

ARTIGO ORIGINAL

Perfil epidemiológico e análise de sobrevida de pacientes com câncer de pulmão a partir da primeira consulta em um centro terciário de oncologia/SUS

Márcio Debiasi (CRM-RS: 30149)

André Poisl Fay (CRM-RS: 31646)

Luciana Spillari Viola (CRM-RS: 29145)

Maria Helena Sostruznik (CRM-RS: 17377)

SERVIÇO DE ONCOLOGIA CLÍNICA – HSL
FACULDADE DE MEDICINA PUCRS
PORTO ALEGRE – RS

■ RESUMO

Introdução: o câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer no mundo, causando 1.200.000 de mortes por ano. No Brasil, a estimativa de incidência dessa doença para o ano de 2010 é de 27.630 novos casos. Esse trabalho é uma análise preliminar de um projeto que visa descrever o perfil da nossa população e determinar fatores preditores de mortalidade. **Métodos:** foram arrolados 156 pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão, tomando como linha de base a data da primeira consulta no ambulatório de oncologia/SUS do Hospital São Lucas da PUCRS. O teste das variáveis referentes ao perfil epidemiológico e às características clínico-patológicas foi realizado com o “Log-Rank Test” bicaudado. A partir desses dados, realizou-se análise multivariada para identificação dos fatores preditores de mortalidade com o “cox proportional-hazards regression”. **Resultados:** 156 pacientes entraram no estudo, dos quais 90,8% são tabagistas. A idade média foi 62,71 anos ($\pm 10,48$). Após análise multivariada, demonstraram-se como fatores que influenciam a mortalidade em um ano o estadiamento clínico ($p = 0,045$) e a tolerância ao primeiro tratamento proposto ($p < 0,001$). As sobrevidas médias em um ano e os IC95% de todas as variáveis preditoras estão descritos no texto. **Discussão:** essa análise preliminar já demonstrou duas variáveis preditoras de mortalidade no câncer de pulmão: estadiamento clínico e tolerância ao tratamento. Nos estádios clínicos IIIB e IV, a sobrevida de aproximadamente 6 meses obtida em nossa amostra é inferior aos quase 8 meses obtidos por Schiller em 2002.

■ INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

O termo câncer de pulmão, ou carcinoma broncogênico, refere-se a neoplasias que se originam no parênquima pulmonar ou nas vias aéreas, a partir dos brônquios principais. Essa doença é a principal causa de morte por câncer no

mundo, causando 1.200.000 de mortes por ano (1). No ano de 2009, estima-se que 220.000 novos casos e 160.000 mortes ocorram nos Estados Unidos (2). No Brasil, as estimativas para o ano de 2010 são de 489.270 novos casos de câncer. Destes, 27.630 terão o pulmão como localização

primária. Este dado coloca esta patologia como a terceira neoplasia maligna mais freqüente, atrás somente das neoplasias de mama e de próstata. Na região sul, a incidência esperada é de 48.930 novos casos de câncer, permanecendo a neoplasia de pulmão como a terceira mais freqüente. Já para o Rio Grande do Sul, estimam-se 3.960 novos casos de câncer de pulmão, sendo a segunda neoplasia mais frequente em homens e a quarta em mulheres (3).

O principal fator de risco associado a essa doença é o tabagismo (4). Desde 1960, a incidência dessa neoplasia no sexo feminino vem aumentando, em virtude do aumento da incidência do hábito de fumar na população feminina. Em 1953, o câncer de pulmão tornou-se a principal causa de morte por neoplasia em homens; e, em 1985, também passou a ser a principal causa de mortalidade em mulheres (5).

A Organização Mundial da Saúde reconhece 4 sub-tipos histológicos: adenocarcinoma (38% dos casos), carcinoma epidermóide (20% dos casos), carcinoma de grandes células (5% dos casos) e carcinoma de pequenas células (13% dos casos)(6). Para os casos de carcinoma de pulmão “Não-de-Pequenas-Células”, englobando os sub-tipos adenocarcinoma, carcinoma epidermóide e carcinoma de grandes células, a sobrevida global média aproximada, aferida em meses, esperada a partir do diagnóstico, distribui-se da seguinte forma entre os diferentes estádios clínicos: I (43-60 meses), II (18-34 meses), III (10-14 meses) e IV (6 meses) (7). Já para os casos de carcinoma de pulmão de “Pequenas Células”, o estadiamento resume-se em definir se a doença é extensa ou localizada, com sobrevida global média de, respectivamente, 10 e 17 meses; e sobrevida global em 5 anos de 1% e 11%, respectivamente(8).

