29,7 cm.

Orientadores: Katia Vergetti Bloch e Marcos Eduardo Machado Paschoal

Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, Núcleo de Estudos em Saúde Coletiva – NESC, 2004.

Referências Bibliográficas: f.83-94.

1. Câncer de Pulmão. 2. Análise de sobrevida. 3. Epidemiologia - Dissertações. I. Bloch, Katia Vergetti (Orient.) e Paschoal, Marcos Eduardo Machado (Orient.). II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Núcleo de Estudos em Saúde Coletiva, Mestrado em Saúde Coletiva – Área de Concentração: Epidemiologia. III. Título.

# ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO

Paulo Alexandre Ribeiro Mora

Dissertação submetida ao corpo docente do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de medicina e do Núcleo de Estudos de Saúde Coletiva – NESC, da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre.

Rio de Janeiro, 30 de setembro de 2004.

Aprovada por:

---

**Orientadora - Prof<sup>a</sup>. Dra. Katia Vergetti Bloch**

Doutora em Saúde Coletiva, Professora Adjunta de Epidemiologia do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina (UFRJ)

---

**Orientador - Dr. Marcos Eduardo Machado Paschoal**

Doutor em Ciências Biológicas, Coordenador do Programa de Oncopneumologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (UFRJ).

---

**Prof. Dr. Gilvan Renato Muzy de Souza**

Doutor em Clínica Médica, Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica, da Faculdade de Medicina e Diretor da Divisão de Tisiopneumologia do Instituto de Doenças do Tórax (UFRJ).

---

**Prof. Ronir Raggio Luiz**

Doutor em Engenharia Biomédica, Professor Adjunto do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina (UFRJ).

---

**Dr. Carlos Gil Moreira Ferreira**

Doutor em Oncologia Experimental, Chefe do Serviço de Pesquisa Clínica e do Grupo de Ensaios Clínicos do Instituto Nacional de Câncer (INCa – MS/RJ)

## AGRADECIMENTOS

À minha esposa, Glauce, que soube amar, ouvir, consolar, sorrir, esperar e apoiar em todos os momentos, desde que nos conhecemos.

Às minhas filhas Paula e Gabriela, por existirem e tornarem minha vida completa.

À minha família pelo que sou e pelo que ainda fazem para que eu seja mais.

Aos meus orientadores, Kátia Bloch e Marcos Paschoal, pelo conhecimento, dedicação, compreensão e segurança que me passaram durante todo esse caminho.

À Dra. Nelly Gaeschlin Mariante e ao futuro colega Robert Forster, pelo apoio real durante as horas que passamos com prontuários à nossa volta.

Aos funcionários do Serviço de Epidemiologia e Avaliação e do Serviço de Documentação Médica do HUCFF pela ajuda com a lista de prontuários.

Aos meus amigos e professores Dr. Roberto Calmon Lemme, Dra. Adriana Alves de Souza Scheliga, Prof. José Marcos Telles Cunha e Prof. Antônio Cláudio Goulart Duarte, pela inspiração, conhecimento e valores éticos ensinados.

Aos meus orientadores de iniciação científica, Prof<sup>a</sup>. Eliana Dessaune Madeira, Prof. Maurício Pérez, Prof<sup>a</sup>. Diana Maul e Dr. Abel Magalhães Jr., pelas oportunidades, ensinamentos e especialmente pelos exemplos de espírito acadêmico.

À Prof<sup>a</sup>. Tânia Guillen, pela ajuda inestimável na fase de construção do modelo de Cox.

Aos amigos de turma de mestrado, Michele, Daniel, Danielle, Cláudio, Ricardo e Rosane, pelo grupo “tipo assim: *outlier*” que nós formamos !

Aos colegas do Serviço de Oncologia Clínica do Hospital da Lagoa, pelo apoio verdadeiro durante a fase final deste trabalho.

Aos meus amigos, irmãos, compadres e comadres, por religião ou afinidade, pela compreensão na ausência e pela alegria nos encontros.

**Muito Obrigado.**

## LISTA DE ABREVIATURAS

CACON – centro de alta complexidade em oncologia

CIR – cirurgia

CIRi – cirurgia isolada

D.extensa – doença extensa

D.limitada – doença limitada

DP – desvio padrão

EGF-R – *epidermal growth factor receptor*

EUA – Estados Unidos da América

HTTP - Hiper Text Transfer Protocol

HUCFF – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

IDT – Instituto de Doenças do Tórax

INCa – Instituto Nacional de Câncer

INMETRO – Instituto Nacional de Metrologia

m – média

MCM-2 – *minichromosome maintenance protein 2*

med – mediana

MS – Ministério da Saúde

n – número de indivíduos na categoria

NESC – Núcleo de Estudos de Saúde Coletiva

N-peq. células – não-pequenas células

p – p-valor

PS – *performance status*

QT ou Qt – quimioterapia

QTi – quimioterapia isolada

RXT – radioterapia

RXTi – radioterapia isolada

SC – suporte clínico

SCi – suporte clínico isolado

SEER - *Surveillance, Epidemiology and End Results*

SIM – Sistema de Informações sobre Mortalidade

UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro

WWW – world wide web

## LISTA DE TABELAS

	página
<b>Tabela 1:</b> Distribuição de frequência do ano de diagnóstico _____	22
<b>Tabela 2:</b> Características dos pacientes I _____	24
<b>Tabela 3:</b> Características dos pacientes II _____	24
<b>Tabela 4:</b> Comparação por estagiamento para pequenas células _____	26
<b>Tabela 5:</b> Comparação por tempo de sobrevida para pequenas células _____	27
<b>Tabela 6:</b> Comparação por estagiamento para não-pequenas células _____	29
<b>Tabela 7:</b> Comparação por tempo de sobrevida para não-pequenas células _____	32
<b>Tabela 8:</b> Comparação por estágios avançados de não-pequenas células _____	33
<b>Tabela 9:</b> Tempos dos pacientes _____	35
<b>Tabela 10:</b> Comparação entre pacientes tratados e não tratados _____	36
<b>Tabela 11:</b> Comparação entre pacientes não tratados e encaminhados _____	37
<b>Tabela 12:</b> Descrição dos grupos de tratamento _____	39
<b>Tabela 13:</b> Tempos relacionados ao diagnóstico _____	41
<b>Tabela 14:</b> Comparação por registro de óbito _____	43
<b>Tabela 15:</b> Comparação por desfecho _____	45
<b>Tabela 16:</b> Comparação por período de diagnóstico _____	47
<b>Tabela 17:</b> Comparação de tempo de sobrevida I _____	49
<b>Tabela 18:</b> Comparação de tempo de sobrevida II _____	51
<b>Tabela 19:</b> Análise multivariada pelo modelo de Cox para neoplasias não-pequenas células _____	56

	página
<b>Tabela 20:</b> Teste de proporcionalidade dos riscos_____	57
<b>Tabela 21:</b> Teste de <i>goodness-of-fit</i> para o modelo_____	57
<b>Tabela 22:</b> Comparação de estudos em sobrevida de câncer de pulmão_____	63
<b>Tabela 23:</b> Variáveis utilizadas nas etapas do modelo_____	75

## LISTA DE FIGURAS

	página
<b>Figura 1:</b> Revisão de prontuários_____	11
<b>Figura 2:</b> Gráfico de tempos dos pacientes_____	14
<b>Figura 3:</b> Distribuição dos casos de T4_____	30
<b>Figura 4:</b> Localização de doença metastática_____	30
<b>Figura 5:</b> Tratamentos recebidos_____	38
<b>Figura 6:</b> Combinação de tratamentos_____	40
<b>Figura 7:</b> Gráfico de Kaplan-Meier por categorias de PS_____	52
<b>Figura 8:</b> Gráfico de Kaplan-Meier por grupos de estágio_____	52
<b>Figura 9:</b> Gráfico de Kaplan-Meier por grupos de tipos histológicos_____	53
<b>Figura 10:</b> Gráfico de Kaplan-Meier por níveis de PS_____	53
<b>Figura 11:</b> Gráfico de Kaplan-Meier por estágios de não-pequenas células_____	54
<b>Figura 12:</b> Gráfico de Kaplan-Meier por tipos histológicos_____	54
<b>Figura 13:</b> Gráfico de risco por quintis_____	58

## RESUMO

Mora, Paulo Alexandre Ribeiro. **Análise de Sobrevida em Pacientes com Câncer de Pulmão**. Orientadores: Katia Vergetti Bloch e Marcos Eduardo Machado Paschoal. Rio de Janeiro : UFRJ/NESC; 2004. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva).

O câncer de pulmão é uma das maiores causas de morte no mundo, sendo a primeira causa em morte por câncer entre homens no Brasil. A história natural da doença inclui elevada letalidade e evolução agressiva, quase sempre com o paciente chegando ao médico quando a doença já se encontra em fase avançada. Nos últimos 40 anos a taxa de sobrevida em neoplasias de pulmão melhorou em 8 %, nos Estados Unidos, apesar do avanço nas tecnologias de detecção precoce e no refinamento das técnicas de tratamento. Um desafio contínuo é descrever o papel das variáveis clínicas, assistenciais e demográficas dos pacientes com câncer de pulmão. Neste sentido, este trabalho avaliou uma amostra da população de pacientes acompanhados pelo Programa de Oncopneumologia, do Instituto de Doenças do Tórax e do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (UFRJ). Neste estudo de coorte não concorrente foi estimado a importância das variáveis clínicas, demográficas e assistenciais, na sobrevida de pacientes com câncer de pulmão. Um total de 585 pacientes foram incluídos e suas principais características são: 77,8 % de homens, 85,6 % com tipo histológico não-pequenas células, 67,7 % em estágios IIIB/IV pelo TNM, e 84,4 % com história de tabagismo. A sobrevida mediana foi de 7 meses, com 5,4 % dos pacientes permanecendo vivos em 5 anos. Tabagismo, tratamento, níveis de PS e estadiamento foram determinantes prognósticos independentes para a sobrevida desta população. Apesar das limitações do desenho de estudo retrospectivo utilizando registros médicos, estudos como este são importantes para a compreensão do padrão da doença na população.

Palavras-chave: câncer de pulmão; sobrevida; análise multivariada.

## ABSTRACT

Mora, Paulo Alexandre Ribeiro. **Análise de Sobrevida em Pacientes com Câncer de Pulmão**. Orientadores: Katia Vergetti Bloch e Marcos Eduardo Machado Paschoal. Rio de Janeiro : UFRJ/NESC; 2004. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva).

Lung cancer is a leading cause of death in the world, and the first one in cancer-related death, in Brazil. The natural history of disease includes high lethality and aggressive clinical course, with the patient usually presenting advanced disease at first medical evaluation. Although improvement of medical technologies, early detection and newest therapies, the mortality rate was reduced only 8% in the last 40 years, in U.S.A. The role of patient's clinical, social and health assistance characteristics, in lung cancer survival, is a continuous challenge. In this way, we evaluated a sample of patients treated at Rio de Janeiro Federal University, by Onco-Pneumology Program, a multidisciplinary group of Thorax Diseases Institute and Clementino Fraga Filho University Hospital. In this non concurrent cohort study was estimated the influence of clinical, demographic and health assistance related variables in survival of lung cancer patients. A total of 585 patients were reviewed and their main characteristics are: 77,8 % males, 85,6 % with non-small-cell histology, 67,7 % IIIB/IV TNM stages, and 84,4 % with positive smoke history. The median survival time was 7 months, with 5,4 % of the patients alive in 5 years. Smoking, treatment, PS levels and TNM stage were independent prognostic determinants of survival in this population. Despite of the limitations of a retrospective design using medical records, studies like this one are important for understanding the pattern of the diseases in a population.

Keywords: lung cancer; survival; multivariable analysis.

**SUMÁRIO**

	página
LISTA DE ABREVIATURAS _____	vi
LISTA DE TABELAS _____	viii
LISTA DE FIGURAS _____	x
RESUMO _____	xi
ABSTRACT _____	xii
SUMÁRIO _____	xiii
1 INTRODUÇÃO _____	1
2 JUSTIFICATIVA _____	6
3 OBJETIVOS _____	8
3.1 Objetivo principal _____	8
3.2 Objetivos específicos _____	8
4 METODOLOGIA _____	9
4.1 Desenho de estudo _____	9
4.2 População do estudo _____	9
4.3 Tamanho da Amostra _____	12
4.4 Questionário e Coleta de Dados _____	12
4.5 Fatores Prognósticos _____	13
4.6 Tempos dos Pacientes _____	14
4.7 Desfecho de Interesse _____	17
4.8 Formatos das Variáveis _____	18

4.9	Análise Estatística	19
4.10	Considerações Éticas	21
5	RESULTADOS	22
5.1	Características dos Pacientes	22
5.1.1	Neoplasia Não-Pequeñas Células	25
5.1.2	Comparação de Estágios Avançados em Neoplasia Não-Pequeñas Células	28
5.1.3	Neoplasia de Pequenas Células	31
5.2	Características do Atendimento	34
5.2.1	Tempos dos Pacientes	34
5.2.2	Tratamentos	35
5.3	Validade do Estudo	41
5.3.1	Datas de Diagnóstico	41
5.3.2	Quanto à Classificação do Desfecho	42
a .	Comunicação de Óbito	42
b .	Censuras	44
c .	Confundimento pelos Períodos de Diagnóstico	46
5.4	Análise Bivariada	48
5.5	Análise Multivariada	55
6	DISCUSSÃO	59
7	CONCLUSÕES	80
8	REFERÊNCIAS	83
9	ANEXOS	95
I.	Questionário	95

II. PS ( <i>performance status</i> )	97
III. Sistema Internacional de Estagiamento (TNM)	98
IV. Descrição das Variáveis	99

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é a maior causa de morte por neoplasias no mundo. No início do século XX era uma doença rara, quando surgiram os primeiros cigarros industrializados, evoluindo com grande aumento na incidência a partir dos anos 30, chegando a principal causa de morte por neoplasias em homens por volta da década de 60 nos EUA. Devido a sua elevada letalidade, as taxas de incidência e mortalidade são similares (1,1:1); no ano 2002 mais de 150.000 óbitos por câncer de pulmão foram estimados nos Estados Unidos (Alberg & Samet, 2003; Jemal *et al.*, 2003).

No Brasil, o câncer de pulmão é a primeira causa de morte por câncer em homens e a segunda em mulheres. Apesar da possível eficácia da prevenção primária, através do controle do tabagismo, a sua incidência permanece elevada. Para o ano de 2003, estimativas do Instituto Nacional de Câncer - INCa (Ministério da Saúde, 2003) previram o surgimento de cerca de 22.000 novos casos, com mais de 16 mil óbitos no período. Os números estimados de casos incidentes em 2003 refletiram taxas brutas de incidência de 17,41/100.000, entre homens, e 7,72/100.000, entre mulheres.

No início da década de 60 alguns estudos consistentes estabeleceram a associação causal entre o tabagismo e o aumento na incidência de câncer de pulmão (Doll & Hill, 1950 e 1952). Os dados epidemiológicos em tabagismo e câncer de pulmão preenchem completamente os critérios de associação causal: consistência dos resultados em diferentes estudos, força de associação, sua especificidade, seqüência temporal correta entre exposição e desfecho, além de coerência da associação ou plausibilidade biológica (Loeb *et al.*, 1984). O risco atribuível ao tabagismo atinge 90% de todos os casos. Em menor intensidade a exposição a poluentes ambientais, o tabagismo passivo, radônio, níquel, cromo, arsênio e

berílio também são associados a maior incidência de câncer de pulmão (Hoffmann *et al.*, 2000; Alberg & Samet, 2003).

Apesar dos investimentos em pesquisa de novos tratamentos, a sobrevida no câncer de pulmão ainda é baixa: apenas 14% dos pacientes permanecem vivos após 5 anos do diagnóstico, principalmente quando comparada com as taxas de sobrevida de outras neoplasias, como cólon (63%), mama (85%) e próstata (93%). Mesmo os pacientes em estágios iniciais (T1 = tumor  $\leq$  3 cm de diâmetro) possuem elevada taxa de recidiva, e pelo menos 50% apresentarão recaída da doença (Cortés-Funes, 2002; Myrdal *et al.*, 2003; Colice *et al.*, 2003). Ainda assim, a taxa de sobrevida em 5 anos cresceu em 8% desde os anos 60 (Landis *et al.*, 1999; Greenlee *et al.*, 2001), muito possivelmente devido ao maior conhecimento da doença e oportunidade de acesso aos serviços especializados. Cabe lembrar que este aumento da sobrevida ainda não ocorreu nos países em desenvolvimento (Parkin, 2001).

Diversas publicações referem-se a fatores clínicos, biológicos, laboratoriais, radiológicos, sociais e, mais recentemente, moleculares, para explicar as diferenças na apresentação clínica, resposta ao tratamento e sobrevida global (Brundage *et al.*, 2002). Com o passar dos anos novas técnicas foram desenvolvidas para as análises do tempo de sobrevida (Mäkitaro *et al.*, 2002; Merrill *et al.*, 1999), incorporando mais dados individuais dos pacientes e utilizando ferramentas mais acuradas na estimativa da importância das exposições em relação ao desfecho estudado. A pesquisa de fatores prognósticos tenta explicar melhor as chances de evolução de cada paciente (Burgers *et al.*, 2002), e suas relações com os aspectos clínicos da doença.

A aplicação clínica de estudos sobre o prognóstico de pacientes com neoplasias malignas, tem permitido a escolha de condutas mais adequadas, de acordo com o perfil de

tolerância ao tratamento, a chance de resposta e a provável sobrevida estimada em cada paciente (Ando *et al.*, 1999; Scott *et al.*, 2002; Jamnik *et al.*, 2002).

Muitos fatores prognósticos têm sido associados à variação de sobrevida em pacientes com câncer de pulmão: extensão anatômica de doença - Anexo I (*American Joint...*, 1997; Buccheri & Ferrigno, 2000), estado geral do paciente - ou *performance status*, ou simplesmente PS<sup>†</sup> (Karnofsky *et al.*, 1948; Oken *et al.*, 1982; Finkelstein *et al.*, 1986; Sorensen *et al.*, 1989), sexo, idade ao diagnóstico, etnia (Gadgeel *et al.*, 2001), tipo celular, exposição cumulativa aos agentes ambientais, predisposição genética, perfil de expressão imunológica de linfócitos (Nakamura *et al.*, 2002), níveis séricos da p53 (Steels *et al.*, 2001), densidade de microvasos e nível de angiogênese tumoral (Meert *et al.*, 2002a), expressão de EGF-R – receptor do fator de crescimento epidérmico (Meert *et al.*, 2002b) e MCM2 - proteína de manutenção do minicromossoma 2, dentre outros (Ramnath *et al.*, 2001; Capelozzi, 2001). Apesar da variedade de informações prognósticas possíveis, com frequência a complexidade e o custo elevado impedem a ampla utilização destes marcadores tanto na pesquisa quanto na prática clínica.

O PS (Anexo III) e o estadiamento inicial (Anexo II) são os fatores prognósticos independentes e consolidados, largamente utilizados na prática clínica (Zubrod *et al.*, 1960; Viganó *et al.*, 2000). Diversos estudos e escalas de doenças associadas foram desenvolvidos para estabelecer qual, ou quais os grupos de pacientes poderiam beneficiar-se de tratamentos mais ou menos agressivos, combinados ou não, ou ainda participar de estudos clínicos com

---

<sup>†</sup> *Eastern Cooperative Oncology Group* (PS-ECOG)

0 - Assintomático. Sem restrições ao esforço físico.

1 - Alguma restrição: capaz de desempenhar atividades laborativas leves (p.ex. escritório)

2 - Ambulatorial, mas incapaz de trabalhar. Passa > 50% do tempo fora da cama ou cadeira.

3 - Capaz de poucos cuidados próprios. Confinado a cadeira ou cama > 50% do tempo.

4 - Totalmente confinado à cadeira de rodas ou cama. Severamente doente.

5 - Óbito

alguma chance de obter benefício destes. Na grande maioria dos estudos clínicos, um bom estado geral do paciente, ou seja,  $PS < 2$  é um critério para inclusão no estudo (Firat *et al.*, 2002).

Para padronizar os achados sobre a extensão de acometimento das neoplasias, em 1978 foi desenvolvido o sistema TNM (*tumor – node – metastasis*). Esta classificação permite uma descrição da extensão de doença, utilizado como primeira ferramenta no planejamento do tratamento - identificando os pacientes capazes de receberem tratamento cirúrgico, modalidade com maior chance de cura, além de ser indispensável na estimativa do prognóstico e no intercâmbio de informações entre os pesquisadores (Leong *et al.*, 1999). Mountain (1997) publicou uma segunda revisão do sistema TNM, elaborada por um comitê internacional de especialistas, a partir de dados de sobrevida e comportamento clínico de diferentes grupos de pacientes. As análises e validações subseqüentes confirmaram o acerto das novas divisões em grupos do TNM, inclusive quando aplicadas em pacientes atendidos em hospitais de menor complexidade (Tanaka *et al.*, 2000; Naruke *et al.*, 2000).

A avaliação da sobrevida em pacientes com câncer de pulmão é publicada desde a década de 60 (Sherrah-Davies, 1966; Abelin, 1966), com crescente interesse em descrever fatores clínicos e laboratoriais que permitam uma melhor explicação sobre o prognóstico dos pacientes. Os primeiros ensaios clínicos descreviam o comportamento da sobrevida de pacientes submetidos a diferentes modalidades terapêuticas já disponíveis (Israel & Chahinian, 1969), inspirados pelas observações clínicas de um número então crescente de casos (Roswit *et al.*, 1968). Nas duas décadas seguintes foram publicados estudos que descreviam com mais detalhes o comportamento evolutivo de pacientes com câncer de pulmão (Berardi & Malette, 1976; Brewer, 1977), incluindo o impacto do tratamento na sobrevida (Strauss, 1976). No mesmo período surgiram os primeiros estudos associando tipos

histológicos e marcadores celulares à sobrevida (Campobasso *et al.*, 1974; Weiss *et al.*, 1980). No Brasil, os primeiros estudos em sobrevida de pacientes com neoplasias malignas apresentaram resultados a partir dos anos 80 (Abrão & Possik, 1980; Coelho *et al.*, 1993). Xavier *et al.* (1995) publicaram um estudo conduzido em território brasileiro comparando a sobrevida de pacientes com câncer de pulmão, submetidos a diferentes tipos de tratamento.

A análise de sobrevida é o estudo dos dados relacionados ao tempo até a ocorrência de um determinado evento de interesse, em um estudo com período de tempo pré-definido. As diferentes técnicas para esta análise dependem do número de eventos analisados, o tempo em questão e as perdas de seguimento ou censuras (Pereira & Louzada-Neto, 2002).

Os primeiros estudos com análise de regressão múltipla para sobrevida eram totalmente paramétricos, ainda na década de 60. Em 1972, Cox desenvolveu um modelo semiparamétrico, que permitia a análise da sobrevida através de uma função de risco<sup>‡</sup> (*hazard*) que incluía covariáveis (Cox & Oakes, 1984).

---

<sup>‡</sup>  $h(t) = \frac{\text{número de indivíduos que experimentam um evento no intervalo de tempo começando em } t}{(\text{número de indivíduos vivos no tempo } t) \times (\text{intervalo de tempo})}$

## 2 JUSTIFICATIVA

O Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) funciona na Ilha do Fundão desde 1º de março de 1978, como Hospital-escola das faculdades da área de saúde da Universidade Federal do Rio de Janeiro, com estrutura terciária, incluindo todas as especialidades necessárias para o tratamento multidisciplinar de neoplasias, desde a sua inauguração contando com o Programa de Oncopneumologia (Hospital Universitário..., 2004). Recentemente o HUCFF expandiu sua capacidade de tratamento de neoplasias, com a inauguração de um serviço de Radioterapia e a designação de CACON (Centro de Alta Complexidade em Oncologia), criando a expectativa natural de aumento da demanda assistencial e da capacidade de implementação de novas linhas de pesquisa clínica e experimental (Ministério da Saúde, 1998).

Mais de 1500 pacientes com câncer de pulmão foram matriculados no HUCFF nos últimos 20 anos. Com os dados disponíveis sobre PS (*performance status*), idade, carga tabágica, estadiamento e tipo histológico, tentaremos estabelecer os fatores e suas combinações que levam a tempos maiores ou menores de sobrevida entre pacientes acompanhados no HUCFF. Essa informações nos permitirão também conhecer as principais características desta população e compará-la a outras quanto à gravidade da doença no momento do diagnóstico e distribuição em relação a características demográficas.

Além dos dados clínicos tradicionalmente utilizados na determinação da sobrevida em câncer de pulmão (Anexo I), incluímos a pesquisa dos intervalos entre as etapas de evolução da doença, avaliação em clínica especializada e tratamento, como possíveis variáveis explanatórias para o desfecho principal (sobrevida). Aqui vale ressaltar que o objetivo prático

não inclui a avaliação direta do funcionamento do Hospital, mas os resultados podem servir de base para desenhos específicos para tal fim.

