

**QUIMIOTERAPIA NO CÂNCER DE PULMÃO
NÃO PEQUENAS CÉLULAS AVANÇADO:
RESULTADOS EM TRÊS CENTROS
ONCOLÓGICOS BRASILEIROS**

FAUZIA DE FÁTIMA NAIME

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

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Riad Naim Younes

São Paulo

2005

FICHA CATALOGRÁFICA

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

Naime, Fauzia de Fátima

**Quimioterapia no câncer de pulmão não pequenas células avançado:
resultados em três centros oncológicos brasileiros** / Fauzia de Fátima Naime --
São Paulo, 2005.

95p.

Dissertação(mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

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

Orientador: Riad Naim Younes

Descritores: 1. CÂNCER DO PULMÃO. 2. CARCINOMA PULMONAR
DE CÉLULA NÃO PEQUENA. 3. QUIMIOTERAPIA. 4. TOXICIDADE DE
DROGAS.

DEDICATÓRIA

Ao **Flávio**, pelo carinho e ao **Klaus**, que desde a gestação já participava deste estudo.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais **João Batista Naime** e **Zélia Aparecida Chaves Naime**, pelos ensinamentos e dedicação, sempre instruindo os caminhos que trilhei.

Ao **Prof. Dr. Riad Naim Younes**, pelo incentivo e constante assistência.

Ao **Dr. Guilherme Mendes Filho**, pelo apoio e presença em todos os momentos.

À **Jane Cristina Pires da Silva**, pela paciência e disponibilidade na digitação dos dados.

À **Márcia Mariote**, pelo auxílio na organização do banco de dados.

Ao **José Marcelino Amorim**, pelas idas e vindas auxiliando no transporte de documentos.

Ao **José Roberto Pinheiro**, sempre prestativo, agradeço a assistência durante todo o período que trabalhou no IPC.

À **Sueli Francisco** e à **Rosinéia Aguiar Carneiro**, pela contribuição na pesquisa e na organização das referências bibliográficas.

Aos colegas **Bruno Guilherme Kersten, Rogério Muniz de Andrade, Marcella Pontes Carrara e Milena Mendes Incerti**, pela assistência na coleta de dados.

Agradeço especialmente ao **Hospital Amaral Carvalho de Jaú**, ao **Hospital do Câncer A.C. Camargo** e **Instituto Paulista de Cancerologia** pela contribuição na pesquisa, sem os quais este trabalho não seria possível.

RESUMO

Naime FF. **Quimioterapia no câncer de pulmão não pequenas células avançado: resultados em três centros oncológicos brasileiros.** São Paulo; 2005. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

O câncer de pulmão é uma das principais causas de morte relacionadas com neoplasias. Aproximadamente três quartos destes tumores são carcinomas não pequenas células. Ao diagnóstico a maioria dos pacientes se apresenta com doença avançada localmente (estadiamento IIIB) ou metastática (estadiamento IV). A quimioterapia é o tratamento de escolha para pacientes com câncer de pulmão em estadiamento avançado. A maioria dos estudos publicados, demonstrando a eficácia da quimioterapia, é realizada em centros acadêmicos, sob controle rígido de protocolos de pesquisa. Na rotina clínica, esse controle praticamente inexistente. Não há estudos recentes analisando de forma sistemática os resultados do tratamento sistêmico rotineiro de carcinoma de pulmão não pequenas células em pacientes brasileiros, fora de protocolos de pesquisa clínica. O presente estudo avalia os resultados obtidos com o tratamento quimioterápico e a sobrevida em um ano de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células avançado (IIIB e IV), tratados fora de protocolos de pesquisa, na rotina clínica em diferentes centros oncológicos. Foi realizado um estudo retrospectivo, analisando dados clínicos obtidos de prontuários de pacientes consecutivos, admitidos entre 1990 e 2003. Os dados foram obtidos de três centros de tratamento do câncer – Hospital do Câncer A C Camargo (HCACC), São Paulo, Hospital Amaral Carvalho de Jaú (H Jaú) e Instituto Paulista de Cancerologia (IPC), São Paulo. Foram incluídos 751 pacientes no estudo sendo 439 pacientes do HCACC, 263 pacientes do H Jaú e 49 pacientes do IPC. A maioria dos pacientes tinham entre 51 e 70 anos de idade, houve maior proporção de pacientes do sexo masculino e predomínio do estadiamento IV. O *performance status* foi avaliado pela escala de ECOG, sendo mais freqüente ECOG um e dois. Adenocarcinoma foi o tipo histológico mais encontrado e metástases ósseas mais comuns ao diagnóstico. Um total de 458 pacientes fizeram quimioterapia. A

sobrevida global mediana foi significativamente melhor para os pacientes que receberam tratamento sistêmico (9,4 meses vs 5,9 meses). A maioria dos esquemas quimioterápicos utilizados eram baseados em cisplatina ou carboplatina. Foram encontrados 47 esquemas diferentes de quimioterapia utilizados na primeira linha de tratamento. Esta grande diversidade de esquemas de quimioterapia encontrados impossibilitou a comparação com os esquemas quimioterápicos mais utilizados para tratamento do CPNPC avançado, por que o número de pacientes em cada esquema é pequeno e grande parte sem dados de resultados nos prontuários. Devido a esse grande número de esquemas encontrados, para análise de sobrevida optamos por analisar separadamente os quimioterápicos mais utilizados. Nos prontuários faltou a maioria dos dados de avaliação de resposta com o tratamento quimioterápico. Naqueles pacientes que obtivemos dados, os que tiveram resposta parcial ou doença estável apresentaram sobrevida melhor. Mais da metade dos pacientes que não fizeram quimioterapia apresentavam ECOG ≥ 2 . Diferentemente da nossa prática diária, a maioria dos estudos clínicos publicados são com pacientes selecionados, devidamente acompanhados quanto a resposta ao tratamento e com bom *performance status*. Trinta e três por cento dos pacientes fizeram segunda linha de tratamento e apresentaram sobrevida global superior quando comparada com os pacientes que não fizeram quimioterapia de segunda linha. Tratamento radioterápico foi realizado em 482 pacientes sendo o tumor primário, mediastino, ossos e cérebro os locais mais freqüentemente irradiados. A análise multivariada identificou como fatores independentes de sobrevida as seguintes variáveis: centro de tratamento ($p < 0,001$), idade ($p < 0,001$), ECOG ($p < 0,001$), metástases pulmonares e no sistema nervoso central ($p < 0,001$). Como conclusão, O resultados do tratamento de rotina do câncer de pulmão não pequenas células avançado obtidos nos três centros oncológicos brasileiros é bastante heterogêneo refletindo a realidade brasileira. Não há uma padronização de tratamento e são muito diversificados os esquemas quimioterápicos utilizados. Apesar das limitações encontradas, os pacientes que fizeram quimioterapia apresentaram sobrevida global mediana e sobrevida em um ano superior quando comparado com pacientes que não realizaram quimioterapia.

SUMMARY

Naime FF. **[Chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: results in three brazilian cancer centers.** São Paulo; 2005. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Lung cancer is one of the main causes of cancer related deaths. Approximately three-quarters of these tumors are non-small cell carcinomas. When diagnosing, the majority of patients show the disease locally advanced (stage IIIB) or metastatic (stage IV). The chemotherapy is the chosen therapy for patients with advanced lung cancer. The majority of published studies, showing the effectiveness of chemotherapy is performed in academic centers under a strict control of research protocols. In clinical routine, this control practically inexists. There are no recent studies analysing systematically, the results of routine systemic treatment of non-small cell lung cancer in brazilian patients out of the protocols of clinical research. The current study evaluates the results obtained with chemotherapeutic treatment and an overall survival of one year in patients with advanced non-small cell lung cancer (IIIB and IV), treated out of research protocols, in clinical routine, in different cancer centers. A retrospective study, analysing clinical data obtained from promptuaries of consecutive patients, admitted between 1990 and 2003, was performed. The data were obtained from three cancer treatment centers – Hospital do Cancer A. C. Camargo (HCACC), São Paulo, Hospital Amaral Carvalho de Jau (H Jau) and Instituto Paulista de Cancerologia (IPC), São Paulo. 751 patients were included in the study, being thus divided: 439 patients from HCACC, 263 patients from H Jaú and 49 patients from IPC. The majority of patients were between 51 and 70 years old, and there was a bigger proportion of male patients and predominancy of stage IV. The performance status was evaluated by the ECOG scale, and ECOG 1 and 2 were more frequent. Adenocarcinoma was the most common histological type, and bone metastasis were most common in diagnostics. An amount of 458 patients were submitted to chemotherapy. The overall survival was expressively better to patients

who received systemic treatment (9,4 months vs 5,9 meses). The majority of chemotherapeutic schemes used in patients was based in cisplatin and carboplatin. 47 different schemes of chemotherapy in the first line of treatment were found. This great diversity of chemotherapy schemes which was found, made impossible the comparison with the chemotherapeutic schemes currently being used for advanced CPNPC, because the number of patients in each scheme is small and the greater part has no result data in the promptuaries. Due to this great number of schemes, for analysis of survival time we have opted to analyse the most used chemotherapies, separately. In the promptuaries, the greater part of the chemotherapy treatment answer evaluation data was missing. For the patients whose data were obtained, the ones who had partial or stable disease, had a better survival. More than half of the patients, who did not make chemotherapy, showed ECOG ≥ 2 . Differently from our daily practice, the majority of published clinical studies are with selected patients, duly followed up as regarding the answer to the treatment and with a good performance status. Thirty three per cent of the patients who made a second line of treatment showed a longer overall survival when compared to patients who didn't go under second line treatment. Radiotherapeutic treatment was performed in 482 patients with primary tumor, mediastine, bones and brain being the most frequent irradiated local. The multivaried analysis identified as survival independent factors, the following variables: centers for treatment ($p < 0,001$), age ($p < 0,001$) ECOG ($p < 0,001$), lung metastases and central nervous system metastases ($p < 0,001$). As a conclusion, the routine results for NSCLC obtained from the three Brazilian Oncological Centers has shown itself very heterogeneous – stressing our brazilian reality. There is no standardized therapy and the chemotherapy use is very diversified. In spite of all the limitations found, the patients that underwent chemotherapy in this study showed median overall survival, and within a year survival chances superior to patients that had no chemotherapy

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Sobrevida global de todos os pacientes incluídos no estudo	37
Figura 2	Sobrevida global por centros de tratamento	38
Figura 3	Sobrevida por idade	39
Figura 4	Sobrevida por sexo	40
Figura 5	Sobrevida de acordo com o <i>performance status</i> avaliado pela escala ECOG	41
Figura 6	Sobrevida de acordo com o estadiamento	42
Figura 7	Sobrevida de acordo com o tipo histológico	43
Figura 8	Sobrevida de acordo com o peso	44
Figura 9	Sobrevida dos pacientes com e sem envolvimento de pleura ao diagnóstico	45
Figura 10	Sobrevida dos pacientes com e sem metástases pulmonares ao diagnóstico	46
Figura 11	Sobrevida dos pacientes com e sem metástases hepáticas ao diagnóstico	47
Figura 12	Sobrevida dos pacientes com e sem metástases cerebrais ao diagnóstico	48
Figura 13	Sobrevida dos pacientes com e sem metástases nas glândulas supra-renais ao diagnóstico	49
Figura 14	Sobrevida dos pacientes com e sem metástases ósseas ao diagnóstico	50
Figura 15	Sobrevida dos pacientes que fizeram quimioterapia vs pacientes que não fizeram quimioterapia na primeira linha de tratamento	51
Figura 16	Sobrevida dos pacientes cujos esquemas de quimioterapia continham vinorelbine vs esquemas sem vinorelbine.	52
Figura 17	Sobrevida dos pacientes cujos esquemas de quimioterapia continham cisplatina ou carboplatina vs esquemas sem cisplatina ou carboplatina	53

Figura 18	Sobrevida dos pacientes cujos esquemas de quimioterapia continham gemcitabina vs esquemas sem gemcitabina	.54
Figura 19	Sobrevida dos pacientes cujos esquemas de quimioterapia continham ifosfamida vs esquemas sem ifosfamida	.55
Figura 20	Sobrevida dos pacientes cujos esquemas de quimioterapia continham etoposide vs esquemas sem etoposide	56
Figura 21	Sobrevida dos pacientes cujos esquemas de quimioterapia continham mitomicina vs esquemas sem mitomicina	57
Figura 22	Sobrevida dos pacientes cujos esquemas de quimioterapia continham taxanes vs esquemas sem taxanes	58
Figura 23	Sobrevida dos pacientes cujos esquemas de quimioterapia continham antibióticos vs esquemas sem antibióticos	59
Figura 24	Sobrevida dos pacientes cujos esquemas de quimioterapia continham alcalóides da vinca vs esquemas sem alcalóides da vinca	60
Figura 25	Sobrevida de pacientes que fizeram esquemas com dois quimioterápicos	61
Figura 26	Sobrevida em relação à resposta pós quimioterapia	62
Figura 27	Sobrevida dos pacientes que fizeram segunda linha de tratamento	63
Figura 28	Sobrevida dos pacientes cujos esquemas de quimioterapia continham vinorelbine vs esquemas sem vinorelbine na segunda linha	64
Figura 29	Sobrevida dos pacientes cujos esquemas de quimioterapia continham cisplatina ou carboplatina vs esquemas sem cisplatina ou carboplatina na segunda linha	.65
Figura 30	Sobrevida dos pacientes cujos esquemas de quimioterapia continham gemcitabina vs esquemas sem gemcitabina na segunda linha	66
Figura 31	Sobrevida dos pacientes cujos esquemas de quimioterapia continham etoposide vs esquemas sem etoposide na segunda linha	67