O objetivo primário desse trabalho é identificar fatores preditivos de mortalidade em um ano, tomando-se como linha de base a primeira consulta do paciente em serviço de atenção terciária em oncologia/SUS. Além disso, objetiva-se, também, estimar o perfil epidemiológico desses pacientes. A obtenção dessas informações ajudará a avaliar a qualidade do serviço prestado à população para o manejo de uma condição com alta prevalência em nosso meio.

O projeto de pesquisa foi submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. O trabalho proposto não envolve qualquer risco para os pacientes nem gastos adicionais para a prática assistencial, estando os procedimentos de acordo com orientações nacionais e internacionais para pesquisas envolvendo seres humanos. A confidencialidade dos indivíduos arrolados para o estudo será resguardada, conforme declarado e firmado na “Justificativa de não apresentação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” e “Termo para Compromisso para Utilização de Dados”, documentos entregues ao Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS.

■ MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Delineamento do Estudo

Estudo observacional e retrospectivo, no qual foram revisados os prontuários de todos os pacientes que consultaram com o diagnóstico de câncer de pulmão no ambulatório SUS do Hospital São Lucas da PUCRS no período de abril de 2007 até abril de 2010. Primeiramente, foi traçado o perfil epidemiológico desses pacientes quando da primeira consulta. Posteriormente, construiu-se a curva de sobrevida em um ano desses pacientes, utilizando-se como definição de desfecho as datas de óbito constantes no prontuário. Os pacientes cujas primeiras consultas ocorreram após junho de 2009 foram incluídos na análise do perfil epidemiológico, porém não entraram na análise de sobrevida em virtude de não terem concluído um ano de seguimento. Também não foram incluídos na análise de sobrevida os casos nos quais a informação do óbito não constava no prontuário. Posteriormente, esses dados serão pesquisados junto à secretaria da saúde e esses pacientes incluídos na análise.

2.2. Critérios de Inclusão

Todos os pacientes que consultaram com o diagnóstico de câncer de pulmão no ambulatório SUS do Hospital São Lucas da PUCRS no período de abril de 2007 até junho de 2010.

2.3. Critérios de Exclusão

Não há critérios de exclusão. Pacientes que não tiveram o seu prontuário identificado foram considerados como perdas.

2.4. Aferição da Variáveis

Foram coletados dados referentes às características demográficas da amostra, bem como dados referentes às características clínico-patológicas da doença e seu tratamento. As análises descritivas das variáveis coletadas foram apresentadas em forma de porcentagem ou média (\pm desvio-padrão), de acordo com as características das próprias variáveis. Posteriormente, foi construída a curva de sobrevida desses pacientes em um ano, a partir da qual os autores buscam identificar fatores associados com esse desfecho. Primeiramente, foi procedida análise univariada, utilizando-se o “*Log Rank Test*” bicaudado para identificação dos potenciais fatores preditivos, seguida da análise multivariada, utilizando-se o “*Cox Proportional Hazards Regression*” a fim de determinar quais desses fatores efetivamente predizem a probabilidade de morte no primeiro ano.

■ RESULTADOS

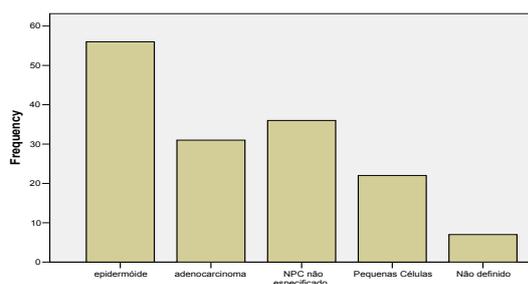
Foram incluídos na análise 156 pacientes. A idade dos indivíduos apresentou distribuição normal após realização do teste de Shapiro-Wilk ($p = 0,55$), obtendo-se média de 62,71 anos e desvio padrão de 10,48 anos. As demais características demográficas da amostra serão descritas na tabela 1.