O Hospital Universitário reúne em um mesmo espaço físico as atribuições de ensino, pesquisa e assistência, onde as respostas às questões de relevância clínica quase sempre incluem os meios para avaliação da qualidade dos serviços prestados à população, a capacidade do sistema, as formas de referência e a utilização racional dos meios diagnósticos e terapêuticos. Em saúde pública, estudar e melhorar o funcionamento das estruturas de atendimento (assistência), é uma etapa crítica na redução do tempo entre o início das manifestações clínicas e o tratamento eficaz do usuário. Além disso, no câncer de pulmão, como em praticamente todas as outras doenças oncológicas, o tratamento em estágios mais iniciais aumenta a chance de cura.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Principal**

Avaliar a importância de variáveis clínicas (estadiamento, *performance status*, tratamento recebido, carga tabágica e tipo histológico), demográficas (sexo e idade) e assistenciais (tempos relacionados com as etapas de atendimento) no tempo de sobrevida de pacientes com câncer de pulmão, acompanhados no HUCFF.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

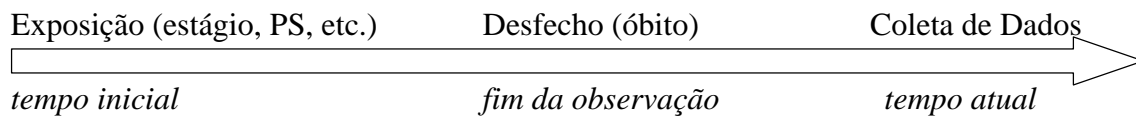
1. Descrever o perfil clínico e demográfico dos pacientes com câncer de pulmão tratados no HUCFF;
2. Comparar os diferentes subgrupos de estadiamento quanto às características clínicas e sobrevida;
3. Correlacionar os tempos decorridos entre o surgimento das manifestações clínicas, primeira consulta no HUCFF e início do tratamento, com o desfecho (tempo de sobrevida).

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Desenho de Estudo

Será realizado um estudo do tipo coorte não concorrente ou retrospectiva, no qual as informações sobre exposição e desfecho serão colhidas após o desfecho de interesse ter ocorrido. As informações sobre a exposição (variáveis explanatórias) foram registradas no início do acompanhamento, com o paciente sendo acompanhado até o desfecho de interesse. Os dados foram obtidos após a exposição e desfecho, através de registros médicos dos prontuários.

Cronologia do estudo:



### 4.2 População do Estudo

Foram incluídos os pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão, confirmados por exame de anatomia patológica, matriculados e acompanhados regularmente (prontuário), no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, de acordo com os registros do banco de dados do Programa de Oncopneumologia, da Divisão de Tisiologia e Pneumologia do Instituto de Doenças do Tórax/HUCFF.

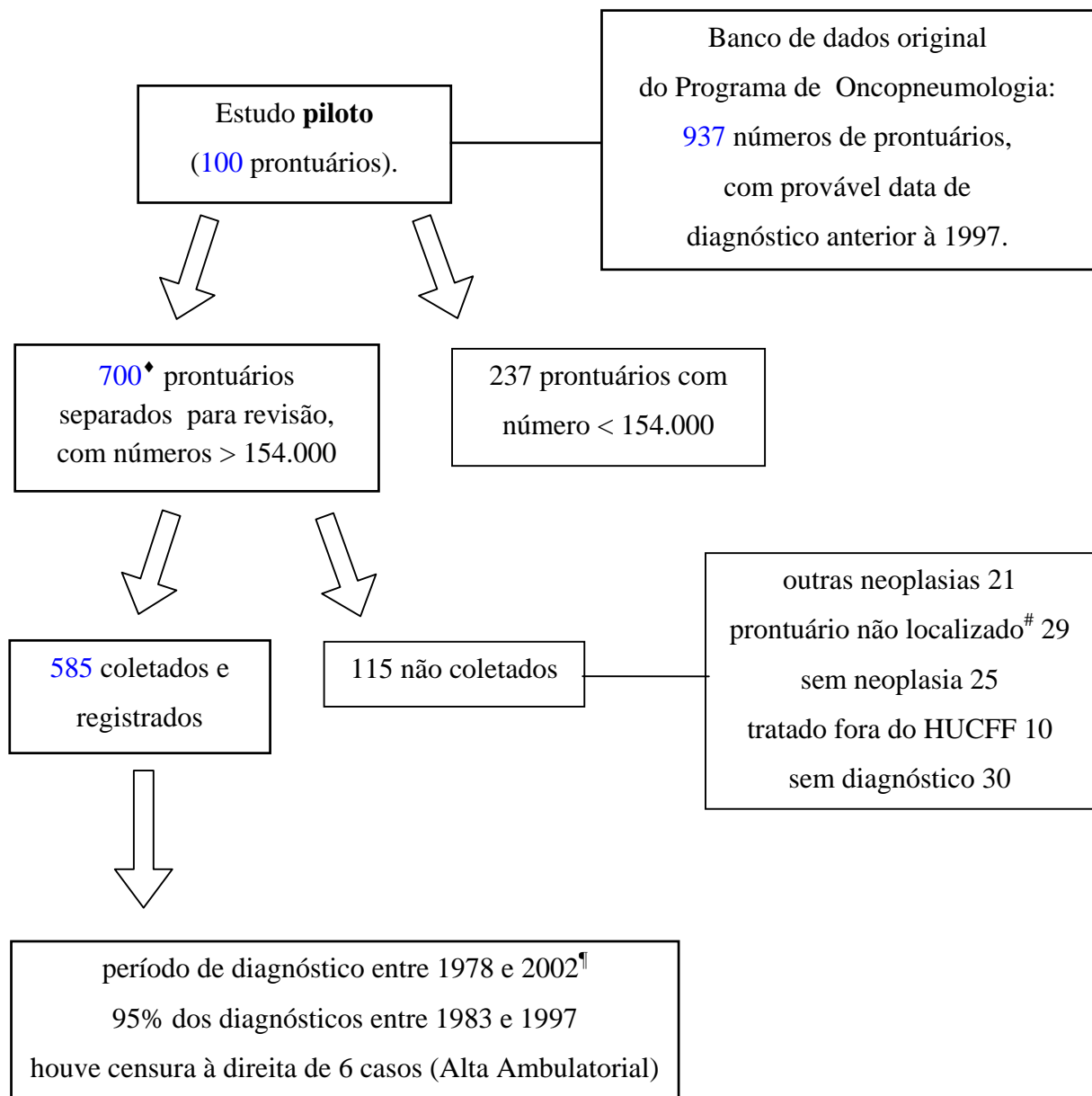
A doença em estudo, em geral, possui elevada letalidade, com apenas 1% dos pacientes em estágios avançados permanecendo vivos 5 anos após o diagnóstico (Mountain, 1997), e, por isso, optamos por um período que nos garantisse uma observação de pelo menos 5 anos após o diagnóstico (diagnósticos até 1997).

A partir dos registros do Programa de Oncopneumologia foram listados 937 números de prontuário, com provável data de diagnóstico até 1997 (inclusive). Como não era possível definir o período de diagnóstico coberto pela amostra, foi realizado um estudo piloto com 100 prontuários. Estes foram listados através de amostra sistemática pelo número de registro no HUCFF, e seus dados coletados e registrados entre agosto e outubro de 2003.

Nesta etapa observou-se que os números de registro abaixo de 154.000 pertenciam à pacientes cujo diagnóstico era anterior a 1983, época em que a informação obtida nos prontuários era incompleta e, portanto, de pouca utilidade para cumprir os objetivos do estudo.

Observando-se este critério de tempo, foram excluídos este grupo de números de prontuários (237 prontuários), restando 700 prontuários, cuja coleta e registro de dados foi realizada entre novembro de 2003 e abril de 2004 (Figura 1). A associação entre o período em que foi realizado o diagnóstico e as variáveis de interesse foram analisadas para investigar confundimento.

Figura 1 – Revisão de prontuários



♦ - incluídos os 100 prontuários do estudo piloto.

# - para ser considerado como “não localizado” o prontuário foi solicitado por 2 vezes, em datas diferentes, sem ter sido separado para estudo.

¶ - incluídos os registros do estudo piloto.

### **4.3 Tamanho da Amostra**

Para o estudo e análise de sobrevida com modelos de regressão e riscos proporcionais, utiliza-se o número de 20 eventos de interesse (neste estudo, óbitos) por variável estudada (Altman & Royston, 2000). Para as 20 variáveis pesquisadas no questionário original, foi calculada uma amostra mínima de 400 desfechos (óbitos).

### **4.4 Questionário e Coleta de Dados**

O questionário foi elaborado no programa de computador Epi Info 6.04 (versão 6.04; Center for Disease Control, Atlanta, Georgia, EUA), onde também foram registrados os dados coletados e realizadas as primeiras análises. Os quesitos foram criados para tentar obter o máximo de informações demográficas, assistenciais e clínicas disponíveis nas anotações médicas, no período desejado. As variáveis foram escolhidas com base na experiência prévia em revisões de prontuários, com o objetivo de reduzir o número de perdas (Anexo I).

Inicialmente foram extraídos dados de 100 prontuários, como avaliação da época em que foi obtido o diagnóstico descrito no prontuário, além de teste (piloto) para o instrumento de pesquisa elaborado. Foi construído um banco de dados para armazenamento destas informações, no formato Epi Info, escolhido por ser intercambiável entre os principais pacotes de análise estatística e planilhas e por ser de distribuição livre.

Os dados foram extraídos por 2 médicos (1 pneumologista e 1 oncologista clínico) que utilizaram definições previamente padronizadas para a classificação das variáveis (Anexo I).

## 4.5 Fatores Prognósticos

### TNM

O sistema internacional de estadiamento TNM (*tumor-node-metastasis*, Anexo III) é o padrão internacional para as neoplasias malignas, permitindo o intercâmbio de informações e a separação dos pacientes em grupos de acordo com a extensão anatômica da doença (Mountain, 1997). O T (*tumor*) corresponde ao tamanho do tumor original, a extensão no próprio órgão e sua relação com estruturas anatomicamente próximas. O N (*node*) descreve o comprometimento de linfonodos locais e regionais, servindo como marcador de disseminação de doença além do sítio primário. O M (*metastasis*) representa o achado de doença à distância, por disseminação linfática e/ou hematogênica. A composição dos achados de T, N e M estabelece o estadiamento da doença.

Para este estudo, definiu-se como “estágios avançados” o conjunto de pacientes classificados como estágio IIIB ou IV. Os pacientes em estágios I, II e IIIA foram descritos como “estágios iniciais”.

### PS

O *Performance Status* é uma escala simplificada de capacidade funcional para pacientes com neoplasias, bastante utilizada em pesquisa e prática clínica pela sua facilidade de aplicação e reprodutibilidade (Zubrod *et al.*, 1960). Para as neoplasias de pulmão, especialmente as do tipo não-pequenas células, os valores mais elevados de PS contra-indicam o tratamento oncológico específico, dada a associação deste estado com a falta de benefício com a terapêutica.

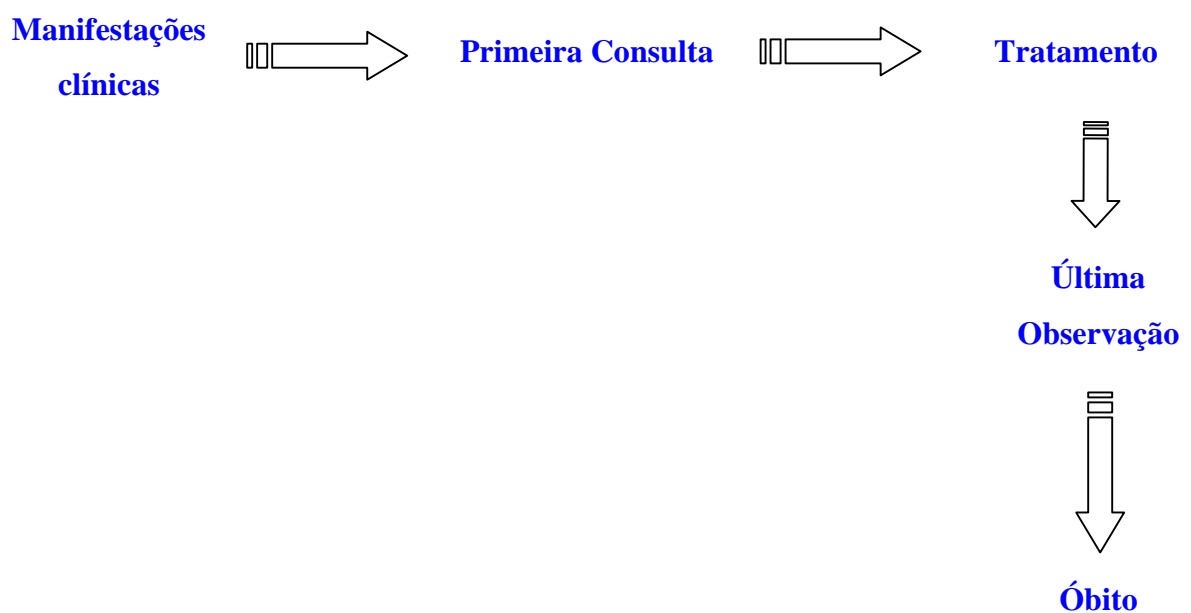
### Tabagismo

Para o cálculo de carga tabágica utilizamos o número de maços consumidos por dia (1 maço = 20 cigarros), multiplicado pelo número de anos em que o paciente fumou. Exemplos: 1 maço por dia durante 30 anos = 30 maços/ ano, ou 3 maços por dia durante 25 anos = 75 maços/ano (Peto, 1986).

#### **4.6 Tempos dos Pacientes**

Além das informações clínicas coletadas, o objetivo do estudo também inclui avaliar o impacto do acesso aos recursos médicos de investigação e tratamento, na sobrevida (Figura 2). Para isso, optamos por coletar as datas de início das manifestações clínicas, primeira consulta no HUCFF pelo problema atual, primeira avaliação especializada, diagnóstico, início do tratamento, última observação hospitalar e óbito.

Figura 2 - Gráfico de tempos dos pacientes



Início das manifestações clínicas - foram anotadas as datas referidas em anamneses como início dos sinais ou sintomas relacionados ao problema atual. Foram padronizadas as datas pelo primeiro dia do mês referido. Por exemplo: “tosse persistente que começou há 3 meses”; se a data da anamnese foi 15 de janeiro, atribuímos a data de 1º/outubro do ano anterior como data de início das manifestações clínicas.

Primeira consulta pelo problema atual e primeira consulta especializada – data da primeira consulta no HUCFF, pelo problema atual, e data da primeira avaliação especializada (parecer ou consulta ambulatorial em Pneumologia, Oncopneumologia, Cirurgia Torácica ou Oncologia Clínica).

Diagnóstico - a data de liberação do laudo citológico ou histopatológico, que estabelece o diagnóstico de neoplasia maligna. Consideramos o laudo mais antigo, quando existe mais de um.

Início do tratamento - definimos como data de início de tratamento, a data na qual o paciente iniciou quimio ou radioterapia, ou a data da cirurgia ou o início do acompanhamento de suporte clínico, definido como tratamento das manifestações clínicas, analgesia, acompanhamento na Clínica de Dor, internação para suporte clínico ou equivalente, considerando a primeira data em que este suporte ficou caracterizado.

Data do óbito e data da última observação hospitalar- a data do óbito é a registrada no prontuário e a última observação foi definida como última data que o paciente esteve no hospital, seja no ambulatório, data da última alta hospitalar ou atendimento na emergência.

### Tratamento

Para o estudo definimos como tratamento oncológico *específico* a quimioterapia (paliativa ou não), radioterapia (mesmo paliativa) ou cirurgia. O suporte clínico foi definido como as consultas para tratamento da dor, fadiga, emagrecimento e dispnéia (incluindo possíveis internações para tratamento de *manifestações clínicas*). Outra opção é quando o paciente foi encaminhado para outra instituição após o estagiamento, para realização de procedimento que não era disponível no HUCFF (por exemplo: radioterapia), encerrando seu acompanhamento no HUCFF; nestes casos, consideramos o paciente *transferido*. Quando o paciente recebeu quimioterapia também assinalamos se tal tratamento incluiu algum composto baseado em platina (cisplatina ou carboplatina), pois os estudos publicados até o momento apontam para uma maior sobrevida nos pacientes que receberam tal tratamento (*Non-Small Cell Lung ...*, 1995; Simon & Wagner, 2003; Sandler, 2003).

#### 4.7 Desfecho de Interesse

O desfecho principal do estudo é o tempo de sobrevida. As variáveis de interesse pesquisadas foram investigadas quanto à sua relevância na duração da sobrevida. Para isso é importante que existam dados completos sobre os óbitos, inclusive para os não registrados nos prontuários.

Informações sobre óbitos ocorridos fora do HUCFF (fornecidas por familiares após o ocorrido) foram registradas e esses pacientes serão comparados aos que faleceram no hospital, quanto às características clínicas, assistenciais e demográficas, para avaliar possível viés de classificação da sobrevida.

Por se tratar de uma doença de elevada letalidade, com taxas de incidência e mortalidade muito próximas, utilizamos a data da última observação hospitalar como **data do desfecho** de interesse (óbito), uma vez que não é possível obter nos prontuários as datas de óbitos de todos os pacientes do estudo, já que nem todos vieram a falecer no hospital (Martins & Pereira, 1999).

Durante o estudo piloto foi observada uma variação importante nas datas de diagnóstico, com algumas relatadas até meses depois do início do tratamento, por isso optamos por utilizar a data da primeira consulta, como data de início do acompanhamento no estudo.

O intervalo denominado **tempo de sobrevida** foi definido como o tempo entre a data da primeira consulta no HUCFF, pelo problema atual e em qualquer especialidade, e a data da última observação hospitalar, seja no ambulatório, em enfermaria (durante a internação) ou na emergência, para todos os pacientes.

Os pacientes que receberam alta ambulatorial após o seguimento prolongado (cerca de 5 anos) foram considerados censuras à direita (Censura Tipo I). Pacientes encaminhados para realização de procedimento diagnóstico ou terapêutico em outra instituição e que **não** retornaram ao HUCFF também foram considerados censuras: características clínicas e demográficas deste grupo serão comparadas aos não-censurados.

#### **4.8 Formato das Variáveis**

As variáveis que mediram o tempo decorrido entre datas foram apresentadas em meses. Para a comparação de grupos estas variáveis foram dicotomizadas pela sua mediana.

O período de diagnóstico foi inicialmente avaliado de forma contínua (por ano), depois por quartis e apresentado pela sua mediana, como variável dicotômica (Anexo IV).

O tipo histológico foi pesquisado por 8 diferentes grupos de descrição e foi agrupado nos dois maiores grupos de comportamento clínico para análise (pequenas células e não-pequenas células).

As análises envolvendo as variáveis ordinais (estadiamento e PS) foram realizadas por todos os níveis das variáveis, com posterior agrupamento dicotômico por plausibilidade biológica e resultados encontrados.

Quanto ao desfecho, os pacientes foram agrupados por desfecho conhecido ou não, variável dicotômica que informa os indivíduos censurados para análise de sobrevida. A descrição completa das variáveis e seus formatos encontra-se no Anexo IV desta dissertação.

#### 4.9 Análise Estatística

A análise estatística foi realizada utilizando-se dois programas de computador: Epi-Info 6.04 (versão 6.04; Center for Disease Control, Atlanta, Georgia, EUA) e Stata<sup>®</sup> (versão 7; StataCorp, College Station, Texas, EUA).

Nas comparações de variáveis categóricas foram utilizados os testes  $\chi^2$  (qui-quadrado) e teste exato de Fisher, com apresentação em tabelas com valor absoluto (n) e sua proporção (%) para comparação. As variáveis contínuas de distribuição normal foram comparadas entre os grupos pelo teste ANOVA, enquanto para as demais utilizamos o teste Kruskal-Wallis, sendo tabuladas com sua média e desvio padrão, além da mediana.

Para o cálculo da sobrevida em intervalos fixos (1, 3 e 5 anos), foi utilizado o método atuarial ou tábua de vida (Parkin & Hakulinen, 1991), para todos os pacientes reunidos, separadamente para os tipos histológicos agrupados em pequenas células e não-pequenas células, e para os estágios avançados de não-pequenas células.

Foram calculadas as medianas dos tempos de sobrevida e respectivos intervalos de confiança (IC95%), para os subgrupos de pacientes classificados pelas variáveis de interesse, e construídas curvas de Kaplan-Meier para as principais variáveis categóricas utilizadas no estudo, com comparação pelo teste *logrank* bicaudado entre os estratos.

O modelo de Cox foi construído com as variáveis que tiveram associação com a sobrevida na análise bivariada ( $p < 0,10$ ), além das variáveis selecionadas como potenciais confundidoras, e os termos de interação construídos a partir da plausibilidade biológica (com significância estatística  $p < 0,10$ ). O método utilizado foi o de modelagem *backward*, com comparação direta do *log likelihood*, coeficientes ( $\beta$ ) e teste de Wald após cada etapa da modelagem.

Para avaliar a proporcionalidade dos riscos associados com os preditores foram utilizados o teste de resíduos de Schoenfeld (1982) e o teste por quintis de risco (*goodness-of-fit*), com inspeção de gráficos observado vs. esperado (Hosmer & Lemeshow, 1999).

A apresentação dos resultados foi dividida em:

- a. *características dos pacientes*: apresentação das variáveis clínicas e demográficas coletadas, incluindo a descrição por estágios dos grupos histológicos principais (pequenas células e não-pequenas células);
- b. *características dos atendimentos*: descrição dos intervalos entre as etapas de atendimento desde o início de manifestações clínicas até o desfecho, e informações coletadas sobre os tratamentos recebidos;
- c. *análise de validade do estudo*: avaliação dos grupos de pacientes quanto ao registro de óbito, desfecho conhecido, datas e período de diagnóstico.
- d. *análise bivariada*: avaliação do tempo de sobrevida por diferentes fatores prognósticos;
- e. *análise multivariada*: construção do modelo de Cox e descrição do diagnóstico do modelo final.

#### **4.10 Considerações Éticas**

Por se tratar de um estudo que utilizou dados secundários não foi solicitado o consentimento informado dos participantes do estudo ou de seus familiares. Foram obtidos arquivos identificados de mortalidade, mantendo-se o compromisso de não divulgar a identificação dos pacientes, nem serem realizadas cópias dos arquivos para uso fora da instituição. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do NESC/UFRJ.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Características dos Pacientes

Foram analisados os dados de 585 pacientes com o diagnóstico de neoplasia maligna de pulmão, acompanhados no HUCFF (Anexo IV), entre 1978 e 2002, com 95% dos casos compreendidos no período entre 1983 e 1997 (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição de frequência do ano de diagnóstico na amostra estudada

Período do diagnóstico	número de pacientes
antes de 1983	20
entre 1983 e 1987	132
entre 1988 e 1991	182
entre 1992 e 1997	245
após 1997	6

Na amostra estudada houve o predomínio de pacientes do sexo masculino (77,8%), com idade mediana de 61 anos (min 22 – max 90), em sua maioria chegando ao hospital com PS 0, 1 ou 2 (71,3%), com tipo histológico de carcinoma escamoso (42,7%). Predominaram os tabagistas (84,8%), com carga tabágica média da amostra de 58,1 maços/ano (desvio padrão 40 maços/ano). Quando consideramos apenas os tabagistas, a média sobe para 63,9 maços/ano (desvio padrão 38,3 maços/ano), com mediana de 54 maços/ano.

Os estágios mais avançados de doença foram mais frequentes na apresentação inicial - não-pequenas células estágios III/IV, 67,7%, e pequenas células doença extensa, 61,9%. Os

pacientes classificados como estágio IIIA representaram apenas 8,1% da amostra, e apenas 38 casos foram classificados como neoplasias de grandes células (Tabela 2).

O Ambulatório de Pneumologia Geral e o Programa de Oncopneumologia receberam 79,1% dos pacientes matriculados neste período, com 63,9% das primeiras consultas realizadas diretamente nas especialidades, sem passagem prévia por outro serviço, e apenas 1% de altas ambulatoriais (n=6), para pacientes considerados curados após o seguimento. Quase todos os pacientes fizeram seus exames de estagiamento no HUCFF e 61 pacientes desta amostra (10,4%) perderam acompanhamento quando encaminhados para realização de algum exame ou tratamento em outra instituição (Tabela 3).

Para esta amostra, a sobrevida em 1 ano foi de 29,8%, 9,9% em 3 anos e 5,4% em 5 anos, com média de 12,4 meses (DP = 20,7) e mediana de 7 meses (IC95% 5,6 – 7,5).

