

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 01/08/2021.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**

AGLÁIA MOREIRA GARCIA XIMENES

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DAS NEOPLASIAS
PULMONARES SUBMETIDAS A TRATAMENTO CIRÚRGICO
E DAS INOPERÁVEIS AO DIAGNÓSTICO**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientadora: Profa. Assoc. Daniele Cristina Cataneo

Coorientador: Prof. Tit. Antônio José Maria Cataneo

Botucatu - SP

2019

AGLÁIA MOREIRA GARCIA XIMENES

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DAS NEOPLASIAS
PULMONARES SUBMETIDAS A TRATAMENTO CIRÚRGICO
E DAS INOPERÁVEIS AO DIAGNÓSTICO**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”,
Campus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestre em
Medicina.

Orientadora: Profa. Assoc. Daniele Cristina Cataneo

Coorientador: Prof.Tit. Antônio José Maria Cataneo

Botucatu

2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Ximenes, Agláia Moreira Garcia.

Estudo epidemiológico das neoplasias pulmonares submetidas a tratamento cirúrgico e das inoperáveis ao diagnóstico / Agláia Moreira Garcia Ximenes. - Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Daniele Cristina Cataneo

Coorientador: Antonio José Maria Cataneo

Capes: 40102050

1. Estudos epidemiológicos. 2. Neoplasias. 3. Pulmões - Tumores. 4. Pulmões - Radiografia. 5. Tratamento cirúrgico.

Palavras-chave: Carcinoma broncogênico; Programas de rastreamento; Radiografia pulmonar em massa.

Agláia Moreira Garcia Ximenes

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DAS NEOPLASIAS
PULMONARES SUBMETIDAS A TRATAMENTO CIRÚRGICO
E DAS INOPERÁVEIS AO DIAGNÓSTICO**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina

Orientadora: Profa. Assoc. Daniele Cristina Cataneo

Coorientador: Prof.Tit. Antônio José Maria Cataneo

Comissão examinadora:

Profa. Dra. Daniele Cristina Cataneo

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – UNESP

Prof. Dr. Altair da Silva Costa Junior

Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

Prof. Dr. Robson Francisco Carvalho

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – UNESP

Dedicatória

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Álvaro e Silvana, e à minha irmã Hannah. Todas as mais belas palavras que existem não são suficientes para descrever o quanto vocês foram e são importantes para que eu consiga fazer qualquer coisa.

Agradecimentos

AGRADECIMENTOS

Acima de tudo e de todos, ao Deus Eterno Criador dos Céus e da terra, por dar Sua Vida para que eu viva, e por ter me dado o privilégio de ser usada por Ele para cuidar de quem precisa.

Aos meus pais e à minha irmã. Dedicar o trabalho a eles não basta. É necessário agradecer mais uma vez, pois sem os três, nada disto seria possível.

À professora Daniele Cristina Cataneo, pela oportunidade de desenvolver este trabalho, por tanto que me foi ensinado e por incentivar sempre a busca por conhecimento.

Ao professor Antônio José Maria Cataneo, por toda a valiosa experiência profissional ensinada e compartilhada.

À professora Erica Nishida Hasimoto, pela paciência de ensinar, por estar presente sempre e por ser exemplo de dedicação à profissão, ao ensino e aos pacientes.

Ao professor Raul Lopez Ruiz Júnior, por ter ensinado tanto e por fazê-lo com carinho e companheirismo.

Ao meu colega, Tarcísio Albertin dos Reis, que hoje considero como irmão, por ter sido sempre presente, por ter me ensinado tanto, e por fazê-lo cuidando de cada paciente com carinho admirável e bom humor sempre, trazendo muitas boas risadas. Deus o abençoe.

Ao colega Rodrigo Pires de Souza Lima e a todos os residentes da cirurgia do HC FMB, por ajudarem sempre, independente do que era pedido, e por fazerem com ânimo, mesmo quando exaustos.

Às equipes de enfermagem da enfermaria cardio-tórax e do centro cirúrgico do HCFMB, especialmente Tatianne Pontelli e Luciane Gonzales, por toda a ajuda e por serem exemplo de dedicação aos pacientes.

A todos da Igreja Presbiteriana do Jardim Paraíso, por terem me acolhido quando estava longe da minha família, e por terem se tornado

minha segunda família. Obrigada por todas as orações e pelo incentivo. Sem vocês eu não teria conseguido.

À minha família (avós, tias, tios, primas e primos), pelas orações, torcida, incentivo e por comemorar as vitórias mesmo quando longe.

Às minhas colegas de residência da cirurgia geral, pela amizade e por toda a ajuda durante dois dos anos mais difíceis e mais inesquecíveis de nossas vidas.

A todos os professores e preceptores com quem tive a honra de trabalhar durante a graduação e a cirurgia geral. Obrigada por terem me ensinado o que foi preciso para que eu pudesse cuidar dos meus pacientes.

Aos professores Zalmir Reichert e Denise Antunes, por me presentarem com a oportunidade de fazer minha primeira incisão cirúrgica, e por terem feito isso com um sorriso no rosto e palavras de incentivo.

Aos meus pacientes, pela confiança, pelo surpreendente carinho mesmo quando eram vocês que estavam precisando de ajuda, por dizerem “Deus te abençoe” sempre e por tudo o que me permitiram aprender.

Epígrafe

EPÍGRAFE

“Assim diz Deus, O Senhor, que criou os céus, e os estendeu, e espraçou a terra, e a tudo quanto produz; que dá respiração ao povo que nela está, e o Espírito aos que andam nela: Eu, O Senhor, te chamei em justiça, e te tomarei pela mão, e te guardarei.” Isaías 42:5,6

Resumo

RESUMO

Objetivo: Comparar características epidemiológicas dos pacientes com diagnóstico de carcinoma broncogênico submetidos a tratamento cirúrgico com aqueles inoperáveis ao diagnóstico, identificar os fatores que levaram ao diagnóstico tardio e propor um novo protocolo de diagnóstico rastreamento.