Tabela 1. Características demográficas da amostra

Características Demográficas	N (%)
Sexo	156 (100%)
Masculino	113 (72,4%)
Feminino	43 (27,6%)
Raça	156 (100%)
Branca	139 (89,1%)
Negra	13 (8,3%)
Outras	4 (2,6%)
Procedência	156 (100%)
Porto Alegre	51 (32,7%)
Grande Porto Alegre	53 (34,0%)
Interior RS	51 (32,7%)
Outro estado	1 (0,6%)
Tabagismo	153 (100%)
Sim	139 (90,8%)
Não	9 (5,9%)
Não definido	5 (3,3%)

a: considerou-se tabagista o paciente que fumou ativamente em qualquer período da vida

A descrição das informações a respeito dos sub-tipos histológicos encontra-se na figura 1. A diversidade em relação aos tratamentos propostos na primeira consulta foi ampla. A tabela 2 descreve esses achados. Os demais dados referentes às características da doença estão expostos na tabela 3. A sobrevida global média dessa população foi 7,03 meses ($\pm 0,46$). A taxa de sobrevida em 1 ano, aferida em 92 pacientes, foi 30,5% ($n = 29$). Não foram incluídos nessa análise 61 pacientes: 24 por não terem definição sobre a ocorrência do óbito no prontuário e 37 por não terem completado 1 ano de seguimento (registro de primeira consulta após 01 de junho de 2009).

Figura 1. Subtipos histológicos**Tabela 2.** Tratamentos propostos na primeira consulta

Tratamentos Propostos na Primeira Consulta	N (%): 152 (100%)
Cirurgia exclusiva	9 (5,8%)
QT adjuvante	19 (12,3%)
Neoadjuvância	6 (3,9%)
DDP + VP + radioterapia (SWOG S9504)	16 (10,3%)
QT paliativa ^a	44 (28,4)
QT + RDT paliativas ^b	13 (8,4%)
RDT paliativa ^c	7 (4,5%)
Pesquisa Clínica	10 (6,5%)
Medidas de Conforto ^d	6 (3,9%)
Não definido	

a: grupo heterogêneo de pacientes que recebeu quimioterapia com esquemas de duas drogas baseados em platina ou monoterapia, conforme o performance clínico

b: grupo heterogêneo de pacientes que recebeu radioterapia além de quimioterapia paliativa. A radioterapia era aplicada no sistema nervoso central, ossos ou mediastino, conforme necessidade

c: grupo heterogêneo de pacientes que recebeu radioterapia paliativa exclusiva. A radioterapia era aplicada no sistema nervoso central, ossos ou mediastino, conforme necessidade

d: grupo de pacientes com baixo performance clínico que não receberam nem quimioterapia nem radioterapia paliativas

Tabela 3. Características clínico-patológicas da doença

Características Clínico-patológicas	N (%)
Estadiamento Clínico	152 (100%)
I	6 (3,9%)
II	10 (6,6%)
IIIA	21 (13,8%)
IIIB	34 (22,4%)
IV	64 (42,1%)
Peq. Cél. Dça. Localizada	8 (5,3)
Peq. Cél. Dça. Extensa	9 (5,9%)

PS-ECOG	155 (100%)
0	29 (18,7%)
1	77 (47,9%)
2	26 (16,8%)
3	18 (11,6)
4	5 (3,2%)
Diagnóstico Histológico Confirmado na Primeira Consulta	156 (100%)
Sim	115 (73,7%)
Não	41 (26,3%)
Completou tratamento proposto ^a	155 (100%)
Sim	102 (65,8%)
Não ^b	45 (29,0%)
Não definido	8 (5,1%)

a: define os pacientes que completaram o tratamento oncológico proposto na primeira consulta, excluindo-se aqueles que foram submetidos a cirurgia exclusiva ou a medidas de conforto.

b: tratamento neoadjuvante interrompido durante a quimioterapia ou não submetido a ressecção cirúrgica é considerado como não completado

A utilização do teste T de “Student” não demonstrou diferença estatística entre as medias das idades dos pacientes que sobreviveram ao primeiro ano após a primeira consulta e a dos que foram identificados como óbito ($p = 0,81$). A análise univariada, correlacionando a sobrevida em um ano com as características demográficas e clínico-patológicas, foram postas em prática utilizando-se o “Log Rank Test” e demonstraram associação do fator em estudo com as seguintes variáveis: estadiamento clínico ($p < 0,001$), PS-ECOG ($p = 0,001$) e conclusão do tratamento proposto ($p < 0,001$). Não houve significância estatística para pior sobrevida no grupo com idade superior a 60 anos, porém observa-se uma tendência nessa direção ($p = 0,06$). A representação gráfica desses dados será apresentada nas figuras 2, 3, 4 e 5. Os autores mensuraram a tolerância ao primeiro tratamento proposto na variável denominada como “completou tratamento proposto”, sendo criados dois grupos. O grupo “sim” é composto pelos pacientes que concluíram o tratamento proposto; e o grupo “não”,