Tabela 2 – Características dos pacientes I

variáveis	n (%)
<b>Idade</b>	
≤ 54 anos	161 (27,5)
entre 54 e 61 anos	143 (24,5)
entre 61 e 68 anos	155 (26,5)
> 68 anos	126 (21,5)
<b>Sexo</b>	
Homem	455 (77,8)
Mulher	130 (22,2)
<b>PS</b>	
0	67 (11,45)
1	176 (30,1)
2	174 (29,7)
3	132 (22,6)
4	36 (6,15)
<b>Tipo histológico</b>	
<u>Pequenas células</u>	84 (14,4)
<u>Não-pequenas células</u>	501 (85,6)
escamoso	250 (42,7)
adenocarcinoma	154 (26,3)
grandes células	38 (6,5)
carcinóide	9 (1,5)
outros	50 (8,6)
<b>Tabagismo</b>	
Indeterminado	42 (7,2)
Não	49 (8,4)
Sim	494 (84,4)
≤ 54 maços/ano	248 (42,4)
> 54 maços/ano	246 (42)
<b>Estágio de apresentação</b>	
<u>Não-pequenas células</u>	501 (100%)
I	68 (13,7)
II	52 (10,5)
IIIA	40 (8,1)
IIIB	144 (29,0)
IV	192 (38,7)
<u>Pequenas células</u>	84 (100%)
doença limitada	32 (38,1)
doença extensa	52 (61,9)

Tabela 3 – Características dos pacientes II

variáveis	n (%)
<b>Tipo de diagnóstico</b>	
Citológico	244 (41,8)
Histológico	228 (39)
Ambos	112 (19,2)
Indeterminado	1 (0,2)
<b>Local do estagiamento</b>	
Ambulatório	121 (20,8)
Enfermaria	222 (38,1)
Outro hospital	15 (2,6)
Combinado	224 (38,5)
Indeterminado	3 (0,5)
<b>Tratamento recebido</b>	
Transferido	61 (10,4)
<u>Não</u>	101 (17,3)
<u>Sim</u>	423 (72,3)
quimioterapia	152 (26)
QT baseada em platina	88 (15)
cirurgia	125 (21,4)
radioterapia	204 (34,9)
suporte clínico	189 (32,3)
<b>Óbito registrado no prontuário</b>	
Sim	150 (25,6)
Não	396 (67,7)
Comunicado	39 (6,7)
<b>Local da última observação</b>	
Ambulatório	361 (61,7)
Enfermaria	170 (29,1)
Emergência	48 (8,2)
Alta Ambulatorial	6 (1)
<b>Primeiro atendimento especializado</b>	
Pneumologia	312 (53,3)
Oncopneumologia	151 (25,8)
Cirurgia Torácica	111 (19,0)
Oncologia Clínica	10 (1,7)
Indeterminado	1 (0,2)

### 5.1.1 Neoplasia Não-Pequeñas Células

A maioria dos pacientes correspondia a este grupo (85,6%), onde também predominavam o sexo masculino (77,25%), com PS 0, 1 ou 2 (71,3%) e doença avançada (67,7%). Quase 70% dos casos receberam algum tipo de tratamento. Assim como os pacientes com neoplasias de pequenas células, a idade mediana dos pacientes com não-pequeñas células foi de 61 anos (min 22 – max 90), também com carga tabágica elevada: média de 55,8 maços/ano ( $\pm$  40), ainda que menor que os pacientes de pequenas células, e com apenas 47 pacientes sem história de tabagismo.

Entre os grupos de estagiamento, não houve diferença significativa para o sexo, idade, tempo entre as manifestações clínicas e primeira consulta, e entre a primeira consulta e tratamento. Os pacientes com doença avançada (IIIB ou IV) apresentavam uma proporção maior de indivíduos com PS 3 ou 4 (36%) e menor número de pacientes que receberam tratamento (65,8%). A carga tabágica dos pacientes com estágios I, II e IIIA foi superior à observada no grupo de pacientes com estágios mais avançados: 59 vs. 48 maços/ano de mediana (Tabela 4).

A sobrevida em 1 ano foi de 32,8%, 11,3% em 3 anos e 6,2 % em 5 anos, com média de 13,3 meses (DP = 21,9) e mediana de 7,3 meses (IC95% 5,9 – 8,1). A sobrevida dos pacientes foi significativamente diferente quando divididos por PS, estágios e tratamento recebido. Os tipos histológicos de não-pequeñas células mostraram tempos de sobrevida diferentes entre si; quando agrupados, as neoplasias não-pequeñas células apresentam tempo de sobrevida maior que as de pequenas células. Não houve diferença de sobrevida quando comparados os pacientes diagnosticados antes ou depois de 1991 (Tabela 5).

Tabela 4 – Comparação por estagiamento (apenas não-pequenas células)

variáveis	n	estágios I, II e IIIA n = 160 (32,3%)	estágios IIIB e IV n = 336 (67,7%)	p
<b>Sexo</b>				
feminino	110	40 (25)	70 (20,8)	0,30
masculino	386	120 (75)	266 (79,2)	
<b>PS</b>				
0, 1 ou 2	353	138 (86,25)	215 (64)	<0,001
3 ou 4	143	22 (13,75)	121 (36)	
<b>Tratamento</b>				
sim	349	128 (80)	221 (65,8)	0,001
não	147	32 (20)	115 (34,2)	
<b>Idade</b>				
média ± DP	496	60 ± 9,7	60,2 ± 10,6	0,78
mediana		61	61	
<b>Carga tabágica</b>				
média ± DP	462	61,8 ± 39,2	53,6 ± 40	0,01
mediana		59	48	
<b>Tempo entre as manifestações clínicas e primeira consulta</b>				
média ± DP	455	3,7 ± 4,2	3,6 ± 3	0,30
mediana		2,6	2,7	
<b>Tempo entre a primeira consulta e tratamento</b>				
média ± DP	327	2,6 ± 3,3	2,6 ± 3,5	0,75
mediana		1,75	1,8	
<b>Tempo entre as manifestações clínicas e tratamento</b>				
média ± DP	303	6,2 ± 4,9	6,1 ± 4,8	0,84
mediana		5,1	5	

Tabela 5 – Comparação do tempo de sobrevida (apenas não-pequenas células).

variáveis	n	tempo de sobrevida em meses, mediana (IC 95%)	p
<b>Tipo histológico</b>			
pequenas células	84	4,7 (3,9 – 6,9)	p=0,002
adenocarcinoma	154	7,3 (4,9 – 9,2)	
escamoso	250	7,5 (5,8 – 8,7)	
grandes células	38	7,5 (3,3 – 10,5)	
misto	7	13,5 (3,6 – 43,5)	
indeterminados	8	2,6 (0,4 – 10,1)	
outros não-pequenas células	35	5,2 (2,2 – 8,1)	
carcinóide	9	23 (0,8 - )	
<b>Estadiamento</b>			
I	68	17,7 (14,4 – 27,2)	p<0,0001
II	52	11,2 (7,2 - 17,8)	
IIIA	40	9,6 (6,9 – 13,5)	
IIIB	144	6,2 (5 – 7,6)	
IV	192	4,2 (3,7 – 5,4)	
I, II ou IIIA	160	13,6 (10,9 – 17,1)	p<0,0001
IIIB ou IV	336	5,1 (4,3 – 5,9)	
<b>PS</b>			
0	61	16,9 (11,5 – 25,2)	p<0,0001
1	151	11,2 (8,8 – 13,5)	
2	145	5,6 (4 – 7,2)	
3	111	4 (3,2 – 4,9)	
4	33	2,6 (1,7 – 3,6)	
0 ou 1	212	12,6 (10,8 – 15,9)	p<0,0001
2, 3 ou 4	289	4,3 (3,7 – 5,2)	
<b>Tratamento recebido</b>			
sim	350	8,9 (7,9 – 9,9)	p<0,0001
não	151	2,2 (1,9 – 3,2)	
<b>Ano do diagnóstico</b>			
até 1991	246	7,9 (7 – 8,9)	p=0,16
depois de 1991	255	5,6 (4,2 – 7,6)	

### 5.1.2 Comparação de Estágios Avançados em Não-Pequenas Células

Mais de dois terços dos pacientes da amostra (66,9%) apresentavam estágios avançados de doença, IIIB ou IV para não-pequenas células e doença avançada para pequenas células, com 40,7% já com doença metastática na apresentação inicial.

Dentre os pacientes não-pequenas células - IIIB (n = 144), apenas 17 eram unicamente por N3 (11,8%) e 127 tinham pelo menos 1 critério clínico ou radiológico que os classificavam como T4 (Figura 3), sendo o local comprometido mais freqüente o mediastino.

Na comparação entre estágios IIIB e IV (Tabela 6), não houve diferença significativa entre a idade ao diagnóstico, carga tabágica, sexo, PS, tratamento recebido e tempo transcorrido entre o início das manifestações clínicas e a primeira consulta no HUCFF ou ainda entre esta e o início do tratamento.

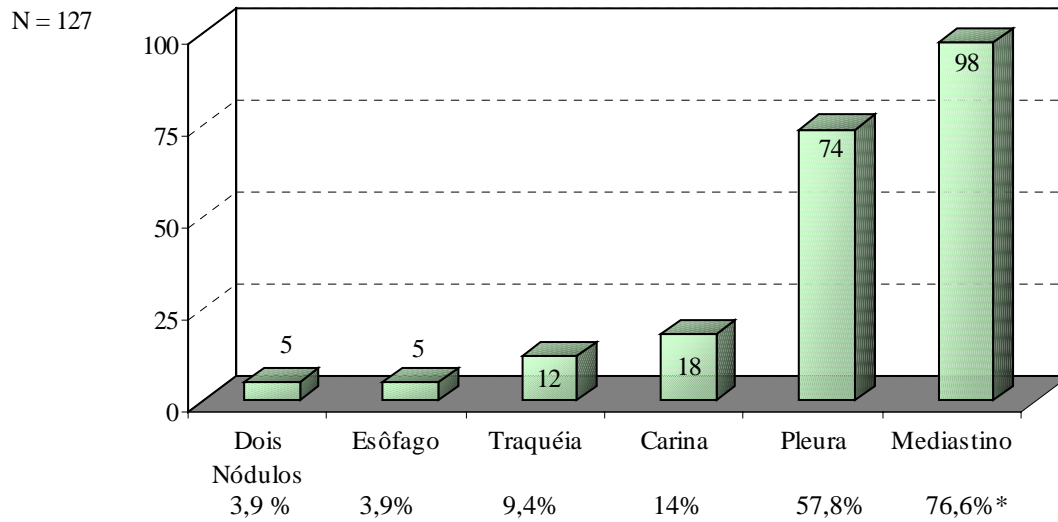
O cálculo atuarial mostrou sobrevida global em 1, 3 e 5 anos de, respectivamente, 16,2 , 2,8 e 1,2 %, para os estágios avançados de não-pequenas células. A sobrevida para estágio IIIB foi de 21,5% (1 ano), 5,6% (3 anos) e 2,8% (5 anos), e apenas para estágio IV: 13% (1 ano), 0,5% (3 anos) e 0% (5 anos). O tempo de sobrevida foi maior para os pacientes de estágio IIIB (6,2 meses, IC95% 5 – 7,6), quando comparados aos de estágio IV (4,2 meses, IC95% 3,7 – 5,4, *logrank*  $\chi^2$  10,47, p=0,0012) .

A doença metastática na apresentação inicial acometeu 40,7% dos pacientes (238), sendo 46 pequenas células e 192 não-pequenas células. A maioria dos pacientes com metástases apresentavam sítio único de doença (80%), com predomínio de metástases ósseas (41,8%) nesta amostra (Figura 4).

Tabela 6 – Comparação por estágios avançados de não-pequenas células

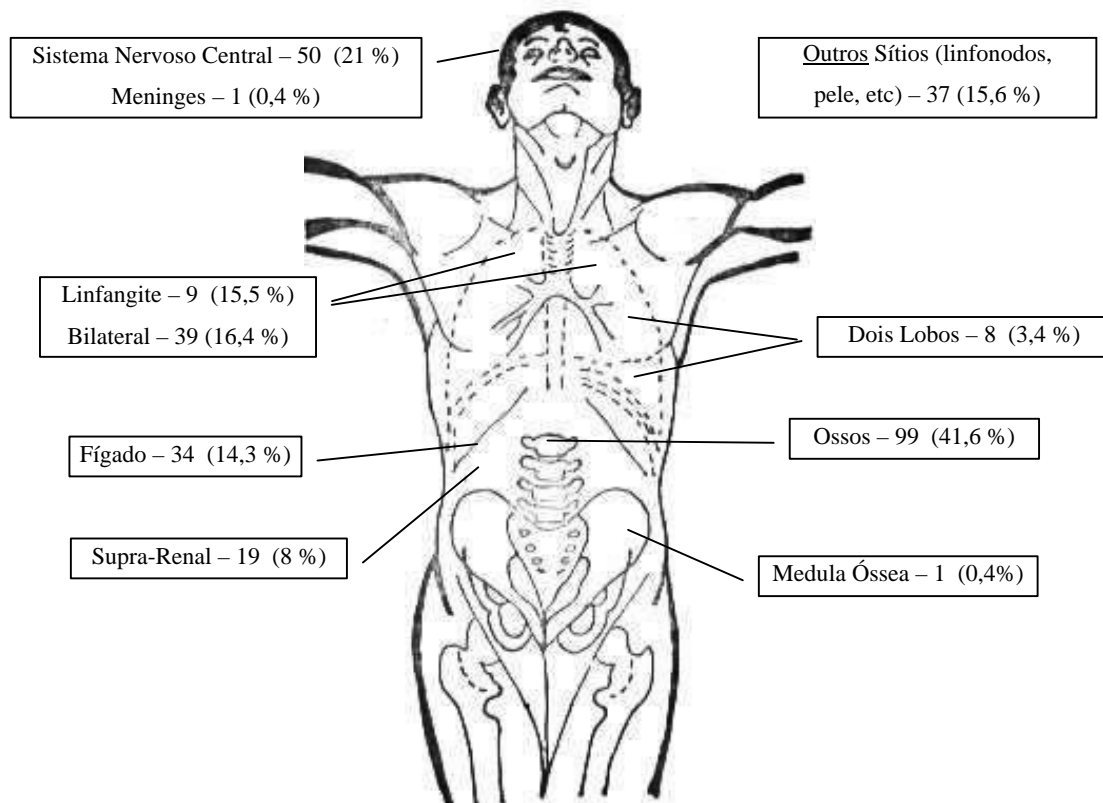
variáveis	n	IIIB n = 144	IV n = 192	p
<b>Sexo</b>				
feminino	70	36 (25)	34 (17,7)	0,11
masculino	266	108 (75)	158 (82,3)	
<b>PS</b>				
0, 1 ou 2	215	99 (68,75)	116 (60,4)	0,14
3 ou 4	121	45 (31,25)	76 (39,6)	
<b>Tratamento</b>				
sim	221	96 (66,7)	125 (65,1)	0,81
não	115	48 (33,3)	67 (34,9)	
<b>Idade</b>				
média ± DP	336	60,6 ± 10,6	59,9 ± 10,6	0,57
mediana		61,5	60	
<b>Carga tabágica</b>				
média ± DP	312	50,9 ± 36,8	55,5 ± 42,2	0,60
mediana		45	50	
<b>Tempo entre as manifestações clínicas e primeira consulta</b>				
média ± DP	315	3,8 ± 3,2	3,8 ± 2,9	0,25
mediana		3	2,7	
<b>Tempo entre a primeira consulta e tratamento</b>				
média ± DP	203	2,8 ± 4,8	2,4 ± 2,6	0,45
mediana		1,9	1,7	
<b>Tempo entre as manifestações clínicas e tratamento</b>				
média ± DP	194	6,6 ± 5,9	5,7 ± 3,7	0,80
mediana		5,1	4,9	

Figura 3 - Distribuição dos casos de T4 (não-pequenas células)



\* os pacientes podem apresentar mais de um comprometimento que caracterize-o como T4.

Figura 4 - Localização de doença metastática



### 5.1.3 Neoplasia de Pequenas Células

Os pacientes com neoplasia de pequenas células representaram 14% desta amostra estudada, com 84 pacientes, com predomínio do sexo masculino (80,9%), com PS 0, 1 ou 2 (71,4%) e doença extensa (61,9%). Em sua maioria os pacientes receberam algum tipo de tratamento (86,9%). A idade mediana foi de 61 anos (30-82) , com carga tabágica elevada: média de 72,2 maços/ano e mediana de 60 maços/ano, significativamente diferente dos pacientes de não-pequenas células ( $\chi^2$  12,1,  $p = 0,0005$ ).

Na comparação direta entre os grupos de estadiamento, não houve diferença significativa para o sexo , tratamento recebido, idade, carga tabágica, tempo entre as manifestações clínicas e primeira consulta, e entre a primeira consulta e tratamento. Os pacientes com doença extensa apresentavam uma proporção maior de indivíduos com PS mais avançado, com 15,6% de pacientes com doença limitada e 36,5% de pacientes com doença extensa chegando ao hospital com PS 3 ou 4 (Tabela 7).

Neste grupo, a sobrevida em 1 ano foi de 13,3%, 2,4% em 3 anos e 1,1% em 5 anos, com média de 6,8 meses (DP = 8,6) e mediana de 4,7 meses (IC95% 3,9 – 6,9). Os estágios não foram significativamente diferentes em sobrevida (média e mediana). Este tipo histológico apresentou o menor tempo de sobrevida.

Não houve diferença de sobrevida quando comparados os pacientes diagnosticados antes ou depois de 1991. O tratamento destes pacientes aumentou a sobrevida mediana em 5 meses. Apesar do pequeno número de pacientes em PS 0 e 4, nota-se diferença importante na sobrevida entre os diferentes níveis ordenados de PS. (Tabela 8).

Tabela 7 – Comparação por estagiamento (apenas pequenas células)

variáveis	n	doença limitada n = 32 (38,1%)	doença extensa n = 52 (61,9%)	p
<b>Sexo</b>				
feminino	16	8 (25)	8 (15,4)	0,39
masculino	68	24 (75)	44 (84,6%)	
<b>PS</b>				
0, 1 ou 2	60	27 (84,4)	33 (63,5)	0,05
3 ou 4	24	5 (15,6)	19 (36,5)	
<b>Tratamento</b>				
sim	73	29 (90,6)	44 (84,6)	0,52
não	11	3 (9,4)	8 (15,4)	
<b>Idade</b>				
média ± DP	84	62,3 ± 9,8	60,6 ± 10	0,71
mediana		61,5	60,5	
<b>Carga tabágica</b>				
média ± DP	84	65,6 ± 36,7	76,8 ± 46	0,28
mediana		60	60	
<b>Tempo entre as manifestações clínicas e primeira consulta</b>				
média ± DP	79	2,9 ± 2,5	3,05 ± 3,6	0,86
mediana		2,05	2,2	
<b>Tempo entre a primeira consulta e tratamento</b>				
média ± DP	72	1,4 ± 1,4	1,4 ± 2,1	0,67
mediana		0,8	0,8	
<b>Tempo entre as manifestações clínicas e tratamento</b>				
média ± DP	69	4,8 ± 3,4	4,5 ± 3,9	0,96
mediana		3,4	3,7	

Tabela 8 – Comparação do tempo de sobrevida (apenas pequenas células).

variáveis	n	tempo de sobrevida em meses, mediana (IC 95%)	p
<b>Tipo histológico</b>			
pequenas células	84	4,7 (3,9 – 6,9)	p<0,0001
não-pequenas células (sem “carcinóides”)	492	7,2 (5,8 – 8)	
pequenas células	84	4,7 (3,9 – 6,9)	p<0,0001
adenocarcinoma	154	7,3 (4,9 – 9,2)	
escamoso	250	7,5 (5,8 – 8,7)	
outros não-pequenas células	88	6,6 (3,6 – 8,1)	
carcinóide	9	23 (0,8 - )	
<b>Estadiamento (pequenas células)</b>			
limitada	32	7 (3,9 – 9,1)	p=0,08
extensa	52	4,2 (2,6 – 5,1)	
<b>PS</b>			
0	6	5,1 (0,9 - )	p=0,004
1	25	7,5 (4,2 – 9,5)	
2	29	5,5 (2,3 – 8,4)	
3	21	3,8 (1,2 – 5,1)	
4	3	0,7 (0,6 - )	
0 ou 1	31	7,5 (4,2 – 9,3)	p=0,072
2, 3 ou 4	53	4,2 (2,3 – 6)	
<b>Tratamento recebido</b>			
sim	73	5,5 (4,2 – 7,5)	p<0,0001
não	11	0,6 (0,2 – 1,2)	
<b>Ano do diagnóstico</b>			
até 1991	37	4,3 (2,6 – 6,7)	p=0,21
depois de 1991	47	5,1 (3,2 – 8,8)	

## 5.2 Características do Atendimento

### 5.2.1 Tempos dos Pacientes

A mediana do tempo entre o surgimento das manifestações clínicas e o primeiro atendimento no HUCFF foi de 2,6 meses. Em 63,9% dos casos a primeira consulta no HUCFF foi realizada em atendimento especializado (Cirurgia de Tórax, Oncologia Clínica ou Pneumologia). Para os pacientes cuja primeira consulta ocorreu em outra especialidade (211 pacientes), levou em média 0,8 meses (24 dias), ou mediana de 0,4 meses (12 dias), para receber uma avaliação especializada. Dentre os pacientes diagnosticados e acompanhados, apenas 7,9% (46) trouxeram o diagnóstico já firmado em outra instituição.

Após a chegada ao hospital o paciente levou 2,4 meses em média (mediana em 1,6 meses) para iniciar seu tratamento, e 72,3% dos pacientes receberam algum tipo de tratamento (Tabela 9).

Tabela 9 - Tempos dos pacientes

tempos dos pacientes	n	média ± DP	mediana (IC95%)
manifestações clínicas até primeira consulta	539	3,5 ± 3,4	2,6 (2,4 – 2,9)
manifestações clínicas até tratamento	373	5,9 ± 4,7	4,6 (4,3 – 5,1)
manifestações clínicas até última observação	539	15,3 ± 19,5	8,8 (8,1 – 9,7)
manifestações clínicas até óbito	173	14,5 ± 14,2	9,8 (8,5 – 11,7)
primeira consulta até tratamento	404	2,4 ± 3,3	1,6 (1,4 – 1,8)
primeira consulta até última observação	585	12,4 ± 20,7	5,4 (4,4 – 6,3)
primeira consulta e avaliação especializada	211 <sup>∇</sup>	0,8 ± 1,0	0,4 (0,3 – 0,5)
tratamento até última observação	404*	14,0 ± 23,0	6,3 (5,2 – 7,2)
última observação e óbito	68 <sup>#</sup>	1,6 ± 2,9	0,6 (0,4 – 0,8)

\* - apenas os pacientes que receberam tratamento.

# - pacientes que foram à óbito após a última observação.

∇ - pacientes cuja primeira consulta não foi a avaliação especializada.

### 5.2.2 Tratamentos

Quatrocentos e vinte e três pacientes receberam algum tipo de tratamento nesta amostra estudada. Dentre os pacientes que não receberam nenhum tratamento no HUCFF, 61 (10,4%) foram encaminhados para algum procedimento em outra unidade (normalmente radioterapia) e não retornaram para a próxima consulta, e 101 permaneceram no hospital (17,3%), porém não receberam nenhum tratamento, sendo 81 homens (77,1%), com predomínio de neoplasia não-pequenas células (adenocarcinoma 29,5%, escamoso 41,9% e outros tipos/indeterminado 17,9% = 95 pacientes), em estágios mais avançados de doença (72 pacientes com estágios IIIB/IV = 78,3%), com distribuição equilibrada entre os grupos de PS.

Os pacientes não tratados eram mais velhos, com maior número em PS 3 ou 4 (44,7% vs. 22,7% entre os tratados), e levaram mais tempo para chegar ao hospital após iniciadas as manifestações clínicas. Nos pacientes não-tratados e com neoplasia não-pequenas células, houve maior proporção de estágios mais avançados (78,2% vs. 63,3% entre os tratados). Entre os pacientes de neoplasia de pequenas células, não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratados ou não, quando comparados por estágio, ainda que os não tratados neste tipo histológico tenham sido poucos (Tabela 10).