Métodos: estudo observacional retrospectivo, através de coleta de dados de prontuários de pacientes com diagnóstico de carcinoma broncogênico atendidos entre 2005 e 2018. Foram coletados dados clínicos, de exames laboratoriais, exames de imagem e terapêutica instituída. A amostra foi submetida análise descritiva de frequências. Em seguida foi dividida em dois grupos: operado e não operado, que foram comparados utilizando teste do qui quadrado e teste t, considerando significativo $p < 0,05$. As variáveis foram comparadas com a sobrevida utilizando os testes citados e o método de Kaplan-Meier para obtenção das curvas de sobrevida.

Resultados: foram avaliados 230 pacientes com diagnóstico tomográfico ou anátomo-patológico de carcinoma broncogênico, tendo mais de 50% da amostra estadio avançado. Apenas 42 pacientes apresentavam doença operável ao diagnóstico. Nos dois grupos a massa pulmonar ao diagnóstico foi o achado de imagem mais frequente, visível na radiografia simples. No grupo inoperável, houve maior prevalência de sintomas e alterações laboratoriais associadas. A sobrevida foi impactada de forma negativa por alterações laboratoriais, tamanho do tumor e pior pontuação nos scores de performance.

Conclusão: é possível utilizar a combinação de características clínicas, laboratoriais e de radiografia simples de tórax para estabelecer um protocolo adequado de rastreamento do câncer de pulmão.

Palavras-chave: carcinoma broncogênico, programas de rastreamento, radiografia pulmonar em massa.

Abstract

ABSTRACT

Objective: to compare patients diagnosed with bronchogenic carcinoma who underwent surgical resection and those with inoperable disease at diagnosis, to identify factors leading to late diagnosis and to suggest a new diagnosis and screening protocol.

Method: retrospective observational study, through data available in medical records from patients diagnosed with bronchogenic carcinoma between 2005 and 2018. We collected data regarding clinical features, laboratory exams, imaging exams and treatment. Data was analyzed using descriptive statistics and frequency distributions. Patients were also divided into two groups: operable and inoperable, and comparisons between these groups were made using Chi-square test and Student's t test. We considered the differences significant when $p < 0,05$. All variables were compared to survival using the same tests and through the Kaplan-Meier Method.

Results: we evaluated 230 patients who had tomographic or pathological diagnosis of bronchogenic carcinoma. More than 50% of the patients were in advanced stages of the disease, and only 42 patients had operable disease when diagnosed. In both groups, pulmonary mass was the most frequent alteration at diagnosis, and all were visible in chest radiograph. Among the patients in the inoperable group, symptoms and altered laboratory exams were more frequent. Presence of laboratory alterations, dyspnea, tumor size and worse punctuation in performance scores resulted in lower survival rates.

Conclusion: it is possible to utilize the combination of clinical findings, laboratorial analysis and chest radiograph to establish an adequate screening protocol for patients with bronchogenic carcinoma.

Key-words: bronchogenic carcinoma, mass screening, Mass Chest X-Ray.

Lista de Quadros

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. <i>Estimativa de novos casos de cancer em 2018, para todas as idades, incluindo ambos os sexos. Fonte: GLOBOCAN 2018.....</i>	33
Quadro 2. <i>Mortes por câncer de pulmão em 2016 por estado norte-americano, por 100.000 habitantes. Fonte: U.S. Cancer Statistics Working Group, 2019.....</i>	34
Quadro 3. <i>Proporção de casos diagnosticados por estadio em todas as idades no Reino Unido em 2014. Fonte: Cancer Research UK, 2014...35</i>	35
Quadro 4. <i>Estimativa global de número de casos novos em homens (à esquerda) e em mulheres (à direita) proporcionais às regiões mundiais para o câncer de pulmão em 2012. (Fonte: World Cancer Report 2014)..36</i>	36
Quadro 5. <i>Proporção de casos de câncer de traqueia, brônquio e pulmão segundo tempo até o primeiro tratamento. Brasil, 2013 a Maio de 2019. Fonte: INCA, 2019.....</i>	37
Quadro 6. <i>Casos de câncer de traqueia, brônquio e pulmão diagnosticados por ano segundo tempo até o primeiro tratamento no SUS. Brasil, 2013 a Maio de 2019. Fonte: INCA, 2019.....</i>	37
Quadro 7. <i>Taxas de mortalidade do câncer de pulmão brutas e ajustadas pela idade, de acordo com o sexo no Brasil – 1980 a 2007.Fonte: Souza et al, 2012.....</i>	39

Lista de Figuras

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Perfil de Idade dos pacientes.....	49
Figura 2. Percentuais de alterações laboratoriais.....	57
Figura 3. Principal achado de Radiografia Simples de tórax.....	58
Figura 4. Procedimentos utilizados para biópsia das lesões pulmonares ou metastases.....	59
Figura 5. Tipos de procedimentos cirúrgicos realizados.....	65
Figura 6. Indicações de Radioterapia.....	69
Figura 7. Distribuição de sintomas entre os grupos.....	73
Figura 8. Curvas para o índice de Charlson, de probabilidade de sobrevida em 10 anos, para os dois grupos.....	74
Figura 9. Distribuição dos grupos por tipo histológico tumoral.....	79
Figura 10. Curvas de sobrevida de Kaplan Meier nos grupos operado e não operado.....	85
Figura 11. Percentual de peso perdido de acordo com as alterações radiográficas.....	86
Figura 12. Médias de percentual de peso perdido de acordo com as alterações radiográficas.....	87
Figura 13. Percentual de peso perdido de acordo com o estadiamento.....	88
Figura 14. Médias de percentual de peso perdido de acordo com o estadiamento.....	88
Figura 15. Tamanho do tumor em cm de acordo com método de detecção.....	90
Figura 16. Tamanho do tumor em cm de acordo com achado radiográfico principal.....	91
Figura 17. Tamanho do tumor na tomografia de acordo com o tipo histológico.....	92
Figura 18. Tamanho do tumor em centímetros de acordo com o estadiamento.....	93

