

**CONTRA-INDICAÇÃO CIRÚRGICA EM
PACIENTES PORTADORES DE CÂNCER DE
PULMÃO NÃO-PEQUENAS CÉLULAS: CAUSAS
E IMPACTO NO PROGNÓSTICO**

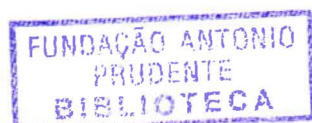
LÚCIO SOUZA DOS SANTOS

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente
para a obtenção do título de Mestre em Ciências.**

Área de concentração: Oncologia

**Orientador:
Dr. Daniel Deheinzelin**

**São Paulo
2003**



FICHA CATALOGRÁFICA

**Preparada pela Biblioteca do Centro de Tratamento e Pesquisa
Hospital do Câncer A. C. Camargo**

Santos, Lúcio Souza dos

**Contra-indicação cirúrgica em pacientes portadores de câncer de
pulmão não-pequenas células: causas e impacto no prognóstico /**

Lúcio Souza dos Santos. – São Paulo, 2003.

62p.

Dissertação(mestrado)–Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências–Área de concentração:
Oncologia.

Orientador: Daniel Deheinzelin.

Descritores: 1.CÂNCER DE PULMÃO/cirurgia/mortalidade/terapia. 2.
PROGNÓSTICO.

AGRADECIMENTOS

Aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico do Hospital do Câncer A.C Camargo, sem as suas colaborações, este trabalho não seria possível.

Ao Dr. Mauro Roberto Tucci, amigo e colega na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital do Câncer, pela sua colaboração na área de informática.

À Dra. Elnara Maria Negri, minha co-orientadora, pela sua colaboração e apoio na realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Riad Naim Younes, Chefe do Departamento de Tórax, pelo o apoio e incentivo.

Ao Dr. Daniel Deheinzelin, meu orientador na realização deste trabalho, pelo muito que aprendi.

RESUMO

Santos, LS. Contra-indicação cirúrgica em pacientes portadores de câncer de pulmão não-pequenas células: causas e impacto no prognóstico. Lúcio Souza dos Santos São Paulo; 2003. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer em países desenvolvidos. É classificado em dois grandes grupos, câncer pulmonar pequenas células e câncer pulmonar não-pequenas células. O tratamento com maior chance de cura e que confere maior sobrevida, aos pacientes com câncer não-pequena células, é a cirurgia de ressecção pulmonar. O estudo deriva do interesse de estudar as razões de contra-indicar, em um centro especializado, o principal tratamento para uma doença com incidência crescente. Baseado em análise retrospectiva dos prontuários médicos foi possível observar que as principais causas de contra-indicação cirúrgica foram pobre função pulmonar e doença em estágio avançado e a sobrevida dos pacientes não operados foi menor em comparação com os operados.

Descritores: Câncer de Pulmão/cirurgia/mortalidade/terapia. Prognostico

SUMMARY

Santos, LS. **Contra-indicação cirúrgica em pacientes portadores de câncer de pulmão não-pequenas células: causas e impacto no prognóstico** [Surgical contraindication in patients carrying non-small cell lung cancer: causes and impact in the prognosis]. São Paulo; 2003. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Lung cancer is the main cause of death for cancer in developed countries. It is classified in two great groups, small cell lung cancer and non-small cell lung cancer. The treatment with higher possibility chance of cure and that can confer longer survival for patients who have non-small cell lung cancer are pulmonary resection surgery. The study is derived from the interest to study the reasons to contraindicate in specialized center the main treatment for an illness with increasing incidence. Based in retrospective analysis of medical files was possible to observe that main causes of surgical contraindication was poor pulmonary function and illness in advanced stage and the survival of patients who was not operated was lesser in comparison with the operated ones.

Descritores: Lung Neoplasms/surgery/mortality/therapy. Prognosis.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Curva de sobrevida de pacientes operados e não operados	25
Gráfico 2 Curva de sobrevida de pacientes operados e não operados com estádios clínicos abaixo de IIIa	26
Gráfico 3 Curva de sobrevida de pacientes com estágio clínico IIIa operados e não operados	27
Gráfico 4 Curva de sobrevida de pacientes com função pulmonar reduzida em relação aos outros pacientes	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados comparativos entre pacientes com estágio IIIa e com estágio IIIb e IV	17
Tabela 2	Distribuição dos pacientes conforme sexo e tratamento Cirúrgico	22
Tabela 3	Distribuição dos pacientes conforme tabagismo e cirurgia	22
Tabela 4	Distribuição dos pacientes conforme quimioterapia e cirurgia	23
Tabela 5	Distribuição dos pacientes conforme radioterapia e cirurgia	23
Tabela 6	Distribuição dos pacientes conforme estágio clínico e Tratamento	24

LISTA DE ABREVISTURAS

CPT	Capacidade Pulmonar Total
CVF	Capacidade Vital Forçada
CO₂	Gás Carbônico
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DLCO	Teste De Difusão Pulmonar Com Monóxido De Carbono
DLCO ppo	Teste de Difusão Pulmonar Com Monóxido de Carbono no Pós-Operatório
PaCO₂	Pressão de Gás Carbônico no Sangue Arterial
PaO₂	Pressão de Oxigênio no Sangue Arterial
VO₂MAX	Consumo Máximo de Oxigênio
VR	Volume Residual
VVM	Ventilação Voluntária Máxima

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	11
2.1	Geral	11
2.2	Secundários	11
3	MÉTODO	12
4	RESULTADOS	15
5	DISCUSSÃO	29
6	CONCLUSÕES	49
17	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50

ANEXO

Anexo 1 Ficha Protocolo de Investigação

ANEXO

Anexo 1 - Ficha Protocolo de Investigação

RG _____

Nome _____

Idade _____ (se >70, 5 pontos Goldman)

Procedência _____

Exame Físico: B3? () sim () não [se positivo 11 pontos Goldman];

Estenose aórtica importante? () sim () não – [3 pontos Goldman]

Tratamentos prévios em outros serviços:

Quimioterapia () sim () não.

Esquema e Número de ciclo _____

Radioterapia () sim () não . Quantidade ? _____

Avaliação Radiológica :

Tomografia de Tórax

Radiografia de Tórax

Avaliação de Função Pulmonar:

Gasometria Arterial ; pH _____ ; PaO₂ _____ [se < 60 ou PCO₂ > 50 ou HCO₃ < 20 ; 3 pontos Goldman] PaCO₂ _____ ; HCO₃ _____ ; BE _____ ; CO₂Total _____ ; SatO₂ _____ (considerar menores valores relatados)

Espirometria:

1) Pré- BD ; CVF _____ ; VEF _____ ; %VEF _____ ; FEF_{25-75%} _____ PEF _____ ; VVM _____

2) Pós- BD ; CVF _____ ; VEF _____ %VEF1 _____ ; FEF_{25-75%} _____ ; PEF _____ ; VVM _____

Mapeamento Ventilação/Perfusão _____

Avaliação Cardiológica:

ECG: Datas dos Exames? _____

Há alterações entre os eletrocardiogramas realizados ? () sim () não

Ritmo não sinusal ou extra-sístole atrial () sim () não – [7 pontos Goldman]

Extra-sístole ventricular > 5/minuto? () sim () não – [7 pontos Goldman]

Outras alterações? _____

Ecocardiograma(s) _____

Cintilografia Miocárdica _____

Teste Ergométrico _____

Cineangiocoronariografia _____

Exames Laboratoriais (considerar menores valores para exames
funcionais):

Na _____ ; K _____; Mg _____; Ca _____; Fósforo _____;
Uréia _____; Cr _____; TSH _____; T4 _____; T3 _____ [Uréia
> 50 ou Cr > 3 ou se K < 3; 3 pontos Goldman]

Razão Principal de contra indicação de cirurgia torácica:

- () Recusa do paciente
- () Insuficiência hepática [3 pontos Goldman]
- () Insuficiência renal
- () Contra indicação baseada na função pulmonar.

Em quais alterações foram baseadas a suspensão da cirurgia ?

() Baixo Karnofsky. Quanto ? _____

() Considerado de difícil ressecabilidade. Por quê ? _____

() Contra indicação cardiológica:

() ICC. Classe funcional ? _____

() Angina . Em repouso ? () sim () não

() Infarto Recente. Há quanto tempo ? [< 6meses; 10 pontos Goldman]

() Risco importante de IAM em razão do padrão da
Cineangiocoronagrafia

() Indicação de Revascularização miocárdica

() Outras razões para não realização da cirurgia _____

Total Goldman _____

ASA _____

Classe 1 (0 a 5) _____

Classe 2 (6 a 12) _____

Classe 3 (12 a 25) _____

Classe 4 (>25) _____



1 INTRODUÇÃO

Câncer de pulmão é a principal causa de morte por neoplasia em homens e mulheres nos Estados Unidos, contribuindo com 28% de todas as mortes por câncer a cada ano (SMITH e GLYNN 2000). Em todo mundo a taxa de incidência de câncer em homens excede em duas ou mais vezes àquela entre as mulheres. A incidência em mulheres cresceu principalmente a partir dos anos 70 com uma taxa média anual de 4.1%, havendo um declínio após 1994. Nos homens a redução na taxa de aparecimento de câncer de pulmão ocorreu nos anos 80. Quando considerada a incidência relacionada à idade, também encontramos diferenças em relação aos sexos. No sexo masculino, após a idade de 80 anos, e no feminino, após a idade de 70 anos, nota-se queda na incidência de câncer (SCHOTTEFELD 2000).

No Brasil o câncer de pulmão é segunda causa de morte por neoplasia, com a incidência em mulheres crescendo a partir de 1990 (MINISTÉRIO DA SAÚDE 1997).

A taxa de incidência de câncer de pulmão em São Paulo foi de 44,4 para homens e 11,8 para mulheres em 1993 (ALGRANTI et al. 2001).

Apenas 5 a 10% dos casos de câncer de pulmão são diagnosticados em pacientes com menos de 50 anos, e nesta população há uma predominância do adenocarcinoma como tipo histológico e uma história familiar importante.

A relação entre tabagismo e câncer de pulmão foi reconhecida a partir da década de 50. Em 1964 foi publicado relato de um cirurgião norte americano implicando o tabagismo como a maior causa de câncer de pulmão entre homens americanos. O tabagismo ainda é o responsável por 90% dos casos câncer de pulmão (CRISTIANI 2000; BILELLO et al. 2002).

O câncer de pulmão pode ser classificado em dois grandes grupos histológicos: câncer não-pequenas células, responsável por 80% de todos os tipos de câncer de pulmão, e câncer pequenas células.

O tratamento com melhor potencial de cura para os pacientes portadores de câncer não-pequenas células é a ressecção cirúrgica. Para submeter o paciente à cirurgia é necessário que se faça um estadiamento, em que será levado em conta o tamanho do tumor, o envolvimento ganglionar, e a presença ou não de metástases à distância. Para avaliar a possibilidade de ressecabilidade cirúrgica e, conseqüentemente, a sobrevida utiliza-se de métodos invasivos e não invasivos, baseados no sistema TNM. Neste sistema, T é subdividido em T1, T2, T3 ou T4, correspondendo ao tamanho do tumor e a sua relação com estruturas mediastinais e caixa torácica. A classificação N, dividido em N0, N1, N2 ou N3, significa o comprometimento de gânglios linfáticos regionais ou mediastinais ou ainda contra-laterais a massa tumoral. O parâmetro M, M0 e M1 representam, respectivamente, a ausência ou presença de metástases (PARK et al. 2000; DESLAURIERS e GREGOIRE 2000).

Baseado no sistema TNM, o câncer de pulmão não-pequenas células tem os seguintes estádios possíveis:

Ia (T1N0M0), Ib (T2N0M0);
 IIa (T1N1M0), IIb (T2N1M0 e T3N1M0);
 IIIa (T3N1M0, T1N2M0, T2N2M0 e T3N2M0);
 IIIb (T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0, T1N3M0, T2N3M0, T3N3M0, T4N3M0) IV
 (quando há presença de metástase) (SPIRO e PORTER 2002).