Tabela 10 – Comparação entre pacientes tratados e não tratados.

variáveis	n	tratados n = 423 (72,3%)	não tratados n = 162 (27,7%)	P
<b>Sexo</b>				
feminino	130	94 (22,2)	36 (22,2)	1,0
masculino	455	329 (77,8)	126 (77,8)	
<b>PS</b>				
0, 1 ou 2	416	327 (77,3)	89 (55,3)	<0,001
3 ou 4	168	96 (22,7)	72 (44,7)	
<b>Estágios</b>				
I, II ou IIIA	160	128 (36,7)	32 (21,8)	0,001
IIIB ou IV	336	221 (63,3)	115 (78,2)	
doença limitada	32	29 (39,7)	3 (27,3)	0,52
doença extensa	52	44 (60,3)	8 (72,7)	
<b>Idade</b>				
média ± DP	585	59,5 ± 9,8	62,5 ± 10,9	0,002
mediana		60	64	
<b>Carga tabágica</b>				
média ± DP	545	56,9 ± 38,8	60,9 ± 45,7	0,69
mediana		50	51	
<b>Tempo entre as manifestações clínicas e primeira consulta</b>				
média ± DP	539	3,4 ± 3,4	3,6 ± 2,6	0,01
mediana		2,4	3,1	

Sessenta e um pacientes foram encaminhados para algum procedimento fora do HUCFF, e não retornaram. Quando comparados, os pacientes não tratados que permaneceram no HUCFF e àqueles encaminhados para outra unidade (que não retornaram) não apresentaram diferenças significativas em sexo, PS, estágios de doença, idade ao diagnóstico, carga tabágica ou tempo entre as manifestações clínicas e primeira consulta. O grupo de tipos histológicos não-pequenas células foi predominante nos pacientes encaminhados (Tabela 11).

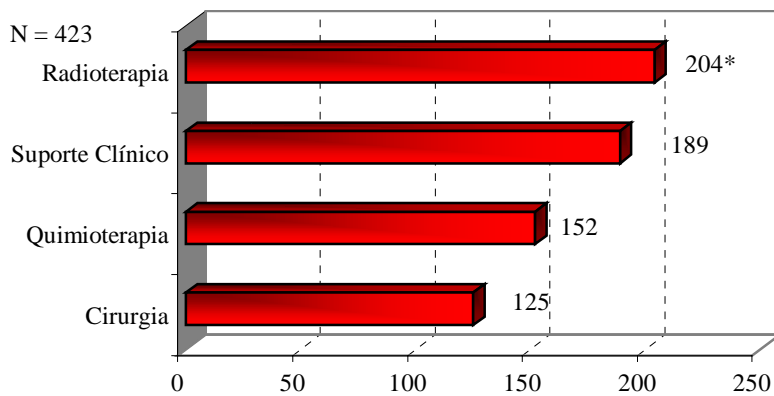
Tabela 11 – Comparação entre os pacientes não tratados e encaminhados

variáveis	n	ficaram no HU n = 101 (62,35%)	encaminhados n = 61 (37,65%)	p
<b>Sexo</b>				
feminino	36	23 (22,8)	13 (21,3)	0,83
masculino	126	78 (77,2)	48 (78,7)	
<b>PS</b>				
0, 1 ou 2	90	53 (52,5)	37 (60,7)	0,31
3 ou 4	72	48 (47,5)	24 (39,3)	
<b>Estágios</b>				
I, II ou IIIA	32	20 (22,7)	12 (20,3)	0,73
IIIB ou IV	115	68 (77,3)	47 (79,7)	
doença limitada	3	2 (20)	1 (100)	0,27
doença extensa	8	8 (80)	0	
<b>Tipo histológico</b>				
pequenas células	11	10 (10,1)	1 (1,6)	0,05
não-pequenas células	149	89 (89,9)	60 (98,4)	
<b>Idade</b>				
média ± DP	162	63,5 ± 11	60,7 ± 10,6	0,16
mediana		66	61	
<b>Carga tabágica</b>				
média ± DP	147	62,9 ± 47,8	58,8 ± 42,7	0,70
mediana		53	50	
<b>Tempo entre as manifestações clínicas e primeira consulta</b>				
média ± DP	147	3,8 ± 2,7	3,8 ± 4,1	0,58
mediana		3,2	2,85	

As informações obtidas nesta amostra também incluem de forma simplificada qual o tipo de tratamento recebido. Quatro modalidades principais de tratamento foram pesquisadas: cirurgia, quimioterapia, radioterapia e suporte clínico. Na Figura 5 estão representados os números absolutos de cada modalidade de tratamento realizado. Quase metade dos pacientes recebeu alguma combinação das modalidades de tratamento.

Dentre os pacientes tratados (n=423), 214 receberam uma das modalidades apenas (tratamento isolado = 50,6%) e 209 (49,4%) receberam alguma combinação dos tratamentos (Figura 6). Setenta e dois pacientes foram submetidos apenas à cirurgia (17%), 53 à quimioterapia isolada (12,5%), 37 somente radioterapia (8,7%) e 52 ficaram em suporte clínico exclusivo (12,3%, Tabela 12 ).

Figura 5 – Tratamentos recebidos



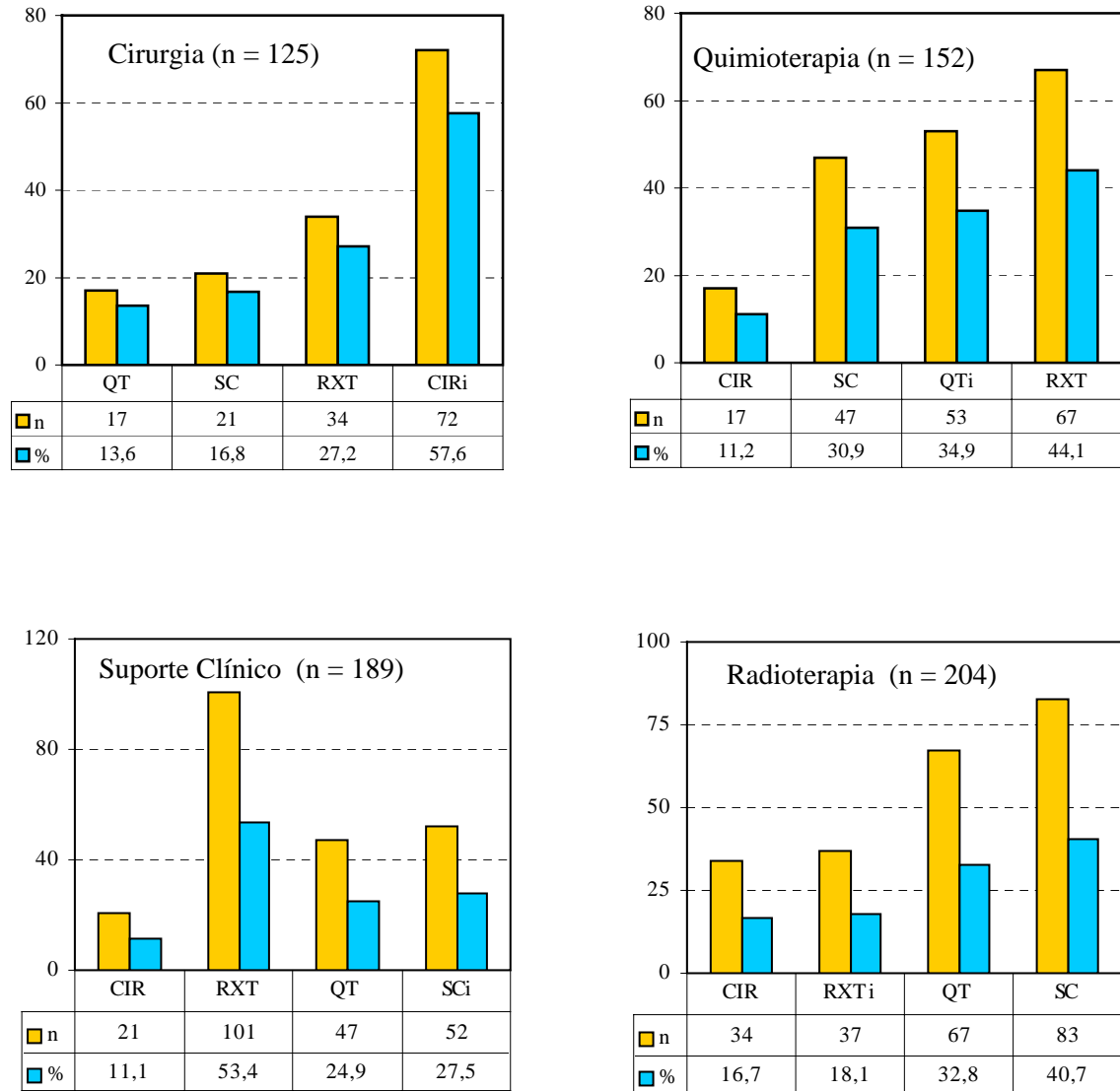
\* os pacientes podem ter sido submetidos a mais de um tratamento.

Tabela 12 – Descrição dos grupos de tratamento

variáveis	cirurgia n=72 (17%)	quimioterapia n=53 (12,5%)	radioterapia n=37 (8,7%)	suporte clínico n=52 (12,3%)	combinado n=209 (49,4%)
<b>Sexo</b>					
feminino	19 (26,4)	15 (28,3)	11 (29,7)	9 (17,3)	40 (19,1)
masculino	53 (73,6)	38 (71,7)	26 (70,3)	43 (82,7)	169 (80,9)
<b>PS</b>					
0, 1 ou 2	69 (95,8)	46 (86,8)	27 (73)	30 (57,7)	155 (74,2)
3 ou 4	3 (4,2)	7 (13,2)	10 (27)	22 (42,31)	54 (25,8)
<b>Tipo histológico</b>					
pequenas células	-	34 (64,1)	2 (5,4)	-	37 (17,7)
n-peq. células	67 (93,1)	18 (34)	35 (94,6)	52 (100)	171 (81,8)
carcinóide	5 (6,9)	1 (1,9)	-	-	1 (0,9)
<b>Estágios</b>					
I, II ou IIIA	64 (88,9)	3 (16,7)	10 (28,6)	2 (3,8)	49 (28,5)
IIIB ou IV	8 (11,1)	15 (83,3)	25 (71,4)	50 (96,2)	123 (71,5)
d. limitada	-	11 (32,3)	-	-	18 (48,6)
d. extensa	-	23 (67,7)	2 (100)	-	19 (51,4)
<b>Idade</b>					
média ± DP	59,4 ± 9,5	62,3 ± 9	57,5 ± 8,3	61,8 ± 11,1	58,5 ± 10
mediana	61	63	56	63	59
<b>Carga tabágica</b>					
média ± DP	56,2 ± 36,3	67,8 ± 44,8	68,9 ± 33,2	47,7 ± 41,6	54,7 ± 37,3
mediana	51	60	75	36	50
<b>Tempo (1)</b>					
média ± DP	3,7 ± 4,3	3,3 ± 3,8	4,2 ± 4,7	3,1 ± 3,4	3,2 ± 2,6
mediana	2,55	2,1	3,5	2,1	2,5
<b>Tempo (2)</b>					
média ± DP	2,6 ± 3,9	1,8 ± 2,5	2,8 ± 2,1	3,2 ± 5,9	2,3 ± 2,4
mediana	1,4	1,1	2,7	1,4	1,7
<b>Sobrevida (meses)</b>					
mediana	14,7	5	7	4,6	9,5
IC95%	9,7 – 24,1	3 – 6,5	5,6 – 9,6	3,9 – 6,5	8 – 10,8

Legenda: combinado – corresponde a qualquer combinação das modalidades de tratamento; Tempo (1) - tempo entre as manifestações clínicas e primeira consulta; Tempo (2) - tempo entre primeira consulta e tratamento; n-peq. células= não-pequenas células; d. limitada – doença limitada; d. extensa – doença extensa.

Figura 6 – Combinação de tratamentos



Número de pacientes tratados nas modalidades principais e suas associações mais frequentes. Na linha de cima, em amarelo, está o número absoluto de pacientes; abaixo, em azul, encontra-se o percentual de cada combinação de tratamento dentro da categoria. Legenda: QT – quimioterapia, QT<sub>i</sub> – quimioterapia isolada, RXT – radioterapia, RXT<sub>i</sub> – radioterapia isolada, CIR – cirurgia, CIR<sub>i</sub> – cirurgia isolada, SC – suporte clínico, SC<sub>i</sub> – suporte clínico isolado.

### 5.3 Validade do Estudo

#### 5.3.1 Datas de diagnóstico

A avaliação dos intervalos entre o diagnóstico (data do anátomo-patológico) e outras datas mostrou uma variação significativa nos períodos em que era obtido o diagnóstico (Tabela 13). As datas de diagnóstico foram coletadas a partir dos resultados de exames anátomo-patológicos, porém em muitos casos as datas de diagnóstico sucediam as datas de início do tratamento (n=95), última observação (n=24) e até mesmo a data de óbito (n=4). Para evitar essa variação no cálculo do período de sobrevida, utilizamos a **data da primeira consulta** no HUCFF (pelo problema atual) como data do diagnóstico.

Tabela 13 – Tempos relacionados ao diagnóstico

tempos relacionados ao diagnóstico	média/mediana (em meses)	casos com tempo < 0 <sup>#</sup>	média/mediana com tempo ≥ 0
manifestações clínicas → diagnóstico	4,7 / 3,8	0	-
primeira consulta → diagnóstico	1,2 / 0,7	47	1,4 / 0,7
diagnóstico → tratamento	0,9 / 0,5	95	1,5 / 0,9
diagnóstico → óbito	8,6 / 4,8	4	8,8 / 4,9
diagnóstico → última observação	11,1 / 4,2	24	11,6 / 4,6

# - a data de diagnóstico representa o dia em que o laudo anátomo-patológico foi assinado e concluído.

### 5.3.2 Quanto à Classificação do Desfecho (sobrevida)

#### a. Comunicação de óbito

Foram obtidas 189 datas de óbito para os pacientes desta amostra (n = 585). Dentre estes, 121 evoluíram para óbito no HUCFF, logo a data da última observação foi igual a data do óbito em 64 % dos óbitos confirmados nesta amostra. As demais datas de óbito, ocorridas após a última observação hospitalar, foram obtidas a partir de informações dos familiares após o ocorrido, anotadas em prontuário (n=29), quando este estava disponível no momento da informação, ou registradas no livro de admissões do Programa de Oncopneumologia (n=39). Nestes casos (n=68), o tempo médio entre a última observação e o óbito foi de 1,6 meses, com mediana de 0,6 meses.

A comparação entre os grupos de pacientes cujo óbito aconteceu no hospital e aqueles cuja comunicação do falecimento ocorreu depois, não mostrou diferença significativa na distribuição de sexo, idade, carga tabágica, PS, estagiamento ou tipo histológico (Tabela 14). Houve um maior número de pacientes tratados entre aqueles que tiveram seu óbito comunicado depois da última observação, embora essa diferença não seja significativa.

Tabela 14 – Comparação por registro do óbito

variáveis	n	no HU n = 121 (64%)	depois n = 68 (36%)	p
<b>Sexo</b>				
feminino	36	27 (22,3)	9 (13,2)	0,12
masculino	153	94 (77,7)	59 (86,8)	
<b>Idade</b>				
média (±DP)	189	60,5 ± 10,4	59,3 ± 8,9	0,34
mediana		59	61	
<b>Carga tabágica</b>				
média (±DP)	175	59,5 ± 43,8	53,4 ± 31,4	0,69
mediana		50	50	
<b>PS</b>				
0, 1 ou 2	125	77 (63,6)	48 (70,6)	0,33
3 ou 4	64	44 (36,4)	20 (29,4)	
<b>Estagiamento*</b>				
doença inicial	55	32 (26,7)	23 (33,8)	0,30
doença avançada	133	88 (73,3)	45 (66,2)	
<b>Tipo histológico</b>				
pequenas células	40	27 (22,3)	13 (19,1)	0,61
não-pequenas células	149	94 (77,7)	55 (80,9)	
<b>Tratamento</b>				
sim	147	89 (73,6)	58 (85,3)	0,09
não	42	32 (26,4)	10 (14,7)	
<b>Tempo entre as manifestações clínicas e primeira consulta</b>				
média (± DP)	173	3 ± 3,1	3,2 ± 3,1	0,46
mediana		2,3	2,65	
<b>Tempo entre a primeira consulta e tratamento</b>				
média (± DP)	141	2,4 ± 2,4	2,3 ± 2,4	0,82
mediana		1,65	1,8	
<b>Tempo entre as manifestações clínicas e tratamento</b>				
média (± DP)	130	5,4 ± 3,8	5,5 ± 4,8	0,86
mediana		4,5	4,3	

\* o cálculo separado para pequenas células e não-pequenas células também foi não-significativo.

## b. Censuras

Nesta amostra estudada (n=585), apenas 6 pacientes receberam alta ambulatorial, tendo sido considerados curados após o seguimento, portanto não atingindo o desfecho de interesse para o estudo. Além destes, 61 pacientes perderam acompanhamento regular quando encaminhados para algum procedimento em outro hospital, não sendo possível estimar o tempo decorrido até o desfecho de interesse, sendo considerados censuras para cálculo de sobrevida (Tabela 15).

Estes 61 pacientes não apresentaram diferenças significativas quando comparados aos demais por sexo, idade, carga tabágica e tempo entre as manifestações clínicas e primeira consulta. Os pacientes censurados apresentavam uma proporção maior de PS 3 ou 4 (39,3%) quando comparados ao grupo de acompanhados até o desfecho (27,5%), apesar dessa diferença não alcançar significância estatística. Entre os censurados também havia uma proporção maior de pacientes em estágios mais avançados, com diferença estatisticamente significativa (Tabela 15).

Tabela 15 – Comparação por desfecho

variáveis	n	censurados n = 61 (10,4%)	acompanhados n = 524 (89,6%)	p
<b>Sexo</b>				
feminino	130	13 (21,3)	117 (22,3)	0,85
masculino	455	48 (78,7)	407 (77,7)	
<b>Idade</b>				
média ( $\pm$ DP)	585	60,8 $\pm$ 10,6	60,3 $\pm$ 10,2	0,66
mediana		61	61	
<b>Carga tabágica</b>				
média ( $\pm$ DP)	543	58,9 $\pm$ 42,8	58 $\pm$ 40,6	0,93
mediana		50	50	
<b>PS</b>				
0, 1 ou 2	417	37 (60,7)	380 (72,5)	0,07
3 ou 4	168	24 (39,3)	144 (27,5)	
<b>Estagiamento*</b>				
I, II ou IIIA	160	13 (20,3)	148 (33,9)	0,04
IIIB ou IV	336	47 (79,7)	289 (66,1)	
<b>Tempo entre as manifestações clínicas e primeira consulta</b>				
média ( $\pm$ DP)	539	3,8 $\pm$ 4,2	3,5 $\pm$ 3,3	0,27
mediana		2,8	2,6	

\* apenas 1 paciente com neoplasia de pequenas células foi “transferido”, portanto esse cálculo foi feito apenas para não-pequenas células.

### c. Confundimento pelos períodos de diagnóstico

A maior parte dos dados coletados nesta amostra está distribuída em um período de 15 anos de diagnósticos (1983 a 1997). Neste intervalo aconteceram diferenças evolutivas da capacidade assistencial do HUCFF e da rede pública de saúde, que podiam afetar o perfil dos pacientes reunidos neste estudo.

A comparação entre períodos mostrou que os pacientes até 1991 (inclusive) eram mais jovens, com menor proporção de mulheres, com mais casos de PS 3 ou 4, menor número de pacientes tratados e carga tabágica mais elevada. Os tipos histológicos não apresentaram variação importante na sua distribuição entre os períodos.

Os pacientes acompanhados até 1991 levaram mais tempo para chegar ao HUCFF, depois de iniciadas as manifestações clínicas, porém não houve diferença estatisticamente significativa no tempo entre a primeira consulta e início de tratamento (Tabela 16).

Na análise multivariada foi incluída uma variável que represente tais períodos, de forma a controlar tais diferenças apresentadas.

Tabela 16 – Comparação por período de diagnóstico

variáveis	n	até 1991 n = 293 (50,1%)	depois de 1991 n = 292 (49,9%)	P
<b>Sexo</b>				
feminino	130	53 (18,15)	77 (26,3)	0,02
masculino	455	239 (81,15)	216 (73,7)	
<b>PS</b>				
0, 1 ou 2	417	195 (66,8)	222 (75,8)	0,02
3 ou 4	168	97 (33,2)	71 (24,2)	
<b>Tipo histológico</b>				
pequenas células	84	37 (12,7)	47 (16)	0,29
não-pequenas células	501	255 (87,3)	246 (84)	
<b>Tratamento</b>				
sim	423	186 (63,7)	237 (80,9)	<0,001
não	162	106 (36,3)	56 (19,1)	
<b>Idade</b>				
média ± DP	585	59,4 ± 9,6	61,2 ± 10,8	0,02
mediana		59,5	62	
<b>Carga tabágica</b>				
média ± DP	543	61,5 ± 41,1	54,7 ± 40,3	0,02
mediana		55	50	
<b>Tempo entre as manifestações clínicas e primeira consulta</b>				
média ± DP	539	3,8 ± 3,6	3,2 ± 3,1	0,004
mediana		2,9	2,3	
<b>Tempo entre a primeira consulta e tratamento</b>				
média ± DP	398	2,3 ± 3,1	2,5 ± 3,5	0,10
mediana		1,4	1,8	
<b>Tempo entre as manifestações clínicas e tratamento</b>				
média ± DP	373	5,9 ± 4,8	5,9 ± 4,6	0,90
mediana		4,6	4,6	

## 5.4 Análise Bivariada

Para a análise bivariada foram calculados os logranks para as diferenças em tempo de sobrevida por variável. Para algumas variáveis foram testadas diferentes combinações com o objetivo de explorar ao máximo as associações e diferenças (Anexo IV).

Não houve diferença no tempo de sobrevida por gênero ou período em que foi realizado o diagnóstico, mesmo quando utilizamos diferentes formas de agrupá-lo. A idade em que o paciente recebeu o diagnóstico apresentou diferença estatisticamente significativa quando a dividimos em 2 grupos, pela mediana. O PS mostrou diferença estatisticamente significativa na sobrevida entre os níveis, na comparação global (todos juntos), dois a dois (1 vs. 2, 2 vs. 3, etc.) e em 2 grupos. Os grupos de PS foram criados a partir da maior semelhança dos valores de sobrevida. O grupo de melhor prognóstico foi PS 0 e 1, e os pacientes com PS 2 formaram um grupo com PS 3 e 4, pois seu tempo de sobrevida foi mais próximo a estes níveis.

O hábito de fumar dicotômico (tabagismo sim ou não) ou categorizado em 3 níveis: não fuma/nunca fumou e a carga tabágica em 2 níveis, categorizada pela mediana, também mostrou tempo de sobrevida significativamente diferente (Tabela 17).

Tabela 17 – Comparação do tempo de sobrevida I

variável	n	tempo de sobrevida em meses, mediana (IC 95%)	p
<b>Sexo</b>			
feminino	130	6,9 (4,9 – 9,1)	p=0,81
masculino	455	7 (5,6 – 7,6)	
<b>Tabagismo</b>			
não	49	8,8 (4,9 – 11,9)	p=0,03
sim	496	6,9 (5,6 – 7,5)	
<b>Categorias de tabagismo</b>			
não fuma / nunca fumou	49	8,8 (4,9 – 11,9)	p=0,04
até 54 maços/ano	248	7,9 (7,1 – 8,9)	
mais que 54 maços/ano	288	4,9 (4 – 6,4)	
<b>Idade</b>			
até 54 anos	155	7,4 (5,6 – 9,2)	p=0,10
entre 55 e 61 anos	138	8 (6,6 – 9,5)	
entre 62 e 68 anos	158	6 (4,4 – 7,6)	
mais que 68 anos	134	4,8 (3,3 – 7,2)	
até 61 anos	293	7,5 (6,6 – 8,7)	p=0,04
mais que 61 anos	292	5,5 (4,4 – 7,1)	
<b>Período de diagnóstico</b>			
até 1991	292	5,6 (4,3 – 7,5)	p=0,39
depois de 1991	293	7,3 (6,2 – 8,1)	
<b>PS</b>			
0	67	15,1 (10,8 – 21,7)	p<0,0001
1	176	10,5 (8,4 – 12,4)	
2	178	5,6 (4,2 – 6,8)	
3	134	4 (3,2 – 4,8)	
4	36	2,2 (1,6 – 3,5)	
<b>PS agrupado</b>			
0 ou 1	243	11,2 (9,6 – 13,5)	p<0,0001
2, 3 ou 4	342	4,2 (3,8 – 5,1)	

Os pacientes que receberam algum tipo de tratamento (n=423) apresentaram sobrevida maior em comparação com os que não receberam, em diferentes combinações avaliadas: tratamentos isolados com radioterapia, quimioterapia, suporte clínico, cirurgia ou qualquer combinação destes. Os pacientes submetidos a cirurgia apresentaram a melhor mediana de sobrevida: 14,7 meses (IC95% 9,7 – 24,1).