Figura 19. Tamanho do tumor de acordo com a presença ou ausência de cada sintoma.....	94
Figura 20. Sobrevida por idade em um ano (esquerda) e em dois anos (direita).....	95
Figura 21. Sobrevida em 1 ano (coluna da esquerda) e em 2 anos (coluna da direita) de acordo com sexo, estado civil e escolaridade.....	96
Figura 22. Sobrevida em 1ano (esquerda) e em 2 anos (direita) para pacientes tabagistas e não tabagistas.....	97
Figura 23. Curvas de sobrevida em 1 anos (esquerda) e 2 anos (direita) de acordo com cada sintoma.....	99
Figura 24. Curvas de sobrevida em 1 e 2 anos de acordo com presença de perda ponderal superior a 5%.....	100
Figura 25. Curvas de sobrevida em 1 e em 2 anos de acordo com a presença de outros sintomas.....	100
Figura 26. Sobrevida em 1 a 2 anos para pacientes com e sem antecedentes de pneumonias prévias e insuficiência cardíaca.....	102
Figura 27. Curvas de sobrevida de 1 ano (esquerda) e 2 anos (direita) de acordo com os scores de Zubrod (acima) e Karnofsky (abaixo).....	103
Figura 28. Curvas de sobrevida de 1 ano (esquerda) e 2 anos (direita) de acordo com o score de Charlson (acima) e com a avaliação pré anestésica ASA (abaixo).....	104
Figura 29. Curvas de sobrevida em 1 e 2 anos para pacientes com leucocitose e distúrbio hidroeletrólítico (curvas em Vermelho) comparados àqueles sem estas alterações (curvas em azul). Para todas as curvas, $p < 0,005$	106
Figura 30. Curvas de sobrevida em 1 e 2 anos para pacientes com DHL elevado e hipoalbuminemia (curvas em Vermelho) comparados àqueles sem estas alterações (curvas em azul). Para todas as curvas, $p < 0,005$	107
Figura 31. Sobrevida em 1 e 2 anos de acordo com o método de detecção da neoplasia pulmonar.....	108

- Figura 32.** *Curvas de sobrevida em 1 a 2 anos de acordo com achados radiográficos ($p = 0,5485$ e $0,2370$ respectivamente).....108*
- Figura 33.** *Sobrevida em 1 e 2 anos para para consulta prévia sem rastreamento para neoplasia pulmonar..... 109*
- Figura 34.** *Comparação entre sobrevida em 1 ano dos pacientes que fizeram e dos que não fizeram TC de tórax.....109*
- Figura 35.** *Sobrevida de acordo com estadiamento T e N em 1 a 2 anos.....111*
- Figura 36.** *Sobrevida em 1 e 2 anos de acordo com a presença de invasão de estruturas adjacentes ao tumor..... 111*
- Figura 37.** *Sobrevida de acordo com Estadiamento final em 1 ano ($p = 0,0142$) e em 2 anos ($p = 0,0001$).....112*
- Figura 38.** *Curvas de sobrevida em 1 e 2 anos de acordo com o tipo histológico tumoral..... 112*

Lista de Tabelas

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Perfil de ocupações da amostra de pacientes.....	50
Tabela 2. Escolaridade.....	51
Tabela 3. Frequência das comorbidades.....	52
Tabela 4. Distribuição dos pacientes pela escala de performance de Karnofsky.....	54
Tabela 5. Distribuição dos pacientes pela escala de performance de Zubrod.....	54
Tabela 6. Análise de subgrupo de 158 pacientes pelo score de Charlson.....	55
Tabela 7. Classificação dos pacientes de acordo com a American Society of Anesthesiology.....	55
Tabela 8. Resultados de exames laboratoriais.....	56
Tabela 9. Estruturas torácicas invadidas pelo tumor em tomografia de tórax.....	61
Tabela 10. Principal achado das broncoscopias flexíveis.....	62
Tabela 11. Tamanho da neoplasia (T).....	63
Tabela 12. Estadimento linfonodal (N).....	63
Tabela 13. Estadimento à distância (M).....	63
Tabela 14. Estadio final.....	63
Tabela 15. Percentual de órgãos acometidos por metástase.....	64
Tabela 16. Tipo histológico das lesões biopsiadas.....	64
Tabela 17. Complicações pós operatórias.....	66
Tabela 18. Esquemas de quimioterápicos utilizados nas diferentes linhas.....	67
Tabela 19. Contra indicações à quimioterapia em pacientes não operados.....	68
Tabela 20. Motivos de interrupção do tratamento quimioterápico.....	68
Tabela 21. Análise de idade dos pacientes após divisão dos grupos operado e não operado.....	70

Tabela 22. Número e percentual de pacientes operados e não operados com e sem plano de saúde.....	71
Tabela 23. Variáveis relativas ao tabagismo nos grupos operado e não operado.....	71
Tabela 24. Análise comparativa de peso entre os grupos operado e não operado.....	73
Tabela 25. Distribuição dos dois grupos pelos scores de performance....	74
Tabela 26. Distribuição dos dois grupos de pacientes segundo a classificação da American Society of Anesthesiologists.....	75
Tabela 27. Resultados de exames laboratoriais.....	76
Tabela 28. Alterações laboratoriais.....	76
Table 22. Exames diagnósticos realizados entre os grupos.....	77
Tabela 30. Percentual de resultados de mediastinoscopia inconclusivos, positivos para neoplasia e negativos para neoplasia nos pacientes operados e não operados.....	78
Tabela 31. Tamanho da Neoplasia por grupos. Para cada tamanho de neoplasia (T), a primeira linha corresponde ao percentual da amostra total. A segunda linha corresponde ao percentual da linha e a Terceira linha corresponde ao percentual da coluna.....	80
Tabela 32. Estadiamento linfonodal por grupos. Para cada estadio linfonodal (N), a primeira linha corresponde ao percentual da amostra total. A segunda linha corresponde ao percentual da linha e a Terceira linha corresponde ao percentual da coluna.....	81
Tabela 33. Estadiamento à distância por grupos. Para cada estadio (M), a primeira linha corresponde ao percentual da amostra total. A segunda linha corresponde ao percentual da linha e a Terceira linha corresponde ao percentual da coluna.	81
Tabela 34. Estadiamento final. Para cada estadio, a primeira linha corresponde ao percentual da amostra total. A segunda linha corresponde ao percentual da linha e a Terceira linha corresponde ao percentual da coluna.....	82