O tratamento cirúrgico é o procedimento de escolha para pacientes estadiados de Ia a IIIa (FANG et al. 2001).

O tratamento cirúrgico nos impõe uma rotina de avaliação do risco cirúrgico de cada paciente e do potencial de ressecabilidade. O risco é inerente a qualquer cirurgia, pode ser determinado por meio da utilização de índices e escalas, que avaliam a predisposição dos pacientes às complicações pós-operatórias, principalmente cardiológicas (GOLDMAN et al. 1977).

A cirurgia é, infelizmente, o tratamento que pode ser oferecido para menos de 25% dos pacientes que têm diagnóstico de neoplasia de pulmão no Estados Unidos. Isto ocorre, principalmente, por que os pacientes chegam aos centros de referência com doença em estágio avançado (AUBRY et al. 2000; OSANN et al. 2000; SUZUKI e DEHEIZELIN 1997).

É preciso estimar o risco de realização de uma ressecção de parênquima pulmonar em pacientes que, na maioria das vezes, têm doença pulmonar obstrutiva crônica ou doenças cardiovasculares associadas ao câncer de pulmão. Estas doenças têm em comum entre si um mesmo fator etiológico, o tabagismo.

O consumo de tabaco é o fator de risco, passível de modificação, mais importante em doenças cardiovasculares, contribuindo para a dificuldade de controle de hipertensão arterial e hipercolesterolemia, causas predisponentes de doença coronariana (RIDKER et al. 2001).

O tabagismo é o fator de risco mais importante para o surgimento da doença pulmonar obstrutiva crônica, apesar de apenas uma minoria, em torno de 10 a 15%, desenvolver doença clinicamente significativa. No entanto, os pacientes que não apresentam sintomas importantes, têm um declínio anual da função pulmonar, consideravelmente maior, quando comparados aos não tabagistas. Este fenômeno é dependente da quantidade de cigarros consumidos por dia (PIQUETTE et al. 2000).

A contra-indicação à cirurgia, tem como razões mais freqüentes:

- a) dificuldade de ressecabilidade da massa tumoral;
- b) discordância entre estadiamento cirúrgico e clínico, este em geral subestima a gravidade da doença;
- c) doenças associadas, que aumentam sobremaneira risco cirúrgico;
- d) função pulmonar ruim que aumente a morbidade e/ou mortalidade;
- e) recusa do paciente; e
- f) idade muito avançada (MOUNTAIN 1997).

Portanto, na avaliação pré-operatória de cirurgia torácica deve-se levar em consideração os seguintes fatores:

- a) presença de doença pulmonar crônica;
- b) se parte de pulmão funcionante será ressecado;
- c) a quantidade de pulmão que será ressecado; e

d) o nível de redução da função respiratória esperado.

Desde 1945, é reconhecido que os fatores de risco pós-operatório pulmonares podem ser correlacionados com a espirometria, assim como são importantes os valores da gasometria arterial antes da cirurgia (TISI 1979).

São considerados pacientes de alto risco para ressecção pulmonar, segundo trabalho de OLSEN et al. (1975) os pacientes com os parâmetros pré-operatórios discriminados abaixo:

- 1) $\text{PaCO}_2 > 45\text{mmHg}$
- 2) $\text{PaO}_2 < 50\text{mmHg}$
- 3) VEF1 pós-operatório previsto $< 700\text{ml}$ e/ou 40% do previsto
- 4) Idade > 70 anos

Uma crítica recorrente que é feita a respeito do VEF1 para a indicação de ressecção pulmonar é a utilização dos valores absolutos para o VEF1, não se levando em conta que mulheres, idosos e pessoas de baixa estatura, poderiam viver com níveis mais reduzidos de VEF1, do que os atualmente considerados (MILLER 1993).

São considerados pacientes de baixo risco para realização de ressecção pulmonar, a partir da publicação de trabalho de OLSEN et al. (1975), pacientes que apresentem os seguintes parâmetros pré-operatórios:

- 1) volume expiratório forçado (VEF1) > 2 litros
- 2) ventilação voluntária máxima (VVM) $> 50\%$ do previsto
- 3) volume expiratório forçado (VEF1), estimado, no pós-operatório $> 800\text{ml}$ ou maior que 40% do previsto.

Neste trabalho a taxa de mortalidade de lobectomia e pneumectomia foram, respectivamente, 17 e 7,7%. Dos 23 pacientes que tinham VVM < 50% do previsto apenas dois sobreviveram a lobectomia ou pneumectomia.

Em pacientes portadores de câncer de pulmão NAKAHARA et al. (1985) consideraram como parâmetro adequado, para avaliar risco de complicações pós-operatórias o VEF1 previsto no pós-operatório. Estimado através da fórmula $VEF1_{pós-op} = [1 - (b-n)/(42-n)] (VEF1_{pre-op})$, em que n é o número de subsegmentos pulmonares obstruídos, b o número total de subsegmentos do lobo a ser ressecado e 42 o total de subsegmentos pulmonares presentes em ambos os pulmões.

FILAIRE et al. (1999) em estudo realizado em 48 pacientes submetidos a ressecção pulmonar por câncer, encontraram ser o VEF1 medido no pós-operatório a variável que melhor se correlacionava com hipoxemia, quando a cirurgia realizada era uma lobectomia.

Com relação a pacientes que apresentam DPOC grave, em 1995, COOPER et al. publicaram relato de cirurgias realizadas em 20 pacientes portadores de graves alterações da função pulmonar, cujo propósito consistia na ressecção de 20 a 30% de parênquima pulmonar de ambos os pulmões com objetivo de reduzir a hiperinsuflação pulmonar, cirurgia esta conhecida posteriormente como *cirurgia redutora de volume pulmonar*. Os parâmetros funcionais dos pacientes cuja cirurgia seria proposta seguem abaixo:

- VEF1= 25% do previsto
- CVF= 56% do previsto

- Capacidade Pulmonar Total (CPT)= 140% do previsto (medida de hiperinsuflação pulmonar)
- Volume Residual (VR)= 288% do previsto (também considerado uma boa medida da insuflação pulmonar)
- $\text{PaO}_2 = 64\text{mmHg}$
- $\text{PaCO}_2 = 40\text{mmHg}$

Estes pacientes foram operados por esternotomia e apresentaram uma melhora nas suas avaliações funcionais, com um aumento no VEF1 pós-operatório em média de 82%, assim como alívio do grau de dispnéia e melhora na capacidade de exercício.

A melhora clínica e funcional dos pacientes era dada provavelmente por um aumento na condutância das vias aéreas, aumento na relação destas com o volume pulmonar, melhora na síntese de surfactante pelas vias aéreas, melhor aeradas após a cirurgia, e pela melhora da força diafragmática e talvez de outros músculos respiratórios (SCIURBA et al.1996; MARCHAND et al. 1999).

A cirurgia para tratamento do câncer de pulmão pode ser realizada em conjunto com a cirurgia redutora de volume, com um prognóstico favorável, na maioria dos pacientes, isto é mais facilmente realizado em pacientes com enfisema apical e massa tumoral em lobo superior (MENTZER e SAWNSON 1999).

MCKENNA et al. (1996) realizaram ressecção de massa tumoral em 51 pacientes dentre 325 que foram submetidos à cirurgia redutora de volume. O VEF1 pré-operatório era 21% em média, e 49% no pós-

operatório. Foram realizadas lobectomias quando as áreas enfisematosas e tumorais eram coincidentes e segmentectomia quando a massa tumoral estava em região considerada livre de enfisema. Houve um período médio livre de doença neoplásica de nove meses.

CARRETA et al. (1999) demonstraram em estudo envolvendo 35 pacientes que a função pulmonar pode permanecer inalterada ou ainda aumentar, após lobectomia para tratamento de câncer de pulmão em pacientes com enfisema pulmonar severo.

Independentemente da finalidade, as principais complicações após toracotomia são de ordem cardiológicas e respiratórias. A avaliação detalhada destes dois sistemas, mais ainda, uma avaliação que permita estimar, a interação dos mesmos, seria de interesse nos pacientes com função pulmonar reduzida. A realização do teste de exercício cardiopulmonar com consumo de oxigênio (expresso como ml/min, ml/min/Kg ou como percentagem do previsto), permite avaliar esta interação. Os pacientes com consumo máximo de oxigênio $>15\text{ml/kg/min}$ tem uma morbidade e uma mortalidade baixa após uma toracotomia com ressecção de parênquima pulmonar (REILLY 1997, 1999).

Não obstante a função pulmonar, alguns pacientes com neoplasia de pulmão em estádios iniciais, portanto candidatos ao tratamento cirúrgico, não são operados, quer pela associação com outras doenças graves ou mesmo pela recusa em se submeter à cirurgia. Neste grupo de pacientes a radioterapia oferece uma alternativa terapêutica potencialmente curável (ARMSTRONG e MINSKY 1989).

Em 149 pacientes com neoplasia estágio I MORITA et al. (1997) analisaram retrospectivamente a resposta à radioterapia, cuja dose média foi de 55Gy, observaram que as causas mais frequentes de contra-indicação cirúrgica foram respectivamente:

- a) função pulmonar reduzida;
- b) recusa do paciente à cirurgia;
- c) condições médicas gerais;
- d) idade avançada.

Trinta e quatro pacientes estavam vivos após cinco de radioterapia com um período de seguimento de 91,3 meses em média.

A radioterapia quando utilizada como tratamento isolado para pacientes com estadiamento I e II tem como critérios de boa resposta o desaparecimento da massa tumoral por completo ou a redução de pelo menos 50% do tumor. Portanto a resposta ao tratamento radioterápico depende em grande parte do tamanho tumoral, com melhores resultados obtidos quando tumores menores que quatro cm são irradiados (ROWELL e WILLIAMS 2001).

A associação de radioterapia e quimioterapia, principalmente com derivados da platina, tem sido utilizada no tratamento dos pacientes considerados inoperáveis.

A dose total de radiação é o fator isolado mais importante de controle local da doença, principalmente em pacientes com tumores menores que seis centímetros, tratados com dose igual ou superiores a 60Gy, com

melhora na sobrevida, embora isto seja observado numa minoria (WILLNER et al. 2002; MAcMANUS 2000).

Nos pacientes com estádios mais avançados o uso de doses de radioterapia maiores que às convencionais, 60-66Gy, não possibilitam aumento da sobrevida (WURSCHMIDT et al. 1994).

Mesmo considerando a resposta do tumor, a dispnéia em geral não é melhorada pelo tratamento com radioterapia, por vezes piora precocemente após a radiação, influenciando a qualidade de vida, mas não é possível saber se isto não é dependente de piora da função pulmonar, principalmente nos pacientes portadores de DPOC (LANGENDIK et al. 2002).

Nos pacientes submetidos à cirurgia, ao contrário daqueles tratados com radioterapia, a dispnéia e qualidade de vida tendem a melhorar após seis meses da cirurgia de ressecção pulmonar (HANDY et al. 2002).

Portanto, tanto no que se refere ao tumor como no que se refere aos sintomas dos pacientes, se a cirurgia é tratamento de escolha para neoplasia de pulmão, é sempre importante fazer uma análise sobre as razões de contra indicação cirúrgica. E questionar se não poderíamos oferecer, com segurança, cirurgia para um maior número de pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

O presente estudo tem por objetivo primário analisar, retrospectivamente, as razões de contra-indicação de cirurgia nos pacientes portadores de câncer de pulmão não-pequenas células, tratados no Departamento de Tórax do Hospital A.C. Camargo, no período compreendido entre 1990 a 2001, cujo estadiamento clínico fosse classificado de Ia até IIIa.

2.2 SECUNDÁRIOS

- a) Comparar as populações operadas e não operadas quanto aos aspectos demográficos e do tumor; e
- b) Verificar o impacto da não indicação cirúrgica na sobrevida dos pacientes estudados.

3 MÉTODO

Foram analisados os prontuários do pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão não submetidos à cirurgia de ressecção, estadiados clinicamente de Ia a IIIa.