Figura 32	Sobrevida dos pacientes cujos esquemas de quimioterapia continham taxanes vs esquemas sem taxanes na segunda linha	68
Figura 33	Sobrevida dos pacientes que fizeram um quimioterápico na segunda linha	69
Figura 34	Sobrevida dos pacientes que fizeram radioterapia	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Substâncias tóxicas e atividades ocupacionais relacionadas com Câncer	4
Tabela 2	Estatística de câncer (EUA)	8
Tabela 3	Resultados do tratamento quimioterápico de acordo com quatro esquemas utilizados para tratamento do câncer de pulmão não pequenas células avançado	15
Tabela 4	Estudos fase III - Combinações de duas drogas com cisplatina e sem cisplatina	16
Tabela 5	Resultados do tratamento quimioterápico comparando docetaxel e pemetrexato (PTX)	.19
Tabela 6	Distribuição do número total de pacientes avaliados por centro de tratamento de câncer	22
Tabela 7	Características dos pacientes avaliados no estudo	26
Tabela 8	Distribuição do número de pacientes que fizeram ou não quimioterapia por centro de tratamento e relação da quantidade de drogas por esquema de tratamento	27
Tabela 9	Distribuição dos esquemas de quimioterapia utilizados na primeira linha por centro de tratamento	28
Tabela 10	Distribuição dos quimioterápicos utilizados na primeira linha por centro de tratamento	29
Tabela 11	Distribuição do número total de ciclos de quimioterapia por centro de tratamento	30
Tabela 12	Primeira e segunda avaliação de resposta na primeira linha por centro de tratamento	31
Tabela 13	Toxicidade geral ocorrida com o tratamento quimioterápico nos seis primeiros ciclos por três centros de tratamento	32

Tabela 14 Distribuição do número de pacientes que fizeram ou não quimioterapia na segunda linha por centro de tratamento e relação da quantidade de drogas por esquema de tratamento	33
Tabela 15 Distribuição dos quimioterápicos utilizados na segunda linha por centro de tratamento	34
Tabela 16 Primeira e segunda avaliação de resposta na segunda linha por centro de tratamento	35
Tabela 17 Toxicidade ocorrida com o tratamento quimioterápico nos dois primeiros ciclos de quimioterapia na segunda linha por centros de tratamento	36
Tabela 18 Radioterapia	36
Tabela 19 Seguimento geral de todos os pacientes incluídos no estudo	36
Tabela 20 Resultados obtidos com os esquemas quimioterápicos: cisplatina mais gemcitabina; carboplatina mais paclitaxel e cisplatina mais vinorelbine	71
Tabela 21 Toxicidade evidenciada nos esquemas de quimioterapia: cisplatina mais gemcitabina; carboplatina mais paclitaxel e cisplatina mais vinorelbine	72
Tabela 22 Fatores prognósticos	73

LISTA DE ABREVIATURAS

ASCO	American Society of Clinical Oncology
BSC	Best Suportive Care
CEC	Carcinoma de células escamosas
CPNPC	Câncer de Pulmão não Pequenas Células
DE	Doença Estável
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drugs Administration
HR	Hazard Ratio
H JAÚ	Hospital Amaral Carvalho de Jaú
HCACC	Hospital do Câncer A.C.Camargo
IC	Intervalo de Confiança
IPC	Instituto Paulista de Cancerologia
KPS	Karnofsky Performance Status
MVP	Mitomicina mais Vinblatina mais Cisplatina
PD	Progressão de Doença
PS	Performance Status
PTX	Pemetrexate
QT	Quimioterapia
RC	Resposta Completa
RP	Resposta Parcial
SV	Sobrevida
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	Statistical Package For Social Sciences
SUS	Sistema Único de Saúde
SWOG	Southwest Oncology Group
VS	Versus

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Objetivos	6
2	REVISÃO DA LITERATURA	7
3	PACIENTES E MÉTODOS	20
4	RESULTADOS	24
5	DISCUSSÃO	74
6	CONCLUSÃO	83
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	84

ANEXOS

Anexo 1 – Escala de *performance status* (ECOG)

Anexo 2 – Ficha de registro de dados

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é uma neoplasia freqüente no mundo e representa a principal causa de morte por câncer em homens (MINNA et al. 1989).

No Brasil, as estimativas do Instituto Nacional de Câncer para o ano de 2005 indicam que o câncer de pulmão deverá atingir 25.790 pessoas (17.110 homens e 8.680 mulheres) (Ministério da Saúde 2004).

MINNA et al. (1989) estimaram que 80% das mortes entre homens e 75% das mortes entre mulheres eram atribuídas ao hábito de fumar. Há uma sólida base científica relacionando o hábito de fumar com o câncer de pulmão. Vários agentes têm sido relacionados como causadores da neoplasia de pulmão, entretanto, o tabaco é de longe o agente etiológico mais comum. A Organização Mundial de Saúde considera o tabaco a maior causa isolada e evitável de doenças e mortes no mundo. A lista de outras doenças relacionadas ao fumo é longa e inclui principalmente enfisema, bronquite, doença coronariana e câncer de laringe, cavidade oral, rins, pâncreas e bexiga. O risco cresce com a ocorrência dos seguintes fatores: aumento do número de cigarros consumidos; hábito de fumar desde idade precoce; maior grau de inalação; teor de nicotina e alcatrão dos cigarros fumados (há uma redução de 20% de câncer de pulmão em fumantes de cigarros com baixo teor de alcatrão comparados com aqueles com alto teor de alcatrão); o uso de cigarros com filtros, comparado com os cigarros sem filtros; além de ser diretamente proporcional ao período de tempo de consumo dos cigarros, resultando em diminuição do risco quando a interrupção é feita (LOEB et al. 1984).

Em relação à exposição passiva, é sabido que exposição individual absorve a fumaça do cigarro e isto é indicado por concentrações urinárias de nicotina em altos níveis. TRICHOPOULOS et al. (1981) publicaram pela primeira vez estudos de casos controles envolvendo mulheres não fumantes expostas à fumaça de cigarro dos cônjuges. Após esse estudo, outros foram realizados confirmando estatisticamente um aumento do risco para câncer de pulmão em fumantes passivos. A Tabela 1 relaciona substâncias tóxicas e algumas atividades ocupacionais relacionadas com câncer (TRICHOPOULOS et al. 1996).

Tabela 1 – Substâncias tóxicas e atividades ocupacionais relacionadas com câncer.

SUBSTÂNCIAS TÓXICAS	LOCAIS PRIMÁRIOS DE TUMORES
Nitrito de acrílico	Pulmão, cólon e próstata
Alumínio e seus compostos	Pulmão
Arsênio	Pulmão, pele e fígado
Asbesto	Pulmão, serosas, trato gastrointestinal e rim
Aminas aromáticas	Bexiga
Benzeno	Medula óssea (leucemia mielóide)
Benzidina	Bexiga
Berílio e seus compostos	Pulmão
Cádmio	Próstata
Cromo e seus compostos	Pulmão
Álcool isopropílico	Seios paranasais
Borracha	Medula óssea e bexiga
Compostos de níquel	Pulmão e seios paranasais
Pó de madeiras	Seios paranasais
Radônio	Pulmão
Tinturas de cabelo	Bexiga
Material de pintura	Pulmão
OCUPAÇÃO	NEOPLASIA
Marceneiro	Carcinoma de nariz e seios paranasais
Sapateiro	Carcinoma de bexiga e seios paranasais
Limpador de chaminé	Carcinoma de pele, pulmão e bexiga
Relacionado à sílica	Carcinoma de pulmão

Fonte: TRICHOPOULOS et al. (1996).

A combinação de evidências químicas e epidemiológicas sugere que os efeitos biológicos da exposição passiva são reais, porém não são as únicas causas.

STELLMAN e DAUN (1975) relataram que cerca de três mil substâncias novas são produzidas por ano nas indústrias. Estudos retrospectivos mostram elevado risco de câncer de pulmão em fumantes comparado com não fumantes, entre homens este risco é 10 vezes maior (JEMAL et al. 2005).

Os quatro principais subtipos de câncer de pulmão - carcinoma de células escamosas (predominante no homem), adenocarcinomas (mais freqüente nas mulheres), carcinomas de grandes células e carcinomas de pequenas células - estão todos associados com o hábito de fumar (DAMBER e LARSSON 1986).

O Câncer de pulmão não pequenas células representa aproximadamente 75% de todos os tumores de pulmão: 40% adenocarcinoma, 17% carcinoma de células escamosas, 15% grandes células e 3% outros subtipos (GINSBERG et al. 1997).

Na época do diagnóstico a maioria dos pacientes se apresenta com doença avançada localmente (estadiamento IIIB) ou metastática (estadiamento IV) (YOUNES 2001).

Quimioterapia é o tratamento de escolha para pacientes com neoplasia de pulmão em estágio avançado. A maioria dos estudos publicados, demonstrando a eficácia da quimioterapia, é realizada em centros acadêmicos, sob controle rígido de protocolos de pesquisa, entretanto na rotina clínica, esse controle praticamente inexistente. O tratamento oncológico, mesmo baseado em evidências da literatura médica, pode ser administrado a pacientes que não se enquadrem estritamente nos critérios de inclusão e exclusão dos estudos rigorosos publicados.

Não há estudos recentes analisando de forma sistemática os resultados do tratamento sistêmico rotineiro, de carcinoma de pulmão não pequenas células em pacientes brasileiros, fora de protocolos de pesquisa clínica. Este estudo avaliou os resultados obtidos com a quimioterapia e a sobrevida em um ano de pacientes tratados fora de protocolos de pesquisa, na rotina clínica em diferentes centros oncológicos. Ademais tentou-se comparar esses resultados da quimioterapia com outros estudos de relevância clínica como por exemplo o estudo ECOG 1594 (SCHILLER et al. 2002).

1.1 OBJETIVOS

Avaliar a resposta da quimioterapia e a sobrevida em um ano de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células avançado (IIIB e IV), tratados fora de protocolos de pesquisa, na rotina clínica em diferentes centros oncológicos.

REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

Dados americanos de 2005, mostram que a sobrevida em 5 anos para as quatro maiores neoplasias causadoras de morte melhorou consideravelmente de 1980 a 2000 para câncer colorretal, mama e próstata, entretanto isto não ocorreu para o câncer de pulmão (JEMAL et al. 2005) (Tabela 2).

Tabela 2 – Estimativas da incidência e mortalidade para câncer em diferentes sítios (EUA)

Sítio primário de câncer	No de casos novos	No de mortes	Sobrevida (%) 1983 - 1985	Sobrevida (%) 1995 – 2000
Pulmão	172570	163510	14	15
Colorretal	145290	56290	58	63
Mama	212930	40870	78	88
Próstata	232090	30350	75	99

Fonte: JEMAL et al. (2005)

Na década de 80, quimioterapia contendo agente alquilante (em específico: cisplatina ou carboplatina) para tratamento do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado mostrou melhora da sobrevida e da qualidade de vida, apesar das respostas objetivas serem menores que 20% (IHDE 1992; BUNN 1989 a e b). Vários estudos randomizados compararam quimioterapia com combinações à base de cisplatina *versus* (vs) medidas de suporte paliativas. A meta-análise destes estudos provou que quimioterapia contendo cisplatina melhorava modestamente a sobrevida. Houve uma redução no risco de morte de 27%, equivalente a uma melhora absoluta na mediana do tempo de sobrevida de dois meses e aumento de 10% na

sobrevida em um ano (Anonymus 1995). Considerando os trabalhos apresentados concluiu-se que as taxas de sobrevida conseguida em um ano foi de 20 a 25% para tratamentos quimioterápicos com combinações à base de cisplatina, comparado com taxas de aproximadamente 10% para pacientes que receberam apenas tratamento de suporte. A cisplatina é extensivamente usada no tratamento do câncer de pulmão apesar dos efeitos emetogênicos, renais e neurológicos o que requer hidratação mais vigorosa, antieméticos e tempo de infusão mais prolongado. A carboplatina sendo um análogo da cisplatina, minimiza estes problemas não hematológicos e pode ser administrada de forma mais rápida melhorando a aderência do paciente. Havia muita discussão sobre a equivalência entre a cisplatina e carboplatina e muitos acreditavam na superioridade da primeira em relação a segunda (KLASTERSKY et al. 1990 KELLY et al. 2001; SCHILLER et al. 2000). Em 2004, finalmente foi publicado uma metanálise com oito estudos que investigaram a substituição da carboplatina por cisplatina mostrando que quimioterapia baseada em cisplatina oferece maior taxa de resposta objetiva estatisticamente significativa comparada com quimioterapia baseada em carboplatina (HR 1,36; IC 95% 1,15-1,61; $p < 0,01$) e sem diferença estatisticamente significativa na sobrevida. Já na análise de subgrupo de cinco destes estudos, quando a cisplatina ou carboplatina era associada a agentes de terceira geração havia diferenças na sobrevida para combinações contendo cisplatina (HR 1,106; IC 95% 1,00-1,218; $p = 0,039$) (Hotta et al. 2004).