Tabela 35. Comparação entre o tamanho do tumor nos grupos operado e não operado.....	83
Tabela 36. Resultados da espirometria divididos por grupos.....	83
Tabela 37. Medidas de tendência central de sobrevida por grupos.....	84
Tabela 38. Percentual de peso perdido de acordo com os sintomas.....	85
Tabela 39. Medidas de tendência central de % de peso perdido para os achados radiográficos.....	87
Tabela 40. Medidas de tendência central de % de peso perdido de acordo com o estadiamento.....	89
Tabela 41. Percentual de peso perdido de acordo com o tipo histológico do tumor.....	89
Tabela 42. Medidas de tendência central do tamanho do tumor de acordo com o método de detecção.....	90
Tabela 43. Medidas de tendência central do tamanho do tumor de acordo com o achado radiográfico.....	91
Tabela 44. Medidas de tendência central do tamanho do tumor em cm de acordo com o tipo histológico tipo histológico.....	92
Tabela 45. Medidas de tendência central do tamanho do tumor de acordo com o estadiamento.....	92
Tabela 46. Medidas de tendência central do tamanho do tumor em cm de acordo com cada sintoma.....	94
Table 47. Medidas de tendência central de sobrevida para pacientes com e sem plano de saúde.....	96
Tabela 48. Medidas de tendencia central de sobrevida de acordo com sintomas.....	98
Tabela 49. Dados de sobrevida de acordo com antecedentes de pneumonias prévias e insuficiência cardíaca.....	101
Tabela 50. Medidas de tendência central de sobrevida de acordo com alterações laboratoriais.....	105
Tabela 51. Medidas de Tendência central de sobrevida de acordo com estadiamento final.....	110

Lista de Abreviações

Lista de Abreviações

ASA - American Society of Anesthesiology

Carbo – Carboplatina

CEC – Carcinoma Espinocelular

CID - Classificação Internacional de Doenças

Cis – Cisplatina

CVF – Capacidade Vital Funcional

DHL – Desidrogenase láctica

IAM – Infarto Agudo do Miocárdio

IMC - Índice de Massa Corporal

HCFMB - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

KPS - *Karnofsky Performance Status*

PET CT – Tomografia Computadorizada por emissão de pósitrons

TC - Tomografia Computadorizada

TEP – Tromboembolismo pulmonar

US – Ultrassonografia

VEF1 – Volume Expiratório Final

Sumário

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE QUADROS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIações

1. Introdução	32
2. Objetivos	40
3. Métodos	41
3.1. Tipo de Estudo	42
3.2. Local do Estudo	42
3.3. Amostra, critérios de Inclusão e Exclusão	42
3.4. Estratégia de busca de dados	43
3.5. Instrumento de coleta de Dados	43
3.6. Tabulação e Análise de dados	44
4. Resultados	45
4.1. Tamanho da amostra	46
4.2. Características gerais da amostra	46
4.3. Análise comparativa das categorias de pacientes: operados x não operados	67
4.4. Correlação entre percentual de peso perdido, características clínico-radiológicas e estadiamento.....	83
4.5. Análise de fatores relacionados ao tamanho do tumor.....	87
4.6. Análise de fatores que interferiram na sobrevida.....	93
5. Discussão.....	113
6. Conclusão	119
7. Referências	121
8. Anexos	126
8.1. Anexo I - Comitê de ética em pesquisa	127
8.2. Anexo II- Instrumento de coleta de dados	131

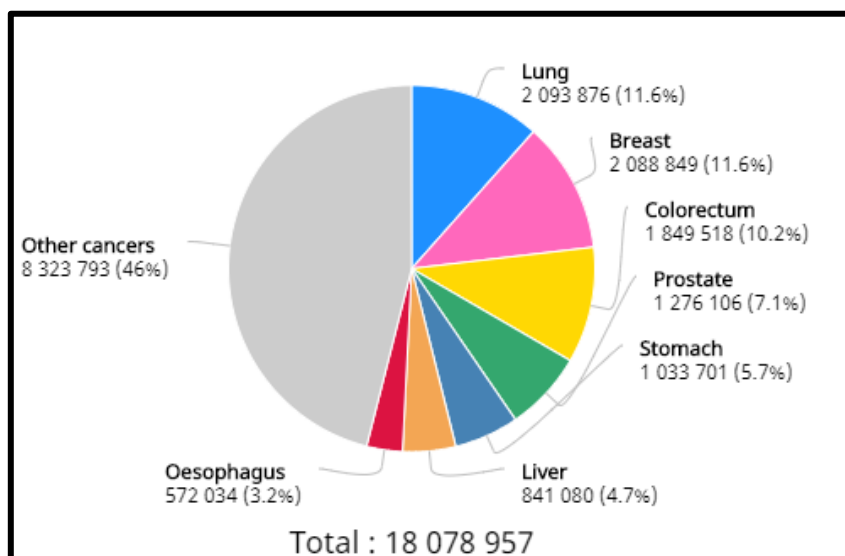
9. Apêndice: Consultas prévias nas quais não foi investigada neoplasia pulmonar (subgrupo de 30 pacientes)	145
--	-----

Introdução

1. INTRODUÇÃO

O câncer é a segunda causa de óbito no mundo, sendo inferior apenas às mortes por causas externas, sendo responsável por cerca de uma em cada seis mortes, o que correspondeu a 8,8 milhões de óbitos no ano de 2015 (Organização Mundial de Saúde - OMS, 2016). Dentre os diversos sítios de câncer, globalmente o câncer de pulmão não é o mais prevalente, porém é o maior responsável por morte, correspondendo a até 20% das mortes por câncer e sendo a principal causa de morte por câncer em homens em 87 países e em mulheres, em 26 países.