Os itens que constam no nosso banco de dados foram obtidos por análise retrospectiva de todos os pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão, atendidos no Departamento de Tórax do Hospital do Câncer A.C. Camargo no período de 1990 a 2001. Uma ficha protocolo (Anexo) foi preenchida com os seguintes dados:

- Identificação (incluimos atividade profissional habitual);
- Idade;
- Procedência;
- Exame físico;
- Tratamentos prévios (quimioterapia e radioterapia);
- Estadiamento clínico;
- Avaliação de Função Respiratória (gasometria arterial e prova de função pulmonar);
- Mapeamento ventilação/perfusão;
- Avaliação Cardiológica (exame específico do sistema cardiovascular, eletrocardiograma, ecocardiograma, cintilografia, teste ergométrico e cineangiocoronagrafia);

Nosso objetivo foi identificar as razões de contra-indicação de cirurgia, para uma doença que tem no procedimento cirúrgico o seu maior potencial de controle e cuja letalidade ocorre em 100% dos pacientes não tratados. Para tanto resolvemos incluir na nossa pesquisa fatores específicos relacionados com a doença, tais como estadiamento, tipo histológico, assim como fatores relacionados, exclusivamente com o paciente, como a sua decisão de submeter-se ou não a tratamento cirúrgico. Considerando estes aspectos definimos as seguintes causas principais de contra-indicação de cirurgia:

- recusa ao tratamento cirúrgico;
- função pulmonar limitada;
- difícil ressecabilidade;
- contra-indicação cardiológica;
- doença avançada;
- insuficiência hepática, renal e / ou outras doenças;
- baixo Karnofsky.

Foram avaliados os índices de risco cirúrgicos amplamente utilizados, em cirurgias em geral e não apenas cirurgia de câncer de pulmão, durante o período do estudo no Departamento de Tórax:

- Índice de Goldman (GOLDMAN et al. 1977);
- Classificação ASA (COHEN et al. 1988).

Outros dados pesquisados na população total de pacientes, operados e não operados, que procuraram o Departamento de Tórax no referido período foram:

- Tratamento realizado
- Seguimento

A partir das informações obtidas, analisamos as razões de contra-indicação cirúrgica dos pacientes com estadiamento clínico inicial até IIIa, candidatos ao tratamento cirúrgico de câncer de pulmão.

Os grupos foram comparados utilizando-se o *Teste do Chi Quadrado* para as variáveis categóricas, aceitando-se um nível de significância estatística de $p < 0,05$.

Teste t de student para as variáveis contínuas com distribuição normal e *Mann Whitney* para variáveis com distribuição não normal. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para o estudo de sobrevida entre pacientes operados e não-operados. Para análise de sobrevida foi utilizada *regressão de Cox* ajustada para estágio e idade. A análise estatística foi realizada utilizando o programa SPSS para Windows (versão 10.0).

4 RESULTADOS

No período de 1990 a 2001 foram atendidos no Departamento de Tórax do Hospital do Câncer A. C. Camargo 715 pacientes com diagnóstico de neoplasia de pulmão, destes 9 pacientes foram excluídos por ausência de registro geral de prontuário médico que possibilitasse uma análise retrospectiva.

Setecentos e seis pacientes foram diagnosticados com neoplasia de pulmão. Quinhentos e vinte pacientes eram homens, e cento e oitenta e seis, mulheres.

Os pacientes com história de tabagismo correspondiam a 534 (75,6%), contra 172 (24,6%) sem passado de tabagismo. A média de idade entre os pacientes era de 60,5 anos ($\pm 12,7$).

Os tipos histológicos mais freqüentes foram respectivamente: carcinoma epidermóide em 309 (43,8%); adenocarcinoma em 254 (35,9%); carcinoma pequenas células 77 (10,9%); outro tipo histológico 35 (4,9%); carcinoma de grandes células em 22 (3,2%) e 9 (1,3%) pacientes não constavam o tipo histológico nos prontuários.

Cento e nove pacientes não tinham informações completas quanto ao seu estágio clínico e foram excluídos das análises subseqüentes. Dos 597 pacientes restantes, 243 (40,7%) foram classificados com estágio clínico de Ia até IIIa e compõem o grupo estudado.

Os pacientes cujo estadiamento clínico era de Ia a IIIa, 172(71%) eram do sexo masculino e 71(29%) do sexo feminino. A média de idade era de 61,4 anos ($\pm 13,4$). Havia história de tabagismo em 185 (76,2%) dos pacientes e 57(23,5%) negaram tabagismo, em um prontuário não foi possível colher esta informação. Os pacientes tabagistas fumaram em média 48,5 ($\pm 49,4$) maços / ano.

Quanto à histologia, carcinoma epidermóide foi o tipo mais comumente diagnosticado, o que ocorreu em 134 pacientes (55,2%) seguidos de adenocarcinoma em 84 (34,6%) outros tipos em 18 (7,4%), grandes células em 4(1,6%), não constava o tipo histológico em 3 pacientes (1,2%).

Em comparação ao grupo de pacientes até IIIa, observamos que os pacientes cujo estadiamento clínico era IIIb e IV 272 (76,8%) eram do sexo masculino e 82 (23,2%) do sexo feminino. Tabagismo era presente 258 (72,8%). Os pacientes fumaram em média 47,5 ($\pm 45,6$) maços / ano. A média de idade, neste grupo, era de 60,9 ($\pm 12,4$) anos. Quanto às características acima não houve diferenças entre os grupos até IIIa x IIIb e IV.

A sobrevida média no grupo de pacientes com estágio IIIb e IV foi de 15 ($\pm 46,3$) meses, enquanto que no grupo de pacientes até IIIa, foi de 29,4 ($\pm 35,7$) meses. A histologia não foi diferente em relação aos pacientes IIIa. O carcinoma epidermóide foi o mais freqüente, seguido de adenocarcinoma, carcinoma de pequenas células, outros tipos histológicos e carcinoma de grandes células.

A Tabela 1 compara os dados entre os dois grupos.

Tabela 1 - Dados comparativos entre pacientes com estágio IIIa e com estágio IIIb e IV.

Dados dos pacientes	Pacientes estádio até IIIa	com Pacientes estádio IIIb e IV
Total de pacientes	243	354
Sexo	M = 172 (70,8%) F = 71 (29,2%)	M = 272 (76,8%) F = 82 (23,2%)
Média de Idade	61,4 anos	60,9 anos
Desvio Padrão	± 13,4	± 12,4
Histologia		
Carcinoma epidermóide	134 (55%)	137 (38,7%)
Adenocarcinoma	84 (34,2%)	136 (38,5%)
Carcinoma de grandes células	4 (1,6%)	15 (4,2%)
Carcinoma de pequenas células	2 (0,8%)	48 (13,6%)
Outro tipo	18 (7,3%)	15 (4,2%)
Não constava	3 (1,1%)	3 (0,8%)
Tabagismo	185 (76,1%)	258 (72,8%)
Não constava	1	3
Média de maços / ano	48,5	47,5
Desvio Padrão	± 49,4	± 45,6
Sobrevida (em meses)	29,4	15
Desvio Padrão	± 35,7	± 46,3

M = Masculino; F = Feminino

Foram operados cento e setenta e sete pacientes. Toracotomia exploradora foi realizada em 18 pacientes; ressecção em cunha em 19 pacientes; segmentectomia em 8 pacientes; lobectomia em 73 pacientes; bilobectomia em 14 pacientes; pneumectomia em 43 pacientes, e cirurgia sem possibilidade de ressecção em 2 pacientes.

No grupo dos pacientes operados, 123 pacientes eram homens e 54 mulheres a média da idade foi de 59,6 anos ($\pm 13,2$)

A sobrevida média dos pacientes operados foi de 33,1 ($\pm 34,7$) meses.

Quarenta e dois pacientes não tinham história de tabagismo, 134 eram ou tinha sido tabagistas e 1 paciente, não constava à informação.

Os pacientes tabagistas fumaram em média 48,3 (± 49) maços / ano.

Os tipos histológicos mais freqüentes, entre os pacientes submetidos à cirurgia foram: carcinoma epidermóide em 87 (49,15%) pacientes; adenocarcinoma em 69 (38,9%); 13 (7,34%) pacientes outros tipos histológicos; grandes células em 3 (1,69%) pacientes; carcinoma de pequenas células em 2 (1,12%) pacientes e não constava a informação quanto a histologia da neoplasia em 3 (1,69%) pacientes.

Sessenta e seis pacientes não foram submetidos à cirurgia.

Foram consideradas as seguintes razões de contra-indicação cirúrgica:

- a) recusa ao tratamento cirúrgico;
- b) função pulmonar limitada;
- c) difícil ressecabilidade;
- d) contra-indicação cardiológica;

- e) doença avançada;
- f) insuficiência hepática, renal e / ou outras doenças;
- g) baixo Karnofsky.

Dez pacientes (15,1%) recusaram cirurgia; 7 tinham epidermóide como tipo histológico; 2 adenocarcinoma e 1 paciente com outro tipo histológico.

A média de idade do grupo foi de 67,9 anos ($\pm 7,9$). O Karnofsky médio foi de 79,3%.

Vinte pacientes foram considerados como tendo pobre função pulmonar para se submeter à cirurgia de ressecção pulmonar. A média de idade neste grupo foi de 68,6 anos ($\pm 16,21$). Dezenove pacientes eram portadores de carcinoma epidermóide e 1 paciente de adenocarcinoma. O Karnofsky médio era de 84%, e a média do VEF1 de 1,1 ($\pm 0,32$) litros, o que correspondia em média a 43,6% ($\pm 12,8$) do VEF1 previsto para este grupo de pacientes.

Dez pacientes foram considerados como tendo tumores de difícil ressecabilidade, por invasão de estruturas vizinhas, tais como parede torácica, veia cava, etc. A idade média do grupo era 64,5 ($\pm 17,7$) anos. Carcinoma epidermóide estava presente em 7 pacientes, adenocarcinoma em 1 e outro tipo histológico em 2 pacientes.

Um paciente não foi operado, pois apresentava angina em repouso.

Dezoito pacientes tiveram diagnóstico de evolução da doença após o estadiamento inicial no Departamento de Tórax. Três pacientes receberam quimioterapia neoadjuvante e tiveram progressão da doença. Dois

apresentaram progressão da doença. Uma paciente desenvolveu insuficiência renal aguda decorrente do uso de cisplatina e posteriormente, também apresentou progressão da doença.

A média de idade do grupo era de 63,5 ($\pm 12,8$) anos. Oito pacientes possuíam carcinoma epidermóide, oito pacientes adenocarcinoma e 1 paciente tumor de grandes células e 1 paciente com carcinoma indiferenciado. O Karnofsky médio foi de 78,3% neste grupo.

O erro no estadiamento esteve presente em 9 pacientes, que foram inadvertidamente considerados como estágio IIIa, em outros serviços e após um novo estadiamento no Hospital do Câncer A.C. Camargo, observou-se estádios mais avançados dos aqueles previamente realizados.

Cinco pacientes deste grupo apresentaram avanço da doença, durante protocolos de quimioterapia neoadjuvante, onde Platina na dose de 100 -110 mg / m², foi a droga mais freqüentemente prescrita.

Um paciente foi submetido a um bilobectomia em outro serviço, nove anos antes do início de acompanhamento no Departamento de Tórax. Apresentou recidiva no coto brônquico, e por esta razão foi contra-indicada cirurgia.

Um paciente considerado como doença avançada em 1987, foi encaminhado ao tratamento radioterápico e quimioterápico, e doze anos após, período no qual ficou bem, desenvolveu um novo câncer de pulmão, provavelmente um segundo primário.

Um paciente não foi encaminhado à cirurgia por ser portador de insuficiência renal crônica, e estar em programa de hemodiálise, há dois anos.

Cinco pacientes possuíam outras doenças consideradas graves (anemia de causa não identificada, aneurisma cerebral, outra neoplasia, insuficiência renal, DPOC, e baixo Karnofsky no mesmo paciente), e, portanto não lhes foi proposto cirurgia.