Figura 2. Curva Kaplan-Meier – sobrevida x PS-ECOG

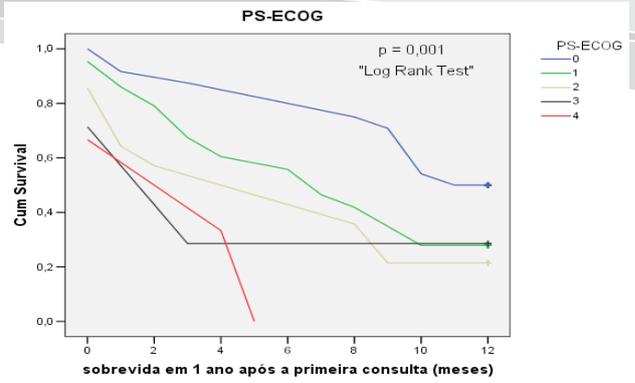


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier – sobrevida X Estadiamento Clínico

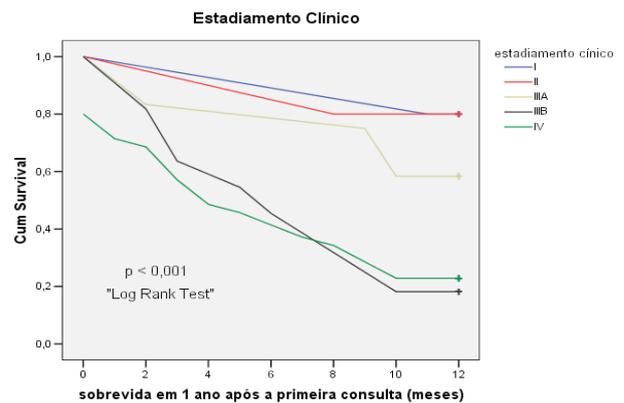


Figura 4. Curva de Kaplan Meier – sobrevida X completou tratamento

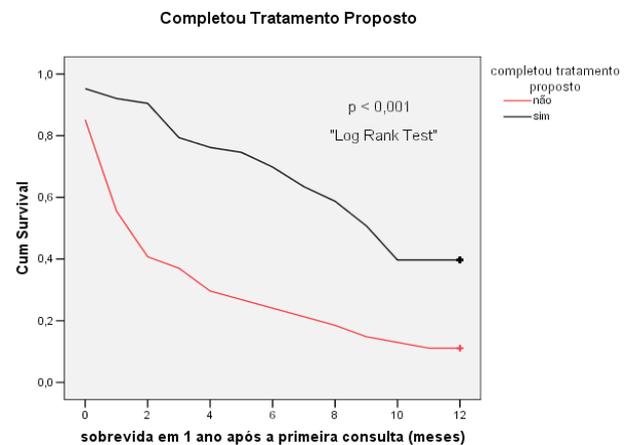
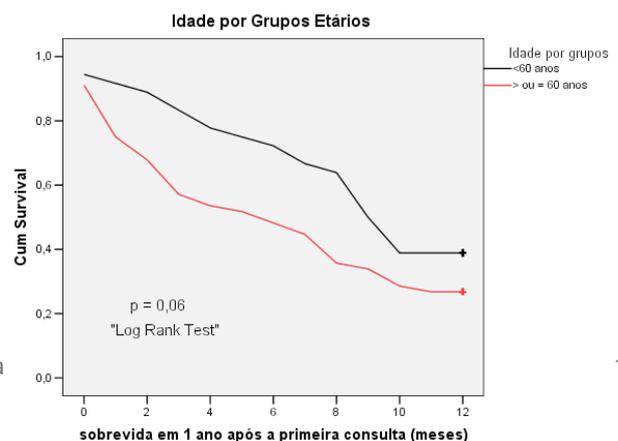


Figura 5. Curva de Kaplan-Meier – sobrevida X Idade por Grupo Etário



Na tabela 4, encontram-se descritos os valores médios de sobrevida em 1 ano, bem como seus respectivos intervalos de confiança de 95%, apenas para as variáveis que demonstraram relevância prognóstica na análise univariada.