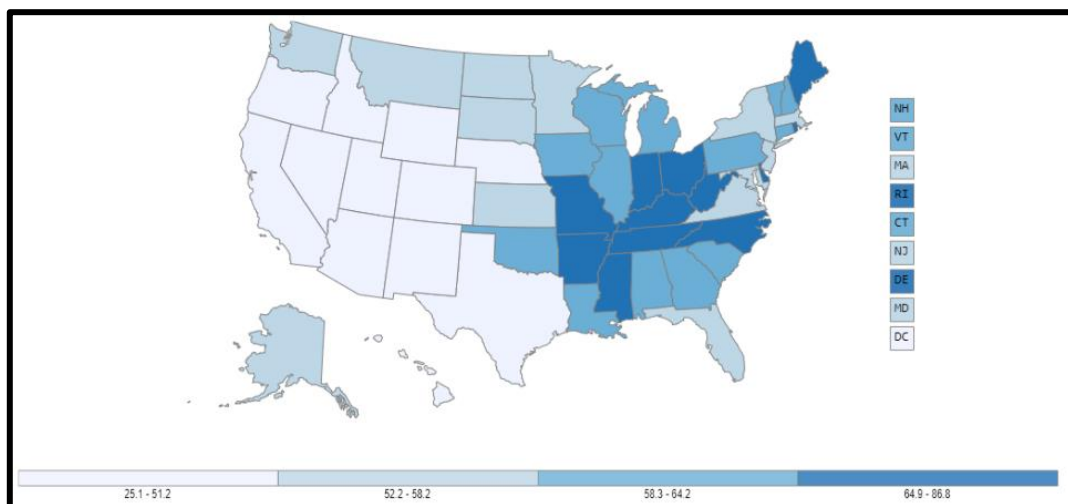
Segundo estimativas de número de novos casos de câncer para o ano de 2018 feitas pelo observatório global de câncer, 11,6% destes casos estariam no pulmão (Globan Cancer Observatory – GLOBOCAN, 2018), (Quadro 1).



Quadro 2. Estimativa de novos casos de cancer em 2018, para todas as idades, incluindo ambos os sexos. Fonte: GLOBOCAN 2018.

O órgão regulador de saúde norte americano relatou que em 2011, 14% dos canceres diagnosticados no país eram localizados no pulmão, e foram responsáveis por 27% das mortes por câncer, variando de

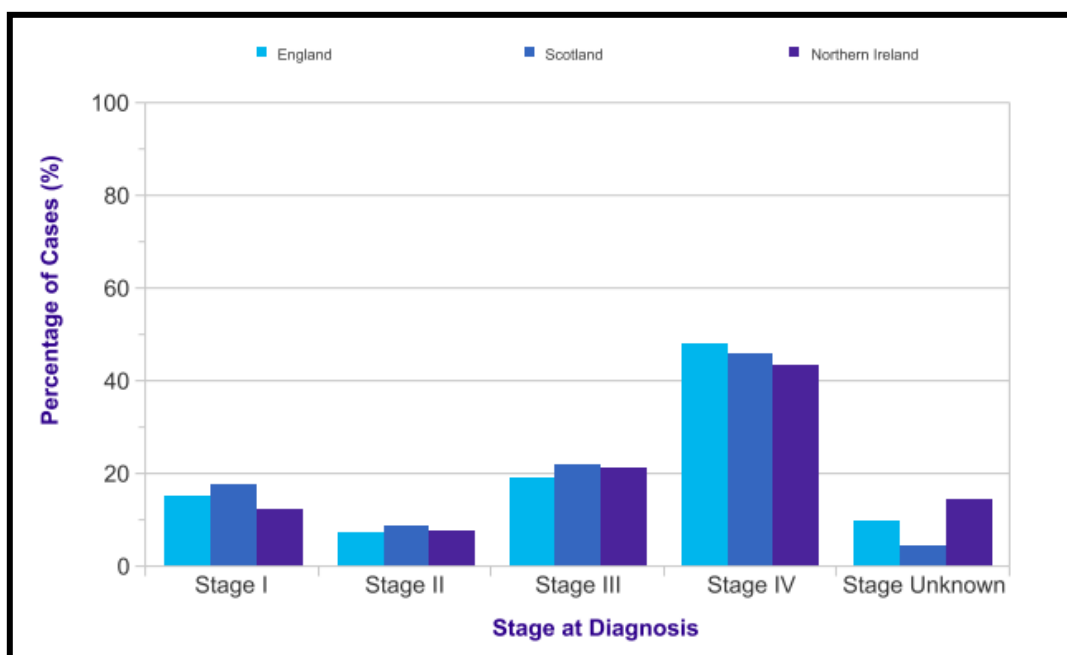
18,7/100.000 habitantes até 69,5/100.000 habitantes de acordo com o estado analisado (U.S. Cancer Statistics Working Group, 2019) (Quadro 2).



Quadro 2. Mortes por câncer de pulmão em 2016 por estado norte-americano, por 100.000 habitantes. Fonte: U.S. Cancer Statistics Working Group, 2019.