Dois pacientes tinham Karnofsky de 50 e 60%, e foi contra-indicada a cirurgia.

Do total de pacientes, quatorze era do sexo feminino, cinqüenta e dois do sexo masculino.

A média de idade do grupo não operado foi de 65,1anos ($\pm 15,5$), a diferença de idade foi significativamente maior no grupo de não operados.

A sobrevida dos pacientes até IIIa, não operados, foi a metade em relação aos operados, correspondendo a 16,1 ($\pm 17,6$) meses.

Os pacientes tabagistas eram 51 (77,3%) e fumaram em média 49,4 ($\pm 52,5$) maços / ano, enquanto que os não tabagistas foram 15 (22,7%) dos não-operados.

Carcinoma epidermóide estava presente em 48 pacientes; adenocarcinoma em 14; tumor de grandes células em 3 e carcinoma não pequenas células indiferenciado em 1 paciente, distribuição semelhante aos pacientes operados.

A média de VEF1 era de 1,4 ($\pm 0,5$) litros, o que correspondia, em média, a 52% ($\pm 18,2$) do valor previsto para população não operada. O Karnofsky médio foi de 80%.

Ao compararmos o sexo com a opção de tratamento cirúrgico, observamos que não houve, diferença estatisticamente significativa entre os sexos e cirurgia ($p= 0,16$).

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes conforme sexo e tratamento cirúrgico.

SEXO	não operou	operou	Total
Masculino	52	123	175
Feminino	14	54	68
Total	66	177	243

A maioria dos pacientes tinha história de tabagismo. Entretanto o fato de ser tabagista, quando analisado isoladamente, não influenciou no tipo de tratamento proposto ($p=0,8$).

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes conforme tabagismo e cirurgia

Fumo	Não operou	Operou	Total
Sim	51	134	185
Não	15	42	57
Tabagismo Atual		1	1
Total	66	177	243

Entre os pacientes submetidos à cirurgia, 44 (24,8%) receberam quimioterapia. No grupo de pacientes não operados 19 (28,7%) receberam quimioterapia, não houve, diferença estatística entre os dois grupos (p= 0,53).

Tabela 4 - Distribuição dos pacientes conforme quimioterapia e cirurgia.

Quimioterapia	Não operados	Operados	Total
Não	47	133	180
Sim	19	44	63
Total	66	177	243

Radioterapia foi realizada com maior frequência nos pacientes não submetidos à cirurgia, em relação àqueles operados. (p=0,0001) $\chi^2= 25,31$.

Tabela 5 - Distribuição dos pacientes conforme radioterapia e cirurgia.

Radioterapia	Não-Operados	Operados	Total
Não	12	96	108
Sim	54	81	135
Total	66	177	243

Dos duzentos e quarenta e três pacientes estadiados de Ia a IIIa, houve a seguinte distribuição conforme tratamento.

Vinte e sete pacientes pertenciam ao estágio Ia. Vinte e quatro foram operados e 3 não foram submetidos à cirurgia. Sessenta e sete eram estágio

Ib, 59 foram operados e 8 não. Dois pacientes eram estágio Ila, e foram operados. Trinta e um pacientes eram estágio Ilb, 23 foram operados e 8 não foram. Cento e dezesseis pacientes eram estágio IIIa, destes 69 foram submetidos a cirurgia e 47 não. O que observamos foi que os estágios de Ia a Iib foram submetidos a cirurgia com maior frequência que os pacientes classificados como IIIa ($p=0,0001$) $\chi^2= 22,59$.

Tabela 6: Distribuição dos pacientes conforme estágio clínico e tratamento.

Estádio clínico	Não operados	Operados	Total
Ia	3	24	27
Ib	8	59	67
Ila	0	2	2
Ilb	8	23	31
IIIa	47	69	116
Total	66	177	243

Dos 243 pacientes estadiados até IIIa, 127 (52,2%) possuíam estágios diferentes de IIIa. Cento e oito (85%) pacientes foram operados contra 19 (15%) não operados neste grupo.

Cento e dezesseis pacientes foram classificados como IIIa. Sessenta e nove (59%) pacientes foram submetidos à cirurgia contra 47 (41%) que não foram operados. Quando comparamos os dois grupos, verificamos que aos pacientes de estágio clínico IIIa eram mais frequentemente negado o tratamento cirúrgico em relação aos outros estágios. Portanto, ser classificado clinicamente como estágio IIIa, foi mais relacionado com tratamento não cirúrgico ($p = 0,0001$) $\chi^2 = 0,01$.

O tempo médio entre o diagnóstico de câncer de pulmão e o último seguimento no Departamento de Tórax, entre os pacientes não operados foi de 34 meses (com intervalo de confiança em 95%- IC₉₅ 21-46), em comparação com 90 meses para o grupo de pacientes operados. (IC₉₅ 73-106) (p= 0,00001).

O Gráfico1 demonstra a sobrevida de pacientes operados e não operados com estágio até IIIa. O seguimento é dado em meses.

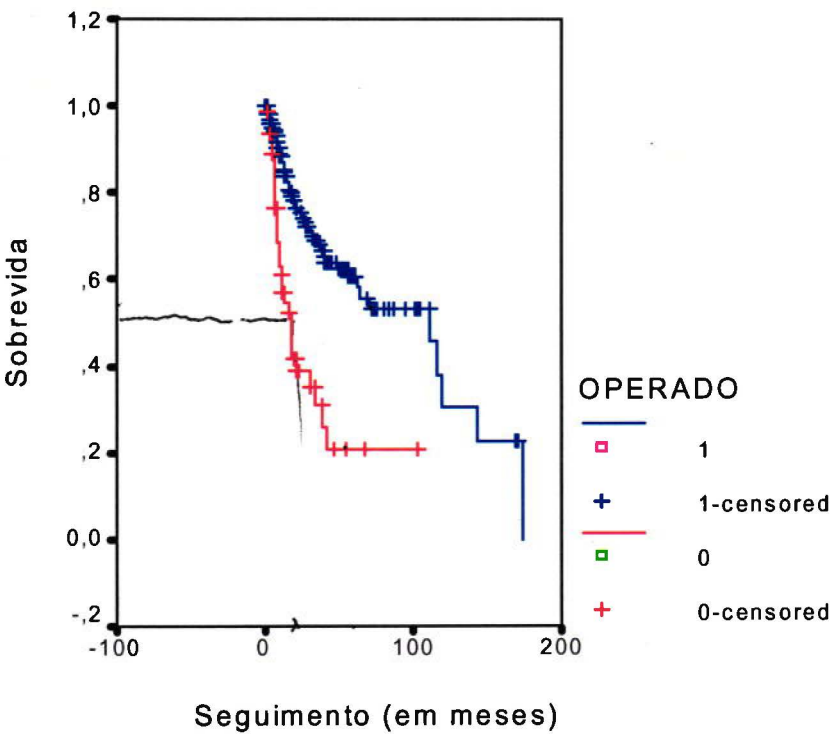


Gráfico 1 - Curva de sobrevida de pacientes operados e não operados.

Se considerarmos o grupo de pacientes estadiados como IIIa, os pacientes operados tiveram uma sobrevida maior do que àqueles não-

operados 160 meses (IC_{95} 100-219), contra 78 meses (IC_{95} 43-113), respectivamente, alcançando significado estatístico ($p= 0,0002$).

O Gráfico 2 demonstra o seguimento em meses ente os pacientes classificados com estágio menores que IIIa.

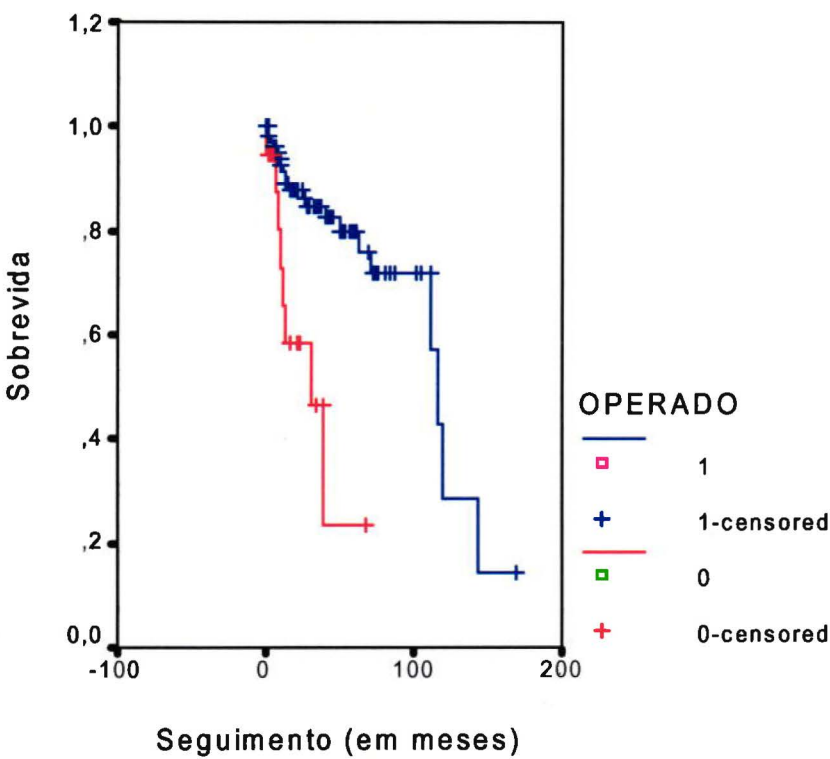


Gráfico 2 - Curva de sobrevivência de pacientes operados e não operados com estágios clínicos abaixo de IIIa.

O Gráfico 3 demonstra o seguimento dos pacientes com estágio clínico IIIa, comparando-se operados e não-operados.

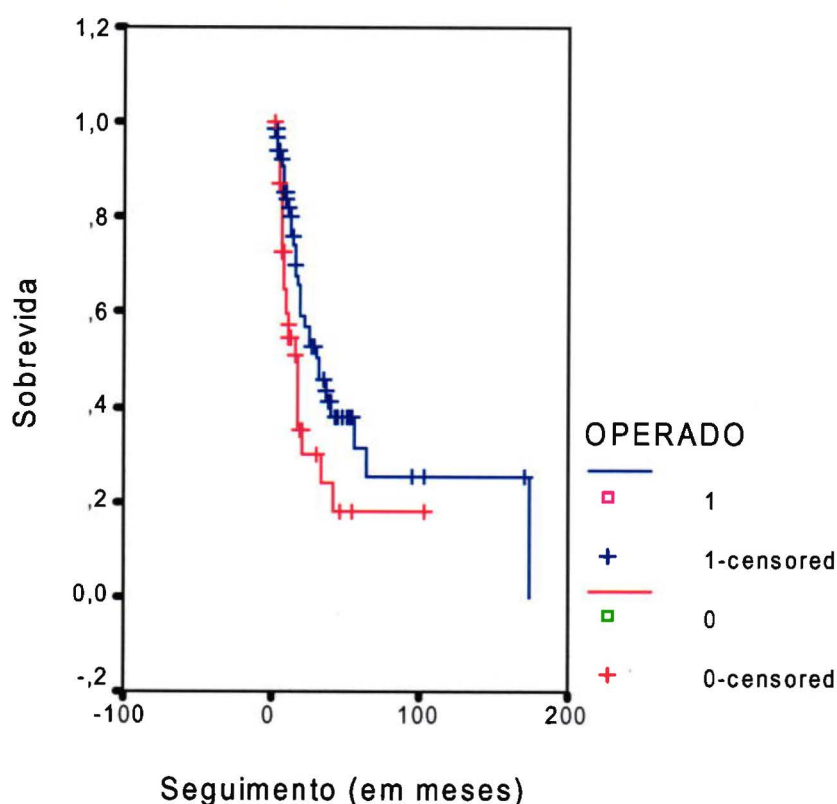


Gráfico 3 - Curva de sobrevida de pacientes com estágio clínico IIIa operados e não operados.