Os agentes quimioterápicos mais utilizados no passado e considerados mais ativos para CPNPC foram cisplatina, mitomicina C, vinblastina e etoposide. Como agentes únicos produziam taxas de resposta que oscilavam entre 15% e 25% (BUNN et al. 1998). Os regimes mais comuns incluíam cisplatina mais vinblastina, cisplatina

mais etoposide, cisplatina mais vindesina e cisplatina mais vinblastina mais mitomicina (MVP), estes regimes mostraram taxas de respostas de 15% a 30% e taxas de sobrevida em um ano de 20% a 30% (BONOMI et al. 1989; WEICK et al. 1991).

Em 1990 seis novos agentes (paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, vinorelbine, irinotecan e topotecan) começaram a ser incorporados no tratamento do tumor de pulmão, por mostrarem respostas melhores em estudos fase II, quando comparados com cisplatina ou carboplatina. BUNN e KELLY (1998) revisou e resumiu os resultados de 42 estudos com essas drogas e a conclusão foi que esses quimioterápicos apresentavam taxas de respostas que variavam de 20 a 25%, com mediana de sobrevida de aproximadamente 30 a 40 semanas e taxas de sobrevida em um ano de 35 a 40 %. Dentre estes quimioterápicos, o primeiro a ser aprovado pelo FDA (Food and Drugs Administration) foi o vinorelbine-um alcalóide da vinca semi-sintético. O estudo francês LE CHEVALIERS et al. (1994) comparou cisplatina mais vinorelbine vs cisplatina mais vindesina vs vinorelbine e obteve taxas totais de resposta de 30% para cisplatina mais vinorelbine, 19% para cisplatina mais vindesina, 14% para vinorelbine e sobrevida média de 40 semanas, 32 semanas e 31 semanas respectivamente. Concluiu-se que o vinorelbine era tão efetivo quanto a combinação cisplatina mais vindesina, porém menos efetivo que a combinação cisplatina mais vinorelbine. SOUQUET et al. (2000) confirmaram os resultados do estudo francês num estudo randomizado fase III comparando cisplatina mais vinorelbine vs cisplatina mais ifosfamida mais vinorelbine. Todavia o primeiro estudo de grupos cooperativos a demonstrar vantagem na sobrevida quando outra droga ativa era combinada com cisplatina foi publicado por WOZNIAK et al. (1998).

Este estudo mostrou que a combinação de cisplatina mais vinorelbine era superior no tratamento do CPNPC avançado quando comparado com cisplatina como agente único (sobrevida em um ano de 36% e 20% respectivamente). Após a conclusão deste estudo a SWOG (Southwest Oncology Group) considerou a combinação cisplatina mais vinorelbine como novo tratamento padrão.

O segundo dos novos agentes a ser aprovado pelo FDA (primeiramente para câncer de mama e ovário) foi o paclitaxel. O paclitaxel tem sido uma das drogas mais estudadas para o tratamento do tumor de pulmão não pequenas células, principalmente combinado com carboplatina já que fornece um perfil mais favorável de toxicidade, em termos de nefrotoxicidade do que quimioterapia com combinações à base de cisplatina. Parece que o paclitaxel aumenta a tolerância medular para carboplatina, já que não se observa trombocitopenia grave nos estudos (KEARNS et al. 1995). Como agente único em estudos fase II o taxol apresentou taxas de respostas de 20 a 40 % e taxas de sobrevida em um ano de aproximadamente 40 % (MURPHY et al. 1993; GATZEMEIER et al. 1995). BONOMI et al. (2000) com objetivo maior de avaliar o efeito do paclitaxel na sobrevida, compararam cisplatina (75 mg/m²) mais paclitaxel em duas diferentes doses (135 e 250 mg/m²) vs cisplatina na mesma dose e etoposide (100mg/m²- três dias). Resultados superiores na sobrevida foram observados com combinações contendo paclitaxel (taxa de sobrevida em um ano de 38,9% e mediana de sobrevida de 9,9 meses) comparado com cisplatina mais etoposide (sobrevida em um ano de 31,8% e mediana de sobrevida de 7,6 meses). Em relação aos dois níveis de doses utilizados para o paclitaxel, não houve diferenças significativas na sobrevida. Observa-se neste estudo que os pacientes incluídos apresentavam *performance status* (PS) avaliados pelos

critérios da ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (OKEN et al. 1982) de zero e um e não eram aceitos paciente com comorbidades; além do que foram considerados inelegíveis na avaliação final pacientes com PS de dois. Para cisplatina e etoposide, a mediana de sobrevida foi de 7,6 meses, superior a mediana de sobrevida de seis meses encontrada em outros estudos que incluíram pacientes com pior performance. Baseado nestes dados, a explicação que parece mais provável é a seleção de pacientes com bom prognóstico (RUCKDESCHEL et al. 1986; BELANI et al. 1988). ALBAIN et al. (1991) mostraram que taxas de resposta e sobrevida são melhores em pacientes com bom PS (0-1) assim como a toxicidade é maior para PS pobre. Bom PS representou na análise destes estudos a mais significativa variável favorável. Um outro grande estudo fase III comparou cisplatina com cisplatina mais paclitaxel em pacientes com *Karnofsky performance status* (KPS) $\geq 60\%$. Obteve mediana de sobrevida de 8,6 meses e 8,1 meses e sobrevida em um ano de 36% e 41% respectivamente (GATZEMEIER et al. 2000). Este estudo falhou em demonstrar significativa melhora da sobrevida para o braço do paclitaxel por outro lado cisplatina mais paclitaxel produziu uma discreta melhora na resposta clínica observada pelo aumento da mediana do tempo para progressão.

Antimetabólicos prévios apresentavam pouca atividade no tratamento de tumores de pulmão não pequenas células, entretanto o novo agente desenvolvido, a gemcitabina tem a característica de permanecer um tempo mais prolongado na célula tumoral e maior atividade contra linhagens celulares de tumores sólidos. Além disto é bem tolerada, com um perfil de toxicidade favorável, bom nível de atividade e sinergismo com cisplatina (LILENBAUM e GREEN 1993). Como agente único a gemcitabina produz taxas de respostas que excedem 20% e mediana de sobrevida

superior a oito meses (PERNG et al. 1997; MANEGOLD et al. 1997). Estudo randomizado (ANDERSON et al. 2000), publicado em 2000 comparou gemcitabina mais *best supportive care* (BSC) vs BSC. Os pacientes tratados com gemcitabina apresentaram melhor *score* da qualidade de vida e redução dos sintomas relacionados com a doença comparado com BSC. Não houve diferenças na sobrevida total e na sobrevida em um ano ou seja, 25% vs 22% e média de sobrevida de 5,7 meses e 5,9 meses. Observou-se também que um grande número de pacientes no braço controle necessitou tratamento urgente com radioterapia. Comparando este estudo com a meta-análise do Collaborative Group-Non-Small Cell Lung Cancer, a sobrevida em um ano foi de 16% para BSC e 26% para pacientes tratados com cisplatina (Anonymus 1995). A menor taxa de resposta (19%) obtida com a gemcitabina provavelmente reflete a eficácia de um grupo de pacientes menos selecionados. O estudo randomizado fase II Spanish Lung Cancer Study Group (SLCSG), na tentativa de reduzir a toxicidade medular ou seja excluindo o 15º dia da gemcitabina, comparou cisplatina (100mg/m² no 1º dia) mais gemcitabina (1250mg/m² no 1º e 8º dia) cada 21 dias com cisplatina mais etoposide. Este estudo demonstrou claramente a superioridade do esquema gemcitabina mais cisplatina em termos de taxa de resposta (41% x 22%) e tempo médio para progressão (6,9 meses vs 4,3 meses). Embora não houvesse diferenças significativas na sobrevida (8,7 meses vs 7,2 meses), não houve prejuízo na qualidade de vida pois o perfil de toxicidade de ambos os esquemas foram comparáveis (CARDENAL et al. 1999). Estudo italiano fase II parecido com o anterior comparou cisplatina mais gemcitabina mais vinorelbina (braço um) com cisplatina mais epirrubicina mais vindesina mais lonidamine (braço dois). Como o objetivo maior deste estudo era definir a atividade

dos novos agentes na doença avançada, concluiu-se que a adição de vinorelbine naquele regime não produziu um ganho terapêutico substancial. Obteve-se vantagem no braço da gemcitabina principalmente no que se refere a mediana de tempo livre de progressão (32 semanas vs 18 semanas) (COMELLA et al. 1999). SANDLER et al. (2000) recrutou 522 pacientes com doença localmente avançada ou metastática e mostrou que a gemcitabina 1000mg/m² no 1º, 8º e 15º dia mais cisplatina 100mg/m² cada 28 dias era superior à cisplatina como agente único em termos de taxa de resposta (30% vs 11%), tempo médio para progressão (5,7 meses vs 3,7 meses) e mediana de sobrevida (9,1 meses vs 7,6 meses). Em termos de toxicidade, observou-se neutropenia e trombocitopenia grau três e quatro de 58% para cisplatina mais gemcitabina e 51 % para cisplatina com agente único.

Um dos estudos mais importantes comparando quatro regimes quimioterápicos mais utilizados no câncer de pulmão não pequenas células foi publicado em 2002 (SCHILLER et al. 2002). Este estudo clínico randomizado comparou a eficácia dos três regimes representados pela carboplatina mais paclitaxel; cisplatina mais gemcitabina; cisplatina mais docetaxel com o regime de referência cisplatina mais paclitaxel. O objetivo maior era comparar se a sobrevida total de algum destes três regimes era superior a cisplatina mais paclitaxel. Os resultados de acordo com os grupos de tratamento foram (Tabela 3).

Tabela 3 - Resultados do tratamento quimioterápico de acordo com quatro esquemas utilizados para tratamento do câncer de pulmão não pequenas células avançado.

Variável	Cisplatina+ Paclitaxel (n=288)	Cisplatina+ Gemcitabina (n=288)	Cisplatina+ Docetaxel (n=289)	Carboplatina+ Paclitaxel (n=290)	Total (n=1155)
RC	< 1%	1%	<1%	<1%	<1%
RP	21%	21%	17%	16%	19%
DE	18%	18%	25%	23%	21%
PD	49%	40%	42%	49%	45%
R. total	21%	22%	17%	17%	19%
Mediana de sobrevida	7,8 meses	8,1 meses	7,4 meses	8,1 meses	7,9 meses
SV 1 ano	31%	36%	31%	34%	33%
SV 2 anos	10%	13%	11%	11%	11%
Mediana de tempo p/progressão	3,4 meses	4,2 meses	3,7 meses	3,1 meses	3,6 meses

RC- resposta completa, RP-resposta parcial, DE-doença estável. PD-progressão de doença, SV-sobrevida.

Analisando os resultados, observa-se que não houve diferenças estatisticamente significativas na sobrevida entre os três regimes comparados com cisplatina mais paclitaxel. Apesar da mediana de tempo para progressão ser maior para a combinação cisplatina mais gemcitabina, houve neste grupo maior toxicidade renal. Neste estudo foram excluídos precocemente após os primeiros resultados os pacientes com PS dois devido aos efeitos colaterais. Consideraram então, que sendo o papel da quimioterapia na melhor das hipóteses de suporte e paliativo o uso rotineiro de cisplatina em pacientes com baixo PS não é recomendado. Finalmente, a qualidade de vida e os dados de quimioterapia de segunda linha não foram avaliados.

Muitos pacientes com CPNPC avançado, não são candidatos para receber quimioterapia baseada em cisplatina devido a presença de comorbidades, *performance status borderline* e neuropatias. Um pequeno número de estudos fase III demonstraram que esquemas selecionados de duas drogas não baseados em cisplatina

apresentam atividade similar à combinações com cisplatina e oferece diferentes perfis de toxicidade. Os principais estudos podem ser observados na Tabela 4.

Tabela 4 – Estudos fase III - Combinações de duas drogas com cisplatina e sem cisplatina

Autor	Esquema	Pacientes	TR (%)	Mediana de sobrevida (meses)	P
Georgoulas et al. (2001)	Docetaxel/cisplatina	219	332	10	ns
	Docetaxel/gemcitabina	222	31	9,5	
Kosmidis et al.(2002)	Paclitaxel/carboplatina	252	28	10,4	ns
	Paclitaxel/gemcitabina	257	35	9,8	
Smit et al. (2003)	Cisplatina/paclitaxel	159	32	8,1	ns
	Cisplatina/gemcitabina	160	37	8,9	
	Gemcitabina/paclitaxel	161	28	8,7	
Grideli et al. (2003)	Cisplatina/gemcitabina ou vinorelbine	250	30	8,8	ns
	Gemcitabina/vinorelbine	251	25	7,4	
Alberola et al. (2003)	Cisplatina/gemcitabina	182	42	9,3	ns
	Gemcitabina/vinorelbine + vinorelbine/ifosfamida	187	27	8,1	

O *guidelines* da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2004) da American Society of Clinical Oncology (ASCO), já a partir de 2004 não faz distinção para terapia de primeira linha com combinações de duas drogas contendo ou não cisplatina.

Com relação a monoterapia no tratamento do CPNPC avançado concluiu-se que a monoterapia, mesmo com os agentes de segunda geração, não substitui a combinação de agentes incluindo um composto platínico (SEDERHOLM 2002; GEORGOULIAS et al. 2002; LILENBAUM et al. 2002). Estudos de meta-análise confirmaram esta inferioridade em termos de resposta objetiva e sobrevida (BAGGSTROM et al. 2003; DELBALDO et al. 2003). Recomenda-se este tratamento de monoterapia somente para indivíduos sem condições clínicas para tratamento combinado à base de cisplatina como idosos e aqueles com baixo PS.