Tabela 4. SG em meses (IC95%), aferida após 1 ano de seguimento para as variáveis preditoras de mortalidade

Variável	SG média, em meses, em 1 ano (IC95%)	ρ
Global (n=92)	7,03 (6,12 – 7,94)	
Estadiamento		< 0,001
I	11,8 (11,44 – 12,15)	
II	11,2 (9,79 – 12,60)	
IIIA	9,6 (7,52 – 11,81)	
IIIB	6,4 (4,80 – 8,01)	
IV	5,6 (4,11 – 7,14)	
PS-ECOG		0,001
0	9,70 (8,36 – 11,05)	
1	6,81 (5,55 – 8,07)	
2	5,64 (3,25 – 8,03)	
3	4,28 (0,59 – 7,97)	
4	3,00 (0,01 – 5,99)	
Completo tratamento proposto		< 0,001
Sim	8,30 (7,32 – 9,27)	
Não	3,96 (2,39 – 5,53)	
Idade por grupos etários		0,06
< 60 anos	8,41 (7,14 – 9,69)	
≥ 60 anos	6,14 (4,94 – 7,34)	

A partir das variáveis com significância prognóstica identificadas na análise univariada, objetivando eliminar o possível confundimento que tais fatores poderiam criar nos resultados, foi criado um modelo de análise multivariada utilizando-se o “cox proportional-hazards regression”. Após esse refinamento estatístico, estadiamento clínico ($\rho = 0,045$) e

tolerância ao primeiro tratamento proposto ($\rho < 0,001$) ficaram definidos como variáveis com real implicação prognóstica na sobrevida em um ano a partir da primeira consulta de um paciente com câncer de pulmão em centro terciário de oncologia/SUS. As curvas de sobrevida em um ano das duas variáveis de interesse após análise multivariada estão apresentadas nas figuras 6 e 7. Idade ($\rho = 0,70$) e PS-ECOG ($\rho = 0,56$) não apresentaram relevância prognóstica.

Figura 6. Curva de Kaplan-Meier – sobrevida X Estádio Clínico (análise multivariada controlada para: PS-ECOG, tolerância ao tratamento e idade)

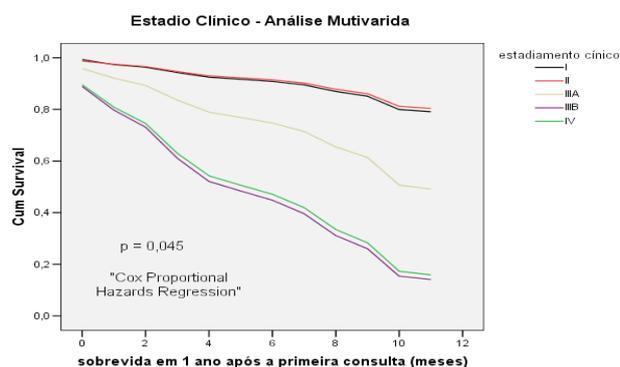
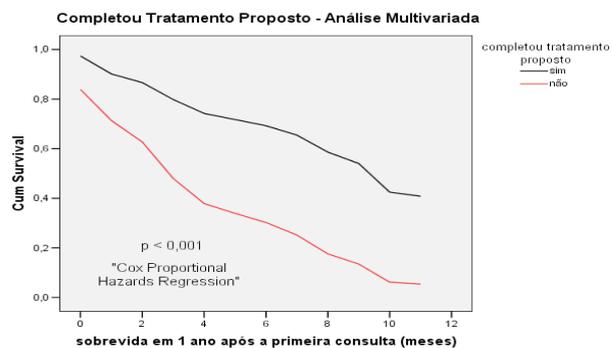


Figura 7. Curva de Kaplan-Meier – sobrevida X Tolerância ao Tratamento (análise multivariada controlada para: estadiamento clínico, PS-ECOG e idade)



Discussão

O presente trabalho representa a análise preliminar de um projeto que tem por objetivo traçar o perfil epidemiológico e identificar fatores preditores de mortalidade identificáveis já na primeira consulta do paciente com câncer de pulmão em centro terciário de oncologia SUS. A análise descritiva das variáveis de linha de base da amostra são compatíveis com o encontrado na literatura, demonstrando predomínio de homens e tabagistas(3)(4). A prevalência do tipo histológico pequenas células também foi congruente

com as taxas esperadas. Todavia, verificou-se um elevado número de pacientes com carcinoma não-pequenas células não especificado ($n = 36 / 23\%$). Nesses casos, a rotina do serviço é definir esse diagnóstico depois realizar imunohistoquímica inconclusiva. A frequência do sub-tipo histológico adenocarcinoma encontra-se discretamente sub-estimada, possivelmente pela elevada ocorrência de tumores descritos como “carcinoma não-pequenas-células não-especificado”(3)(4). Os resultados expostos nesse momento identificam dois fatores que influenciam o desfecho mortalidade: estadiamento clínico e tolerância ao tratamento.