Podemos observar que os pacientes estadiados como IIIa, que foram operados, apresentaram uma sobrevida melhor do que os pacientes também estadiados como IIIa, mas que não foram operados. Este dado nos sugere que havendo possibilidade de ressecção e condições funcionais em pacientes com estágio IIIa, devemos propor-lhes cirurgia.

Quando realizamos a curva de Kaplan-Meier dos pacientes que não foram operados, considerando algumas razões de contra-indicação cirúrgica, temos os seguintes resultados.

Dos sessenta e seis pacientes não operados, vinte pacientes não o foram por apresentar pobre função pulmonar. Ao comparar este grupo com os demais verificamos que a sobrevida foi de 85 meses, contra 75 meses do restante dos pacientes não operados ($p=0,4$).

O Gráfico 4 abaixo, ilustra a sobrevida dos dois grupos.

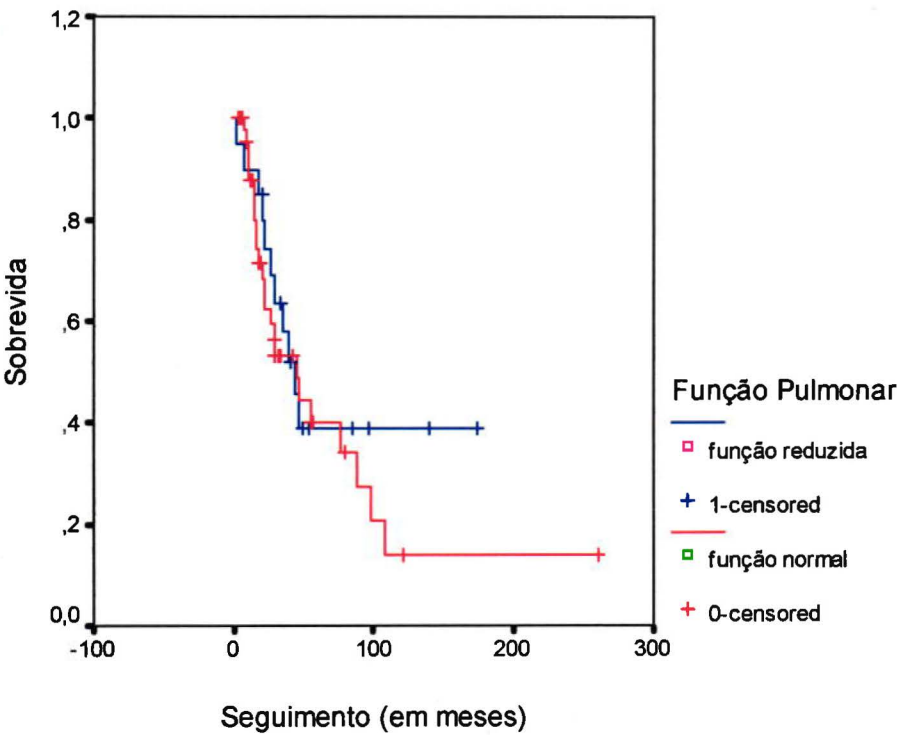


Gráfico 4 - Curva de sobrevida de pacientes com função pulmonar reduzida em relação aos outros pacientes.

Nove pacientes recusaram cirurgia como tratamento. A média de sobrevida foi de 56 meses contra 91 meses no restante do grupo, sem significância estatística ($p=0,7$).

5 DISCUSSÃO

Não encontramos na literatura nenhum estudo, cujo objetivo fosse quantificar as razões de contra-indicação cirúrgica em pacientes portadores de câncer de pulmão estadiados clinicamente até IIIa, em pacientes consecutivos avaliados num serviço especializado. Este aspecto é que nos pareceu importante na proposição deste trabalho.

A maioria dos pacientes que procuram o Departamento de Tórax do Hospital do Câncer A.C. Camargo passaram, inicialmente, por avaliação ou tratamentos médicos em outros serviços, ao chegar apresentam neoplasia em estágio avançado.

Apenas 25% dos pacientes diagnosticados com câncer de pulmão, no período considerado no levantamento deste estudo, foram submetidos à cirurgia de ressecção pulmonar. Este percentual está em conformidade com a literatura pertinente (AUDHILD et al. 1995).

A presença de doença avançada no diagnóstico inicial de câncer de pulmão ocorre em geral, após os pacientes terem buscado outros serviços não especializados.

O atraso no diagnóstico é freqüente, pois os sintomas e sinais apresentados pelos pacientes portadores de câncer de pulmão no período que precede o diagnóstico são inespecíficos, e comumente apresentados pelos indivíduos tabagistas (BECKLES et al. 2003a).

Verificamos que sessenta e seis pacientes, de um total de duzentos e quarenta e três estadiados de Ia a IIIa, não foram submetidos a cirurgia para ressecção de câncer de pulmão. Em outras palavras, no número reduzido de pacientes com câncer de pulmão em que de acordo com o estadiamento é possível oferecer o tratamento de melhor resultado, cerca de um terço dos casos acaba não recebendo este tratamento.

A única variável demográfica com significância estatística diferindo entre os dois grupos foi a idade. Na avaliação dos prontuários médicos, não encontramos indícios de contra-indicação de cirurgia baseada na idade dos pacientes.

Pode-se crer que a idade seja um fator limitante à realização de cirurgia para o tratamento de neoplasia pulmonar, por receio de maiores complicações no ato cirúrgico e no pós-operatório. Na realidade o aspecto mais importante na decisão de submeter os portadores de câncer de pulmão à cirurgia deverá ser definido pelo estado clínico geral dos pacientes, pela avaliação da função cardiovascular e da função pulmonar.

As complicações mais temidas nas cirurgias de ressecção pulmonar em uma população geral são: suporte ventilatório prolongado, atelectasias, fístulas broncopleurais persistentes, disritmias cardíacas, infecções e óbito. A idade entra como um fator de maior propensão ao desenvolvimento de complicações, principalmente cardiovasculares.

Os achados que mais freqüentemente se correlacionam com estas complicações são a quantidade de tecido pulmonar a ser ressecado, ressecção pulmonar prévia e história de cardiopatias, principalmente

insuficiência cardíaca congestiva, e não apenas a faixa etária dos pacientes considerados para cirurgia (BREYER et al. 1981).

SHERMAN e GUIDOT (1987), ao estudarem 139 pacientes considerados idosos, dividiram o grupo em dois, àqueles com mais de 70 anos e os com menos de 70 anos. Observaram, que a percentagem de pacientes submetidos à toracotomia para ressecção de câncer de pulmão foi comparável nos dois grupos. As complicações ocorreram em maior número no grupo mais idoso. O grupo mais jovem apresentava mais obstrução brônquica à prova de função pulmonar.

Segundo CANGEMI et al. (1996) os pacientes idosos teriam evolução pós-operatória pior e sobrevida menor, quando o tipo histológico da neoplasia de pulmão é o carcinoma epidermóide. Para o restante dos tipos histológicos, este grupo não encontrou diferença na sobrevida nos outros tipos histológicos. Não encontramos qualquer diferença quanto à histologia dos tumores entre os pacientes operados e os não operados. Não acreditamos, portanto, que o subtipo histológico tenha tido qualquer influência na decisão de contra-indicar a cirurgia como forma de tratamento.

Outros estudos demonstraram que a idade não deve ser o único parâmetro para contra-indicação cirúrgica em pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão, principalmente quando a cirurgia proposta é uma lobectomia que costuma ter resultados compatíveis entre pacientes acima de 70 anos e pacientes mais jovens (SANTABROGIO et al. 1996; PAGNI et al. 1997; HANAGIRI et al. 1999). Nos casos em que é proposto pneumectomia, a idade mais avançada poderia ser um impedimento, já que há relatos de

mortalidade aumentada em grupos de idosos quando a retirada de todo um pulmão é realizada (MORANDI et al. 1997).

SIORIS et al. (1999) demonstraram em estudo retrospectivo envolvendo 75 pacientes, incluindo 13 com mais de 80 anos, que segmentectomia e lobectomia eram realizadas em pacientes idosos e mais jovens na mesma proporção, não havendo diferença significativa quanto a mortalidade nos dois grupos, as maiores complicações ocorriam quando realizada pneumectomia. Em nossa casuística a lobectomia foi o procedimento cirúrgico mais comum, dado compatível com a literatura que demonstra ser a lobectomia a cirurgia mais freqüentemente realizada no tratamento de câncer de pulmão (DESLAURIERS 2002), assim acreditamos que a idade não foi decisiva na escolha do procedimento.

Portanto, cabe-nos analisar as causas de não realização de cirurgia em pacientes cujos estadiamento clínicos eram compatíveis com o tratamento cirúrgico. E avaliar se dentre as causas, haveria a possibilidade de reverter, baseada nas recomendações da literatura, estas contra-indicações.

A causa mais prevalente de tratamento não-cirúrgico foi função pulmonar reduzida. Vinte pacientes (30%), dos sessenta e seis pacientes não operados, foram considerados com tendo função pulmonar muito reduzida para serem submetidos a qualquer cirurgia de ressecção pulmonar.

A média de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) da capacidade vital forçada foi de 1,4 litros, o que correspondia, em média a 52% do VEF1 previsto para aquela população.

A prova de função pulmonar deve servir como um indicador para os pacientes com função pulmonar reduzida, que precisam ser investigados com outros exames no intuito de definir melhor o risco cirúrgico.

Neste cenário, WALSH et al. (1994) em estudo com 66 pacientes considerados de alto risco, de acordo com a espirometria, para ressecção pulmonar, realizou teste cardiorespiratório com consumo máximo de VO_2 . Em 34 (51,5%) pacientes verificaram um VO_2 máximo menor que 15 ml/kg/min, para este grupo foi contra-indicado cirurgia.

Assim é possível que em nossa casuística de pacientes com pobre função pulmonar, caso tivéssemos realizado este teste, na metade deste grupo ainda não seria oferecido cirurgia, perfazendo 4,1% de todos os pacientes potencialmente cirúrgicos. Estes dados são semelhantes aos de OLSEN et al. (1975) que consideraram 10,7% de seus pacientes como sendo inoperáveis.

KEARNEY et al. (1994) estimaram o VEF1 nos pós-operatório utilizando a fórmula $VEF1_{pos-operatório} = VEF1_{pré-operatório} \times [1 - (S \times 5,26) / 100]$, onde S era o número de segmentos pulmonares a serem removidos na cirurgia e 5,26 era percentual de função pulmonar perdido para cada segmento pulmonar ressecado. Para este estudo, os lobos inferior direito e esquerdo foram considerados como tendo cinco segmentos cada, o lobo médio dois segmentos, o lobo superior direito três segmentos e o lobo superior esquerdo quatro segmentos, num total de 19 segmentos.

Consideraram ser este método mais eficaz, em prever complicações no pós-operatório, do que a simples medida do VEF1 no pré-operatório.

Não encontramos na nossa série de pacientes, relato sobre a estimativa pós-operatória de VEF1, por meio de fórmulas como a referida anteriormente. No entanto uma crítica que merece ser feita a trabalhos que utilizam métodos como os de KEARNEY et al. (1994) utilizaram, é considerar que os diversos segmentos pulmonares contribuiriam de maneira uniforme com a função pulmonar global, não havendo comprovação de que métodos, como estes utilizados no referido trabalho pudessem de fato prever morbidade ou mortalidade no pós-operatório de pacientes com função pulmonar reduzida.

Para os pacientes com função pulmonar limítrofe deve-se propor a realização de mais métodos de avaliação do risco cirúrgico. Consideram-se pacientes limítrofe aqueles que possuem o VEF1 estimado no pós-operatório em aproximadamente 800ml ou menor que 35% do previsto. Neste grupo de pacientes o teste de exercício com consumo máximo de VO_2 , poderia ser sugerido como forma de auxiliar na definição dos pacientes de risco operatório.