Dois estudos de meta-análise referentes a adição de uma terceira droga no tratamento do CPNPC avançado mostrados na ASCO de 2003 apresentaram os seguintes resultados: BAGGSTROM et al. (2003), na primeira meta-análise, incluíram 11 estudos comparando uma vs duas drogas e 11 estudos comparando duas vs três drogas (2378 pacientes). Adicionando uma terceira droga houve aumento de 2% na resposta objetiva mas ocorreu uma diminuição de somente 4% na sobrevida de um ano. A segunda meta-análise DELBALDO et al. (2003), apresentada, reuniu 32 estudos que compararam duas vs três drogas (7220 pacientes) a compilação das razões de chance foram: Resposta objetiva de 0,64 ($p < 0,01$); sobrevida mediana de 0,95 ($p < 0,001$); sobrevida em um ano de 0,9 ($p < 0,001$). A conclusão dos investigadores foi que a adição de uma terceira droga em regime de bi-terapia contendo platina não adiciona benefício, somente toxicidade.

No tratamento de segunda linha, o docetaxel tem sido um dos poucos agentes mais avaliados para CPNPC avançado. Estudos pequenos fase II mostraram taxas de resposta que variavam de 15 a 22% e sobrevida favoráveis. Foi baseado nestes estudos que surgiram dois importantes estudos fase III com docetaxel em segunda

linha para pacientes previamente tratados com regimes contendo cisplatina (GANDARA et al. 1997; ROBINET et al. 1997). SHEPERD et al. (2000) randomizaram 204 pacientes para receber docetaxel 100mg/m² ou suporte clínico. Na primeira metade do estudo o esquema quimioterápico foi corrigido para docetaxel 75 mg/m² devido à toxicidade e a quimioterapia foi administrada até a progressão de doença ou toxicidade inaceitável. Apesar da taxa de resposta objetiva baixa (7%), houve benefício clínico traduzido pela melhora da qualidade de vida e aumento da sobrevida (mediana de sobrevida de 7,6 meses vs 4,6 meses). Não houve diferenças na sobrevida para docetaxel 100mg/m² vs suporte clínico, ao passo que para docetaxel 75mg/m² a sobrevida foi melhor. O outro estudo fase III comparou docetaxel em duas diferentes doses (100 e 75 mg/m² vs vinorelbine ou ifosfamida) (FOSSELLA et al. 2000). Neste estudo era permitido a exposição prévia ao paclitaxel. Apesar de neste estudo também ter sido obtido taxa de resposta objetiva baixa (10%), houve aumento no período livre de progressão e sobrevida em um ano. Foi visto também que a exposição prévia ao paclitaxel não diminuiu a probabilidade de resposta ao docetaxel indicando que não há resistência cruzada entre os dois taxanes. Outra consideração importante em relação aos taxanes é que seu uso semanal apresenta menor toxicidade e eficácia equivalente quando comparado com seu uso a cada três semanas (CAMPS et al. 2003; GRIDELLI et al. 2003; UKENA et al. 2003). Baseado na taxa de resposta, sobrevida, impacto na qualidade de vida e perfil de toxicidade, a dose ótima recomendada de docetaxel é 75mg/m² cada três semanas para pacientes extensivamente tratados previamente. Após resultados de estudos fase III o docetaxel foi considerado tratamento padrão de segunda linha para neoplasia avançada de pulmão. Publicado em 2004, um estudo de fase III

comparando docetaxel vs pemetrexato como tratamento de segunda linha na câncer de pulmão não pequenas células avançado (HANNA et al. 2004). O docetaxel foi usado na dose de 75mg/m² cada 21 dias e o pemetrexato (PTX) 500mg/m² cada 21 dias mais dexametasona e suplementação com vitamina B12 e ácido fólico (para reduzir mielodepressão). Os resultados foram os seguintes (Tabela 5):

Tabela 5 - Resultados do tratamento quimioterápico comparando docetaxel e pemetrexato(PTX).

Quimioterapia	Docetaxel	PTX
Resposta objetiva	8,8%	9,1%
Sobrevida livre de progressão mediana	2,9 meses	2,9 meses
Sobrevida mediana	7,9 meses	8,3 meses
Sobrevida em um ano	29,7%	29,7%

A conclusão do estudo foi que PTX oferece resposta objetiva, sobrevida livre de progressão e sobrevida global semelhantes as obtidas com docetaxel como tratamento de segunda linha. O PTX apresenta menos efeitos colaterais que docetaxel e torna-se uma outra opção no tratamento de segunda linha especialmente em pacientes com restrições ao docetaxel, como diabéticos e portadores de neuropatia.

PACIENTES E MÉTODOS

3 PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, que analisou os dados clínicos obtidos de prontuários de pacientes, admitidos entre 1990 e 2003 de maneira consecutiva. Os dados foram coletados de três centros de tratamento do câncer: Hospital do Câncer A C Camargo, São Paulo, Hospital Amaral Carvalho de Jaú e Instituto Paulista de Cancerologia, São Paulo. Foram incluídos pacientes adultos, com confirmação histológica ou citológica de CPNPC em estadiamento avançado IIIB ou IV, inclusive pacientes com metástases em sistema nervoso central. O estadiamento e a confirmação histológica ficou a critério de cada Instituição. O tipo histológico foi determinado pelo relatório da anatomia patológica incluída no prontuário, sem revisão histopatológica sistemática. Foram excluídos os casos de câncer de pulmão de pequenas células e pacientes participantes de protocolos de pesquisa clínica. Foram utilizados os critérios do ECOG para a determinação do *performance status* de todos os casos (OKEN et al. 1992) (Anexo 1). Para fins de estadiamento, foram utilizados os exames subsidiários constantes dos prontuários médicos (radiografias, tomografias, ressonância magnética, cintilografia óssea, toracoscopia, mediastinoscopia e mediastinotomia anterior) estabelecendo-se assim o estadiamento IIIB ou IV. As informações foram coletadas por dois oncologistas em fichas padronizadas (Anexo 2) e após revisão os dados foram tabulados em bancos de dados para análise posterior. Foram incluídos 751 pacientes neste estudo (Tabela 6).

Tabela 6 - Distribuição do número total de pacientes avaliados por centro de tratamento de câncer.

Instituição	No	%
Instituto Paulista de Cancerologia	49	7
Hospital do Câncer A.C. Camargo	439	58
Hospital Amaral Carvalho de Jaú	263	35
Total	751	100

Considerando todos os pacientes avaliados, 388 (52%) eram pacientes do SUS e 363 (48%) eram pacientes de convênio. Todos os pacientes do Instituto Paulista de Cancerologia eram pacientes de convênio, todos os pacientes do Hospital Amaral Carvalho de Jaú eram pacientes do SUS e os pacientes do Hospital do câncer, 125 pacientes (28%) eram do SUS e 300 pacientes (72%) eram de convênios.

A sobrevida foi calculada a partir do primeiro dia de administração de quimioterapia. O tempo de sobrevida global foi calculado como o período entre o diagnóstico e a data da ocorrência do óbito, decorrente de qualquer motivo ou a data do último seguimento (para pacientes vivos nesta data).

Foram considerados como perdidos de seguimento na data da última informação, os pacientes cujo tempo de retorno à instituição, fosse maior que duas vezes o período estipulado pelo médico.

A curva de sobrevida actuarial foi construída pelo método de Kaplan e Meier e a comparação das curvas através dos testes *log-rank* e *Breslow* (KAPLAN e MEIER 1958; CAMPOS-FILHO e FRANCO 1998).

O modelo de regressão de Cox foi utilizado para o cálculo das “*hazard ratio*” para óbito (HR). A técnica “*stepwise forward*” foi utilizada para construção do modelo multivariado (COX 1972). Foram utilizados para a análise univariada e multivariada as seguintes variáveis: Centro de tratamento de câncer, sexo, idade,

performance status, estadiamento, histologia, peso, locais de metástases e tratamento.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa estatístico SPSS 10.0 for Windows. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas para $p < 0,05$.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

Relacionados por centro de tratamento as características dos pacientes: idade, sexo, ECOG, estadiamento, metástases ao diagnóstico e histologia (Tabela 7).

Tabela 7 - Características dos pacientes avaliados no estudo.

Características dos pacientes	IPC		HCACC		H Jau		Total	%
	n=	%	n=	%	n=	%	n= 751	100
	(49)		(439)		(263)			
Idade								
Até 50 anos	6	12,3	67	15,3	51	19,4	124	16,4
51-70 anos	28	57,1	279	63,6	175	66,5	482	63,7
71 anos ou mais	15	30,6	93	21,2	37	14,1	145	19,2
Sexo								
Masculino	36	73,5	317	72,2	196	74,5	549	72,5
Feminino	13	26,5	122	27,8	67	25,5	202	26,2
ECOG								
0	4	8,2	17	3,9	1	0,4	22	2,9
1	18	36,7	155	34,1	137	52,1	310	41,0
2	14	28,6	158	35,9	63	23,9	235	31,0
3	2	4,1	31	7,1	45	17,1	78	10,3
4	0	0	4	0,9	1	0,4	5	0,7
sem dados	11	22,4	74	16,9	16	6,1	101	13,3
Estadiamento								
IIIB	10	20,4	86	19,6	83	31,6	179	23,6
IV	39	79,6	353	80,4	180	68,4	572	75,6
Envolvimento tumoral de pleura								
Metástases ósseas	19	48,6	117	33,1	49	27,2	185	32,3
Metástases pulmonares	12	30,8	101	28,9	65	36,0	178	31,2
Metástases no sistema nervoso central (SNC)	4	10,3	102	29,0	34	18,8	140	24,5
Metástases hepáticas	1	2,6	22	6,2	27	15	50	8,7
Metástases adrenais	3	7,7	10	2,8	6	3,0	19	3,3
Perda de peso								
Nenhuma	6	12,2	68	15,5	23	8,7	97	12,8
< 10%	7	14,3	59	13,4	28	10,6	94	12,4
> 10%	9	18,4	163	37,1	75	28,5	247	32,6
não descrito	27	55,1	149	34,0	137	52,2	313	41,3
Histologia								
Adenocarcinoma	28	57,1	200	45,5	125	47,5	353	47,0
Carcinoma de células escamosas (CEC)	11	22,5	168	38,3	87	33,1	266	35,4
Carcinoma de grandes células	10	20,4	71	16,2	51	19,4	132	17,6

IPC- Instituto Paulista de Cancerologia; HCACC-Hospital do Câncer; A C Camargo HJaú -Hospital Amaral Carvalho de Jaú;

Dos 751 pacientes avaliados, 140 apresentavam metástases no SNC sendo 113 ao diagnóstico e 27 que progrediram após (um paciente no IPC, 10 no HCACC e 16 no H Jaú). Destes 113 pacientes, 22% fizeram quimioterapia após tratamento das metástases cerebrais por terem obtido resposta completa. Os 27 pacientes que progrediram após o diagnóstico, já haviam realizado quimioterapia ou ainda estavam sob tratamento quando evoluíram para metástases no SNC.

Listados por centro de tratamento os pacientes que fizeram ou não quimioterapia e relacionados a quantidade de drogas por esquema de tratamento (Tabela 8).

Tabela 8 - Distribuição do número de pacientes que fizeram ou não quimioterapia por centro de tratamento e relação da quantidade de drogas por esquema de tratamento.

Tratamento - primeira linha	IPC		HCACC		H Jaú		Total	%
	n	%	n	%	n	%		
Primeira linha – fizeram quimioterapia	32	65,3	206	46,9	220	83,6	458	60,5
Não fizeram quimioterapia	17	34,7	233	53,0	43	16,3	293	38,7
Pacientes tratados com monoterapia	2	6,3	25	12,1	10	4,5	37	8,1
Pacientes tratados com combinações de duas drogas	24	75	103	50	143	65	270	59
Pacientes tratados com combinações de três drogas	5	15,6	72	34,9	67	30,5	144	31,4

Foram encontrados 47 esquemas diferentes de quimioterapia nos prontuários. Em consequência para a maioria dos esquemas utilizados há um baixo número de pacientes. Relacionados abaixo os esquemas de quimioterapia utilizados na primeira linha por centro de tratamento (Tabela 9)

Tabela 9 - Distribuição dos esquemas de quimioterapia utilizados na primeira linha por centro de tratamento.