Entre os pacientes que receberam quimioterapia não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos que utilizaram compostos baseados em platina e os demais. Também não houve diferença de tempo de sobrevida quando se comparou pacientes tratados com uma única opção terapêutica e aqueles tratados com qualquer combinação (Tabela 18).

Os pacientes que levavam menos tempo entre o início das manifestações clínicas e a primeira consulta (até 2,6 meses) apresentavam sobrevida melhor que os demais (mais que 2,6 meses), porém esta diferença não alcançou significância estatística.

O tempo entre as manifestações clínicas e o início do tratamento maior que 4,6 meses, e o tempo entre a primeira consulta e o tratamento maior que 1,6 meses, foram associados a uma maior sobrevida (Tabela 18).

Tabela 18 – Comparação do tempo de sobrevida II

variável	n	tempo de sobrevida, em meses, mediana (IC 95%)	p
<b>Tratamento</b>			
sim	423	8,1 (7,5 – 9,2)	p<0,0001
não	162	2,1 (1,7 – 2,6)	
combinado (qualquer combinação)	209	9,5 (8 – 10,8)	p=0,45
isolado	214	7 (5,5 – 8,3)	
cirurgia apenas	72	14,7 (9,7 – 24,1)	p<0,0001
não tratou	162	2,1 (1,7 – 2,6)	
suporte clínico apenas	52	4,6 (3,9 – 6,5)	p=0,0052
não tratou	162	2,1 (1,7 – 2,6)	
radioterapia apenas	39	7 (4,8 – 9,6)	p=0,0008
não tratou	162	2,1 (1,7 – 2,6)	
quimioterapia apenas	54	5 (3,2 – 2,5)	p=0,04
não tratou	162	2,1 (1,7 – 2,6)	
qt com platina	88	7,5 (6,9 – 8,9)	p=0,68
qt sem platina	64	6,4 (4,4 – 9,9)	
<b>Tempo entre as manifestações clínicas e a primeira consulta</b>			
até 2,6 <sup>#</sup> meses	272	7,3 (5,6 – 8,1)	p=0,38
mais que 2,6 meses	267	5,9 (4,5 - 7,5)	
<b>Tempo entre a primeira consulta e tratamento</b>			
até 1,5 <sup>#</sup> meses	197	6,4 (4,8 – 7,5)	p=0,01
mais que 1,5 meses	207	10,8 (8,8 – 12,6)	
<b>Tempo entre as manifestações clínicas e o tratamento</b>			
até 4,6 <sup>#</sup> meses	188	6,7 (5,2 – 7,5)	p=0,002
mais que 4,6 meses	185	10,6 (8,9 – 12,2)	

# Mediana da variável.

Os pacientes com neoplasia de pequenas células apresentaram um tempo de sobrevida menor que os demais, mesmo quando não se contava com os pacientes com tumor carcinóide de pulmão, cuja sobrevida mediana foi de 23 meses (Figuras 7 e 8). A sobrevida não foi diferente entre os estágios de pequenas células (Tabela 8, p.33).

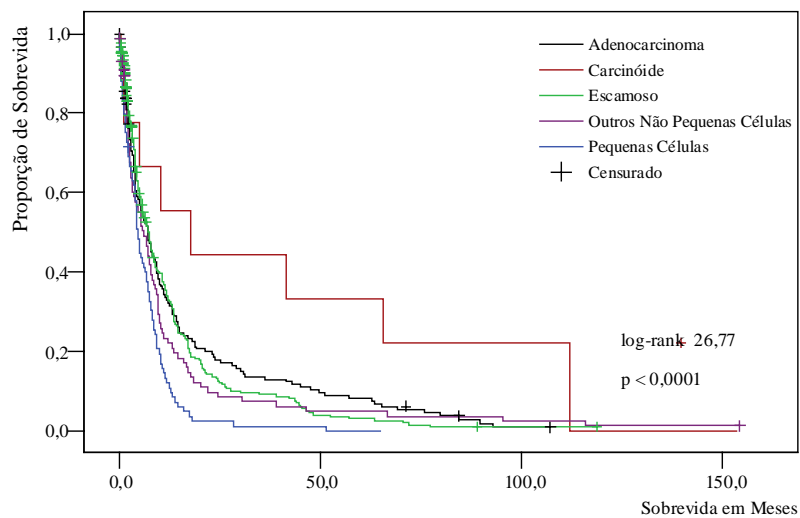


Figura 7 – Gráfico de Kaplan-Meier com a sobrevida por tipos histológicos. Logrank (p), por comparação de tipos: adeno vs. escamoso = 0,42; pequenas células vs. adeno = 0,0001; pequenas células vs. escamoso < 0,0001; adeno vs. escamoso vs. outros não-pequenas células = 0,48.

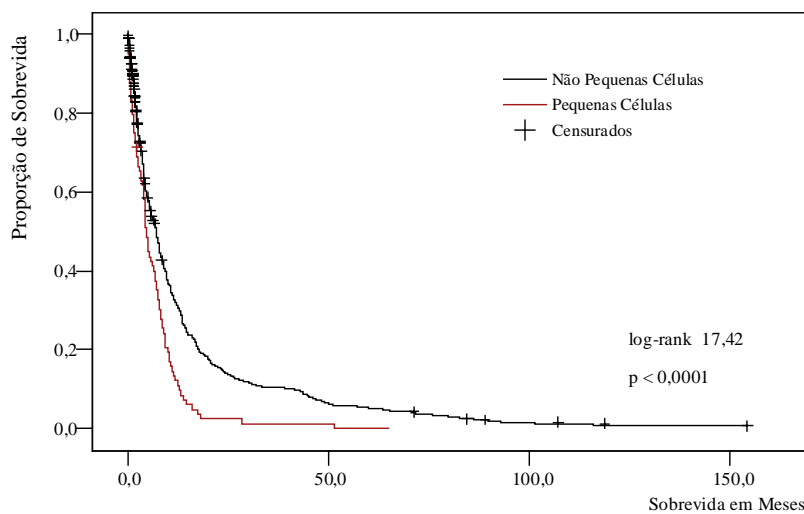


Figura 8 – Gráfico de Kaplan-Meier com a sobrevida por tipo histológico. Não foram incluídos os pacientes com tumor carcinóide.

Os níveis de PS mostraram diferença estatisticamente significativa em sobrevida, agrupados (Figura 9) ou por níveis (Figura 10).

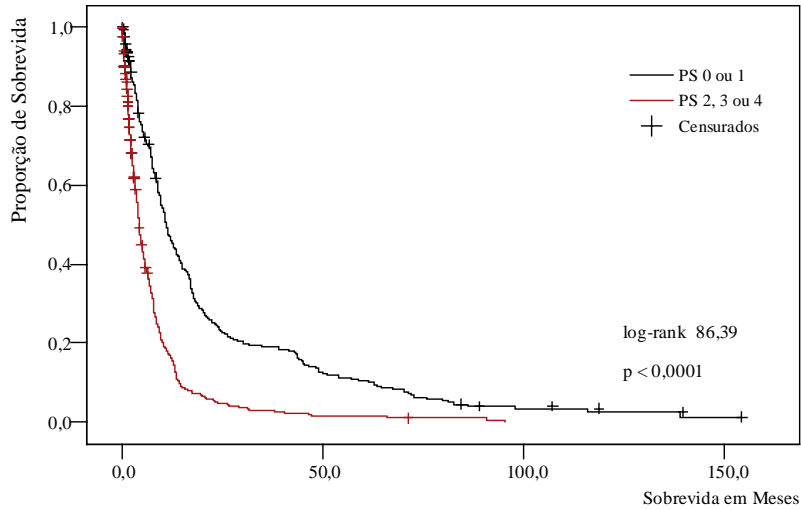


Figura 9 – Gráfico de Kaplan-Meier com a sobrevida por categorias de PS.

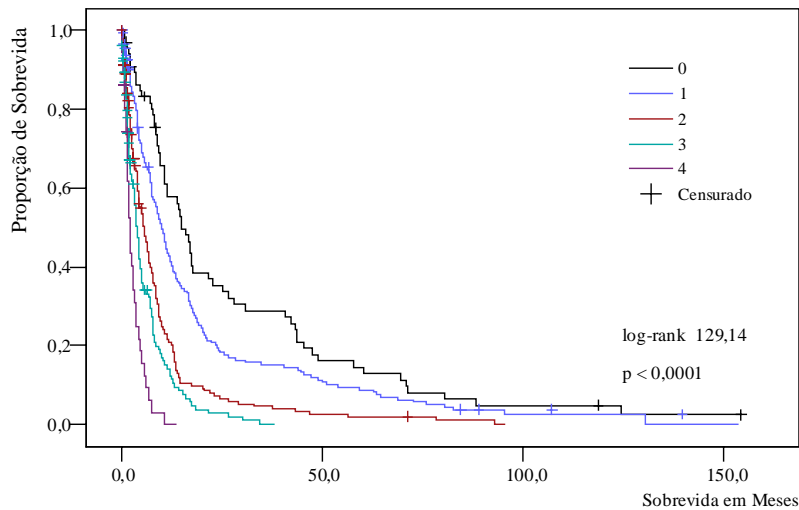


Figura 10 – Gráfico de Kaplan-Meier com a sobrevida por níveis de PS. Logrank (p) por nível: 0 vs. 1 = 0,035; 1 vs. 2 < 0,0001; 2 vs. 3 = 0,01; 3 vs. 4 = 0,001.

Entre os pacientes não-pequenas células não houve diferença estatisticamente significativa entre os estágios I e II, entre II e IIIA, e entre IIIA e IIIB. A diferença entre IIIB e IV alcançou significância estatística (Figuras 11 e 12). Os pacientes com estágio IIIA apresentaram um tempo de sobrevida mais semelhante aos pacientes com estágio II (Tabela 5, p. 27) .

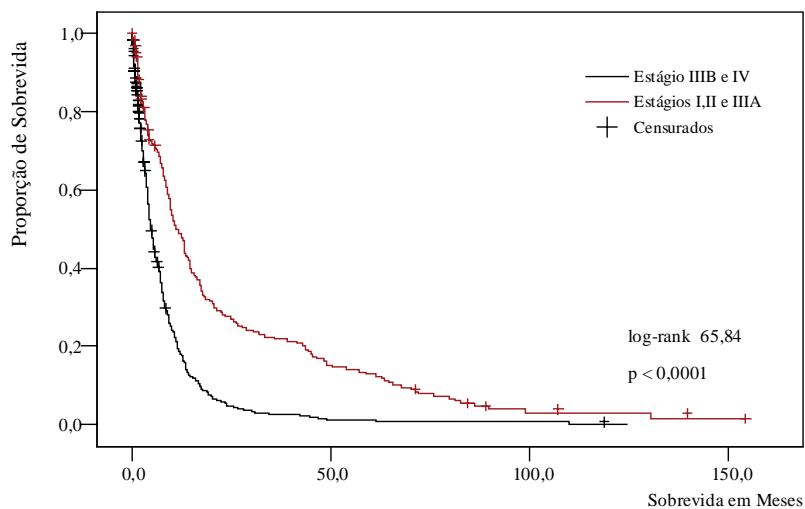


Figura 11 – Gráfico de Kaplan-Meier com a sobrevida por grupos de estágio de não-pequenas células.

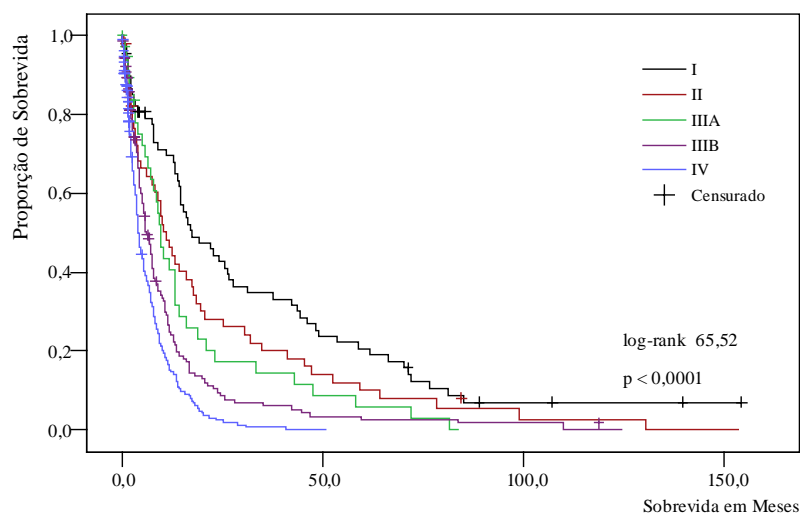


Figura 12 – Gráfico de Kaplan-Meier com a sobrevida por estágios de não-pequenas células. Log Rank (p) por nível: I vs. II = 0,077; II vs. IIIA 0,34; IIIA vs. IIIB = 0,08; IIIB vs. IV = 0,0012.

## 5.5 Análise Multivariada

Na construção do modelo foram incluídas as variáveis com significância estatística na análise bivariada para tempo de sobrevida, assim como variáveis consideradas plausíveis para controle de confundimento. No modelo foram inseridos termos de interação criados a partir de plausibilidade biológica e significância na estratificação.

No início do modelo foram incluídas as variáveis categóricas cuja sobrevida foi diferente na análise bivariada: idade ( $\leq 61$  ou  $> 61$  anos), tabagismo (nunca fumou,  $\leq 54$  e  $> 54$  maços/ano), estadiamento (I, II e IIIA ou IIIB e IV), tratamento recebido (sim ou não) e PS (0 ou 1 e 2, 3 ou 4), além de variáveis de controle de confundimento: sexo (feminino ou masculino) e período de diagnóstico ( $\leq 1991$  e  $> 1991$ ).

Os termos de interação criados e utilizados nos modelos iniciais foram “tratamento *versus* ps”, “tratamento *versus* estadiamento”, “ps *versus* estadiamento”, “idade *versus* ps”, “idade *versus* estadiamento” e “idade *versus* tratamento”. Após testar estas combinações de termos de interação e suas influências no modelo, utilizou-se uma variável categórica, em 4 níveis, para expressar a interação entre PS e tratamento: (a) PS e recebeu tratamento (nível de referência), (b) PS e não tratou, (c) PS avançado e recebeu tratamento, e (d) PS avançado e não tratou, que gerou o melhor ajuste nas estimativas do modelo (Tabela 19).

Nas primeiras estimativas, todos os tipos histológicos foram incluídos, porém o modelo ficou melhor ajustado quando calculado apenas para o tipo não-pequenas células, sem os 9 pacientes de tumor carcinóide.

O período de diagnóstico (até o ano de 1991 e depois de 1991) entrou como variável de controle de confundimento, porém não mostrou ser relevante para o modelo. A idade ao diagnóstico (até 61 anos e depois de 61 anos) também não foi significativa nas etapas de

modelagem. A variável sexo gerou um ajuste mais adequado quando utilizada como variável de estratificação, pois não cumpria a proporcionalidade de riscos entre os grupos (Kleinbaum, 1996).

No modelo final, utilizando dados dos pacientes de neoplasias não-pequenas células, o estadiamento IIIB/IV, tabagismo acima de 54 maços/ano, PS 2, 3 ou 4, e não ter recebido tratamento foram associados de forma significativa com pior sobrevida (Tabela 19). Os pacientes com estágios mais avançados apresentaram um risco 2,2 vezes maior que os demais de atingir o desfecho (óbito), quando controlado pelas outras variáveis preditoras (carga tabágica, tratamento e PS).

Tabela 19 – Análise multivariada pelo modelo de Cox para neoplasias não-pequenas células.

variável	razão de riscos	intervalo de confiança 95%	p
<b>Estadiamento</b>			
I, II ou IIIA	1,0		
IIIB ou IV	2,24	1,78 – 2,80	<0,001
<b>Carga tabágica</b>			
Nunca fumou	1,0		
Até 54 maços/ano	1,33	0,92 – 1,91	0,13
Acima de 54 maços/ano	1,79	1,23 – 2,61	0,002
<b>Tratamento e PS</b>			
Tratou e PS 0 ou 1	1,0		
Tratou e PS 2, 3 ou 4	1,92	1,53 – 2,40	<0,001
Não tratou e PS 0 ou 1	2,66	1,61 – 4,37	<0,001
Não tratou e PS 2, 3 ou 4	8,32	5,91 – 11,74	<0,001

Cada modelo proposto, com grupos diferentes de variáveis e seus termos de interação, foi testado quanto ao cumprimento dos pressupostos de proporcionalidade dos riscos. O modelo final para os pacientes com neoplasia não-pequenas células foi testado quanto à proporcionalidade dos riscos (Tabela 20) e por análise dos resíduos (Tabela 21, Figura 13), com resultados que confirmam o ajuste deste modelo para as variáveis propostas (Hosmer & Lemeshow, 1980).

Tabela 20 – Teste de proporcionalidade dos riscos

variável	$\chi^2$ (df)	p
<b>Estagiamento</b>		
I, II ou IIIA		
IIIB ou IV	1,80 (1)	0,18
<b>Carga tabágica</b>		
Nunca fumou		
Até 54 maços/ano	0,01 (1)	0,92
Acima de 54 maços/ano	0,08 (1)	0,77
<b>Tratamento e PS</b>		
Tratou e PS 0,1 ou 2		
Tratou e PS 3 ou 4	1,18 (1)	0,28
Não tratou e PS 0, 1 ou 2	0,14 (1)	0,70
Não tratou e PS 3 ou 4	0,24 (1)	0,62
<b>Global</b>	<b>3,47 (6)</b>	<b>0,75</b>

Tabela 21 – Teste de *goodness-of-fit* para o modelo.

quartil de risco	observado	esperado	z	p
1	116	116,029	-0,003	0,998
2	76	77,631	-0,185	0,853
3	95	99,854	-0,486	0,627
4	85	76,684	0,95	0,342
5	63	64,802	-0,224	0,823
Total	435	435		

Figura 13 – Gráficos de risco por quintis

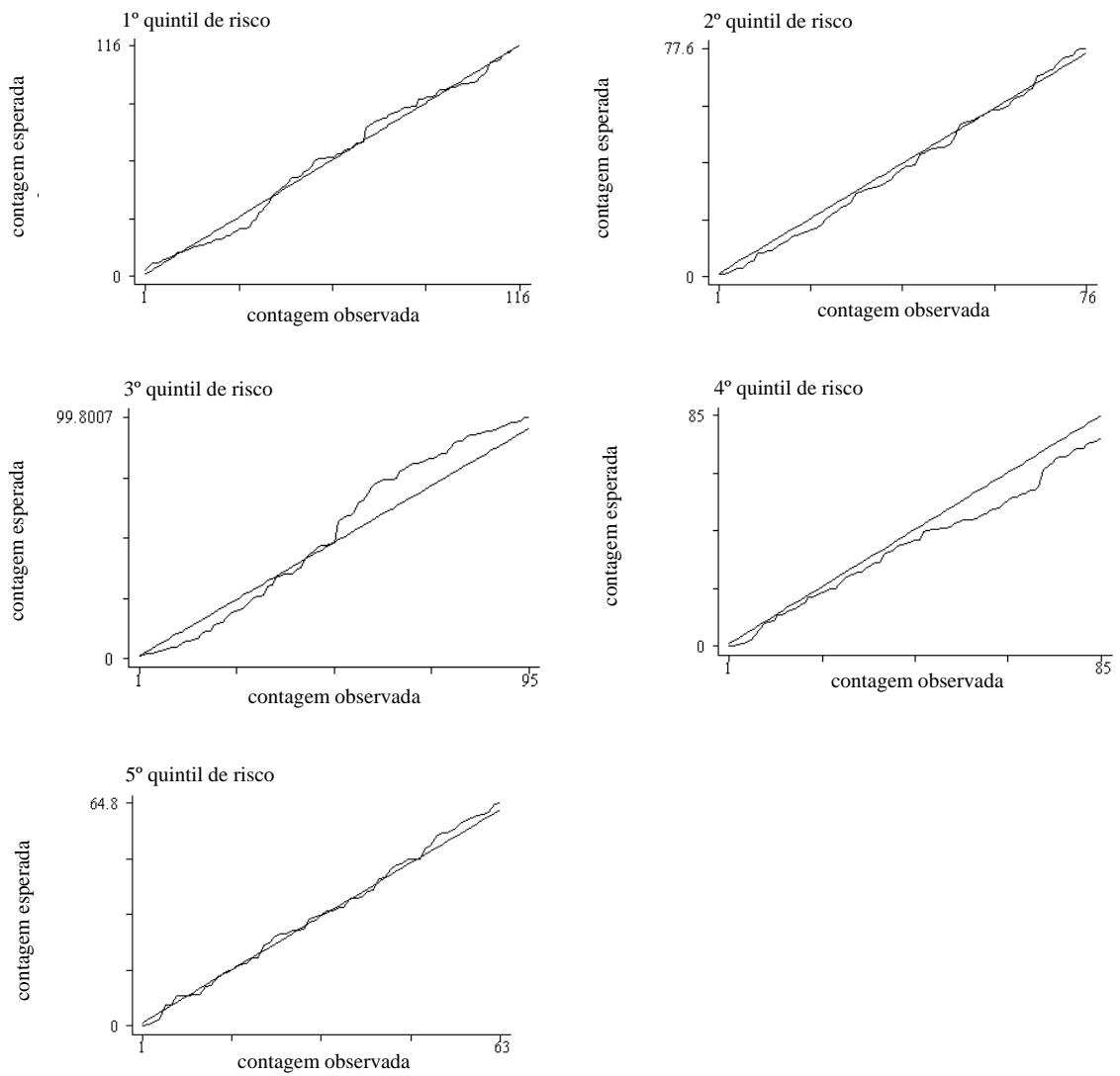


Gráfico gerado no Stata 7 a partir do teste de proporcionalidade da tabela 21 , representando os 5 quintis de risco da amostra.

## 6 DISCUSSÃO

Na fase inicial do estudo revisamos 100 prontuários para testar o modelo de questionário e tentar estabelecer com qual período trabalhávamos (piloto), na amostra original de 937 prontuários. Pudemos concluir que os pacientes acompanhados antes de 1983 possuíam informações incompletas, especialmente no que diz respeito ao estadiamento e suas etapas. Durante o piloto, foram extraídas informações de 20 prontuários com datas de diagnóstico antes de 1983 que foram incluídos na amostra final.

A classificação da extensão de doença pelo sistema TNM começou a ser aplicada em 1974, e contava com 3 níveis de estadiamento, sendo I e II os estágios “cirúrgicos”, e o estágio III a “doença avançada” ou pacientes com doença irresssecável (Mountain *et al.*, 1974). Em 1985, o sistema foi atualizado com a expansão para 4 níveis de doença, sendo o estágio IV atribuído à doença metastática (Mountain, 1986). A segunda revisão do sistema TNM, em junho de 1997, criou subcategorias dentro dos quatro estágios anteriormente descritos, alocando os grupos com base nos achados de sobrevida e no comportamento das diferentes apresentações clínicas.

Para evitar diferenças de classificação pelo TNM na nossa amostra, cada prontuário foi revisto até que pudéssemos obter a melhor informação possível sobre a extensão do tumor (T), o comprometimento linfonodal (N) e a presença de doença metastática (M), classificando cada caso pelo mesmo sistema atual de estadiamento.

A distribuição por gênero, predominando o masculino, e a forte associação com tabagismo encontradas em nossa amostra são comparáveis com os dados internacionais publicados (Schottenfeld, 2000; Wingo *et al.*, 1999) . Algumas séries institucionais brasileiras demonstram distribuições similares em relação a: período analisado, gênero, idade, estágio na

apresentação inicial e tipos histológicos (Jamnik *et al.*, 2002; Younes *et al.*, 2004; Abreu *et al.*, 2004).

A carga tabágica média de 58,1 maços/ano (DP 40,8 e mediana 50 maços/ano) e a falta de informação sobre tabagismo em 7,2% da amostra estudada (42 casos) são comparáveis com outra série retrospectiva publicada recentemente (Tammemagi *et al.*, 2004). Em 1989, um inquérito populacional estimou a prevalência de tabagismo em 34% no Brasil, com pouco mais de 18 milhões de homens e 12 milhões de mulheres fumantes naquele período (Algranti, E. *et al.*, 2001). Menezes *et al.* (2002) publicaram uma análise de três casos-controle conduzidos em nosso país, calculando em 71% o risco atribuível ao tabagismo em pacientes que desenvolveram câncer de pulmão.

A escala de PS tem sido utilizada como critério para estabelecer prognóstico e o tratamento possível em pacientes com câncer. Em neoplasias malignas de pulmão, há um consenso entre os médicos e pesquisadores quanto à oferecer tratamentos agressivos e/ou combinados (por exemplo: radio e quimioterapia), disponíveis até o momento, para pacientes com PS 0 ou 1, e contra-indicar tais medidas em pacientes cujo estado geral classifique-os como PS 3 ou 4. Os pacientes com PS 2 ainda estão sujeitos às incertezas sobre seu real prognóstico, ou qual o melhor tratamento para este grupo.