Ao utilizarmos o teste de exercício com consumo de O_2 como avaliação, os valores são obtidos em números absolutos ou percentuais. Se VO_2 Max > 75% do previsto ou 20ml/kg/min, os pacientes estariam aptos a pneumectomia. Um VO_2 Max < 10ml/kg/min ou < 40% do previsto contraindicariam qualquer ressecção pulmonar. A capacidade de exercício reflete uma reserva funcional melhor do que a espirometria, entretanto, é menos utilizada, pois requer aparelhagem mais sofisticada e, por conseguinte maior custo (BOLLIGER e PERRUCHOUD 1998).

A prova que mede a capacidade de difusão pulmonar ao monóxido de carbono (DLCO), avalia integridade da membrana alveolar e fluxo sanguíneo capilar pulmonar. Assim como o VEF1, o DLCO pode ser estimado no pós-operatório por meio da realização de cintilografia de ventilação e ter correlação com as complicações em cirurgia de ressecção pulmonar. MARKOS et al. (1989) encontraram aumento de mortalidade quando o DLCO no pós-operatório era menor que 40% do previsto. Ressecções pulmonares maiores necessitariam de DLCO maior que 60% (BOLLIGER 2001).

WYSER et al. (1999) descreveram um fluxograma, que tinha por objetivo determinar precocemente o VO_2 máximo, nos pacientes com VEF1 ou DLCO menor que 80%. Os pacientes com VO_2 máximo maior que 20ml/kg/min ou 75% do previsto estariam aptos a submeter-se a qualquer cirurgia de ressecção pulmonar, enquanto os pacientes com VO_2 máximo entre 10 e 20ml/kg/min e 40 a 75%, eram submetidos a uma cintilografia ventilação-perfusão com radioisótopos com o objetivo de estimar o VEF1 pós-operatório. A mesma técnica era utilizada para prever a capacidade de difusão ao CO. Para os pacientes cuja relação $VEF1_{ppo} / DLCO_{ppo}$ menor que 40%, realizava-se o VO_2 máximo. Se VO_2 máximo maior que 10ml/kg/min, os pacientes poderiam ser operados. Seguindo este fluxograma a taxa de morbidade e mortalidade cirúrgica foram respectivamente, 11% e 1,5%.

A investigação do risco de cirurgia em pacientes candidatos a ressecção pulmonar, ao utilizar métodos descritos, podem ser inviabilizadas,

em virtude de que uma parte dos centros que atendem pacientes de câncer de pulmão, não possuem todos estes recursos diagnósticos capazes de realizar teste de exercício e teste de difusão pulmonar.

Uma maneira de ampliar a avaliação pré-operatória em pacientes candidatos à ressecção pulmonar que possuam função pulmonar reduzida, é utilizar testes que integrem função respiratória e capacidade de exercício com baixo custo, segurança e ampla disponibilidade à maioria dos serviços, como o teste de caminhada e o de subida de escadas. O teste de caminhada de 6 minutos não fornece informações específicas dos diferentes órgãos e sistemas envolvidos no exercício ou na limitação de realizá-lo, como pode ser obtido a partir do teste cardiopulmonar. Entretanto, como a maioria das atividades diárias é realizada em níveis sub-máximos de exercício, o teste de caminhada pode refletir o preparo cardiopulmonar para executar estas atividades.

A principal indicação da realização do teste é avaliar o grau de resposta ao tratamento de pacientes com doenças cardíaca e pulmonar de graus moderado e severo. Tem sido usado na avaliação de morbidade e mortalidade, contudo as informações do teste de caminhada devem ser consideradas complementares ao teste de exercício cardiopulmonar e não substitutas (ATS 2002).

HOLDEN et al. (1992) realizaram estudo em 16 pacientes considerados de alto risco para ressecção pulmonar, com VEF1 médio menor que 1,6 litros. Verificaram que o teste de caminhada de 6 minutos e o teste de subida de escadas eram capazes de estimar morbidade e

mortalidade pós-operatória. A incapacidade de subir 45 degraus, aproximadamente dois lances de escada, indicou um valor preditivo positivo de 91% para complicações após a cirurgia.

POLLOCK et al. (1993) realizaram teste de subida de escada em 31 pacientes, com média de VEF1 de 1,6 litros, aos quais eram solicitados que subissem as escadas o mais rápido possível. A análise de VO_2 e CO_2 , foi possível a partir de uma bolsa coletora dos gases expirados. Encontraram uma boa correlação, 77%, entre subir escadas e pico de VO_2 .

O teste de subida de escada é um método seguro, economicamente viável, capaz de identificar pacientes com risco de desenvolver complicações cardiorespiratórias seguidas à ressecção pulmonar (BRUNELLI et al. 2002).

Resumidamente, a avaliação pré-operatória deve, portanto, seguir um roteiro, cujo objetivo final é submeter à cirurgia, com segurança, maior número possível de pacientes portadores de câncer de pulmão, uma vez que é o tratamento com maior potencial de cura.

Em publicação recente, organizações envolvidas com prevenção, educação e tratamento para o câncer de pulmão, entre elas a *American Thoracic Society (ATS)*, *American College of Physicians (ACP)*, *American Cancer Society (ACS)*, *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, entre outras, definiram, por meio de análise de bibliografia, o grau das recomendações na investigação pré-operatória de pacientes candidatos à ressecção pulmonar. Foram classificadas em (A), (B), (C), (D) e (I).

Grau de recomendação (A):

- indica boa evidência, seguindo-as os benefícios superam os riscos.

Grau de recomendação (B):

- indica que há evidência de melhora nos resultados e conclui que benefícios superam os riscos

Grau de recomendação (C):

- há evidências produzidas com pobre qualidade, onde a relação risco e benefício não podem ser determinados.

Grau de recomendação (D):

- conduta ineficaz ou que os riscos extrapolam os benefícios

Grau de recomendação (I):

- a relação risco e benefício não podem ser determinados

Segundo estas normas, os pacientes com VEF1 ou DLCO estimados no pós-operatório, menores que 40%, devem ser submetidos a um teste de exercício na sua avaliação pré-operatória. Esta recomendação tem bom nível de evidência, considerada grau (B).

Contra-indicação de cirurgia em pacientes com VO_2 máximo menor que 10ml/kg/min, tem um nível de evidência pobre e tem grau de recomendação (C) (BECKLES et al. 2003b).

Acrescentemos que segundo as orientações da Sociedade Britânica de Tórax, para avaliação de candidatos à ressecção cirúrgica com pobre função pulmonar, exceto a estimativa de VEF1 e DLCO no pós-operatório, as outras medidas como mensuração de VO_2 e teste de caminhada são medidas sem evidência comprovada (BTS 2001).

Dos vinte pacientes considerados como tendo função pulmonar reduzida para se submeter a cirurgia para neoplasia de pulmão, não

encontramos evidência, nos prontuários, de realização de qualquer outro exame, exceto a espirometria e gasometria, capazes de avaliar risco de ressecção pulmonar. Não havia relato de valores estimados de VEF1 no pós-operatório. Isto leva a crer que a contra-indicação foi baseada apenas na realização de espirometria e gasometria arterial.

Ao se realizar apenas espirometria na nossa população de pacientes, sem adição de outros métodos específicos de avaliação de risco de cirurgia de câncer de pulmão, poderíamos inferir que mais pacientes poderiam submeter-se à cirurgia, se outros testes associados a espirometria, fossem utilizados na definição de risco de ressecção pulmonar. Porém o nível de evidência sugerindo a necessidade destes exames não justificou a realização dos mesmos no período estudado. Vale ressaltar que os estudos citados acima foram realizados com pacientes com alto risco de cirurgia, mas com doença neoplásica em estádios mais precoces que os nossos pacientes. Na nossa série de pacientes com pobre função pulmonar, dos vinte pacientes incluídos nesta categoria, 15 (75%) pacientes eram classificados como estágio IIIa, 4 (20%) pacientes eram estágio IIb e 1 (5%) paciente era estágio Ib.

Estes dados demonstram que apesar da função pulmonar reduzida, 75% dos pacientes deste grupo apresentavam estágio IIIa. Muito se tem discutido sobre o tratamento ideal para pacientes com este estágio, há ainda dúvidas na literatura se o melhor tratamento seria cirurgia realizada como tratamento exclusivo, ou se seria melhor associar à cirurgia com quimioterapia ou radioterapia (ROBINSON et al. 2003).

Portanto ainda que tivessem sido utilizados outros métodos para avaliar a função pulmonar e o estado cardiorespiratório dos pacientes citados, persistiria a dúvida quanto a cirurgia exclusiva como melhor forma de tratamento, deste grupo de paciente, em virtude de que a maioria era classificada como IIIa.

Poderíamos supor que estes pacientes se beneficiariam de cirurgia de ressecção pulmonar associada à cirurgia redutora de volume, uma vez que os pacientes que se submetem à cirurgia redutora têm por indicação pobre função pulmonar associada a sinais de hiperinsuflação.

Os relatos na literatura a respeito de cirurgia redutora de volume associada à cirurgia de câncer, em geral envolvem poucos pacientes.

Em estudo com 325 pacientes MCKENNA et al. (1996) encontraram 11 pacientes com média de VEF1 de 650ml (21% do previsto). Nenhum destes pacientes teria sido aceito para tratamento cirúrgico de câncer de pulmão, no entanto, foram submetidos à cirurgia, onde foram realizada lobectomia ou segmentectomia, para tratamento de câncer de pulmão, associada à cirurgia redutora de volume.

DEMEESTER et al. (1998) submeteram cinco pacientes com câncer de pulmão à cirurgia redutora de volume no mesmo tempo cirúrgico, sendo 4 pacientes estágio I e o outro estágio II. Em todos pacientes realizaram lobectomia e observaram melhora da função pulmonar e da capacidade de exercício no pós-operatório.

Não obstante as poucas séries de pacientes com câncer, que são submetidos, em um mesmo tempo cirúrgico, à cirurgia redutora de volume e

a ressecção de seu câncer de pulmão, nem todos se beneficiariam de cirurgia de redução de volume, pois em pacientes sem neoplasia, apenas 20% dos operados apresentam melhora funcional.

Os que apresentam melhora são àqueles com a presença de pressão expiratória positiva final intrínseca no pré-operatório (TSCHERNKO et al. 1999; WISSER et al. 1997).

TSCHERNKO et al. (1998) encontraram melhora no VO_2 máximo após três meses de cirurgia redutora de volume.

Considerando que não há definição a respeito de possibilidade de realização de cirurgias combinadas, não é pertinente supor que para os pacientes que tiveram cirurgia contra-indicada por função pulmonar reduzida pudesse ter sido proposto uma terapia combinada, sobre a qual não há consenso, mas apenas relatos de experiências clínicas.

A conduta de cirurgia de ressecção pulmonar combinada à redutora de volume, não deve, ainda, ser incorporada a prática clínica diária, sem que mais experiência seja acumulada.

Observamos que dezoito pacientes não foram operados por apresentarem doença avançada no momento da decisão de realizar o tratamento cirúrgico. Foi a segunda causa mais freqüente de contra-indicação cirúrgica. Doze (66,6%) pacientes eram classificados inicialmente como estágio IIIa, 4 pacientes Ib, 1 paciente Ia e 1 paciente IIb. Destes, três pacientes foram tratados com quimioterapia pré-operatória, com objetivo de aumentar a possibilidade de ressecção cirúrgica. Houve progressão da doença durante o período de quimioterapia.

A realização de quimioterapia pré-operatória tem razões teóricas para ser superior a quimioterapia adjuvante, particularmente nos pacientes com estágio IIIa, já que neste grupo de pacientes pode haver melhora nos índices de cura em torno de 15% (BUNN et al. 2000).

Não foi possível definir, na pesquisa de prontuários, o tempo gasto para concluir o estadiamento.

É importante ressaltar que em estudo de 1082 pacientes ARAGONESES et al. (2002) verificaram uma demora em média de 35 dias em realizar estadiamento de pacientes que seriam submetidos à cirurgia. Ao compararem período de estadiamento durando entre 20 e 60 dias, não encontraram diferença na sobrevida de pacientes em estádios I e II. Portanto cabe perguntar se alguns pacientes podem apresentar uma forma mais agressiva de doença ou se o achado se deve a um erro inicial de estadiamento no Serviço.