Ressalta-se o fato de que, idealmente, o paciente deveria chegar para a consulta oncológica já com o diagnóstico histológico estabelecido e com o estadiamento concluído. Dessa forma, o estadiamento clínico deve ser encarado como prioridade dentro da prática assistencial ao paciente com câncer de pulmão, a despeito de incluir exames dispendiosos do ponto de vista financeiro, tais como tomografias, cintilografia óssea, mediastinoscopia e, por vezes, ressonância magnética.

Cabe salientar que, dos 156 pacientes arrolados para o estudo, apenas 92 foram incluídos nas análises de sobrevida em 1 ano. A exclusão de 37 pacientes deveu-se ao fato de esses terem a data da primeira consulta posterior a de 01 de junho de 2009, data limite para completar o seguimento de um ano. Outros 27 pacientes tiveram que ser excluídos das análises de sobrevida porque não havia registro de data de óbito em seus prontuários. Essas perdas serão corrigidas até a finalização do projeto, posto que será completado o seguimento de um ano do grupo de pacientes arrolados a partir de junho de 2009 e os dados de sobrevida do grupo de pacientes nos quais a informação não estava disponível no prontuário serão obtidos junto a Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul.

Quando analisados em conjunto, os 51 pacientes que na primeira consulta apresentavam-se em EC IIIB ou IV e com PS-ECOG entre 0 e 2 obtiveram sobrevida média em 1 ano de 6,02 meses (IC 95% 4,86 – 7,18). Esses dados demonstram que esse sub-grupo de pacientes tratados no SUS apresenta sobrevida aquém da obtida internacionalmente, posto que, já em 2002, em trabalho publicado por Schiller e cols. no “*New England Journal of Medicine*”, a sobrevida média de pacientes com estadiamento clínico e PS-ECOG similares era de 7,9 meses (IC 7,3 – 8,5)(9). É importante atentar para o fato de que o trabalho utilizado como termo de comparação para o nosso subgrupo utiliza esquemas de quimioterapia citotóxica semelhantes aos disponíveis no SUS: DDP/gencitabina, DDP/paclitaxel, carboplatina/doce-tataxel e carboplatina/ paclitaxel. Atualmente, com o uso de terapias-alvo com anticorpos monoclonais nos tumores

não-pequenas células e não epidermóides, a sobrevida média atingida é 12,3 meses (10). Nesse mesmo estudo, o braço que utilizou apenas carboplatina e paclitaxel obteve 44% de sobrevida em um ano, contrastando com apenas 23,5% observados nessa amostra.

Assim, a despeito do número restrito de pacientes incluídos nas curvas de sobrevida e do seguimento de apenas um ano, dois fatores já foram identificados como preditores de mortalidade: estadiamento clínico e tolerância ao primeiro tratamento proposto. Aparentemente, a sobrevida desses pacientes, ajustada para estadiamento clínico e PS-ECOG, é menor do que a verificada internacionalmente, o que pode ser o reflexo das peculiaridades inerentes ao nosso modelo assistencial. No nosso meio, a chegada tardia do paciente ao centro de oncologia e a demora na incorporação de novas tecnologias aos protocolos assistenciais atualmente disponíveis podem ser os fatores determinantes desta provável diferença. Ademais, os autores planejam incluir no modelo de análise multivariada a determinação do perfil imunohistoquímico do tumor primário, uma vez que a prática clínica deve buscar a incorporação de tecnologias que têm por fim a individualização do tratamento oncológico.

■ REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin.* 2005;55 (2):74-108.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2009;59 (4):225-49.
3. INCA - Estimativas 2010. Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. Available from: <http://www.inca.gov.br>
4. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest.* 2003;123(1 Suppl):21S-49S.
5. Jemal A, Thun MJ, Ries LA, Howe HL, Weir HK, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *Journal of National Cancer Institute.* 2008;100(23):1672-1694.
6. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/results_merged/sect_15_lung_bronchus.pdf.
7. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol.* 2007;2(8):706-714.
8. Tai P, Tonita J, Yu E, Skarsgard D. Twenty-year follow-up study of long-term survival of limited-stage small-cell lung cancer and overview of prognostic and treatment factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(3):626-633.
9. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:92-98.
10. Sandler A, Gray R, Perry M, et al. Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2006;254(25):2542-2550.