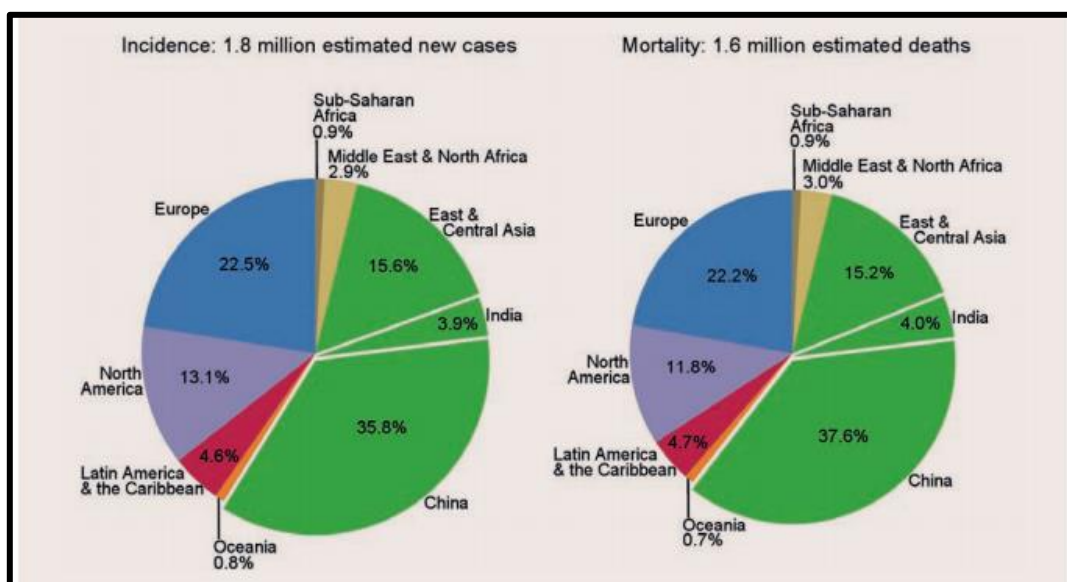
Estima-se que em 2017, o câncer de pulmão seja responsável por um quarto das mortes por câncer independente da idade ou sexo (Siegel et al, 2017).

Já no Reino Unido, 13% dos cânceres diagnosticados em 2014 estavam localizados no pulmão. Destes, o estadiamento ao diagnóstico foi registrado em 85 a 95% dos casos, e 72 a 76% mostravam-se em estadio avançado (Cancer Research UK, 2014) (Quadro 3).



Quadro 3. Proporção de casos diagnosticados por estadio em todas as idades no Reino Unido em 2014. Fonte: Cancer Research UK, 2014.

Em 2012, a Organização Mundial de Saúde estimou que apenas 4,6% dos novos casos de câncer de pulmão em homens e 4,7% dos novos casos em mulheres ocorreram na América Latina (Quadro 4). Esta discrepância entre as estatísticas dos países desenvolvidos e daqueles em desenvolvimento e subdesenvolvidos, ocorre principalmente devido à má qualidade dos registros e à subnotificação ainda frequente em relação ao câncer de pulmão.



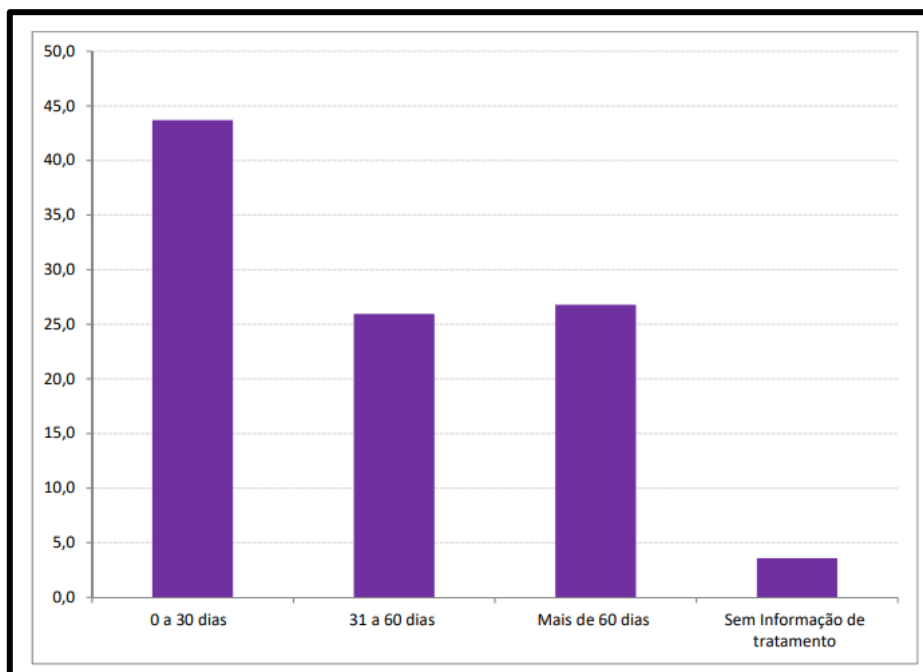
Quadro 4. Estimativa global de número de casos novos em homens (à esquerda) e em mulheres (à direita) proporcionais às regiões mundiais para o câncer de pulmão em 2012. (Fonte: World Cancer Report 2014).

No Brasil, a tentativa de registrar os casos de câncer é antiga, tendo registros do início do século XX, com dados correspondentes ao final do século XIX, e só em 1980 foi criado o primeiro registro hospitalar de câncer. Apesar disso, a maioria destes trabalhos registrava o número de casos, sem associá-los a características epidemiológicas detalhadas dos mesmos (Mirra, 2005).