Tem sido prática rotineira realizar tratamento cirúrgico precedido ou não de terapêuticas complementares baseado apenas no estadiamento clínico, definindo-o com base no uso da tomografia de tórax, abdome superior, crânio e na realização de cintilografia óssea.

Em estudo realizado por YOUNES et al. (1995) a tomografia de tórax e abdome superior comprovou ser eficaz em evitar cirurgia em 87 (38,1%) de 228 pacientes com extensão tumoral.

A utilização de tomografia com emissão de pósitrons (PET), tem sido utilizada com objetivo de melhorar o estadiamento não invasivo, tornando-o mais acurado, principalmente com relação ao comprometimento de

linfonodos mediastinais. É realizada utilizando-se F18 desoxifluoroglicose. As células neoplásicas, por terem metabolismo acentuado em relação às células normais, captam a glicose marcada com flúor.

GUPTA et al. (2001) observaram em 77 pacientes uma superioridade, na definição de doença ganglionar, com o uso tomografia com emissão de pósitrons em relação a tomografia computadorizada convencional. Verificaram que a PET teve uma sensibilidade de 87% e uma especificidade de 91% contra 68% e 61% respectivamente, da tomografia convencional em definir a presença de metástase em gânglios mediastinais.

Na época em que os pacientes foram atendidos no Hospital do Câncer, a tomografia com emissão de pósitrons, não era disponível no nosso meio.

Uma dúvida em relação aos nossos pacientes é com respeito a decisão terapêutica sem a utilização de procedimentos invasivos.

A comparação de estadiamento clínico e cirúrgico-patológico foi objetivo de estudo realizado por CETINKAYA et al. (2002) em 170 pacientes operados por câncer de pulmão. Observaram que o estadiamento clínico superestimou o estadiamento em 50% dos pacientes. A concordância entre estadiamento clínico e patológico ocorreu em apenas 33,3% dos pacientes classificados como IIIa após realização da cirurgia.

Nove pacientes foram estadiados fora do Serviço como IIIa. Para estes casos, desde o início do acompanhamento no Departamento, foi proposto tratamento neoadjuvante. Cinco receberam quimioterapia, com

cisplatina fazendo parte do esquema. Foram diagnosticadas metástases durante o período de realização de quimioterapia.

A decisão de submeter os outros pacientes à quimioterapia, foi em razão de que metástases foram descobertas enquanto os pacientes eram estadiados.

Uma razão de contra-indicação de cirurgia que chamou a atenção foi a recusa. Dez pacientes (15,6%), mesmo apresentando condições de tratamento cirúrgico, não aceitaram a cirurgia como tratamento.

Observação semelhante ao de WALSH et al. (1994) que encontraram sete pacientes, entre 66, considerados de alto risco cirúrgico, que recusaram cirurgia, optando pelo tratamento radioterápico.

No levantamento realizado os pacientes que se negaram à cirurgia, apresentavam média de idade superior aos outros.

Não é possível afirmar, entretanto, acreditamos que o fator idade avançada é uma das razões que mais influenciam, não apenas os pacientes, mas também suas famílias, na decisão de recusarem cirurgia como forma de tratamento.

Em estudo retrospectivo de mais de 500 cirurgias para câncer de pulmão, THOMAS et al. (1998) verificaram que os pacientes mais idosos recusavam a cirurgia com maior frequência.

Dez pacientes apresentavam tumores localmente avançados, tornando a possibilidade de cirurgia um procedimento possível, mas com alta morbidade. Este grupo de pacientes foi encaminhado para tratamento radioterápico.

Pacientes com tumor localmente avançado ou lesões cirurgicamente irresssecáveis, correspondem a 40% de todos pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão não pequenas células, o tratamento com radioterapia associado ou não à quimioterapia é o tratamento de escolha para este grupo (JOHNSON 2000).

A realização de radioterapia e quimioterapia no pré-operatório tem como um dos objetivos a redução de massa tumoral, com intuito de aumentar a ressecabilidade cirúrgica.

Dois pacientes tiveram suas cirurgias contra-indicadas em razão da baixa Performance Status, avaliado pela escala de Karnofsky em 50 e 60%, respectivamente. A escala de Karnofsky e a escala do grupo de oncologia cooperativo (ECOG-PS) são as escalas mais utilizadas como indicadores prognósticos em Oncologia.

No Hospital do Câncer é utilizada a escala de Karnofsky, que possui uma graduação indo de 30% atribuídos aos pacientes completamente dependentes e confinados ao leito, até 100%, conferidos aos pacientes que estão totalmente ativos.

FIRAT et al. (2002) demonstraram em estudo com 113 pacientes submetidos à cirurgia e 50 pacientes submetidos à radioterapia, mortalidade aumentada quando o Karnofsky era menor que 70.

BUCCHERI et al. (1996) comprovaram em estudo com 536 pacientes o valor preditivo da escala de Karnofsky, que demonstrou boa correlação entre seu índices e o prognóstico de pacientes com câncer de pulmão. Estes

resultados embasam, acreditamos, a decisão de não operar os pacientes com baixo performance status.

Em cinco pacientes, a cirurgia foi contra-indicada por estarem presentes outras doenças graves concomitante à neoplasia de pulmão. Aproximadamente 40% das neoplasias de pulmão não pequenas células ocorrem em pessoas com mais de 70 anos de idade, população mais propensa a apresentar doenças associadas ao câncer de pulmão. A doença pulmonar obstrutiva crônica, a doença cardíaca isquêmica, acidentes vasculares cerebrais e outras neoplasias, são as doenças mais comumente diagnosticadas nos pacientes tabagistas (VILLABLANCA et al. 2000).

O risco aumentado de cirurgia em pacientes portadores de comorbidades graves associado ao câncer de pulmão foi demonstrado por BIRIM et al. (2003) que utilizaram o índice de comorbidade de Charlson em 229 pacientes, encontrando boa correlação com maior risco de cirurgia, quando aquele alcançava graus 3 e 4.

Observamos que os pacientes operados eram na sua maioria pacientes cujo estadiamento clínico foi classificado abaixo de IIIa. Dos 127 pacientes com estágio inferiores a IIIa, 108 (85%) foram operados, enquanto que 69 (59%) dos 116 pacientes com estadiamento clínico IIIa receberam tratamento cirúrgico.

Os pacientes submetidos à cirurgia tiveram uma sobrevida maior do que os pacientes não-operados, esta diferença foi estatisticamente significativa. Não houve diferença em relação a qualquer dos fatores observados como idade, sexo, tabagismo, ao contrário do trabalho de

MINAMI et al. (2000) que encontraram sobrevida maior em mulheres quando ressecção completa era realizada.

Nos nossos resultados observamos que o único fator que realmente significou uma sobrevida maior foi o estágio clínico abaixo de IIIa. Resultado parecido encontraram MYRDAL et al. (2003) em estudo retrospectivo com 395 pacientes no qual observaram que o fator de maior correlação com a sobrevida foi comprometimento ganglionar classificado como N2, não tendo valor maior a idade, tabagismo ou função pulmonar alterada. Podemos concluir que ser classificado com estágios abaixo de IIIa implicava em mais frequentemente ser submetido a cirurgia e por conseguinte melhor sobrevida.

Percebemos que os pacientes operados apresentavam melhor sobrevida, ainda quando apenas os pacientes com estágio IIIa eram comparados entre si.

Este resultado nos faz crer, que se houver possibilidade técnica e funcional, os pacientes estadiados como IIIa devem ser submetidos a cirurgia com intuito curativo, já que os pacientes, com este estágio, submetidos a ressecção completa com margens livres têm maior sobrevida (FANG et al. 2001).

Mesmo os pacientes com estágio IIIa que são operados podem ter sobrevida variada, a depender da localização do tumor e do envolvimento único ou múltiplo das cadeias linfonodais do mediastino. O prognóstico é mais favorável para tumores de lobo superior direito com comprometimento de uma única cadeia mediastinal.

Os pacientes com estadiamento clínico IIIa, apesar de serem tratados como uma população única poderiam, na verdade, corresponder a um conjunto de subgrupos, para os quais tem sido proposto um mesmo tipo de tratamento, sem se levar em consideração as diferenças de sobrevida, verificadas em estudo de ICHINOSE et al. (2001).

Apesar de não ter sido objetivo principal do trabalho, a oportunidade de fazê-lo nos deu uma idéia mais abrangente do atendimento aos pacientes portadores de câncer de pulmão no Hospital do Câncer A. C Camargo. Verificamos que os pacientes são atendidos por equipes multidisciplinares, compostas por médicos pneumologistas, cirurgiões torácicos, médicos especialistas em radioterapia e oncologistas, em particular quando submetidos a tratamento quimioterápico, o que esta em concordância com as recomendações preconizadas pela Sociedade Britânica de Tórax, para o atendimento dos portadores de neoplasia de pulmão (BTS 1998).

Sendo a cirurgia a melhor forma de tratamento para o câncer de pulmão, talvez devêssemos associar às provas de avaliação de fluxo e volumes pulmonares o estudo da mecânica do sistema respiratório visando melhor compreender os impactos funcionais precoces e tardios da cirurgia de ressecção pulmonar.

6 CONCLUSÕES

1. As causas mais freqüentes de contra-indicação cirúrgica em pacientes com câncer de pulmão com estadiamento clínico de Ia a IIIa, foram função pulmonar reduzida e doença neoplásica avançada.
2. Os pacientes não-operados eram em média mais idosos que os pacientes operados. Não houve diferenças quanto aos tipos histológicos e distribuição de sexo. O estágio clínico IIIa era proporcionalmente mais freqüente nos pacientes não-operados.
3. Os pacientes submetidos à cirurgia de ressecção pulmonar apresentaram sobrevida maior, em comparação aos pacientes não operados. A sobrevida também foi maior nos pacientes com estágio clínico IIIa submetidos à cirurgia em relação aos pacientes com o mesmo estágio que não foram operados.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[ATS] American Thoracic Statement. Guidelines for the six-minute walk test. **Am J Respir Crit Care Med** 2002; 116:111-7.

Algranti E, Menezes AMB, Achutti AC. Lung cancer in Brazil. **Semin Oncol** 2001; 28:143-52.

Aragoneses FG, Moreno N, Leon P, Fontan EG, Folque E. Influence of delay on survival in the surgical treatment of bronchogenic carcinoma. **Lung Cancer** 2002; 3:59-63.

Armstrong JG, Minsky BD. Radiation therapy for medically inoperable Stage I and II non-small cell lung cancer. **Cancer Treat Rev** 1989; 16:247-55.

Aubry MC, Wright JL, Myers JL. The pathology of smoking-related lung diseases. **Clinic Chest Med** 2000; 21:11-35.

Audhild H, Aasebo U, Lie M. Pulmonary function 3-12 months after pneumectomy, lobectomy or bilobectomy for lung cancer. **Scand J Thoracic** 1995; 29:71-4.

[BTS] British Thorax Society. BTS recommendations to respiratory physicians for organising the care of patients with lung cancer: The Lung Cancer Working Party of the British Thoracic Society Standards of Care Committee. **Thorax** 1998; 53 Suppl 1:s1-8.

[BTS] British Thoracic Society and Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. **Thorax** 2001; 56:89-108.

Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests and paraneoplastic syndromes. **Chest** 2003a; 123(1 Suppl):97s-104s.

Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM; American College of Chest Physicians. The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. **Chest** 2003b;123(1 Suppl):105S-14S.

Bilello KS, Murin S, Matthay RA. Epidemiology, etiology and prevention of lung cancer. **Clin Chest Med** 2002; 23:1-25.

Birim O, Maat APWM, Kappetein AP, et al. Validation of the Charlson comorbidity index in patients with operated primary non-small cell lung cancer. **Eur J Cardiothorac Surg** 2003; 23:30-4.

Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. **Eur Respir J** 1998; 11:198-212.

Bolliger CT. Pre-operative assessment of the lung cancer patient. **S Afr Med J** 2001; 91:120-3.