Esquemas de quimioterapia	IPC	HCACC	H Jaú	Total	%
Cisplatina+gemcitabina	2	12	41	55	12,0
Cisplatina+doxorubicina+ciclofosfamida	1	1	53	55	12,0
Cisplatina +etoposide	1	12	38	51	11,1
Carboplatina+paclitaxel	7	32	4	43	9,3
Carboplatina +etoposide	2	0	20	22	4,8
MVP(mitomomicina+vinblastina+cisplatina)	2	20	0	22	4,8
Cisplatina +vinorelbine	3	16	3	22	4,8
Paclitaxel+vinorelbine+carboplatina	0	15	0	15	3,2
Cisplatina+ifosfamida+vinblastina	0	15	0	15	3,2
Cisplatina+5fluoruracil	0	0	14	14	3,0
Cisplatina+epirrubicina+ciclofosfamida	1	5	8	14	3,0
Cisplatina+vinblastina	0	11	1	12	2,6
Gemcitabina	0	9	1	10	2,2
Gemcitabina+vinorelbine	3	4	2	9	1,9
Docetaxel	1	7	0	8	1,7
Etoposide oral	1	0	7	8	1,7
Carboplatina+docetaxel	3	3	1	7	1,5
Mitomomicina+vinblastina	0	5	0	5	1,1
Vinorelbine	0	5	0	5	1,1
Vincristina+doxorubicina+ciclofosfamida	0	4	1	5	1,1
Cisplatina+docetaxel	1	1	2	4	0,9
Gemcitabina+carboplatina	1	0	3	4	0,8
Ciclofosfamida+etoposide	0	0	4	4	0,8
Ciclofosfamida+epirrubicina+vincristina	0	1	2	3	0,6
Cisplatina+paclitaxel	1	1	0	2	0,4
Vincristina+methotrexate+ciclofosfamida	0	2	0	2	0,4
Vincristina+etoposide	0	2	0	2	0,4
Cisplatina	0	1	1	2	0,4
Carboplatina semanal	0	1	1	2	0,4
Ifosfamida+carboplatina+vinblastina	0	2	0	2	0,4
Ciclofosfamida+methotrexate	0	2	0	2	0,4
Carboplatina+vinorelbine	0	2	0	2	0,4
Carboplatina+5fluoruracil	0	0	2	2	0,4
Carboplatina+ciclofosfamida+etoposide	0	1	1	2	0,4
Gemcitabina+docetaxel	1	0	0	1	0,2
Paclitaxel	0	1	0	1	0,2
Mitomomicina+vinblastina+carboplatina	0	1	0	1	0,2
Fluoruracil+doxorubicina+ciclofosfamida	0	1	0	1	0,2
Methotrexate	0	1	0	1	0,2
Cisplatina+epirrubicina	0	0	1	1	0,2
Ciclofosfamida+epirrubicina	0	0	1	1	0,2
Carboplatina+ciclofosfamida	0	0	1	1	0,2
Uft	0	0	1	1	0,2
Carboplatina+ciclofosfamida+vinblastina	0	0	1	1	0,2
Carboplatina+vinblastina	0	0	1	1	0,2
Gemcitabina+etoposide	0	0	1	1	0,2
Ifosfamida +mitexan+vinblastina	0	1	0	1	0,2

Relacionados por centro de tratamento os quimioterápicos utilizados na primeira linha (Tabela 10). Analisados separadamente devido ao grande número de esquemas encontrados.

Tabela 10 - Distribuição dos quimioterápicos utilizados na primeira linha por centro de tratamento.

Tratamento - primeira linha (1ª linha)	IPC		HCACC		H Jaú		Total	%
Quimioterapia:	n	%	n	%	n	%		
	32	65,3	206	46,9	220	83,6	458	60,5
Pacientes que fizeram vinorelbine na 1ª linha								
Vinorelbine	6	18,8	42	20,4	5	2,3	53	11,6
Pacientes que fizeram cisplatina ou carboplatina na 1ª linha								
Cisplatina	12	37,5	101	49,0	159	72,3	272	59,4
Carboplatina	13	40,6	54	26,2	40	18,2	107	23,3
Pacientes que fizeram gemcitabina na 1ª linha								
Gemcitabina	7	14,3	25	12,1	48	23,3	80	17,5
Pacientes que fizeram ifosfamida na 1ª linha								
Ifosfamida	0	0	19	9,2	0	0	19	4,2
Pacientes que fizeram etoposide na 1ª linha								
Etoposide	4	12,5	15	7,3	75	34,0	94	20,5
Pacientes que fizeram taxanes na 1ª linha								
Paclitaxel	7	21,9	49	23,8	5	2,3	61	13,3
Docetaxel	7	21,9	10	4,9	1	0,5	18	3,9
Pacientes que fizeram alcalóides da vinca na 1ª linha								
Vincristina	0	0	10	4,8	4	1,8	14	3,1
Vinblastina	2	6,3	57	27,7	4	1,8	63	13,8
Pacientes que fizeram mitomicina na 1ª linha								
Mitomicina	2	6,3	27	13,1	0	0	29	6,3
Pacientes que fizeram antibióticos na 1ª linha								
Doxorubicina	1	3,1	7	3,4	54	24,5	62	13,5
Farmorubicina	1	3,1	6	3,0	14	6,4	21	4,6
Pacientes que fizeram ciclofosfamida na 1ª linha								
Ciclofosfamida	2	6,3	16	7,8	72	32,7	90	19,6
Pacientes que fizeram outros quimioterápicos na 1ª linha								
Fluoruracil	0	0	1	0,5	15	6,8	16	3,5
Methotrexate	0	0	6	3,0	0	0	6	1,3
Uft	0	0	0	0	1	0,5	1	0,2

Evidenciado uma variação de um a 13 ciclos de quimioterapia por paciente em cada esquema utilizado nos três centros de tratamento. No IPC foram encontrados o máximo de seis ciclos de quimioterapia por esquema, no HCACC o máximo de oito ciclos por esquema e no H Jaú o máximo de treze ciclos por esquema (Tabela 11).

Tabela 11 - Distribuição do número total de ciclos de quimioterapia por centro de tratamento.

Número total de pacientes por centro de tratamento	IPC (n=49)		HCACC (n=439)		H JAÚ (n=263)		Total (n= 751)	%
Número total de pacientes que fizeram quimioterapia (QT)	n (32)	%	n (206)	%	n (220)	%	n (458)	
Número total de ciclos na 1ª linha								
1 ciclo	5	15,6	37	18,0	38	17,2	80	17,5
2 ciclos	4	12,5	35	17,0	34	15,5	73	15,9
3 ciclos	3	9,4	32	15,5	36	16,4	71	15,5
4 ciclos	2	6,3	30	14,6	41	18,6	73	15,9
5 ciclos	2	6,3	16	7,8	18	8,2	36	7,8
6 ciclos	11	34,4	23	11,2	31	14,1	64	13,9
7 ciclos	0	0	1	0,5	4	1,8	5	1,1
8 ciclos	0	0	7	3,4	3	1,4	10	2,2
9 ciclos	0	0	0	0	2	0,9	2	0,4
11 ciclos	0	0	0	0	1	0,5	1	0,2
13 ciclos	0	0	0	0	2	0,9	2	0,4
Fizeram QT em outro centro	5	15,6	25	12,1	10	4,5	40	8,7
Não fizeram quimioterapia	17	34,7	233	53,1	43	16,4	293	39,0

Em relação à avaliação de resposta na primeira linha de tratamento foram encontrados de uma forma geral, maior número de pacientes sem dados nos prontuários quanto aos resultados do tratamento utilizado (Tabela 12).

Tabela 12 - Primeira e segunda avaliação de resposta na primeira linha por centro de tratamento.

Avaliação de resposta	IPC (n =32)		HCACC (n=206)		H Jaú (n= 220)		TOTAL
1ª linha – 1ª avaliação de resposta	n	%	n	%	n	%	
Resposta completa	0	0	1	0,4	0	0	1
Resposta parcial	11	22,4	29	14,0	5	2,3	45
Doença estável	4	8,2	63	30,5	53	24,0	120
Progressão de doença	5	10,2	40	19,4	65	29,5	110
Sem dados	12	37,5	73	35,4	97	44,0	182
1ª linha – 2ª avaliação de resposta							
Resposta completa	0	0	0	0	0	0	0
Resposta parcial	5	15,6	7	3,4	0	0	12
Doença estável	3	9,4	21	10,1	19	8,6	43
Progressão de doença	1	3,1	22	10,7	17	7,7	40
Sem dados	23	71,9	156	75,5	184	83,6	363

O tempo médio observado entre as avaliações variou entre dois e três meses.

Os métodos de imagem utilizados para avaliar os resultados do tratamento foram: radiografias de tórax mais tomografia computadorizada em 137 pacientes; radiografias de tórax em dois pacientes; tomografia computadorizada em 56 pacientes; ressonância magnética em três pacientes e 260 pacientes sem dados.

De uma forma geral registrou-se a toxicidade ocorrida com o tratamento quimioterápico nos seis primeiros ciclos por três centros de tratamento (Tabela 13).

Tabela 13 - Toxicidade geral ocorrida com o tratamento quimioterápico nos seis primeiros ciclos por três centros de tratamento.

Ciclos 1ª linha	Toxicidade 0,1 e 2						Toxicidade 3 e 4						Toxicidade total 0,1 e 2	Toxicidade total 3 e 4		
	IPC n= 32		HCACC n =206		H Jaú n =220		IPC n =32		HCACC n=206		H Jaú n=220					
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ciclo 1	20	62,5	134	65,0	175	79,5	1	3,1	41	19,9	23	10,5	329	71,8	65	14,2
Ciclo 2	14	43,8	112	54,4	146	66,4	2	6,2	27	13,1	13	5,9	272	59,4	42	9,2
Ciclo 3	12	37,5	84	40,8	117	53,2	1	3,1	14	6,8	9	4,1	213	46,5	24	5,2
Ciclo 4	10	31,3	59	28,6	81	36,8	0	0	11	5,3	8	3,6	150	32,7	19	4,2
Ciclo 5	10	31,3	33	16,0	56	25,5	0	0	6	2,9	1	0,5	99	21,6	7	1,5
Ciclo 6	7	21,9	16	7,8	43	19,5	0	0	2	1,0	2	0,9	66	14,4	4	0,9

Dos 458 pacientes que fizeram quimioterapia, 150 pacientes foram para segunda linha de tratamento, sendo 25% dos pacientes no IPC, 30,1% dos pacientes no HCACC e 36,4% no H Jaú (Tabela 14).

Tabela 14 - Distribuição do número de pacientes que fizeram ou não quimioterapia na segunda linha por centro de tratamento e relação da quantidade de drogas por esquema de tratamento.

Segunda linha	IPC		HCACC		H Jaú		Total	%
	n =32		n =206		n =220			
	n	%	n	%	n	%		
Fizeram QT	8	25,0	62	30,1	80	36,4	150	33,0
Não fizeram QT	24	75,0	144	69,9	140	63,6	308	67,0
Esquemas com um quimioterápico	5	62,5	36	58,0	33	41,3	74	49,3
Esquemas com dois quimioterápicos	2	25	16	25,8	28	35	46	30,7
Esquemas com três quimioterápicos	1	12,5	8	12,9	13	16,3	22	14,7
Esquemas com quatro ou mais quimioterápicos	0	0	0	0	0	0	0	0

Relacionados por centro de tratamento os quimioterápicos utilizados na segunda linha (Tabela 15). Assim como realizado na primeira linha, os quimioterápicos foram analisados separadamente. Havia 49,3% dos pacientes que fizeram monoterapia e 45,4% de pacientes que fizeram esquemas com duas ou três drogas com pequeno número de pacientes por esquema.

Tabela 15 - Distribuição dos quimioterápicos utilizados na segunda linha por centro de tratamento.

Quimioterapia de segunda linha.	IPC		HCACC		HJAÚ		Total	
	n = 8		n = 62		n = 80		n = 150	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Vinorelbine	0	0	5,0	8,0	7,0	8,8	12,0	8,0
Cisplatina ou Carboplatina								
Cisplatina	1	12,5	13	20,9	24	30	38	25,3
Carboplatina	1	12,5	11	17,7	8	10	20	13,3
Gemcitabina	1	12,5	8	12,9	15	18,7	24	16
Ifosfamida	0	0	1	1,6	3	3,8	4	2,7
Etoposide	1	12,5	7	11,3	43	53,8	51	34
Taxanes								
Paclitaxel	2	25	11	17,7	0	0	13	8,7
Docetaxel	0	0	10	16,1	0	0	10	6,7
Alvalóides da Vinca								
Vincristina	1	12,5	0	0	3	3,8	4	2,7
Vinblastina	0	0	7	11,3	0	8	7	4,7
Mitomicina	0	0	8	12,9	1	1,3	9	6
Antibióticos								
Doxorubicina	1	12,5	1	1,6	12	15	14	9,3
Epirubicina	0	0	3	4,8	2	2,5	5	3,3
Ciclofosfamida	2	25	3	4,8	18	22,5	23	15,3
Outros quimioterápicos na 2ª linha								
Fluoruracil	0	0	1	1,6	2	2,5	3	2
Methotrexate	1	12,5	1	1,6	1	1,3	3	2

Em relação a avaliação de resposta na segunda linha de tratamento também foram encontrados de uma forma geral, maior número de pacientes sem dados no prontuário quanto aos resultados do tratamento utilizado, sendo estes números superiores aos encontrados na primeira linha (Tabela 16).

Tabela 16 - Primeira e segunda avaliação de resposta na segunda linha por centro de tratamento.

2ª linha – 1ª avaliação de resposta	IPC n= 8	HCACC n= 62	Hjaú n= 80	Total	%	2ª avalia- ção de resposta	IPC n=8	HCACC n=62	H Jaú n=180	Total	%
Resposta completa	1	0	1	2	1,3		0	1	0	1	0,7
Resposta parcial	1	2	2	5	3,3		1	0	2	3	2
Doença estável	0	13	9	22	14,7		0	3	3	6	4
Progressão de doença	0	12	10	22	14,7		0	5	6	11	7,3
Sem dados	6	35	7	48	32		35	58	7	129	86

De forma geral registrou-se a toxicidade ocorrida com o tratamento quimioterápico nos dois primeiros ciclos de quimioterapia na segunda linha por centros de tratamento (Tabela 17).

Tabela 17 - Toxicidade ocorrida com o tratamento quimioterápico nos dois primeiros ciclos de quimioterapia na segunda linha por centros de tratamento.