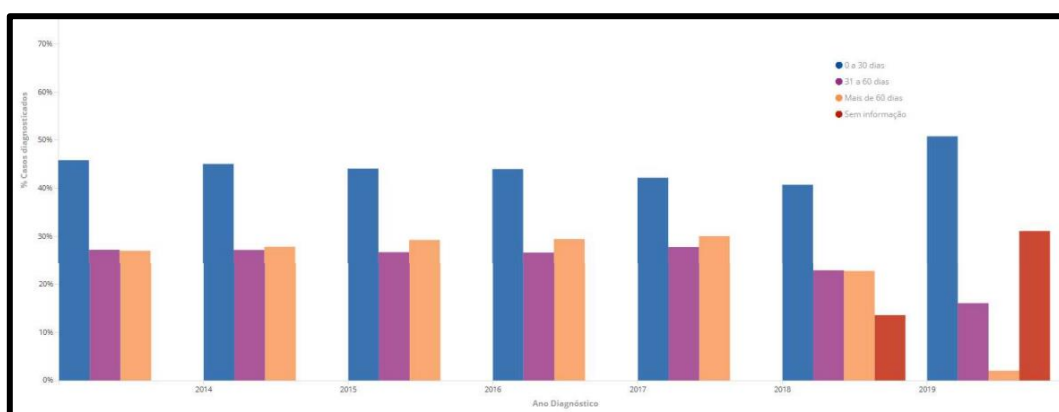
Atualmente há melhor qualidade dos registros, e dados recentes mostram que o carcinoma broncogênico é o maior causa de mortes por câncer também no Brasil. O Instituto Nacional do Câncer registrou 27.931 mortes por cancer de pulmão no Brasil em 2017, sendo 16.139 homens e 11.792 mulheres, e em 2018, foram estimados 31.270 novos casos, sendo 18.740 homens e 12.530 mulheres.

No entanto, a despeito da melhor qualidade dos registros, e apesar dos inúmeros métodos de diagnóstico por imagem e técnicas cada vez menos invasivas para biópsia das lesões pulmonares, ainda há um longo intervalo de tempo entre os primeiros sintomas relacionados ao câncer de pulmão e o diagnóstico. No Brasil, em mais de 25% dos casos esse tempo

ainda é superior a 60 dias segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) (Quadros 5 e 6).



Quadro 5. Proporção de casos de câncer de traqueia, brônquio e pulmão segundo tempo até o primeiro tratamento. Brasil, 2013 a Maio de 2019. Fonte: INCA, 2019.



Quadro 6. Casos de câncer de traqueia, brônquio e pulmão diagnosticados por ano segundo tempo até o primeiro tratamento no SUS. Brasil, 2013 a Maio de 2019. Fonte: INCA, 2019.

Há na literatura muitos trabalhos sobre o tempo necessário para investigação do câncer de pulmão retardando o tratamento e sobre o estadiamento ao diagnóstico, porém há poucos relatos epidemiológicos que

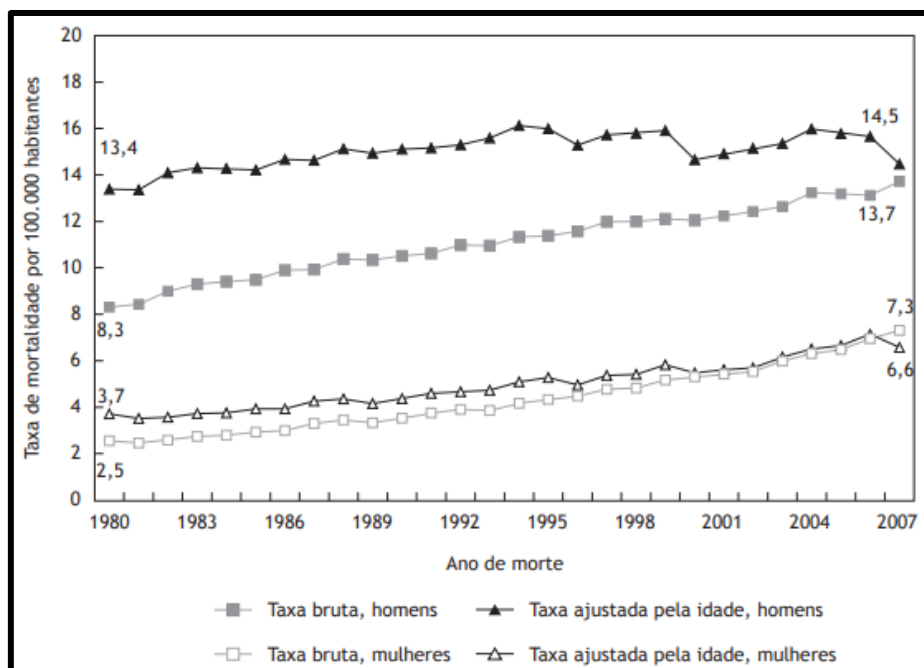
comparem as características dos pacientes que tem doença operável ou não ao diagnóstico (Knorst, 2003).

Diversos esforços são voltados para o estabelecimento de um protocolo de rastreamento eficaz para o câncer de pulmão, como o protocolo do National Comprehensive Cancer Network – NCCN (estabelecido em 2011, e atualizado anualmente), e há comprovação de redução de mortalidade com o uso de tomografia computadorizada (TC) de tórax (Aberle et al, 2011; the NELSON Trial, Horeweg et al 2014; NCCN, 2016; Santos et al 2016;).

A maioria das tentativas de protocolo de rastreamento sugere usar TC de baixa dose, porém por ser um exame caro fora dos grandes centros populacionais, há dificuldade em implantar programas de rastreamento eficazes (Aberle et al 2011; Smith et al, 2014; the NELSON Trial, Horeweg et al 2014).

Não há protocolos de rastreamento eficazes baseados apenas em características clínico-epidemiológicas dos pacientes e exames de imagem mais acessíveis, como a radiografia simples de tórax. Ao menos na realidade brasileira, a maioria dos pacientes tem diagnóstico tardio através de sintomas ou achado incidental de exames de imagem, com lesões pulmonares já inoperáveis, que poderiam ter sido detectadas mesmo em radiografia simples de tórax quando ainda iniciais, se este exame fosse solicitado mais regularmente (Gossner, 2014).

No Brasil, novas propostas de protocolos de rastreamento foram feitas, porém também baseadas em TC de tórax, e apesar destes esforços, a taxa bruta de mortalidade por câncer de pulmão no país cresceu progressivamente de 1980 a 2007 (Quadro7). (Souza et al, 2012).



Quadro 7. Taxas de mortalidade do câncer de pulmão brutas e ajustadas pela idade, de acordo com o sexo no Brasil – 1980 a 2007. Fonte: Souza et al, 2012.