Os estudos mais recentes concordam que este é um grupo heterogêneo, porém nenhuma subclassificação foi testada prospectivamente ainda (Silvestri *et al.*, 1998; Perrone *et al.*, 2002). Há uma tendência a oferecer algum tratamento com quimioterapia para os pacientes nesta classificação, ainda que não tão intenso ou prolongado quanto os de PS mais favorável (Gridelli *et al.*, 2004). No grupo de pacientes que avaliamos, a distribuição entre os grupos de PS foi similar à outras séries institucionais publicadas, com predomínio de PS 1 e 2 na apresentação inicial (Buccheri *et al.*, 1996; Younes *et al.*, 2004).

Assim como nas publicações de base populacional e em séries menores, a amostra que estudamos apresentou um predomínio de neoplasias não-pequenas células, sendo em sua maioria do tipo escamoso. A proporção de tumores do tipo escamoso encontrada em nosso estudo foi muito elevada – metade dos casos de não-pequenas células, ou 42,7% de toda amostra, similar à incidência observada em estudos populacionais de países desenvolvidos nas décadas de 60 e 70 (Devesa *et al.*, 1991; Wynder & Hoffman, 1994). Nestes países, houve uma progressiva mudança na incidência, com aumento e predomínio atual dos casos de adenocarcinoma, atribuído na maioria dos estudos à uma redução no tabagismo ou a uma possível mudança qualitativa nos cigarros consumidos (Thun *et al.*, 1997).

Estudos conduzidos em diferentes instituições públicas, privadas e comunitárias, no final dos anos 80, mostraram características epidemiológicas similares às que encontramos em nossa amostra, inclusive com predomínio de carcinoma escamoso e elevado tabagismo (Trédaniel, 1995; Watkin, 1990).

Em 1997, Charloux comparou dados europeus e canadenses, mostrando o predomínio de carcinoma escamoso na França em relação ao Canadá, e atribuiu este fato à diferenças entre a proporção de mulheres acometidas nos dois países, maior no Canadá, e na intensidade de tabagismo, maior entre as mulheres francesas.

Mäkitaro *et al.* (2002) compararam duas coortes de pacientes em uma mesma localidade no norte da Europa, em dois períodos diferentes, observando uma redução estatisticamente significativa na incidência de carcinoma escamoso entre o final da década de 60 e o início dos anos 90, passando de 44 para 34% dos casos de neoplasias de pulmão ( $p < 0,001$ ).

A neoplasia de pequenas células constitui um grupo de comportamento diferente das demais neoplasias de pulmão, sendo fortemente associada ao tabagismo (Kreyberg, 1971;

Jedrychowski, 1992), com comportamento clínico mais agressivo, melhor resposta inicial ao tratamento com quimioterapia e menor sobrevida (Yip & Harper, 2000; Simon, 2003; Morabia & Wynder, 1991). A proporção que encontramos de pequenas células em nosso estudo é semelhante à descrita em estudos norte-americanos, que apresentava 17,4% em 1986 e 13,8% em 1988, também com distribuição parecida por estágios, com predomínio de doença extensa na apresentação inicial (Ries *et al.*, 2004).

A sobrevida global - para toda amostra que estudamos, foi baixa tanto pelas medidas de tendência central (mediana de 7 meses) quanto pelas proporções encontradas pelo cálculo atuarial (5,4% em 5 anos), inclusive quando comparada com uma série institucional recente, conduzida em São Paulo, onde a sobrevida em 5 anos foi de 28% para 737 pacientes avaliados (Younes *et al.*, 2004). Os valores que encontramos para nossa amostra inteira aproximam-se mais da sobrevida de pacientes com doença metastática (Anelli *et al.*, 2001).

Quando comparamos nossos achados de sobrevida com a mortalidade por câncer de pulmão em países desenvolvidos, em períodos semelhantes, notamos importantes diferenças (Tabela 22).

O programa SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) coletou, analisou e divulgou informações sobre a evolução do câncer de pulmão nos Estados Unidos entre 1973 e 1996, com informações de registros de base populacional que representam cerca de 14% da população do país (Wingo *et al.*, 1999). Para tal período a sobrevida em 5 anos foi de 13,9% , com 48% de pacientes com doença metastática neste registro. A sobrevida global (todos os tipos histológicos) em nossa amostra foi similar à encontrada no SEER 1973-1996 para pacientes com neoplasias de pequenas células (5,7%, pelo SEER 1973-1996), sabidamente com prognóstico pior. Ainda no mesmo estudo, em 1983 a sobrevida em 1 ano era de 39,6% e em 3 anos de 18,1%, bem acima das encontradas em nossos pacientes.

Tabela 22 – Comparação de estudos em sobrevida de câncer de pulmão

	Estudos em sobrevida				
	HUCFF	SEER <sup>1</sup>	Eurocare <sup>2</sup>	Reino Unido <sup>3</sup>	São Paulo <sup>4</sup>
	1983-1997	1989-1995	1985-1989	1986-1994	1990-2000
Sobrevida (%) em:					
1 ano	<b>29,8</b>	-	31	20,9	-
3 anos	<b>9,9</b>	-	12	-	-
5 anos	<b>5,4</b>	13,9	10	4,4	-
Mediana do tempo de sobrevida (meses)					
	<b>7</b>	-	-	-	18,9
Sobrevida em 5 anos: não pequenas células (%)					
	<b>6,2</b>	15,6	-	7,1	28
Sobrevida em 5 anos: pequenas células (%)					
	<b>1,1</b>	5,7	-	1,8	-
Doença metastática na amostra (%)					
	<b>40,5</b>	45	-	35,9	30,9

1 – Wingo *et al.*, 1999.

2 – Janssen-Heijnen *et al.*, 1998.

3 – Cartman *et al.*, 2002.

4 – Younes *et al.*, 2004.

A distribuição por estágios encontrada entre os pacientes de pequenas células que analisamos foi bem parecida com a publicada no SEER 1973-1996. Porém, neste período a sobrevida nos EUA em 5 anos foi de 5,7%, contra apenas 1,1% de pacientes vivos em nossa amostra. Para os pacientes não-pequenas células, o SEER relata 45% de pacientes com doença metastática (em nossa amostra haviam 38,7%), com sobrevida em 5 anos de 15,6%, bem acima das encontradas por nós para este grupo histológico (6,2%).

Na avaliação do período subsequente (SEER 1995-2000), permaneceu uma proporção elevada de pacientes com doença metastática (53%), com resultados de sobrevida mostrando 15,2% de pacientes vivos em 5 anos. Na comparação entre períodos, houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida quando comparados os períodos de 1995-2000 com 1974-1976, quando a sobrevida em 5 anos foi de 12,5% (Jemal *et al.*, 2004).

Os achados de sobrevida em pacientes com câncer de pulmão no continente europeu, especialmente do Reino Unido, possuem mais proximidade com os dados que encontramos na amostra deste estudo. Para o período de 1991-1995, a sobrevida global em 5 anos para câncer de pulmão na Inglaterra e País de Gales foi de 5,2% para homens e 5,4% para mulheres (Coleman, 1999). Um estudo anterior (1985-1989), reunindo 17 registros populacionais de países europeus (pouco mais de 173 mil casos de câncer de pulmão – Estudo EUROCORE<sup>§</sup>), mostrou sobrevida global em 1, 3 e 5 anos de, respectivamente, 31, 12 e 10% (Janssen-Heijnen *et al.*, 1998), com melhores resultados na Finlândia, França, Holanda e Suíça, e piores na Escócia, Inglaterra, Dinamarca e Polônia, sendo estas diferenças atribuídas à variações no acesso ao atendimento médico especializado.

Em Paris (França), um trabalho retrospectivo combinou dados de hospitais universitários, hospitais gerais e consultórios privados, apresentando informações demográficas e clínicas comparáveis aos de nossa amostra (inclusive em carga tabágica e distribuição de tipos histológicos), reunidos entre 1987 e 1988. A sobrevida mediana foi de 9,6 meses e média de 11,9 meses (Trédaniel *et al.*, 1995).

Storm *et al.* (1999) comparou dados demográficos, clínicos e a sobrevida de pacientes com câncer de pulmão em países nórdicos, concluindo que a pior sobrevida encontrada na

---

<sup>§</sup> até o final de 2002, a base de dados EUROCORE reunia dados sobre 6.7 milhões de pacientes com diagnóstico de câncer no continente europeu, distribuídos por 67 registros populacionais de câncer, em 22 países.

Dinamarca podia ser atribuída, pelo menos em parte, a uma maior proporção de casos de pequenas células (18,6%), além de um maior número de fumantes na população. O mesmo estudo conclui que a maior incidência de estágios mais avançados de doença podiam ser atribuídos a uma maior demora do paciente em receber atendimento médico.

Cartman *et al.* (2002) publicaram uma série de sobrevida em câncer de pulmão que incluía alguns distritos da Inglaterra. Seus achados de sobrevida global e por tipo histológico são tão baixos quanto os nossos: sobrevida global de 20,9% em 1 ano e 4,4% em 5 anos, e 7,1% para não-pequenas células e 1,8% para pequenas células, em 5 anos. Para os autores, houve associação entre a baixa sobrevida e o pouco acesso da população ao sistema de saúde de sua localidade, além da dificuldade em receber atendimento por médicos especialistas.

Outro aspecto estudado quanto à sua associação com a sobrevida de pacientes com neoplasias malignas é a disponibilidade de recursos médicos, incluindo a capacidade de acesso a estes recursos. O tempo entre o surgimento das primeiras manifestações clínicas e o diagnóstico tem sido avaliado para várias neoplasias, inclusive como medida de eficácia no uso de estratégias de rastreamento em populações de risco assintomáticas, com resultados conflitantes sobre sua associação com a sobrevida (Richards *et al.*, 1999; Kashiwabara *et al.*, 2002; Pita-Fernandéz *et al.*, 2003).

Na amostra que estudamos, o tempo entre as manifestações clínicas e a primeira consulta não afetou o estagiamento inicial dos pacientes de forma significativa, mas gerou diferenças na chance de receber tratamento: entre os pacientes que demoraram mais a chegar no hospital, houve uma menor proporção de tratamentos. Os pacientes que receberam o diagnóstico até 1991 também levaram mais tempo para chegar ao hospital.

Apesar da sobrevida ter sido um pouco melhor para quem levou menos tempo para chegar ao hospital, esta diferença não foi estatisticamente significativa. A informação sobre o

início dos sintomas sofre uma influência importante da memória do paciente. Pelas anotações dos prontuários que consultamos, nem sempre foi possível determinar se os sintomas descritos como “início do adoecimento”, pelo paciente, realmente estão relacionados com as manifestações clínicas iniciais do câncer de pulmão, ou poderiam ser outra doença, por exemplo, uma infecção de vias aéreas.

Quando existia mais de uma anamnese relacionada ao câncer de pulmão, ocorrência comum por se tratar de hospital de ensino, comparávamos as histórias, e escolhíamos a data de início dos sintomas que mais coincidia entre as anamneses, ou a data descrita na anamnese de melhor detalhamento da história da doença. Não aconteceram discrepâncias grosseiras ou datas diferentes com distância maior que 1 mês, entre as anamneses.

Ao observarmos o tempo até o diagnóstico (manifestações clínicas →diagnóstico), o resultado que encontramos (mediana 3,8 meses) foi maior do que o encontrado em outro estudo, com mediana de 2,1 meses (Pita-Fernandéz *et al.*, 2003).

Apesar deste “atraso” na avaliação médica e início do tratamento não parecer influenciar negativamente a sobrevida, deve-se tentar incluir na análise destes grupos o comportamento biológico do tumor, a quantidade e a qualidade das manifestações clínicas, o local de moradia e suas condições de transporte, além da quantificação dos recursos médicos disponíveis para o grupo social do paciente. Esta parece ser uma tarefa mais adequada a estudos prospectivos, onde os intervalos de tempo podem ser medidos com maior precisão, além dos fatores demográficos e sociais que interferem em sua duração. Além disso, a pesquisa retrospectiva de intervalos de tempo em registros de câncer está sujeita a vieses, principalmente de classificação e memória (Porta *et al.*, 1991; Pita-Fernandéz *et al.*, 2003).

Bozcuk e Martin (2001) avaliaram retrospectivamente a influência do tempo entre a primeira consulta médica e o tratamento, na sobrevida de pacientes com câncer de pulmão. O

intervalo encontrado neste estudo apresentou mediana de 1,6 meses, como em nossa amostra, porém o tempo até o tratamento não influenciou significativamente a sobrevida.

Entre os pacientes que analisamos, aqueles que demoraram mais a iniciar o tratamento ( $\geq 1,6$  meses) apresentaram uma sobrevida significativamente maior na análise bivariada. Esta diferença era mantida mesmo quando se controlava por outros fatores prognósticos, como PS e estadiamento.

Quando comparados entre si, os pacientes com menor e maior tempo entre a primeira consulta e tratamento não foram estatisticamente diferentes quanto à idade, estadiamento, tipo histológico, PS (por níveis ou agrupados), ou tipo de tratamento recebido.

Os pacientes que foram submetidos a cirurgia apresentaram melhor sobrevida em nossa amostra. Como estes pacientes levavam mais tempo realizando exames pré-operatórios, estudamos a associação entre o tempo entre a primeira consulta e o início do tratamento e cirurgia realizada. Não houve diferença estatisticamente significativa no tempo entre a primeira consulta e o tratamento entre os pacientes que foram operados (mediana 1,4 meses) e os demais (1,7 meses,  $p=0,99$ ). Também foi avaliada a hipótese de que os pacientes que eram operados já traziam consigo para o HUCFF os exames necessários para o pré-operatório e, por isso, demoravam mais a chegar ao hospital, realizando tais exames. O tempo entre as manifestações clínicas (antes de chegar ao HUCFF) e o tratamento não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os pacientes operados e os demais.

Houve uma diferença no tempo entre as manifestações clínicas e a primeira consulta, mas sem significância estatística ( $p=0,09$ ).

Os pacientes que levaram um tempo menor entre a primeira consulta e tratamento ( $< 1,6$  meses), levaram mais tempo para chegar ao hospital. O grupo que levou menos que 1,6 meses para iniciar o tratamento, demorou em média 3,7 meses (DP 3,9) e mediana de 2,7

meses para chegar ao hospital após o início das manifestações clínicas. Já o grupo que levou 1,6 meses ou mais para iniciar o tratamento (grupo de melhor sobrevida), levou 2,1 meses (DP 3,9) e mediana de 2,2 meses para o chegar ao hospital após iniciados os sintomas.

Quando comparamos o tempo total dos dois intervalos (“tempo entre as manifestações clínicas e o tratamento”), ainda assim persiste a maior sobrevida para os pacientes que demoraram mais para iniciar o tratamento.

Uma explicação é que os pacientes que demoraram menos para iniciar tratamento já haviam demorado mais para chegar ao hospital, ou simplesmente não podiam esperar muito pela gravidade da doença, por isso o tratamento teve mais “urgência”. Uma avaliação retrospectiva de uma instituição na Inglaterra concluiu que a variação de tempo entre o surgimento das manifestações clínicas e o início do tratamento não influía na sobrevida dos pacientes, e que a passagem mais rápida do paciente até a fase de tratamento podia significar que este necessitava de tratamento mais imediato, por se apresentar mais sintomático (Bozcuk & Martin, 2001; Crawford *et al.*, 2002).

Outra possível explicação para esse achado é que no grupo de pacientes que demoraram mais para iniciar tratamento encontravam-se os pacientes graves que não trataram, porque evoluíram desfavoravelmente para óbito antes de qualquer decisão terapêutica ter sido iniciada. Assim, a maior demora em iniciar o tratamento pode ter selecionado pacientes cujas comorbidades e comportamento biológico da doença permitiam uma maior sobrevida.

Se adicionamos os tempos de sobrevida dos pacientes que não trataram (exceto os censurados por perda de acompanhamento) ao grupo de pacientes que demorou mais a iniciar o tratamento ( $\geq 1,6$  meses), a sobrevida entre os grupos quando comparados pelo tempo entre a primeira consulta e o início do tratamento, passa a não ter diferença significativa.

Nesta simulação, os pacientes com primeira consulta e tratamento < 1,6 meses ficaram com sobrevida mediana de 5,6 meses, IC95% 4,6 – 7,4, e os demais pacientes ( $\geq$  1,6 meses, somados aos não-tratados) com mediana de 6,5 meses, IC95% 5,1 – 7,9 (*logrank* 0,05,  $p = 0,82$ ).

Entretanto, com os dados disponíveis até o momento, não podemos afirmar inequivocamente que perdas seletivas de pacientes mais graves tenha sido o mecanismo desta maior sobrevida para os que mais demoravam para iniciar tratamento.

Quase um terço da nossa amostra não recebeu nenhum tipo de tratamento, nem suporte clínico exclusivo, e apresentou uma sobrevida mediana bem pequena (2,1 meses). Quando comparados aos demais (tratados), os não-tratados apresentavam um PS e estágios mais comprometidos (apenas não-pequenas células), além de serem mais idosos e demorarem mais a chegar ao hospital após iniciadas as manifestações clínicas. Estes achados são similares aos de outras publicações que avaliaram a chance de receber tratamento, ou o acesso ao sistema de saúde por parte da população, e suas relações com a sobrevida (Cartman *et al.*, 2002; Pita-Fernandéz *et al.*, 2003).

Entre os pacientes não tratados havia quase o dobro de pacientes em PS mais avançado: 44,7% vs. 22,7% entre os que receberam algum tratamento. Estes pacientes não receberam tratamento provavelmente porque eram muito graves e nem sequer concluíram as etapas até a decisão terapêutica (estagiamento), ou ainda evoluíram para o óbito antes mesmo do resultado final anátomo-patológico.

Outro dado que pode ajudar a entender a chance de receber tratamento é o fato de que a quimioterapia paliativa e as rotinas de cuidados paliativos foram instituídas a partir da década de 90 no HUCFF.

Nossa distribuição entre os 4 tipos principais de tratamentos não difere muito de outras séries institucionais retrospectivas e em períodos similares, salvo pelo aparente uso mais freqüente de combinações de tratamentos (Martins *et al.*, 1999; Mäkitaro *et al.*, 2002).

Pelo desenho de nosso estudo, temos informações dicotômicas sobre a utilização ou não de determinada opção terapêutica, mas não somos capazes de dar-lhes ordenação temporal ou níveis de intensidade. Além disso, o objetivo do tratamento (curativo ou paliativo) não foi determinado para cada opção de tratamento, em cada paciente. Por estes motivos, não realizamos comparações entre as variáveis preditoras (sexo, idade, etc.) e os grupos de tratamentos, pois em cada grupo estão incluídos pacientes cujos tratamentos tiveram duração, intensidade e objetivos diferentes, ainda que com o mesmo nome. Para os objetivos deste estudo retrospectivo foi importante saber se houve um tratamento, incluindo de qual o tipo.

Na análise bivariada, 8 variáveis mostraram diferenças significativas no tempo de sobrevida: tabagismo, carga tabágica, idade, tratamento recebido, tipo histológico, estadiamento para não-pequenas células, PS e tempo entre a primeira consulta e o início do tratamento. As diferenças de sobrevida entre os sexos não apareceram nesta amostra, assim como para o tempo entre as manifestações clínicas e a primeira consulta.

Na comparação do tempo de sobrevida, utilizamos algumas combinações de categorias de carga tabágica, buscando a distribuição mais informativa e significativa. O tempo de sobrevida variou de forma significativa com a exposição ao fumo, ficando próximo de 7 meses para os tabagistas (todos), bem próximo aos valores de sobrevida encontrados em outros estudos (Goodman *et al.*, 1990; Tammemagi *et al.*, 2004).

O grupo de pacientes tabagistas, com consumo até 54 maços/ano, apresentou sobrevida menor que os não-tabagistas, porém sem atingir significância estatística. Apesar do

valor elevado em maços/ano deste grupo, possivelmente nele estão incluídos os ex-tabagistas, cujo tempo de sobrevida após o diagnóstico de câncer de pulmão parece ser melhor do que para os que ainda fumam na época do diagnóstico (Tammemagi *et al.*, 2004).

Existem controvérsias quanto ao acometimento do câncer de pulmão e o sexo feminino. Estima-se que as mulheres são mais suscetíveis aos efeitos do tabaco, apresentando maior incidência de neoplasias em não-fumantes (do que em não-fumantes homens) e têm um comportamento clínico diferente (melhor prognóstico, maior sobrevida), uma vez acometidas (Zang & Wynder, 1996). Bain *et al.* (2004) estudaram uma coorte de profissionais de saúde, comparando os gêneros quanto ao surgimento de câncer de pulmão, controlando-os pela carga tabágica, massa corporal e elementos da dieta, encontrando incidências idênticas entre homens e mulheres (*rate ratio* 1,1 para ambos). Esta série confirmou a maior incidência do tipo histológico adenocarcinoma entre mulheres, já relatada e com melhor prognóstico em vários estudos (Ramalingam *et al.*, 1998; Radzikowska *et al.*, 2002). A maior sobrevida entre mulheres com adenocarcinoma, somada ao aumento da incidência de câncer de pulmão entre mulheres até a década de 90, pode explicar em parte a melhor sobrevida global encontrada nas últimas 2 décadas (Patel *et al.*, 2004). Mesmo não encontrando diferenças significativas na sobrevida por gênero, houve um aumento na proporção de mulheres entre os períodos do estudo (até 1991 e depois de 1991). Por estes motivos acreditamos ser importante utilizar a variável sexo na análise multivariada, mesmo que em nossa amostra a sobrevida entre os gêneros não tenha sido significativamente diferente.

Em pacientes com neoplasia de pequenas células, a sobrevida para doença limitada foi maior que para doença extensa, porém não alcançou significância estatística. Talvez o pequeno número destes pacientes nesta amostra não tenha permitido demonstrar uma diferença significativa.

Entre os pacientes com tumores não-pequenas células, o estadiamento IIIA mostrou uma sobrevida mais próxima daqueles em estágio I e II. Entre os pacientes de estágio IIIA encontram-se aqueles considerados para tratamento cirúrgico (T3N1), e o grupo de pacientes com comprometimento linfonodal N2 (mediastinal ipsilateral ou subcarinal), considerados irressuscitáveis. Alguns autores atribuem diferentes prognósticos e escolhas terapêuticas para os pacientes classificados atualmente como IIIA, com melhor prognóstico para os pacientes com extensão linfonodal N1 - ipsilateral peribrônquico ou perihilar, ou intrapulmonar (Leong *et al.*, 1999; Spira & Ettinger, 2004).

Possivelmente na amostra que estudamos, os 40 pacientes classificados como IIIA tenham sido T3N1 em sua maioria, o que explicaria a melhor sobrevida relativa dentro do nosso conjunto de pacientes (Spira & Ettinger, 2004).

A comparação da sobrevida entre estágios mostrou uma distância pequena entre os estágios II e IIIA, e uma diferença maior entre os estágios IIIA e IIIB, porém sem alcançar significância estatística ( $p=0,08$ ). Buccheri & Ferrigno (2000) publicaram uma série retrospectiva onde a sobrevida para os estágios IIIA e IIIB foram significativamente diferentes. Uma revisão de 4 estudos sobre o prognóstico em estágio III demonstrou melhor sobrevida para o estágio IIIA quando comparado ao estágio IIIB (Firat *et al.*, 2002).

A amostra que estudamos continha um número pequeno de pacientes em estágio IIIA (8,1%), diferente da representação deste estágio em outras séries publicadas (Tanaka *et al.*, 2000; Younes *et al.*, 2004). Nestas publicações os pacientes em estágio IIIA representavam 17 a 21 % da amostra. No estudo publicado por Mäkitaro *et al.* (2002), os pacientes com estágio IIIA foram 11% da amostra.

Não há uma evidência definitiva sobre o melhor tratamento para os pacientes em estágio IIIA. A conduta atualmente recomenda cirurgia para os pacientes sem

comprometimento linfonodal mediastinal extenso (N1). O tratamento adjuvante com quimio ou radioterapia, para este grupo de pacientes, não demonstrou benefício inequívoco e deve ser considerado ainda como parte de estudos clínicos (PORT Meta-analysis, 1998; Keller *et al.*, 2000). Os pacientes IIIA por comprometimento N2 são considerados irresssecáveis, porém existe alguma evidência a favor do tratamento neoadjuvante com radio e quimioterapia (Albain *et al.*, 1995).

Mesmo considerados juntos, como grupo de pior prognóstico, os estágios IIIB e IV apresentaram sobrevidas estatisticamente diferentes. Na comparação direta estes estágios não mostraram nenhuma diferença significativa para as principais variáveis preditoras (Tabela 6).