Ciclos 2a linha	Toxicidade 0,1 e 2						Toxicidade 3 e 4						Toxicidade total 0,1 e 2 n= 150	Toxicidade total 3 e 4 n= 150
	IPC		HCACC		H Jaú		IPC		HCACC		H Jaú			
	n =8		n= 62		n= 80		n=8		n= 62		n= 80			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ciclo 1	2	25	35	56,5	59	73,8	0	0	10	16,1	7	8,8	96	64
Ciclo 2	2	25	28	45,2	50	62,5	1	12,5	7	11,3	6	7,5	80	53,3

Aproximadamente 64% dos pacientes fizeram radioterapia durante o decurso do tratamento (Tabela 18).

Tabela 18 - Radioterapia.

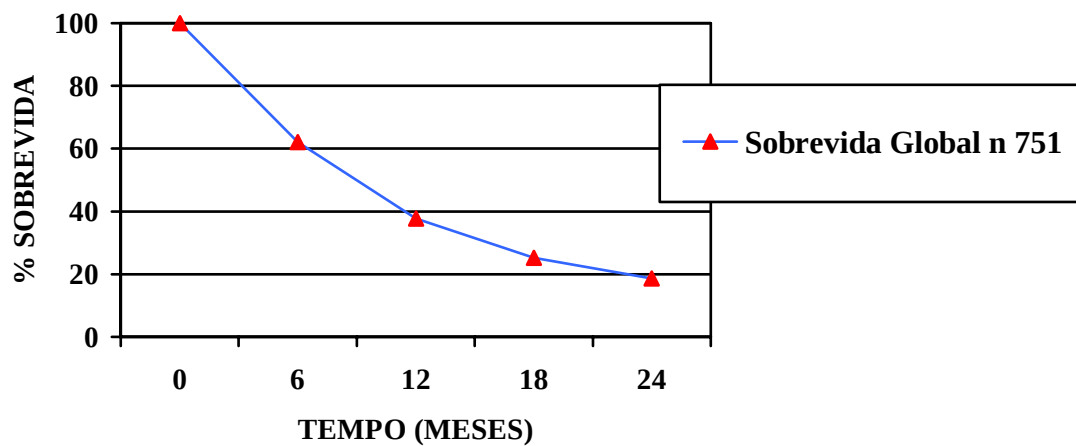
Radioterapia	IPC	HCACC	H Jaú	Total	%
Sim	28	344	110	482	63,7
Não	15	89	148	252	33,3
Sem dados	6	6	5	17	2,2

Relacionado o seguimento geral de todos os pacientes incluídos no estudo por centro de tratamento (Tabela 19).

Tabela 19 - Seguimento geral de todos os pacientes incluídos no estudo.

Seguimento	IPC	HCACC	H Jaú	Total	%
	n= 49	n= 439	n =263	751	
Vivos sem doença	0	6	1	7	0,9
Vivos com doença	12	17	19	48	6,3
Mortes por câncer	17	316	205	538	71,1
Mortes por outras causas	0	10	0	10	1,3
Perdeu seguimento	20	90	38	148	19,6

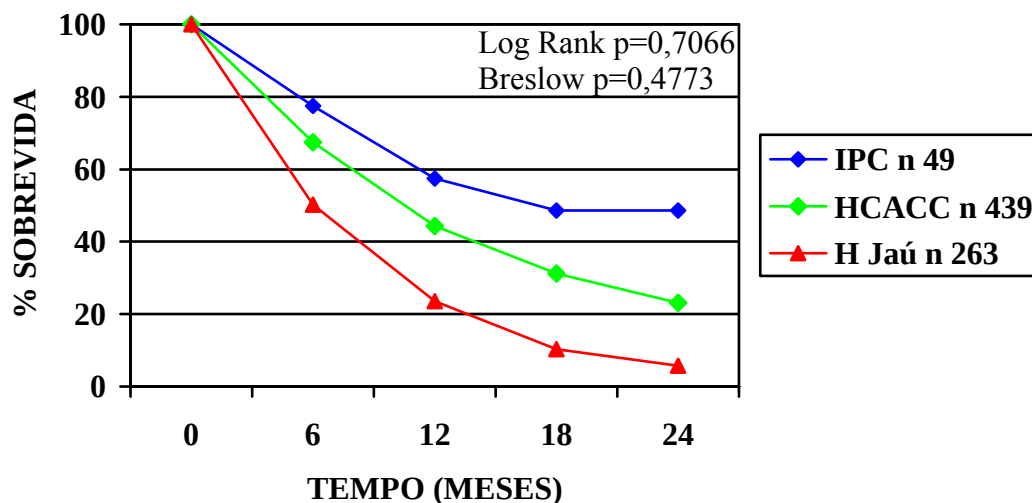
A sobrevida global mediana de todos os pacientes incluídos neste estudo foi de 8,3 meses (IC 95% 7,5-9,2 meses) e taxa de sobrevida em um ano de 37,8% (Figura 1).



Sobrevida global média 16,4 SE 1,2 mediana 8,3 SE 0,4 IC 95% 7,5-9,2

Figura 1 - Sobrevida global de todos os pacientes incluídos no estudo.

Dentre as instituições avaliadas, a sobrevida global mediana no IPC foi de 13,6 meses (IC 95% 6,6-15,2), HCACC foi de 10,2 meses (IC 95% 8,7-11,6) e no H Jaú foi de 6,0 meses (IC 95% de 4,9-7,2)-(p>0,05) (Figura 2).

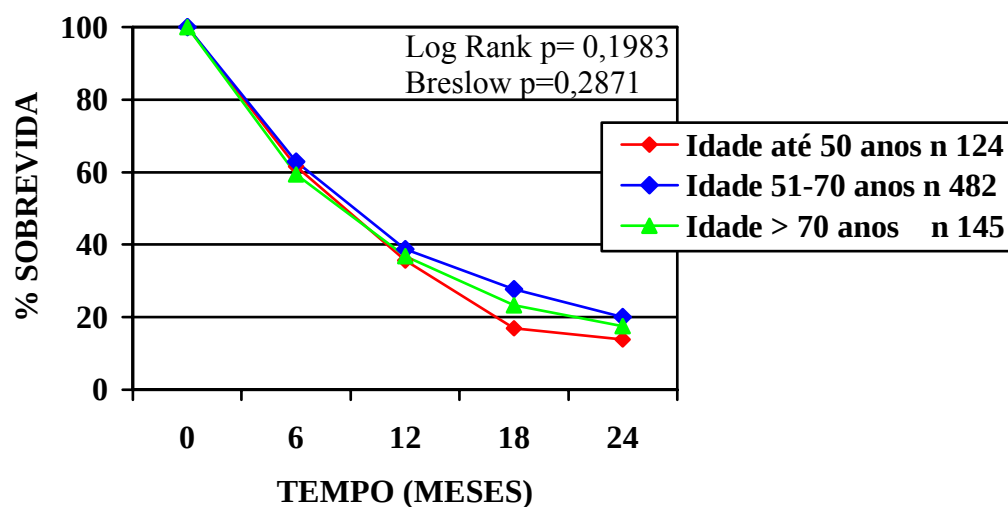


IPC média 28,3 SE 4,1 mediana 13,6 SE 0,7 IC 95% 6,6-15,2
 HCACC média 18,7 SE 1,5 mediana 10,2 SE 0,7 IC 95% 8,7-11,6
 HAC Jaú média 8,1 SE 0,6 mediana 6,0 SE 0,6 IC 95% 4,9-7,2

Figura 2 - Sobrevida global por centros de tratamento de câncer.

Quando analisamos separadamente a sobrevida de pacientes do SUS e de convênios, encontramos menor chance de sobrevida para pacientes do SUS. A sobrevida global mediana de pacientes do SUS foi de 6,2 meses (IC 95% 5,0-7,4) e a sobrevida global mediana de pacientes de convênios foi de 9,7 meses (IC 95% 7,4-12,0)-(p<0,001).

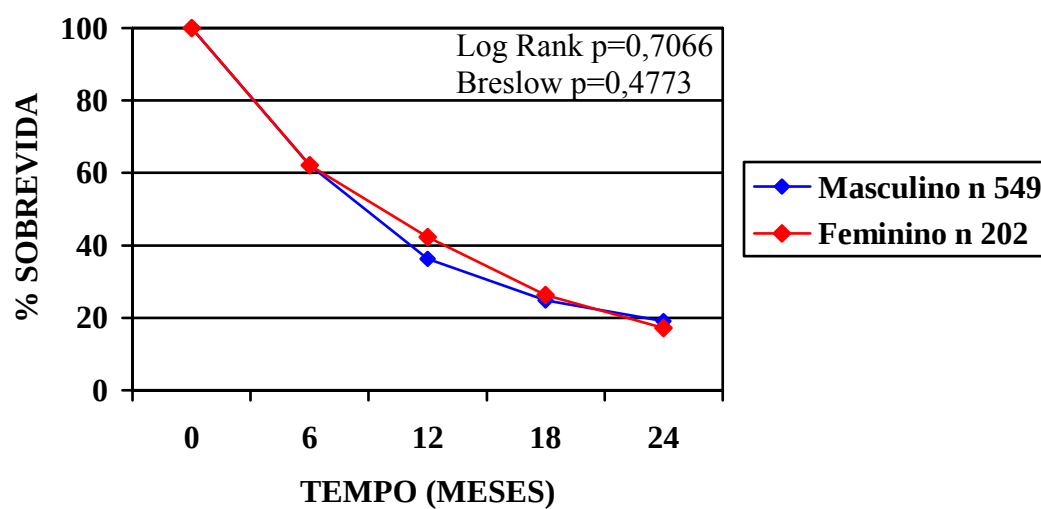
Em relação à idade, os pacientes até 50 anos (124 pacientes) apresentaram sobrevida global mediana de 7,3 meses (IC 95% 5,4-9,2); os pacientes dos 51 aos 70 anos (482 pacientes) apresentaram sobrevida global mediana de 8,5 meses (IC 95% 7,3-9,7); acima de 71 anos (145 pacientes) sobrevida global mediana de 8,0 meses (IC 95% 5,7-10,3) e não houve diferença na sobrevida entre os três grupos etários analisados ($p>0,05$) (Figura 3).



Idade até 50 anos média 13,1 SE 2,0 mediana 7,3 SE 1,0 IC 95% 5,4-9,2
 Idade 51 –70 anos média 17,9 SE 1,6 mediana 8,5 SE 0,6 IC 95% 7,3-9,7
 Idade > 70 anos média 14,4 SE 2,2 mediana 8,0 SE 1,2 IC 95% 5,7-10,3

Figura 3 - Sobrevida por idade.

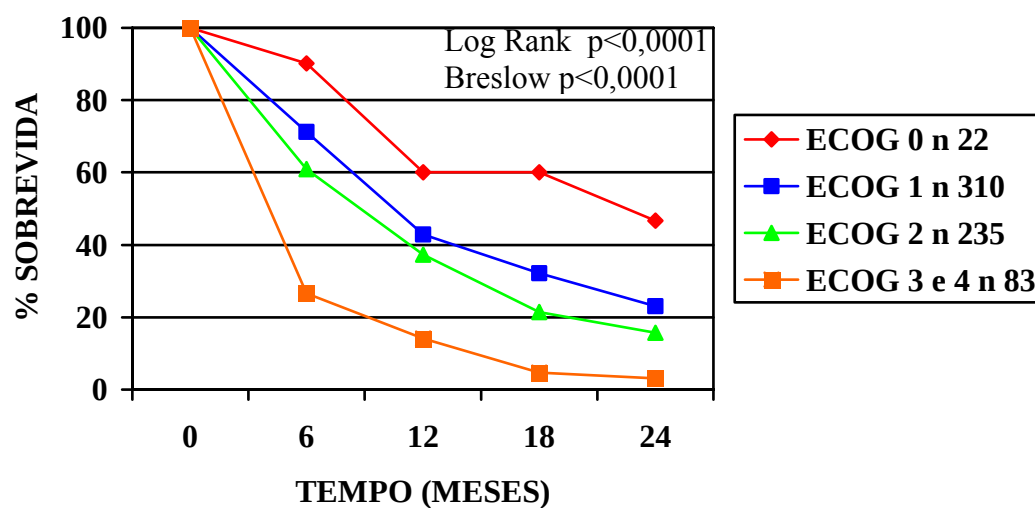
Dos 751 pacientes avaliados, 549 eram do sexo masculino e 202 do sexo feminino e não houve diferença significativa ($p>0,05$) na sobrevida entre os grupos (Figura 4).



Masculino média 16,6 SE 1,4 mediana 8,0 SE 0,4 IC 95% 7,2-8,9
Feminino média 15,1 SE 1,7 mediana 9,7 SE 1,2 IC 95% 7,3-12,1

Figura 4 - Sobrevida por sexo.