Breyer RH, Zippe C, Pharr WF, Jensik RJ, Kittle CF, Faber LP. Thoracotomy in patients over age seventy years. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1981; 81:187-93.

Brunelli A, Al Refai M, Monteverde M, Borri A, Salati M, Fianchini A. Stair climbing predicts cardiopulmonary complications after lung resection. **Chest** 2002; 121:1106-10.

Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. **Eur J Cancer** 1996; 32A: 1135-41.

Bunn PA, Mault J, Kelly K. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer. **Chest** 2000; 117(4 Suppl 1):119s-22s.

Cangemi V, Volpino P, D'Andrea N, et al. Lung cancer surgery in elderly patients. **Tumori** 1996; 82:237-41.

Carreta A. Improvement of pulmonary function after lobectomy for non-small cell lung cancer in emphysematous patients. **Eur J Cardiothorac Surg** 1999; 15:602-7.

Cetinkaya E, Turna A, Yildiz P, et al. Comparison of clinical and surgical-pathologic staging of the patients with non-small cell lung carcinoma. **Eur J Cardiothoracic Surg** 2002; 22:1000-5.

Cohen MM, Duncan PG, Tate RB. Does anesthesia contribute to operative mortality? **JAMA** 1988; 260: 2859-63.

Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1995; 109:106-19.

Cristiani DC. Smoking and molecular epidemiology of lung cancer. **Clin Chest Med** 2000; 21:87-93.

Demeester SR, Patterson GA, Sundaresan RS, Cooper JD. Lobectomy combined with volume reduction for patients with lung cancer and advanced emphysema. **J Thoracic Cardiovasc Surg** 1998; 115:681-8.

Deslauriers J, Gregoire J. Surgical therapy of early non-small cell lung cancer. **Chest** 2000; 117(4 Suppl 1):104s-9s.

Deslauriers J. Current surgical treatment of nonsmall cell lung cancer 2001. **Eur Respir J Suppl** 2002; 35:61s-70s.

Fang D, Zhang D, Huang G, Zhang R, Wang L, Zhang D. Results of surgical resection of patients with primary lung cancer: a retrospective analysis of 1.905 cases. **Ann Thorac Surg** 2001; 72:1155-9.

Filaire M, Bedu M, Naame A, et al. Prediction of hypoxemia and mechanical ventilation after lung resection for cancer. **Ann Thorac Surg** 1999; 67:1460-5.

Firat S, Bousamra M, Gore E, Byhardt RW. Comorbidity and KPS are independent prognostic factors in stage I non-small cell lung cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2002; 52:1047-57.

Goldman L, Caldera DL, Nubassaum SR, et al. Multifactorial Index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. **N Engl J Med** 1977; 297:845-50.

Gupta NC, Tamin WJ, Graeber GC, Bishop HA, Hobb GR. Mediastinal lymph node sampling following positron emission tomography with fluorodeoxyglucose imaging in lung cancer staging. **Chest** 2001; 120:521-7.

Hanagiri T, Muranaka H, Hashimoto M, Nagashima A, Yasumoto K. Results of surgical treatment of lung cancer in octogenarians. **Lung Cancer** 1999; 23:129-33.

Handy JR, Asaph JW, Skokan L, et al. What happens to patients undergoing lung cancer surgery? Outcomes and quality of life before and after surgery. **Chest** 2002; 122:21-30.

Holden DA, Rice TW, Stelmach, Meeker DP. Exercise testing 6-min walk and stair climbing in the evaluation of patients at high for pulmonary resection. **Chest** 1992; 102:1774-9.

Ichinose Y, Kato H, Koike T, et al. Completely resected stage IIIa non-small cell lung cancer: The significance of primary tumor location and N2 station. **J Thorac Cardiovasc Surg** 2001; 122:808-8.

Johnson DH. Locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer: new treatment strategies. **Chest** 2000; 117(4 Suppl 1):123s-6s.

Kearney DJ, Lee TH, Reilly JJ, Decamp MM, Sugabaker DJ. Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection. **Chest** 1994; 105:753-59.

Langendik J, Aaronson NK, De Jong JMA, et al. Quality of life after radiotherapy in stage I non-small cell lung cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2002; 53:847-53.

MacManus MP, Wada M , Matthews JP, Ball DL. Characteristics of 49 patients who survived for 5 years following radical radiation therapy for non-small cell lung cancer: the potential for cure. **Int Radiat Oncol Biol Phys** 2000; 46:63-9.

Marchand E, Gayan-Ramirez P, De Leyn P, Decramer M. Physiological basis of improvement after lung volume reduction surgery for emphysema: where are we? **Eur Respir J** 1999; 13:686-96.

Markos J, Mullan BP, Hillman DR, et al. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. **Am Rev Respir Dis** 1989;139:902-10.

Mckenna RJ, Fischel RJ, Brenner M, Gelb AF. Combined operations for lung volume reduction surgery and cancer. **Chest** 1996; 110:885-8.

Mentzer SJ, Sawnson SJ. Treatment of patients with lung cancer and emphysema. **Chest** 1999; 116:477-9.

Miller JI Jr. Physiologic evaluation of pulmonary function in the candidate for lung resection. **Thorac Cardiovasc Surg** 1993; 105:347-51.

Minami H, Yoshimura M, Miyamoto Y, Matsuoka H, Tsubota N. Lung cancer in women: sex-associated differences in survival of patients undergoing resection for lung cancer. **Chest** 2000; 118:1603-9.

Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Sistema de Informações de Mortalidade. Dados de declaração de óbito 1979-1996. **Centro de documentação do Ministério da Saúde**; 1997.

Morandi U, Stefani A, Golinelli M, et al. Results of surgery resection in patients over the age of 70 years with non small-cell lung cancer. **Eur J Cardiothorac Surg** 1997; 11:432-39.

Morita K, Fuwa N, Suzuki Y, et al. Radical radiotherapy for medically inoperable non-small cell lung cancer in clinical stage I: a retrospective analysis of 149 patients. **Radiother Oncol** 1997; 42:31-6.

Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. **Chest** 1997; 111:1710-7.

Myrdal G, Lambe M, Gustafsson G, Nilsson K, Stahle E. Survival in primary lung cancer potentially cured by operation: influence of tumor stage and clinical characteristics. **Ann Thorac Surg** 2003; 75:356-63.

Nakahara K, Monden Y, Ohno K, Miyoshi S, Maeda H, Kawashima Y. A method for predicting postoperative lung function and its relation to



postoperative complications in patients with lung cancer. **Ann Thorac Surg** 1985; 39:260-5.

Olsen GN, Block AJ, Swenson EW, Castle JR, Wynne JW. Pulmonary function evaluation of the resection candidate: a prospective study. **Am Rev Resp Dis** 1975; 111:379-87.

Osann KE, Ernster VL, Mustacchi P. Epidemiology of lung cancer. In: Murray JF, Nadel JA, Murray R, Mason RJ, editors. **Textbook of respiratory medicine**. 3rd ed. New York: W.B. Saunders; 2000. p.1395-414.

Pagni S, Federico J, Ponn RB. Pulmonary resection for lung cancer in octogenarians. **Ann Thorac Surg** 1997; 63:785-89.

Park BJ, Louie O, Altorki N. Staging and the surgical management of lung cancer. **Radiol Clin North Am** 2000; 38: 545-61.

Piquette CA, Rennard SI, Snider GL. Chronic bronchitis and Emphysema. In: Murray JF, Nadel JA, Murray R, Mason RJ, editors. **Textbook of respiratory medicine**. 3rd ed. New York: W. B. Saunders; 2000. p.1187-99.

Pollock M, Roa J, Benditt J, Celli B. Estimation of ventilatory reserve by stair climbing: a study in patients with chronic airflow obstruction. **Chest** 1993; 104:1378-83.

Reilly JJ. Preparing for pulmonary resection preoperative evaluation of patients. **Chest** 1997; 112(4 Suppl):206S-8S.

Reilly JJ. Evidence-based preoperative evaluation of candidates for thoracotomy. **Chest** 1999; 116(6 Suppl):474S-6S.

Ridker PM, Gesnet J, Libby P. Risk factors for atherosclerotic diseases. In: Braunwald E, editor. 6th ed. **Heart diseases: a textbook of cardiovascular medicine**. New York: W. B. Saunders; 2001. p.1022-48.

Robinson LA, Wagner H Jr, Ruckdeschel JC; American College of Chest Physicians Treatment of stage IIIa non-small cell lung cancer. **Chest** 2003; 123(1 Suppl):202s-20s.

Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. **Thorax** 2001; 56:628-38.

Santabrogio L, Nosotti M, Bellaviti N, Mezzetti M. Prospective study of surgical treatment of lung cancer in the elderly patients. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci** 1996; 51:267-69.

Schottefeld D. Etiology and epidemiology of lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, editors. **Lung cancer principles and practice**. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p.368-88.

Sciurba FC, Rogers RM, Keenan RJ, et al. Improvement in pulmonary function and elastic recoil after lung-reduction surgery for diffuse emphysema. **N Engl J Med** 1996; 334:1095-9.

Sherman S, Guidot CE. The feasibility of thoracotomy for lung cancer in the elderly. **JAMA** 1987; 258:927-30.

Sioris T, Salo J, Perhoniemi V, Mattila S. Surgery for lung cancer in the elderly. **Scand Cardiovasc J** 1999; 33:222-7.

Smith RA, Glynn TJ. Epidemiology of lung cancer. **Radiol Clin North Am** 2000; 38:453-70.

Spiro SG, Porter JC. Lung Cancer: Where are today ? Currents advances in staging and nonsurgical treatment. **Am J Respir Crit Care Med** 2002; 116:1166-96.

Suzuki I, Deheizelin D. Avaliação clínica do risco cirúrgico em tumores torácicos. In: Younes RN, editor. **Tumores torácicos**. São Paulo: Medsi, 1997. p.405-18.

Thomas P, Piraux M, Jacques LF, Gregoire J, Bédard P, Deslauriers J. Clinicals patterns and trends of outcome of elderly patients with bronchogenic carcinoma. **Eur J Cardiothoracic Surg** 1998; 13:266-74.

Tisi GM. Preoperative evaluation of pulmonary function. **Am Rev Respir Dis** 1979; 119:293-310.

Tschernko EM, Gruber EM, Jaksch P, et al. Ventilatory mechanics and gas exchange during exercise before and after lung volume reduction surgery. **Am J Respir Crit Care Med** 1998; 158:1424-31.

Tschernko EM, Kritizinger M, Gruber EM, et al. Lung volume reduction surgery: preoperative functional predictors for postoperative outcome. **Anesth Analg** 1999; 88:28-33.

Villablanca AC, McDonald JM, Rutledge JC. Smoking and cardiovascular disease. **Clin Chest Med** 2000; 21:159-72.

Walsh GL, Morice RC, Putnam JB, et al. Resection of lung cancer is justified in high-risk patients selected by exercise oxygen consumption. **Ann Thorac Surg** 1994; 58:704-11.

Willner J, Baier K, Cargiani E, Tschammler A, Flentje. Dose, volume, and tumor control predictions in primary radiotherapy of non-small cell lung cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2002; 52:382-89.

Wisser W, Tschernko E, Wanke T, et al. Functional improvements in ventilatory mechanics after lung volume reduction surgery for homogeneous emphysema. **Eur J Cardiothoracic Surg** 1997; 12:525-30.

Wurschmidt F, Bunemann H, Bunemann C, Beck-Bornholdt HP, Heilmann HP. Inoperable non-small cell lung cancer: a retrospective analysis of 427 patients treated with high-dose radiotherapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1994; 28:583-88.

Wyser C, Stulz P, Soler M, et al. Prospective evaluation of an algorithm for the functional assessment of lung resection candidate. **Am J Crit Care Med** 1999; 159:1450-6.

Younes RN, Chojniak R, Lima ENP, Justo FA, Deheinzelin D. Papel da tomografia computadorizada de tórax e abdome superior no estadiamento de pacientes com câncer de pulmão: avaliação prospectiva. **Acta Oncol Bras** 1995; 15:57-60.