Considerando a escassez de informações a respeito das diferenças epidemiológicas entre os pacientes com carcinoma broncogenico operável ao diagnóstico e os tumores avançados inoperáveis, faz-se necessário resgatar estas informações a fim de identificar quais as características da população de pacientes que chega ao serviço de saúde com doença avançada e perde a oportunidade de tratamento cirúrgico com fins curativos, e estabelecer novos protocolos de rastreamento acessíveis à realidade da saúde no Brasil, visando alcançar o grupo de pacientes que apenas chegaria ao serviço de saúde tardiamente.

Conclusão

6. CONCLUSÃO

- O tempo de espera até o diagnóstico foi elevado para os dois grupos e a falta de suspeita do diagnóstico foi frequente, com impacto negativo na sobrevida.
- Os pacientes não operados apresentaram com maior frequência pneumonias prévias, dispneia, hemoptise, perda ponderal e alterações laboratoriais, e o achado destas alterações isoladas ou combinadas resultou em menor sobrevida.
- Há correlação entre os scores de performance clínicos e o estadiamento, tamanho dos tumores e sobrevida.
- Ao diagnóstico, há diferenças clínicas, laboratoriais e radiológicas importantes entre os pacientes com neoplasia de pulmão operável e não operável.
- A radiografia de tórax mostrou lesões grandes mesmo no grupo de pacientes assintomáticos, sendo parte destes ainda operáveis.

6.1. Implicações para pesquisa

- É necessário estabelecer um protocolo de rastreamento eficaz, que permita a detecção da doença quando ainda for operável
- Novos estudos devem ser realizados a fim de definir se a combinação de sintomas, alterações laboratoriais, pontuação em scores de performance e radiografia simples de tórax é adequada para rastrear precocemente o carcinoma broncogênico na população de risco.
- Sugere-se ainda a realização de estudos que combinem exames de imagem simples com painel de molecular de amostras séricas coletadas de pacientes assintomáticos, com fatores de risco.

6.2. Implicações para a prática clínica no local do estudo

- Sugere-se a combinação de características clínicas (perda ponderal inexplicada superior a 5% do peso corporal, pneumonias de repetição e dispneia), associadas aos scores de performance (score de Karnofsky), exames laboratoriais (hemograma, dosagem de eletrólitos e albumina) e radiografia simples de tórax a serem utilizadas como protocolo de diagnóstico em pacientes com fatores de risco.

Referências

7. REFERÊNCIAS

1. Aberle DR, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N. Engl. J. Med.* 2011;365:395–409.
2. American Society Of Anesthesiologists. ASA Physical Status Classification System, 2014.
3. Cancer Research UK. Lung cancer incidence statistics, 2014.
4. Charlson ME et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
5. Detterbeck, FC et al. The Eight Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest.* 2017; 151(1): 193-203.
6. Radzikowska E, Głaz, P, Roszkowski, K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases. 2002. *An Oncol* 13 (7): 1087–1093.
7. GLOBOCAN – Global Cancer Observatory, Cancer today. Graph production: Global Cancer Observatory. 2018.
8. Gossner, J. Lung cancer screening - don't forget the chest radiograph. *World J Radiol.* 2014; 6(4): 116-118.
9. Herman, C. What Makes a Screening Exam “Good”? *Ethics Journal of the American Medical Association.* 2006; 8 (1): 34-37.

10. Horeweg, N et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1342-50.
11. INCA – Instituto Nacional do Câncer. Relatório Anual 2019.
12. Jemal, A et al. Annual report to the Nation on the Status of cancer, 1975–2009, Featuring the Burden and trends in Human Papillomavirus (HPV)–Associated cancers and HPV Vaccination coverage levels. 2013. *JNCI*, 105 (3).
13. Karnofsky, DA; Burchenal JH. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. *Eval of Chemotherapeutic Agents*, Columbia University Press. 1949: 196.
14. Knorst, MM et al. Retardo no diagnóstico e no tratamento cirúrgico do câncer de pulmão. *J Pneumol.* 2003;29(6):358-64.
15. Mansner, RL et al. Validity of the Assessment of Quality of Life (AQoL) utility instrument in patients with operable and inoperable lung câncer. *Lung Cancer* 2006; 53(2): 217-229.
16. Maxim LD, Niebo R, Utell MJ. Screening tests: a review with examples. *Inhal Toxicol.* 2014;26(13):811–828.
17. Mirra, AP. Registros de câncer no Brasil e sua história. Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer, Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. 2005.
18. National Comprehensive Cancer Network. Lung Cancer Screening, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2017.

19. Oken, MM et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982; 5: 649-55.
20. Paci E, et al. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. *Thorax* 2017; 72: 825–31.
21. Santos. RS et al. Do Current Lung Cancer Screening Guidelines Apply for Populations With High Prevalence of Granulomatous Disease? Results From the First Brazilian Lung Cancer Screening Trial (BRELT1). *Ann Thorac Surg* 2016;101:481–8.
22. Siegel, RL; Miller, KD.; Jemal, A. Cancer Statistics. *Ca Cancer J Clin.* 2017; 67:7–30.
23. Souza, MC et al. Trends in lung cancer mortality in Brazil from the 1980s into the early 21st century: age-period-cohort analysis. *Cad Saude Publica.* 2012;28(1):21-30.
24. Stewart, BW. & Wild, CP. World cancer report, International Agency for Research on Cancer. 2014.
25. U.S. Cancer Statistics Working Group. U.S. Cancer Statistics Data Visualizations Tool, based on November 2018 submission data (1999-2016): U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute; www.cdc.gov/cancer/dataviz, June 2019.
26. Veronesi G, et al. Estimating overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2012; 157:776.

27. Wilson JM; Jungner G. The principles and practice of screening for disease. Geneva, Switzerland: World Health Organization; Public Health Papers no. 34. 1968.
28. Yang, SC et al. Estimation of loss of quality-adjusted life expectancy (QALE) for patients with operable versus inoperable lung cancer: Adjusting quality-of-life and lead-time bias for utility of surgery. Lung Cancer. 2014; 86: 96–101.