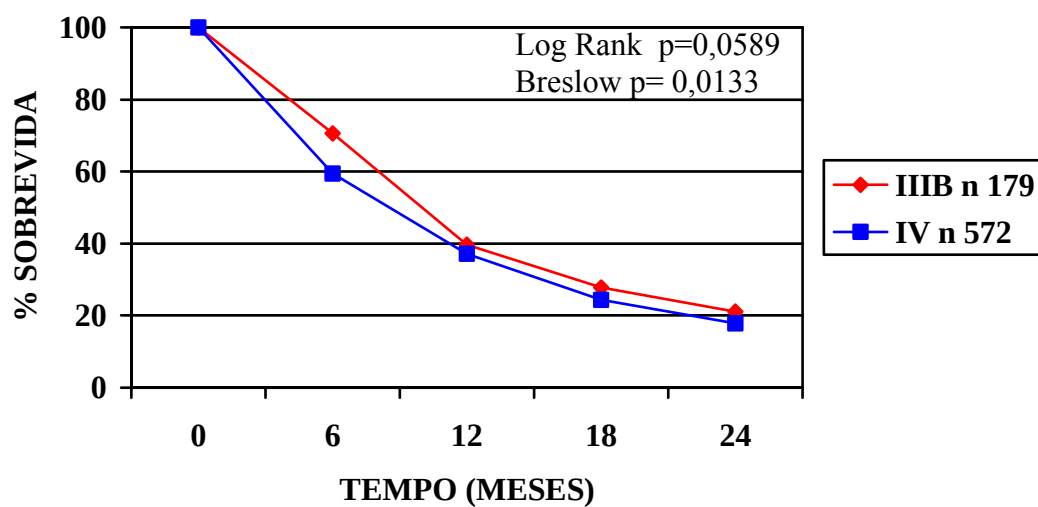
O PS dos pacientes foi avaliado através da escala ECOG. Esta variável teve um impacto significativo na sobrevida global dos pacientes incluídos no estudo ($p<0,001$) (Figura 5). Os pacientes com melhores condições clínicas (ECOG 0-1), apresentaram sobrevida maior.



ECOG 0 média 33,5 SE 9,9 mediana 21,9 SE 10,8 IC 95% 0,8-43,0
 ECOG 1 média 19,7 SE 2,0 mediana 10,3 SE 0,7 IC 95% 8,9-11,7
 ECOG 2 média 13,4 SE 1,2 mediana 7,5 SE 0,7 IC 95% 6,2-8,8
 ECOG 3 e 4 média 5,0 SE 0,8 mediana 2,3 SE 0,5 IC 95% 1,3-3,4

Figura 5 - Sobrevida de acordo com o PS avaliado pela escala ECOG.

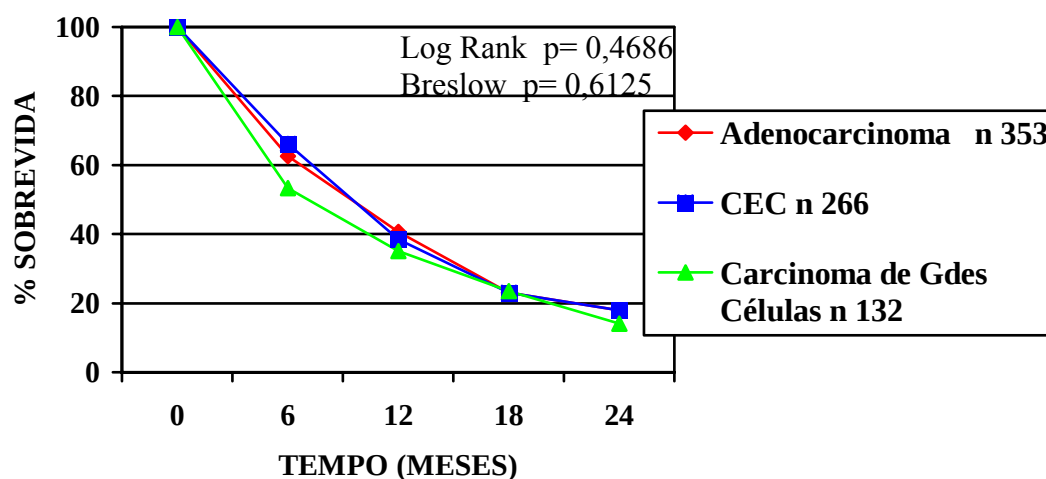
O estadiamento do paciente na admissão ao estudo teve impacto significativo somente na avaliação pelo teste de Breslow. Os pacientes com estadiamento IV apresentaram sobrevida global mediana de 8,0 meses - (IC 95% 7,0-9,0), significativamente inferior ao estágio IIIB, cuja sobrevida global mediana foi de 9,4 meses (IC 95% 7,8-10,9) e $p=0,0133$ (Figura 6).



IIIB média 17,3 SE 2,2 mediana 9,4 SE 0,8 IC 95% 7,8-10,9
 IV média 15,7 SE 1,3 mediana 8,0 SE 0,5 IC 95% 7,0-9,0

Figura 6 - Sobrevida de acordo com o estadiamento.

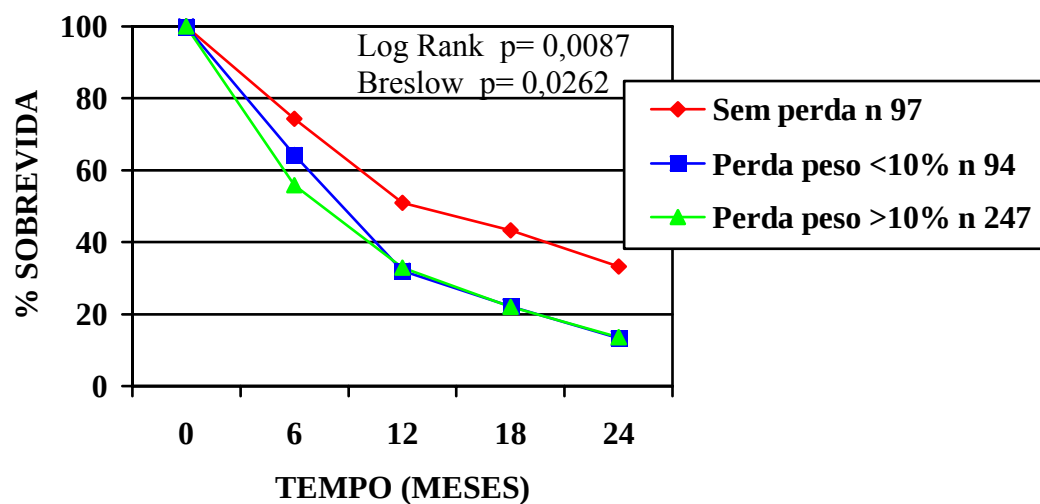
Informamos o tipo histológico em todos os 751 pacientes avaliados, sendo adenocarcinoma o mais frequente. A histologia do tumor não apresentou impacto significativo na sobrevida dos pacientes (Figura 7).



Adenocarcinoma média 17,0 SE 1,9 mediana 8,5 SE 0,8 IC 95% 7,0-10,0
 CEC média 15,6 SE 1,5 mediana 8,9 SE 0,8 IC 95% 7,4-10,5
 Carcinoma de Gdes células média 13,6 SE 1,9 mediana 6,6 SE 1,3 IC 95% 4,0-9,2

Figura 7 - Sobrevida de acordo com o tipo histológico.

A perda ponderal antes da admissão influenciou a evolução dos pacientes a longo prazo. Em 58,2% dos pacientes determinou-se se havia variação no peso. A sobrevida foi menor para aqueles que perderam mais peso ($p < 0,01$) (Figura 8)



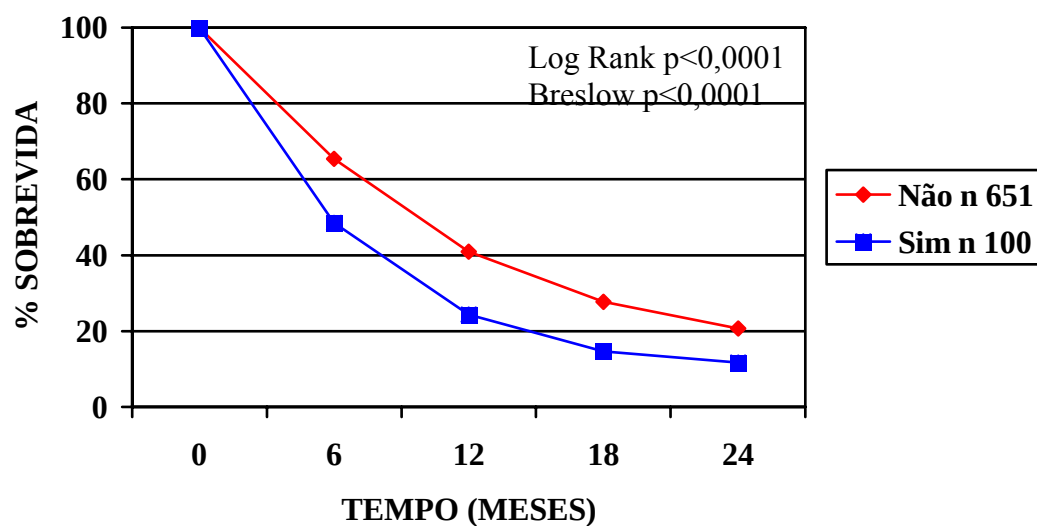
Sem perda média 22,7 SE 3,5 mediana 12,9 SE 2,5 IC 95% 8,0-17,7

Perda Peso < 10% média 14,9 SE 2,8 mediana 8,5 SE 0,7 IC 95% 7,1-9,9

Perda Peso > 10% média 13,6 SE 1,6 mediana 7,2 SE 0,7 IC 95% 5,8-8,6

Figura 8 - Sobrevida de acordo com o peso.

Pacientes com envolvimento de pleura, apresentaram menor sobrevida (Figura 9).

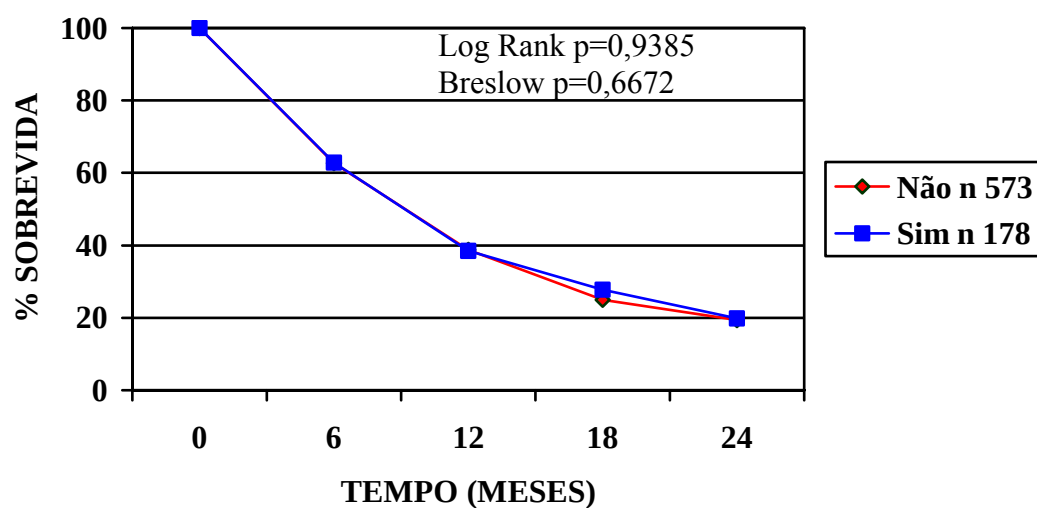


Não média 20,7 SE 2,6 mediana 9,4 SE 0,5 IC 95% 8,4-10,3

Sim média 12,1 SE 2,3 mediana 5,9 SE 1,4 IC 95% 3,1-8,6

Figura 9 - Sobrevida dos pacientes com e sem envolvimento de pleura ao diagnóstico.

Não houve diferenças na sobrevida entre os pacientes que apresentaram ou não metástases pulmonares ($p>0,05$) (Figura 10).

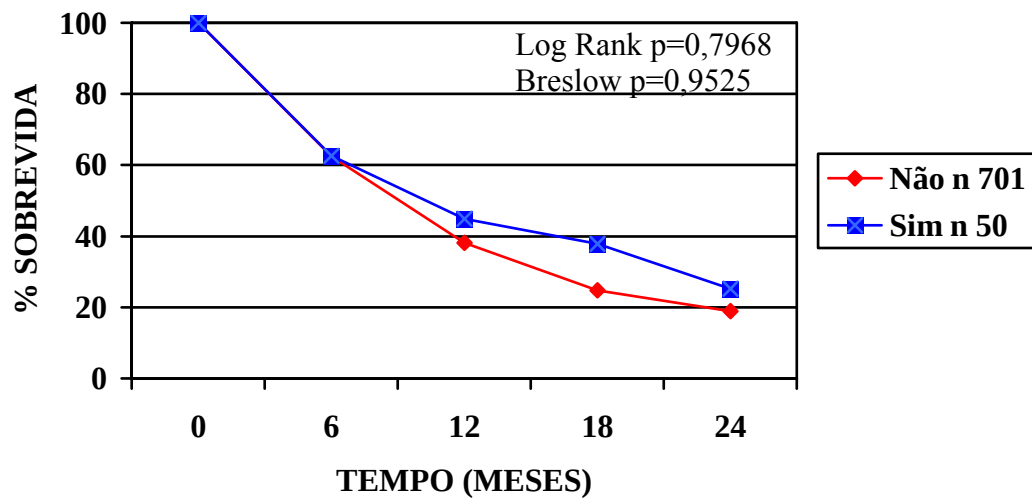


Não média 19,4 SE 2,6 mediana 8,6 SE 0,6 IC 95% 7,5-9,7

Sim média 16,7 SE 1,8 mediana 7,9 SE 0,9 IC 95% 6,3-9,6

Figura 10 - Sobrevida dos pacientes com e sem metástases pulmonares ao diagnóstico.