Ter recebido tratamento, seja qual for a modalidade, isolado ou combinado, levou a maior sobrevida na análise bivariada. Os pacientes operados apresentaram o melhor tempo de sobrevida entre os grupos (mediana de 14,7 meses), mesmo quando comparamos isoladamente os tipos de tratamento entre si (Tabela 18, p. 51).

Os pacientes que receberam quimioterapia baseada em platina apresentaram um tempo de sobrevida um pouco maior (mediana de 7,5 meses) que aqueles que receberam outros tipo de quimioterapia (mediana de 6,4 meses), porém esta diferença não alcançou significância estatística. O pequeno tamanho da amostra pode explicar porque estes grupos não foram diferentes entre si. Além disso, a comparação ideal entre os diferentes tratamentos com quimioterapia deveria incluir informações sobre as medicações utilizadas, em que dose, com que intenção (paliativa, neoadjuvante, etc.) e por quanto tempo ou quantos ciclos (Johnson, 2000).

Inicialmente exploramos por 4 divisões de ano de diagnóstico (quartis), para avaliar as possíveis variações no tempo entre as características dos pacientes e o tempo de sobrevida. Observamos que os 2 grupos até 1991 (antes de 1988 e entre 1988 – 1991) eram semelhantes

entre si, assim como os dois subseqüentes (1992 – 1994 e 1995 em diante), em relação à sobrevida e outras variáveis preditoras, permitindo que a análise se desse usando como ponto de corte a mediana do ano de diagnóstico. Sob esta divisão dicotômica, as diferenças nas variáveis preditoras foram importantes (Tabela 16, p. 47), ainda que a sobrevida entre os períodos não tenha sido estatisticamente diferente, por isso o ano do diagnóstico (até 1991 e depois de 1991) entrou no modelo como variável de controle de confundimento.

A análise pelo modelo de Cox mostrou o tabagismo, o estagiamento, tratamento recebido e PS na apresentação inicial como variáveis independentes preditoras da sobrevida. Durante a construção do modelo as variáveis preditoras foram testadas em diferentes conformações, como apresentadas no Anexo IV, e os resultados foram comparados quanto ao melhor ajuste (Tabela 23).

Para um modelo com muitas variáveis preditoras, provavelmente o melhor método de comparação é a modelagem regressiva, onde se inicia do modelo “cheio” (com todas as variáveis incluídas) e a cada etapa retira-se um termo, avaliando as mudanças nos coeficientes do modelo, o erro padrão e os valores de p (Harrel, 2001).

Tabela 23 – Variáveis utilizadas nas etapas do modelo

<b>Variáveis no início do modelo</b>	<b>Termos de interação</b>	<b>Variáveis preditoras<sup>#</sup></b>
Sexo	tratamento vs. PS	estágio na apresentação
Idade ao diagnóstico	PS vs. estágio	tratamento
Período de diagnóstico	idade vs. PS	PS
Tratamento	idade vs. estágio	tabagismo
Estágio na apresentação	idade vs. tratamento	
PS	tratamento vs. estágio	
Tabagismo	variável PS e tratamento <sup>*</sup>	
Tipo histológico		

♣ - 4 níveis: (i) PS 0 ou 1 e recebeu tratamento (nível de referência), (ii) PS 0 ou 1 e não recebeu tratamento, (iii) PS 2, 3 ou 4 e recebeu tratamento, e (iv) PS 2, 3 ou 4 e não recebeu tratamento.

# - “sexo” foi incluída como variável de estratificação.

Adicionamos ao modelo variáveis que criamos para expressar possíveis interações entre as variáveis preditoras já incluídas. Estes termos de interação foram testados a partir da sua plausibilidade biológica, em tabelas 2x2, através de procedimento de estratificação pelo tempo de sobrevida dicotômico. As análises que mostraram interação com significância estatística com  $p < 0,10$  foram incluídas nas etapas de modelagem. O termo de interação “PS vs. tratamento” mostrou repetidamente ser importante nos diferentes modelos testados, porém não cumpria os requisitos do modelo quanto aos riscos proporcionais. Utilizamos, então, uma variável que expressou a interação entre os níveis de PS agrupados e a categoria de tratamento do paciente (Hosmer & Lemeshow, 1999).

O grupo de pior prognóstico em nossa amostra foi representado pelos pacientes que apresentavam um PS mais comprometido (2, 3 ou 4) e não receberam nenhum tratamento, apresentando um risco maior que 8 vezes, em relação aos pacientes com bom estado geral (PS 0 ou 1) que receberam algum tratamento.

Mäkitaro (2002) não incluiu dados sobre tabagismo em sua série retrospectiva de 602 pacientes, porém a análise de sobrevida pelo modelo de Cox encontrou dados similares aos nossos. Neste estudo o tratamento e os estágios do sistema TNM foram fatores preditores independentes da sobrevida, além de uma escala de sintomas ordinal, similar aos níveis de PS.

Em 1999, Martins & Pereira apresentaram uma análise multivariada com dados de 223 pacientes acompanhados no Hospital A.C. Camargo (São Paulo - SP), entre 1990 e 1996. No modelo de Cox, as variáveis sexo e idade não foram significativas, assim como tabagismo e a presença de dispnéia ou hemoptise. Tratamento com quimioterapia e escala de Karnofsky acima de 70 (equivalente ao PS 0 ou 1) mostraram efeito protetor (*hazard ratio* < 1,0), porém sem significância estatística. Os pacientes com histologia bronquíolo-alveolar (subtipo de adenocarcinoma), ou que receberam tratamento com radioterapia ou cirurgia, apresentaram melhor prognóstico.

Apesar das diferenças nas populações estudadas e na fonte de informações (hospitais, registros populacionais de câncer), outros estudos retrospectivos em pacientes com câncer de pulmão mostraram variáveis independentes preditoras de sobrevida que corroboram com nossos achados (Takigawa *et al.*, 1996; Buccheri *et al.*, 1996; Viganó *et al.*, 2000; Firat *et al.*, 2002).

No primeiro modelo de questionário, testado no estudo piloto, tentamos extrair dos prontuários informações que explicassem a trajetória do paciente dentro do sistema de atendimento, obtendo dados sobre exames solicitados, datas de realização e laudos, porém a incompletude e a sobreposição de tais períodos gerou um grande número de subdivisões das categorias já estabelecidas. Obter informações retrospectivas sobre o estagiamento em

pacientes com câncer de pulmão foi pouco produtivo, especialmente para os anos iniciais do período que estudamos (1983-1997).

Dados clínicos ou laboratoriais nem sempre podem ser revistos de forma retrospectiva em anotações de prontuários, pois na maioria das vezes sua descrição é irregular e não-padronizada, gerando um resultado que pode ser de pouca utilidade para a pesquisa. Um exemplo comum é a classificação de raças em nosso meio: a classificação é subjetiva, cada médico usa diferentes parâmetros para classificação, sem utilização de critérios pré-estabelecidos. Por isso, na elaboração do instrumento de extração das informações, o objetivo foi extrair o máximo de informação útil para a pesquisa, mas restringindo-se às que fossem possíveis de serem obtidas na maioria dos registros, e de forma mais padronizada possível (Ohno-Machado, 2001).

Durante a exploração inicial dos dados coletados encontramos algumas situações que podiam afetar a validade interna das análises. Um grupo de pacientes, quase todos do tipo histológico não-pequenas células, foram encaminhados para procedimento fora do HUCFF (quase sempre radioterapia), e não compareceram mais às consultas de retorno, interrompendo seu acompanhamento. Mesmo os pacientes sem proposta terapêutica específica ficavam em acompanhamento regular no HUCFF, portanto este encaminhamento sempre contava com uma data de retorno.

Por uma questão de racionalização dos recursos disponíveis para tratamento oncológico no serviço público, a maioria dos serviços e hospitais que atendem pacientes com neoplasias não permitem uma duplicidade de acompanhamento. Assim, ou estes pacientes abandonaram o tratamento no HUCFF e passaram a ser acompanhados em outro serviço (pouco provável), ou vieram a falecer em pouco tempo depois da última consulta.

Para avaliar se havíamos tido perdas (censuras) seletivas comparamos o grupo que teve desfecho conhecido com este grupo encaminhado (censurados ou “transferidos”). Os pacientes censurados apresentavam uma maior proporção de estágios mais avançados e PS mais comprometido, mas não diferiam quanto às outras características pesquisadas. A falta de informação sobre o verdadeiro desfecho destes pacientes, e a necessidade de cumprir as etapas definidoras da análise de sobrevida, nos levou a considerar estes pacientes como censuras do estudo.

Está em andamento um projeto que pretende confirmar as datas de óbito deste banco de dados, através de cruzamento e pareamento com bases de dados de mortalidade, com o objetivo de estabelecer inequivocamente a evolução destes pacientes que perderam acompanhamento.

O tempo de sobrevida inclui a definição de um momento zero, onde o acompanhamento é iniciado. Em neoplasias malignas, geralmente este marco inicial é a data do diagnóstico, realizado através de exame cito ou histopatológico. O tempo “final” do estudo de sobrevida, em neoplasias, é o desfecho ou óbito.

Desde o estudo piloto foi observada uma variação importante nas datas de diagnóstico, pois a conclusão dos laudos cito ou histopatológico variava muito, gerando longos períodos entre a chegada do paciente ao hospital e o diagnóstico, ou até mesmo diagnósticos “acontecendo” após o óbito, e nem sempre era possível localizar o procedimento diagnóstico que gerou o material para diagnóstico. Possivelmente fatores relacionados à logística e variações no volume de exames analisados em determinados períodos influenciaram o tempo até a liberação de tais resultados, pelo menos no período que estudamos. Assim, optamos por utilizar a data da primeira consulta no HUCFF, pelo problema atual, como início da contagem do tempo de sobrevida.

O Instituto Nacional de Metrologia e a Sociedade Brasileira de Patologia desenvolveram e publicaram normas para padronização de procedimentos e qualificação técnica em serviços de anatomia patológica, onde uma das recomendações é de que todo exame cito ou histopatológico tenha impresso no laudo final, além da data de conclusão do laudo, a data da coleta do material destinado ao exame (INMETRO, 1998).

Nesta amostra conseguimos obter 189 datas de óbito (cerca de 1/3 dos registros, n = 585), com 121 destes ocorrendo no hospital e, portanto, diretamente anotado em prontuário. As comunicações posteriores, realizadas por familiares, eram anotadas no prontuário quando este estava disponível, normalmente quando a comunicação era feita em um dia de consulta ambulatorial agendada. Quando o prontuário não estava disponível, esta data era registrada no livro do Programa de Oncopneumologia. Em determinado momento levantamos a hipótese que os óbitos ocorridos no hospital representariam pacientes mais graves e, por isso, seria essencial obter as datas exatas de óbito dos pacientes que faleceram depois da última observação hospitalar, sob o risco de não ter uma estimativa precisa do tempo de sobrevida, porém os pacientes que vinham a falecer fora do HUCFF em nada diferiam dos pacientes que vieram à óbito no hospital. Entre os 68 pacientes que faleceram após a última observação, a mediana entre a data do óbito e a data da última observação foi de 0,6 meses, ou 17 dias (IC95% 12 – 25).

Mesmo utilizando uma data anterior ao óbito (última observação hospitalar), acreditamos que o tempo de sobrevida não tenha sido subestimado de forma importante. O estágio avançado de doença na maioria de nossa amostra e o curto intervalo de tempo aferido entre datas de óbito e última observação em 68 casos, ajudam a validar tal medida de tempo de sobrevida, na impossibilidade de obter as datas reais de desfecho para toda a amostra (Bustamante-Teixeira *et al.*, 2002).

## 7 CONCLUSÕES

O Hospital Universitário Clementino Fraga Filho tem sido a referência para diferentes patologias em fase de investigação e tratamento. Durante todo período que estudamos, as anotações dos prontuários confirmam a ampla utilização dos recursos hospitalares em prol do melhor tratamento disponível.

Neste estudo, os dados clínicos, demográficos e assistenciais dos pacientes do HUCFF foram similares aos de outros estudos retrospectivos. A distribuição de variáveis preditoras como gênero, carga tabágica, estágios de apresentação da doença, níveis de PS e frequência de tipos histológicos foram próximos aos publicados em outras séries, principalmente se os períodos analisados eram próximos.

A sobrevida mediana do grupo estudado foi de 7 meses (IC95% 5,6 – 7,5). Em 1 ano, 29,8% dos pacientes permaneceram vivos, com apenas 5,4% de sobrevida em 5 anos. Na análise bivariada, o grupo histológico de pior sobrevida foi o de pequenas células (mediana 4,7 meses, IC95% 3,9 – 6,9). Os níveis de PS apresentaram sobrevidas diferentes entre si, com o tempo de sobrevida de pacientes PS 2 aproximando-se mais do observado para o grupo de PS 3. O número de pacientes em estágio IIIA foi relativamente pequeno na nossa amostra (n = 40, 8,1%), e sua sobrevida foi mais semelhante aos pacientes em estágio II.

O tempo entre os sintomas e a chegada ao HUCFF não alterou a sobrevida de forma significativa. O tempo entre a primeira consulta e o início de tratamento mostrou associação significativa com a sobrevida: os pacientes que levaram mais tempo para o início do tratamento viveram mais. Este achado pode ser explicado por perdas seletivas ou viés de classificação, pois não há plausibilidade biológica em atribuir maior sobrevida causada por uma maior demora em iniciar o tratamento.

Os tratamentos pesquisados mostraram influenciar positivamente a sobrevida, para todas as modalidades estudadas. Os pacientes operados mostraram o melhor tempo de sobrevida, com mediana de 14,7 meses (IC95% 9,7 – 24,1). Para esta amostra, tratamentos de quimioterapia não foram significativamente diferentes em sobrevida, quando incluíam ou não um composto de platina.

A sobrevida dos pacientes foi melhor quando estes apresentavam doença com menor extensão anatômica, menor quantidade de sintomas e possuíam carga tabágica menor, ou mesmo nunca haviam fumado. Uma avaliação médica inicial satisfatória, que incluía questões sobre o hábito de fumar e as limitações físicas impostas pela doença, pode estabelecer 2 fatores prognósticos muito importantes: PS na apresentação de doença e carga tabágica. Este dado se repete com diferentes populações, inclusive em estudos prospectivos.

Os dados clínicos, demográficos e assistenciais que analisamos não explicam totalmente a baixa sobrevida encontrada na população estudada. Populações similares em características clínicas no início do tratamento foram estudadas, e mostraram sobrevidas melhores do que a encontrada por nós. Apenas estudos europeus encontraram sobrevidas semelhantes, justificadas pelos autores como consequência do elevado consumo de cigarros e dificuldades no acesso ao atendimento médico especializado. Para qualquer época que estudarmos, a sobrevida nos Estados Unidos é melhor do que a que encontramos em nosso estudo, seja qual for o tipo histológico.

O tempo até chegar ao hospital (encaminhamento) deve ser minimizado, ainda que não tenha influenciado a sobrevida nesta amostra. Após chegar ao HUCFF, o tempo até iniciar o tratamento e sua relação com a sobrevida deve ser explicado com ajuda de outras variáveis, tais como comorbidades e intenção terapêutica (curativa *vs.* paliativa).

As comparações dos resultados que encontramos com os de outras séries publicadas (hospitalares ou populacionais) são possíveis, desde que sejam compreendidas as particularidades de cada estudo, tais como o método de coleta de dados, a população e seu sistema de saúde, e a incidência local de câncer de pulmão.

Para o período estudado, não é possível obter informações clínicas adicionais ou laboratoriais retrospectivamente nos prontuários. A investigação de fatores prognósticos em câncer de pulmão atendidos no HUCFF pode ser complementada com a obtenção das datas de óbitos de todos os pacientes, através de relacionamento probabilístico de bases de dados, utilizando os dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM).

A análise dos dados de períodos anteriores e posteriores a este estudo, permitirão uma análise de séries temporais da mortalidade por câncer de pulmão, que poderá contribuir para uma melhor compreensão dos determinantes da sobrevida desses pacientes. Estudos prospectivos, no entanto, são os mais indicados para se obter informações mais precisas sobre a influência da qualidade da assistência na sobrevida, e o papel de outros possíveis determinantes.

## 8 REFERÊNCIAS

- ABELIN, T. **Smoking habits and survival of lung cancer patients. Application of the temporary expectation of life as a measure of survival.** *Am J Epidemiol* 1966;84(1):110-9.
- ABRÃO, A.; POSSIK, R.A. **Câncer operável da mama. Estudo da sobrevida em 5 anos de 192 pacientes.** *Rev Assoc Med Bras* 1981; 27(3):107-109.
- ABREU, C.M.; CHATKIN, J.M.; FRITSCHER, C.C.; *et al.* **Sobrevida de longo prazo em carcinoma brônquico após tratamento cirúrgico: sexo é fator prognóstico?** *J Bras Pneumol* 2004;30(1):2-8.
- ALBAIN, K.S.; RUSCH, V.W.; CROWLEY, J.J. *et al.* **Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805.** *J Clin Oncol* 1995; 13(8):1880-1892.
- ALBERG, A.J.; SAMET, J.M. **Epidemiology of lung cancer.** *Chest* 2003;123:21S-49S.
- ALGRANTI, E.; MENEZES, A.M.B.; ACHUTTI, A.C. **Lung cancer in Brazil.** *Semin Oncol* 2001; 28:143-152.
- ALTMAN, D.G.; ROYSTON, P. **What do we mean by validating a prognostic model ?** *Statist Med* 2000;19:453-473.
- AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. 1997. **AJCC Cancer Staging Manual.** Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 5th ed., pp. 289-294.
- ANDO, M.; ANDO, Y.; SUGIURA, S.; *et al.* **Prognostic factors for short-term survival in patients with stage IV non-small-cell lung cancer.** *Jpn J Cancer Res* 1999;90:249-253.
- ANELLI, A.; LIMA, C.A.A.; YOUNES, R.N.; *et al.* **Chemotherapy versus best supportive care in stage IV non-small cell lung cancer, non metastatic to the brain.** *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 2001;56(2):53-58.

BAIN, C.; FESKANICH, D.; SPEIZER, F.E.; *et al.* **Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking.** *J Natl Cancer Inst* 2004;96: 826-834.

BERARDI, R.S.; MALETTE, W.G. **Cancer of the lung – how survival rates might be improved.** *Med Times* 1974; 102(7):51-61.

BOZCUK, H.; MARTIN, C. **Does treatment delay affect survival in non-small cell lung cancer ? A retrospective analysis from a single UK centre.** *Lung Cancer* 2001;34:243-252.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer - INCa. **Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil.** 2003. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativas/2003/versaofinal.pdf> . Acesso em 2 de março de 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Nº 3535/GM, de 2 de setembro de 1998. Estabelece critérios para o cadastramento dos centros de atendimento em oncologia. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil.** Brasília, DF, 3 de setembro de 1998. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/portarias/1998/3535%20.rtf> . Acesso em 13 de outubro de 2003.

BREWER, L.A. **Patterns of survival in lung cancer.** *Chest* 1977; 71(5):644-650.

BRUNDAGE, M.D.; DAVIES, D.; MACKILLOP, W.J. **Prognostic factors in non-small cell lung cancer. A Decade of progress.** *Chest* 2002;122:1037-1057.

BUCCHERI, G.; FERRIGNO, D. **Prognostic value of stage grouping and TNM descriptors in lung cancer.** *Chest* 2000;117:1247-1255.

BURGERS, J.A.; ARANCE, A.; ASHCROFT, L.; *et al.* **Identical chemotherapy schedules given on and off trial protocol in small cell lung cancer response and survival results.** *Br J Cancer* 2002;87:562-566.

BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M.; FAERSTEIN, E.; LATORRE, M.R. **Técnicas de análise de sobrevivência.** *Cad Saude Publica* 2002;18(3):579-594.

CAMPOBASSO, O.; INVERNIZZI, B.; MUSSO, M.; *et al.* **Survival rates of lung cancer according to histological type.** *Br J Cancer* 1974; 29(3):240-246.

CAPELOZZI, V.L. **Entendendo o papel de marcadores biológicos no câncer de pulmão.** *J Pneumol* 2001;27(6):321-328.

CARTMAN, M.L.; HATFIELD, A.C.; MUERS, M.F.; *et al.* **Lung cancer: district active treatment rates affect survival.** *J Epidemiol Community Health* 2002;56:424-429.

CHARLOUX, A.; ROSSIGNOL, M.; PUROHIT, A.; *et al.* **International differences in epidemiology of lung adenocarcinoma.** *Lung Cancer* 1997;16:133-143.

COELHO, F.R.G.; KOWALSKI, L.P.; FRANCO, E.L.F.; *et al.* **Análise de sobrevida de uma amostra de 2 mil casos de câncer tratados no Hospital A.C. Camargo de 1980 à 1987.** *Acta Oncol Bras* 1993; 13(1/3):8-16.

COLEMAN, M.P.; *et al.* **Cancer survival trends in England and Wales, 1971- 1995: deprivation and NHS region.** Studies in Medical and Population Subjects No.61. London: The Stationery Office, 1999. Em:

<http://www.statistics.gov.uk/statbase/ssdataset.asp?vlnk=7091>

COLICE, G.L.; RUBINS, J.; UNGER, M. **Follow-up and surveillance of the lung cancer patient following curative-intent therapy.** *Chest* 2003;123:272S-283S.

CORTÉS-FUNES, H. **New treatment approaches for lung cancer and impact on survival.** *Semin Oncol* 2002;29(suppl 8):26-29.

COX, T.; OAKES, D. **Analysis of Survival Data.** 1984. Chapman & Hall.

CRAWFORD, S.C.; DAVIS, J.A.; SIDDIQUI, N.A.; *et al.* **The waiting time paradox: population based retrospective study of treatment delay and survival of women with endometrial cancer in Scotland.** *BMJ* 2002; 325:196.

DEAN, A.G.; *et al.* 1990. **Epi Info, Version 6.04d:** A Word Processing Database, And Statistics Program For Epidemiology On Micro-Computers. Center for Disease Control, Atlanta, Georgia, USA.

DEVESA, S.S.; SHAW, G.L.; BLOT, W.J. **Changing patterns of lung cancer incidence by histologic type.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1991;1:29.

DOLL, R.; HILL, A.B. **A study of the aetiology of carcinoma of the lung.** *BMJ* 1952;ii:1271-1286.

\_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_. **Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report.** *BMJ* 1950;ii:739-748.

FINKELSTEIN, D.M.; ETTINGER, D.S.; RUCKDESCHEL, J.C. **Long-term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study.** *J Clin Oncol* 1986;4:702.

FIRAT, S.; BYHARDT, R.W.; GORE, E. **Comorbidity and Karnofsky performance score are independent prognostic factors in stage III non-small-cell lung cancer: an institutional analysis of patients treated on four RTOG studies.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(2):357-364.

GADGEEL, S.M.; SEVERSON, R.K.; KAU, Y.; *et al.* **Impact of Race in Lung Cancer. Analysis of Temporal Trends From a Surveillance, Epidemiology, and End Results Database.** *Chest* 2001;120:55-63.

GOODMAN, M.T.; KOLONEL, L.N.; WILKENS, L.R.; *et al.* **Smoking history and survival among lung cancer patients.** *Cancer Causes Control* 1990; 1:155-163.

GREENLEE, R.T.; HILL-HARMON, M.B.; MURRAY, T.; *et al.* **Cancer Statistics, 2001.** *CA Cancer J Clin* 2001;51:15-36.

GRIDELLI, C.; ARDIZZONI, A.; LE CHEVALIER, T.; *et al.* **Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel.** *Ann Oncol* 2004; 15:419-426.

HARREL, F.E. **Regression modelling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis.** 2001. Springer-Verlag, New York.

HOFFMAN, P.C.; MAUER, A.M.; VOKES, E.E. **Lung cancer.** *Lancet* 2000; 355:479-485.

HOSMER, D.W.; LEMESHOW, S. **A goodness-of-fit test for the multiple logistic regression model.** *Communications in Statistics* 1980; A10:1043-1069.

\_\_\_\_\_ ; \_\_\_\_\_. **Applied survival analysis**. 1999. John Wiley & Sons, New York.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO. **A Implantação do hospital universitário da UFRJ**. Em [http://www.hucff.ufrj.br/int\\_frame.php?pag=conheca/index.htm](http://www.hucff.ufrj.br/int_frame.php?pag=conheca/index.htm) , disponível em 8/09/2004.

INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA (INMETRO). **Listas de verificação**

ISRAEL, L.; CHAHINIAN, P. **Evaluation of the survival gain in 22 measurable lung tumors treated with chemotherapy. An approach towards quantitative evaluation of cancer treatments in man.** *Eur J Cancer* 1969; 5(6):631-637.

JAMNIK, S.; SANTORO, I.L.; UEHARA, C. **Estudo comparativo dos fatores prognósticos entre os pacientes com maior e menor sobrevida em portadores de carcinoma broncogênico.** *J Pneumol* 2002;28(5):245-249.

JANSSEN-HEIJNEN, M.L.G.; GATTA, G.; FORMAN, D.; *et al.* **Variation in survival of patients with lung cancer in Europe, 1985-1989.** *Eur J Cancer* 1998;34 (14):2191-2196.

JEDRYCHOWSKI, W.; BECHER, H.; WAHRENDORF, J.; *et al.* **Effect of tobacco smoking on various histological types of lung cancer.** *J Cancer Res Clin Oncol* 1992; 118: 276-82.

JEMAL, A.; CLEGG, L.X.; WARD, E.; *et al.* **Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with special feature regarding survival.** *Cancer* 2004; 101(1):3-27.

\_\_\_\_\_ ; MURRAY, T.; SAMUELS, A.; *et al.* **Cancer statistics, 2003.** *CA Cancer J Clin* 2003;53:5-26.

JOHNSON, D.H. **Evolution of cisplatin-based chemotherapy in non-small-cell lung cancer.** *Chest* 2000; 117:133S-137S.

KARNOFSKY, D.A.; ABELMANN, W.H.; CARVER, L.F.; *et al.* **The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma.** *Cancer* 1948;1:634-656.

KASHIWABARA, K.; KOSHI, S.; OTA, K.; *et al.* **Outcome in patients with lung cancer found retrospectively to have had evidence of disease on past lung cancer mass screening roentgenograms.** *Lung Cancer* 2002; 35(3):237-241.

KELLER, S.M.; ADAK, S.; WAGNER, H.; *et al.* **A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer.** *N Eng J Med* 2000; 343:1217-1222.

KLEINBAUM, D.G. **Survival analysis. A self learning text.** 1996. Springer-Verlag, New York.

KREYBERG, L. **Lung tumours.** *J Clin Pathol* 1971; 24(8):766-767.

LANDIS, S.H.; MURRAY, T.; BOLDEN, S.; *et al.* **Cancer Statistics, 1999.** *CA Cancer J Clin* 1999;49:8-31.

LEONG, S.S.; LIMA, C.M.R.; SHERMAN, C.A.; *et al.* **The 1997 international staging system for non-small-cell lung cancer: have all the issues been addressed ?** *Chest* 1999; 115:242-248.

LOEB, L.A.; ERNSTER, V.L.; WARNER, K.E.; *et al.* **Smoking and lung cancer: an overview.** *Cancer Res* 1984;44:5940.

MÄKITARO, R.; PÄÄKKO, P.; HUHTI, E.; *et al.* **Prospective population-based study on the survival of patients with lung cancer.** *Eur Respir J* 2002;19:1087-1092.

MARTINS, S.J.; PEREIRA, J.R. **Clinical factors and prognosis in non-small-cell lung cancer.** *Am J Clin Oncol* 1999; 22:453-457.

MEERT, A-P.; MARTIN, B.; DELMOTTE, P.; *et al.* **The role of EGF-R expression on patient survival in lung cancer: a systematic review with meta-analysis.** *Eur Respir J* 2002;20:975-981.

\_\_\_\_\_ ; PAESMANS, M.; MARTIN, B.; *et al.* **The role of microvessel density on the survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis.** *Br J Cancer* 2002;87:694-701.

MENEZES, A.M.B; HORTA, B.L.; OLIVEIRA, A.L.B.; *et al.* **Risco de câncer de pulmão, laringe e esôfago atribuível ao fumo.** *Rev Saude Publica* 2002; 36(2):129-134.

MERRILL, R.M.; HENSON, D.E.; BARNES, M. **Conditional survival among patients with carcinoma of the lung.** *Chest* 1999;116:697-703.

MORABIA, A; WYNDER, E.L. **Cigarette smoking and lung cancer cell types.** *Cancer* 1991;68-2074-2078.

MOUNTAIN, C.F. **A new international staging system for lung cancer.** *Chest* 1986; 89:225-231s.

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

\_\_\_\_\_; CARR, D.T.; ANDERSON, W.A.D. **A system for the clinical staging of lung cancer.** *AJR Am J Roentgenol* 1974; 120:130-138.

MYRDAL, G.; LAMBE, M.; GUSTAFSSON, G.; *et al.* **Survival in primary lung cancer potentially cured by operation: influence of tumor stage and clinical characteristics.** *Ann Thorac Surg* 2003;75:356-363.

NAKAMURA, H.; SAJI, H.; OGATA, A.; *et al.* **Immunologic parameters as significant prognostic factors in lung cancer.** *Lung Cancer* 2002;37(2):161-169.

NARUKE, T.; TSUCHIYA, R.; KONDO, H.; *et al.* **Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification: The Japanese experience.** *Ann Thorac Surg* 2001;71:1759-1764.

NON-SMALL CELL LUNG CANCER COLLABORATIVE GROUP. **Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials.** *BMJ* 1995; 311:899–909.

OHNO-MACHADO, L. **Modeling medical prognosis: survival analysis techniques.** *J Biomed Info* 2001;34:428-439.

OKEN, M.M.; CREECH, R.H.; TORMEY, D.C.; *et al.* **Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.** *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-655.

**para avaliação de laboratórios, comissão técnica de análises clínicas e de patologia (CTLE-4), 1998.**

PARKIN, D.M. **Global cancer statistics in the year 2000.** *Lancet Oncol* 2001;2(9):533-543.

\_\_\_\_\_ ; HAKULINEN, T. **Cancer registration: principles and methods. Analysis of survival.** *IARC Sci Publ* 1991;(95):159-76.

PATEL, J.D.; BACH, P.B.; KRIS, M.G. **Lung cancer in US women. A contemporary epidemic.** *JAMA* 2004;291(14):1763-1768.

PEREIRA, B.B.; LOUZADA-NETO, F. Análise de Sobrevida. Em: Medronho, R.A.(ed). **Epidemiologia.** Editora Atheneu, Rio de Janeiro, 2002. Cap. 28.

PERRONE, F.; GALLO, C.; GRIDELLI, C. Re: **Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial.** *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1029-1030.

PETO, R. Influence of dose and duration of smoke in lung cancer rates. In: Zaridze D, Peto R, editors. **Tobacco: a major international health hazard.** Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 1986.

PITA-FERNANDÉZ, S.; MONTERO-MARTINEZ, C.; PÉRTEGA-DIAZ, S.; *et al.* **Relationship between delayed diagnosis and the degree of invasion and survival in lung cancer.** *J Clin Epidemiol* 2003; 56:820-825.

PORT META-ANALYSIS TRIALIST GROUP. **Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials.** *Lancet* 1998; 325:257-263.

PORTA, M.; GALLEN, M.; MALATS, N.; *et al.* **Influence of “diagnostic delay” upon cancer survival: an analysis of five tumor sites.** *J Epidemiol Commun Health* 1991; 45:225-230.

RADZIKOWSKA, E.; GLAZ, P.; ROSZKOWSKI, K. **Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20561 cases.** *Ann Oncol* 2002; 13:1087-1093.

RAMALINGAM, S.; PAWLISH, K.; GADGEEL, S.; *et al.* **Lung cancer in young patients: analysis of a surveillance, epidemiology, and end results database.** *J Clin Oncol* 1998; 16:651-657.

RAMNATH, N.; HERNANDEZ, F.J.; DONG-FENG, T.; *et al.* **MCM2 is an independent predictor of survival in patients with non-small-cell lung cancer.** *J Clin Oncol* 2001; 19(22):4259-4266.

RICHARDS, M.A.; WESTCOMBE, A.M.; LOVE, S.B.; *et al.* **Influence of delay on survival in patients with breast cancer: a sistematic review.** *Lancet* 1999; 353:1119-1126.

RIES, L.A.G.; EISNER, M.P.; KOSARY, C.L.; *et al.* **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001.** National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2004. Em:  
[http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2001/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001/)

ROSWIT, B.; PATNO, M.E.; RAPP, R.; *et al.* **The survival of patients with inoperable lung cancer: a large-scale randomized study of radiation therapy versus placebo.** *Radiology* 1968; 90(4):688-697.

SANDLER, A.B. **Chemotherapy for small cell lung cancer.** *Semin Oncol* 2003.30(1):9-25.

SCHOENFELD, D. **Partial residuals for the proportional hazards model.** *Biometrika* 1982; 69:51-55.

SCHOTTENFELD, D. Etiology and epidemiology of lung cancer. In: PASS, H.I. (ed). **Lung cancer: principles and practice.** Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000; cap. 20.

SCOTT, H.R.; McMILLAN, D.C.; FORREST, L.M.; *et al.* **The systemic inflammatory response, weight loss, performance status and survival in patients with inoperable non-small cell lung cancer.** *Br J Cancer* 2002; 87:264-267.

- SHERRAH-DAVIES, E. **Does Postoperative irradiation improve survival in lung cancer ?** *JAMA* 1966; 196(4): 345-347.
- SILVESTRI, G.; PRITCHARD, R.; WELCH, H.G. **Preferences for chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: descriptive study based on scripted interviews.** *BMJ* 1998; 317:771-775.
- SIMON, G.R.; WAGNER, H. **Small cell lung cancer.** *Chest* 2003; 123 (suppl 1):259S-271S.
- SORENSEN, J.B.; BADSBERG, J.H.; OLSEN, J. **Prognostic factors in inoperable adenocarcinoma of the lung: a multivariate regression analysis of 259 patients.** *Cancer Res* 1989; 49:5748.
- SPIRA, A.; ETTINGER, D.S. **Multidisciplinary management of lung cancer.** *N Eng J Med* 2004; 350:379-392.
- STATACORP. **Stata Statistical Software: Release 7.0.** College Station, TX: Stata Corporation; 2001.
- STEELS, E.; PAESMANS, M.; BERGHMANS, T.; *et al.* **Role of p53 as a prognostic factor for survival in lung cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis.** *Eur Respir J* 2001; 18:705-719.
- STORM, H.H.; DICKMAN, P.W.; ENGELAND, A.; *et al.* **Do morphology and stage explain the inferior lung cancer survival in Denmark ?** *Eur Respir J* 1999; 13:430-435.
- STRAUS, M.J. **Combinations chemotherapy in advanced lung cancer with increased survival.** *Cancer* 1976; 38(6): 2232-2241.
- TAKIGAWA, N.; YOSHIHIKO, S.; MASAYUKI, O.; *et al.* **Prognostic factors for patients with advanced non-small cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation.** *Lung Cancer* 1996; 15:67-77.
- TAMMEMAGI, C.M.; NESLUND-DUDAS, C.; SIMOFF, M.; *et al.* **Smoking and lung cancer survival. The role of comorbidity and treatment.** *Chest* 2004; 125(1):27-37.

TANAKA, F.; YANAGIHARA, K; OTAKE, Y.; *et al.* **Surgery for non-small cell lung cancer: postoperative survival based on the revised tumor-node-metastasis classification and its time trend.** *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18:147-155.

THUN, M.J.; LALLY, C.A.; FLANNERY, J.T.; *et al.* **Cigarette smoking and changes in histopathology of lung cancer.** *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1580-1586.

TRÉDANIEL, J; BOFFETTA, P; CHASTANG, C; HIRSCH, A. **Clinico-pathological features and survival of lung cancer patients in Paris, France.** *Eur J Cancer* 1995; 31A(13/14):2296-2301.

VIGANÓ, A.; BRUERA, E.; JHANGRI, G.S.; *et al.* **Clinical survival predictors in patients with advanced cancer.** *Arch Intern Med* 2000; 160:861-868.

WATKIN, S.W.; HAYHURST, G.K.; GREEN, J.A. **Time trends in the outcome of lung cancer management: a study of 9090 cases diagnosed in the Mersey Region, 1974-86.** *Br J Cancer* 1990; 61:590-596.

WEISS, G.B.; NAWROCKI, L.B.; DANIELS, J.C. **HLA type and survival in lung cancer.** *Cancer* 1980; 46(1):38-40.

WINGO, P.A.; LYNN, A.G.; GIOVINO, G.A.; *et al.* **Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking.** *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(8):675-690.

WYNDER, E.L.; HOFFMAN, D. **Smoking and lung cancer: scientific challenges and opportunities.** *Cancer Res* 1994; 54: 5284–5295.

XAVIER, F.; HENN, L.A.; OLIVEIRA, M.; *et al.* **Comparação dos resultados dos diferentes tratamentos do câncer primário de pulmão: comparação da sobrevida após os diferentes tratamentos curativos.** *J Bras Med* 1995; 68(5):64-80.

YIP, D.; HARPER, P.G. **Predictive and prognostic factors in small cell lung cancer: current status.** *Lung Cancer* 2000;28:173-185.

YOUNES, R.N.; DEUTSCH, F.; BADRA, C.; *et al.* **Non-small cell lung cancer: evaluation of 737 consecutive patients in a single institution.** *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 2004; 59(3):119-127.

ZANG, E.A.; WYNDER, E.L. **Differences in lung cancer risk between men and women: examination of evidence.** *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:183-192.

ZUBROD, C.G.; SHEIDERMAN, M.A.; FREI, E.; *et al.* **Appraisal of methods for the study of chemotherapy in man: comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide.** *J Chron Dis.* 1960;11:7-33.

## Anexo I - Questionário (Frente)

Prontuário  seis dígitos, sem o verificador Sexo  1 - fem , 2 - masc  
 Nome Completo  digitar sem acentuação  
 Endereço  digitar sem acentuação

Quantidade de Tabagismo  maços/ano (número de maços consumidos por dia x n° de anos em que fumou)  
 PS ECOG Inicial  vide anexo III

Tipo Histológico:  1- pequenas células, 2- adenocarcinoma, 3- escamoso/epidermóide,  
 4 - grandes células, 5 – carcinóide, 6 – misto, 7 – indeterminado, 9 - não-pequenas cels

Tipo de Diagnóstico:  1 – citológico, 2 – histológico, 3 – ambos.

Estagiamento Clínico  vide anexo II **Se Pequenas Células:**  1 - dça limitada,  
 Estagiamento Cirúrgico  vide anexo II 2 - dça extensa, 9 - não-pequenas cel.

Primeiro atendimento especializado:  1- oncopneumo, 2 – pneumo, 3 – cir. tórax, 4 - oncologia  
 Local do Estagiamento:  1 – internado, 2 – ambulatório, 3 – outro hospital, 4 – combinado.

Quando T4 : marcar quando SIM  pleura  mediastino  traquéia  esôfago  
 carina  dois nódulos no mesmo lobo  **não é T4**

Quando EIV: marcar quando SIM  doença bilateral  2 lobos  linfangite  SNC  
 fígado  supra-renal  rim  ossos  pele  outros  **não é EIV**

Tratamento:  1- sim, 2 – não, 3 – “transferido”<sup>1</sup>

Tratamento Recebido: marcar quando SIM  cirurgia  quimioterapia  radioterapia  
 suporte clínico  **não recebeu tratamento no HUCFF**

Recebeu Composto Baseado em Platina:  marcar quando SIM

Óbito Registrado no Prontuário:  marcar quando SIM

Local da Última Observação:  1 – ambulatório, 2 – internação , 3 - emergência, 4 – alta ambulatorial.

<sup>1</sup> encaminhado para outra instituição, porém SEM retorno ao HUCFF

**Anexo I - Questionário (Verso)****DATAS**

Nascimento	
Início dos Sintomas	
1ª Consulta <i>pele problema atual</i>	
1ª Consulta Especializada	
Diagnóstico (anatomia patológica)	
Início do Tratamento	
Óbito	
Última Consulta <i>ou alta da última internação hospitalar</i>	

## Anexo II – Escala de PS

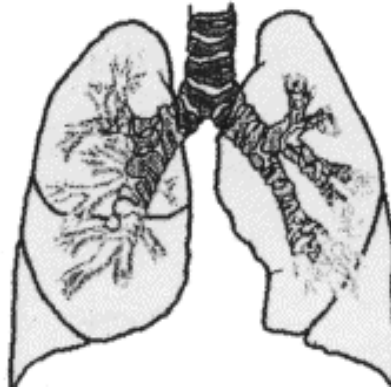
### Categorias de *Performance Status* (PS) - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

<i>Performance Status</i> (PS - ECOG)
0 - Assintomático. Sem restrições ao esforço físico.
1 - Alguma restrição: capaz de desempenhar atividades laborativas leves (p.ex. escritório)
2 - Ambulatorial, mas incapaz de trabalhar. Passa mais que 50% do tempo fora da cama ou cadeira.
3 - Capaz de poucos cuidados próprios. Confinado a cadeira ou cama mais que 50% do tempo.
4 - Totalmente confinado à cadeira de rodas ou cama. Severamente doente.
5 – Óbito

Em: ZUBROD, C.G.; SHEIDERMAN, M.A.; FREI, E.; *et al.* Appraisal of methods for the study of chemotherapy in man: comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramidate. *J Chron Dis.* 1960;11:7-33.

### Anexo III

## Estadiamento do Câncer de Pulmão



#### Exemplos:

Invasão de mediastino ou esôfago =

T4 = E IIIB

Derrame pleural **confirmadamente** neoplásico = T4 = E IIIB

Metástase cerebral = M1 = E IV

Linfonodo subcarinal (TC) = N2 = ≥ IIIA

T1 = T ≤ 3 cm, sem invasão do brônquio principal.

T2 = T > 3 cm, **ou** envolvendo brônquio principal (> 2 cm da carina), **ou** invadindo pleura visceral, **ou** associado com atelectasia ou pneumonite obstrutiva, sem envolvimento de todo pulmão.

T3 = qualquer tamanho, com invasão direta da parede torácica (inclui tumores do sulco superior), diafragma, pleura mediastinal, pericárdio parietal; **ou** tumor no brônquio principal < 2 cm da carina (**sem** envolvimento desta), **ou** associado a atelectasia ou pneumonite obstrutiva de **todo** pulmão.

T4 = qualquer tamanho que envolve mediastino, coração, grandes vasos, traquéia, esôfago, corpo vertebral, carina; **ou** dois nódulos separados no mesmo lobo, **ou** tumor com derrame pleural neoplásico.

TX = tumor não pode ser localizado, **ou** há presença de células malignas em lavado ou escarro.

T0 = sem evidência de tumor.

Tis = tumor *in situ*.

NX = *status* linfonodal indeterminado.

N0 = sem acometimento.

N1 = linf. ipsilateral peribrônquico ou perihilar, ou intrapulmonares.

N2 = ipsilateral mediastinal e/ou subcarinal.

N3 = mediastinal contralateral, hilar contralateral, escalênicos ou supraclaviculares (ipsi ou contralaterais).

MX = metástases não pesquisadas.

M0 = sem metástases à distância.

M1 = doença metastática, incluindo nódulos em lobos pulmonares diferentes (inclui doença bilateral).

**Estágio IA** : T1N0M0

**Estágio IB**: T2N0M0

**Estágio IIA**: T1N1M0

**Estágio IIIB**: T2N1 **ou** T3N0M0

**Estágio IIIA**: T1-2 N2M0 **ou** T3 N1-2 M0

**Estágio IIIB**: Qualquer T com N3 **ou** T4 com qualquer N, M0

**Estágio IV**: M1

Em: AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. 1997. *AJCC Cancer Staging Manual*. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 5th ed., pp. 289-294.

## Anexo IV – Descrição das variáveis do estudo

Variável	Como foi coletada	Utilização na análise	Utilização no modelo
Sexo	categórica dicotômica <i>feminino</i> ou <i>masculino</i>	categórica dicotômica	categórica dicotômica <b>(variável de estratificação)</b>
Idade	contínua em anos <i>data de diagnóstico - data de nascimento</i>	categórica em 4 níveis e dicotômica <i>(a) quartis (<math>\leq 54</math>, 54-61, 61-68, <math>&gt; 68</math>)</i> <i>(b) <math>\leq 61^1</math> vs. <math>&gt; 61</math> anos</i>	categórica dicotômica
Tabagismo	contínua em maços/ano <i>número de maços consumidos por dia</i> <i>X número de anos que fumou</i>	categórica em 3 níveis e dicotômica <i>(a) tabagismo: sim vs. não</i> <i>(b) nunca fumou, <math>\leq 54^1</math> vs. <math>&gt; 54</math> maços/ano</i>	categórica em 3 níveis
Ano do diagnóstico	contínua em anos <i>data de diagnóstico</i>	categórica dicotômica $\leq 1991^1$ vs. $> 1991$	categórica dicotômica
PS	categórica em 5 níveis <i>0, 1, 2, 3 e 4</i>	categórica em 5 níveis e dicotômica (duas) <i>(a) 0, 1, 2, 3 e 4</i> <i>(b) 0, 1 ou 2 vs. 3 ou 4</i> <i>(c) 0 ou 1 vs. 2, 3 ou 4</i>	categórica dicotômica <i>0 ou 1 vs. 2, 3 ou 4</i>
Estágio (não-pequenas células)	categórica em 7 níveis <i>IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB e IV</i>	categórica em 5 níveis e dicotômica <i>(a) I, II, IIIA, IIIB e IV</i> <i>(b) I,II ou IIIA vs. IIIB ou IV</i>	categórica dicotômica
Estágio (pequenas células)	categórica dicotômica <i>doença limitada vs. doença extensa</i>	categórica dicotômica	

<sup>1</sup> MEDIANA da variável

Tipo Histológico	categórica em 8 níveis ( <i>pequenas células, adenocarcinoma, escamoso, grandes células, misto, indeterminado, não-pequenas células, carcinóide</i> )	diversas combinações de categórica e dicotômica <i>pequenas células vs. não-pequenas células</i>	
Tempo entre sintomas e primeira consulta	contínua em dias <i>data da primeira consulta – data do início dos sintomas</i>	contínua em meses e dicotômica <sup>1</sup> > vs. ≤ 2,6 meses	
Tempo entre primeira consulta e tratamento	contínua em dias <i>data do início de tratamento – data da primeira consulta</i>	contínua em meses e dicotômica <sup>1</sup> > vs. ≤ 1,5 meses	
Tempo entre a primeira consulta e a avaliação especializada	contínua em dias <i>data da consulta especializada – data da primeira consulta</i>	contínua em dias	
Tempo entre tratamento e última observação	contínua em dias <i>data da última observação – data do início do tratamento</i>	contínua em meses	
Tempo entre a última observação e óbito	contínua em dias <i>data do óbito – data da última observação</i>	contínua em meses	
Tempo entre a primeira consulta e última observação	contínua em dias <i>data da última observação – data da primeira consulta</i>	contínua em meses	contínua em meses <b>(tempo de sobrevida)</b>
Tempo entre os sintomas e o diagnóstico	contínua em dias <i>data do diagnóstico – data do início dos sintomas</i>	contínua em meses	
Tempo entre a primeira consulta e o diagnóstico	contínua em dias <i>data do diagnóstico – data da primeira consulta</i>	contínua em meses	

Tempo entre o diagnóstico e início de tratamento	contínua em dias <i>data do início do tratamento – data do diagnóstico</i>	contínua em meses	
Tempo entre o diagnóstico e a última observação	contínua em dias <i>data da última observação – data do diagnóstico</i>	contínua em meses	
Tempo entre o diagnóstico e o óbito	contínua em dias <i>data do óbito – data do diagnóstico</i>	contínua em meses	
Tratamento Recebido	categórico em 3 níveis <i>tratou no HUCFF, não tratou vs. transferido</i>	categórico dicotômico <i>tratamento: sim vs. não</i>	categórico dicotômico
Tipo de Tratamento	4 tratamentos: cirurgia, radioterapia, quimioterapia e suporte clínico. Para cada um deles: <i>sim</i> ou <i>não</i>	diversas combinações de categóricas	
Tratamento com Platina apenas para pacientes tratados com quimioterapia	categórica dicotômica <i>sim</i> ou <i>não</i>	categórica dicotômica	
Censuras	combinação de 2 variáveis: Pacientes com “tratamento recebido” = <i>transferido</i> + “última observação” = <i>alta ambulatorial</i>	categórica dicotômica <i>desfecho conhecido: sim vs. censurado</i>	categórica dicotômica <b>(informação sobre o desfecho)</b>
Local da última observação	categórica em 4 níveis <i>ambulatório, enfermaria, emergência e alta ambulatorial</i>	categórica em 4 níveis	
Primeira avaliação especializada	categórica em 4 níveis <i>programa de oncopneumologia, pneumologia, cirurgia torácica ou oncologia clínica</i>	categórica em 4 níveis	
Tipo de diagnóstico	categórica em 3 níveis <i>citológico, histológico ou ambos</i>	categórica em 3 níveis	

---

Comunicação de óbito

categórica em 3 níveis, utilizando 2 variáveis:

categórica em 3 níveis

i) óbito no prontuário: *sim* ou *não*

*óbito no prontuário, sem data de óbito* ou

ii) data do óbito  $\neq$  data da última observação: *óbito*  
*comunicado pela família*

*óbito comunicado por familiares*

---