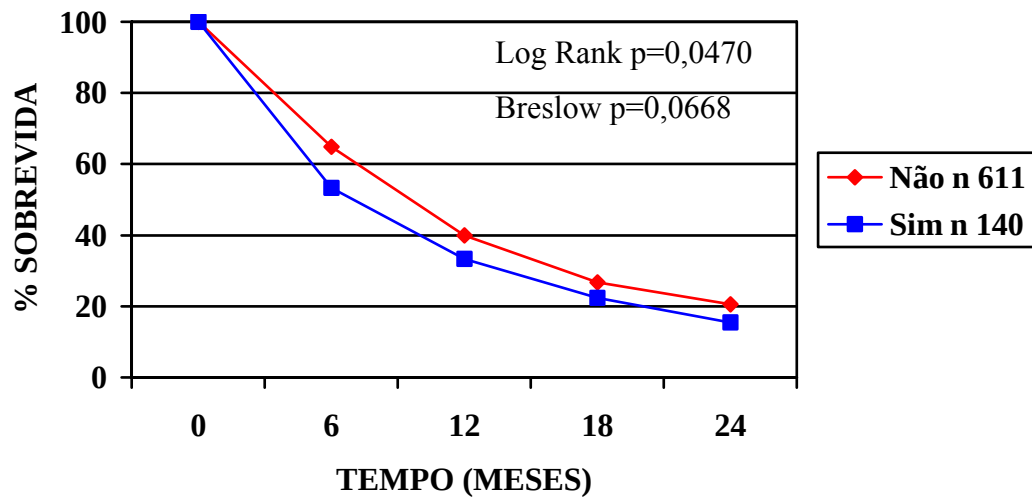
Não houve diferença na sobrevida entre os grupos de pacientes com e sem metástases hepáticas (Figura 11).



Não média 19,6 SE 2,3 mediana 8,5 SE 0,5 IC 95% 7,5-9,4
Sim média 14,5 SE 1,8 mediana 8,2 SE 1,5 IC 95% 5,3-11,2

Figura 11 - Sobrevida dos pacientes com e sem metástases hepáticas ao diagnóstico.

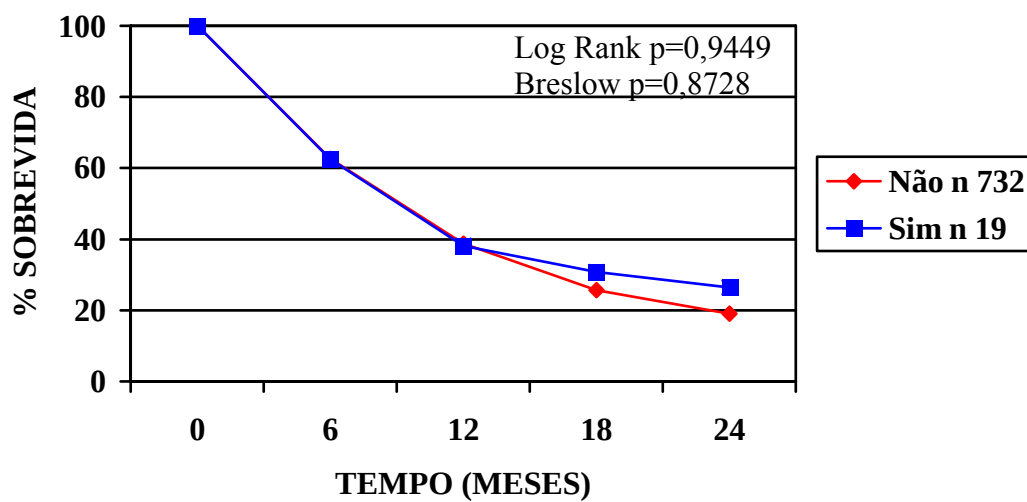
A sobrevida de pacientes com metástases cerebrais foi menor do que aqueles sem metástases (Figura 12).



Não média 20,6 SE 2,5 mediana 8,9 SE 0,6 IC 95% 7,8-10,0
Sim média 12,0 SE 1,3 mediana 7,5 SE 1,2 IC 95% 5,2-9,9

Figura 12 - Sobrevida dos pacientes com e sem metástases cerebrais ao diagnóstico.

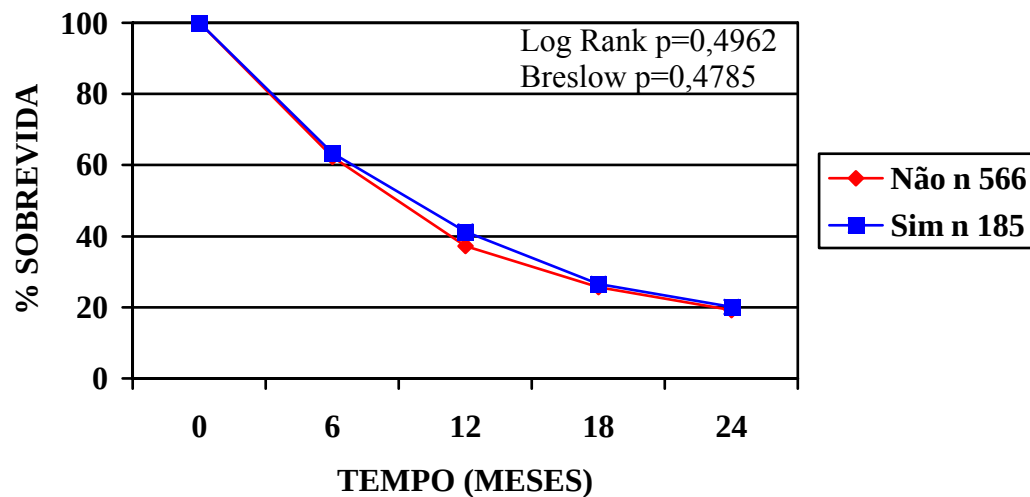
Não houve diferença na sobrevida de pacientes com ou sem metástases nas glândulas supra-renais ($p>0,05$) (Figura 13).



Não média 19,3 SE 2,2 mediana 8,4 SE 0,5 IC 95% 7,5-9,4
Sim média 13,3 SE 2,2 mediana 9,4 SE 1,2 IC 95% 7,0-11,7

Figura 13 - Sobrevida dos pacientes com e sem metástases nas glândulas supra renais ao diagnóstico.

Não houve diferença ($p>0,05$) na sobrevida entre os pacientes com e sem metástases ósseas (Figura 14).

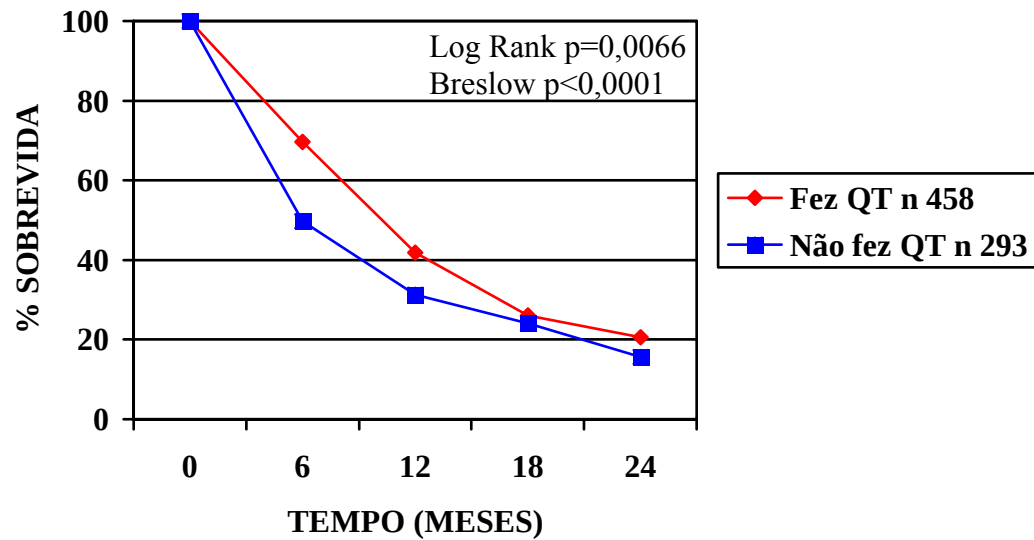


Não média 20,2 SE 2,8 mediana 8,4 SE 0,6 IC 95% 7,2-9,5
Sim média 18,5 SE 2,2 mediana 9,1 SE 0,8 IC 95% 7,4-10,7

Figura 14 - Sobrevida dos pacientes com e sem metástases ósseas ao diagnóstico.

Finalmente, quando analisamos todos os sítios de metástases, não houve diferenças estatisticamente significativas na sobrevida para pacientes que apresentaram um, dois ou três sítios de metástases.

Os pacientes que fizeram quimioterapia (QT) apresentaram sobrevida melhor ($p<0,05$) (Figura 15).



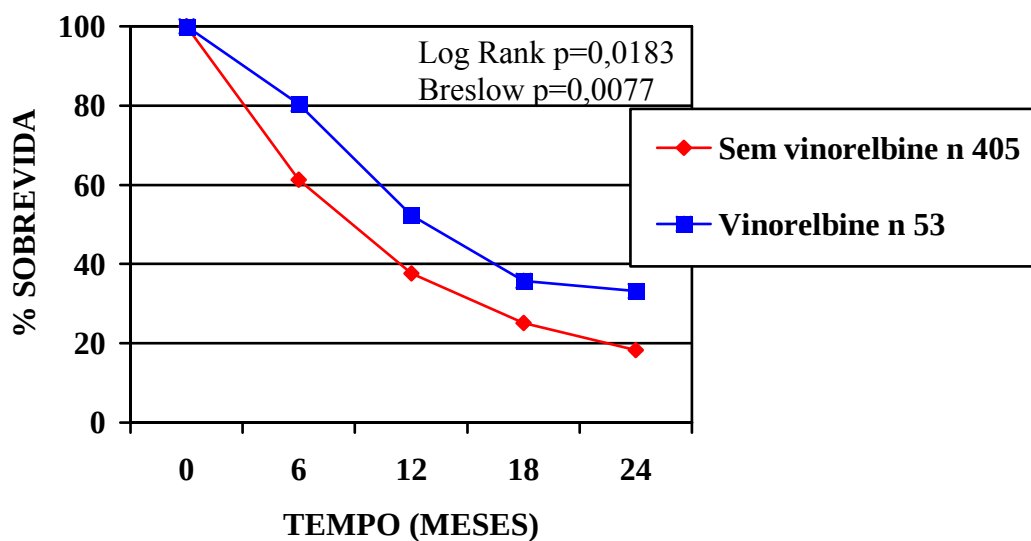
Fez QT média 17,9 SE 1,6 mediana 9,4 SE 0,5 IC 95% 8,4-10,5

Não fez QT média 13,6 SE 1,5 mediana 5,9 SE 0,6 IC 95% 4,8-7,1

Figura 15 - Sobrevida dos pacientes que fizeram quimioterapia vs pacientes que não fizeram quimioterapia na primeira linha de tratamento.

As figuras a seguir se referem aos quimioterápicos que estavam presentes nos esquemas de quimioterapia. Foram analisados separadamente devido ao grande número de esquemas encontrados e conseqüentemente com pequeno número de pacientes por esquema.

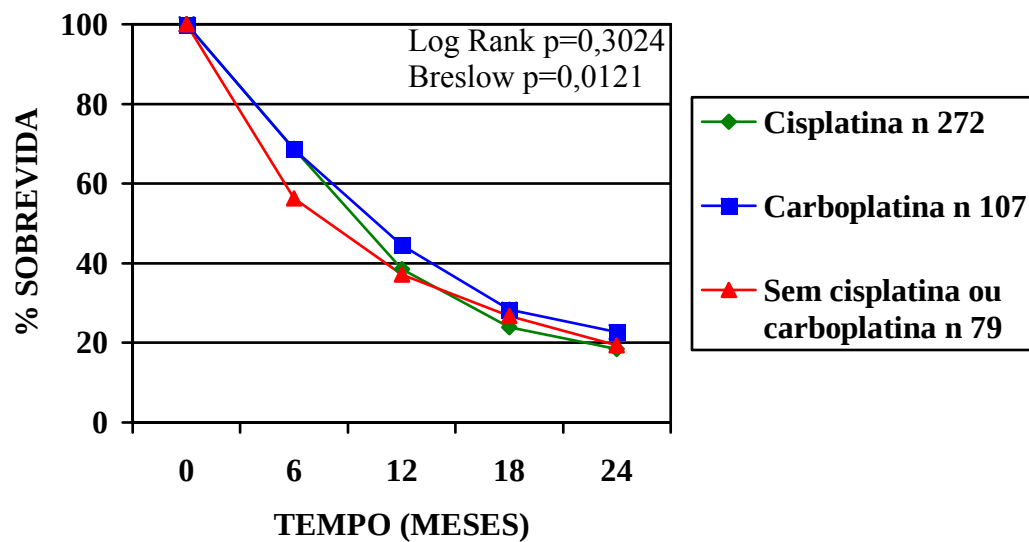
Pacientes que fizeram vinorelbine na primeira linha apresentaram sobrevida melhor ($p < 0,05$) (Figura 16).



Sem vinorelbine média 18,5 SE 2,1 mediana 8,4 SE 0,5 IC 95% 7,4-9,3
 Vinorelbine média 22,6 SE 3,5 mediana 12,6 SE 2,3 IC 95% 8,1-17,0

Figura 16 - Sobrevida dos pacientes cujos esquemas de quimioterapia continham vinorelbine vs esquemas sem vinorelbine.

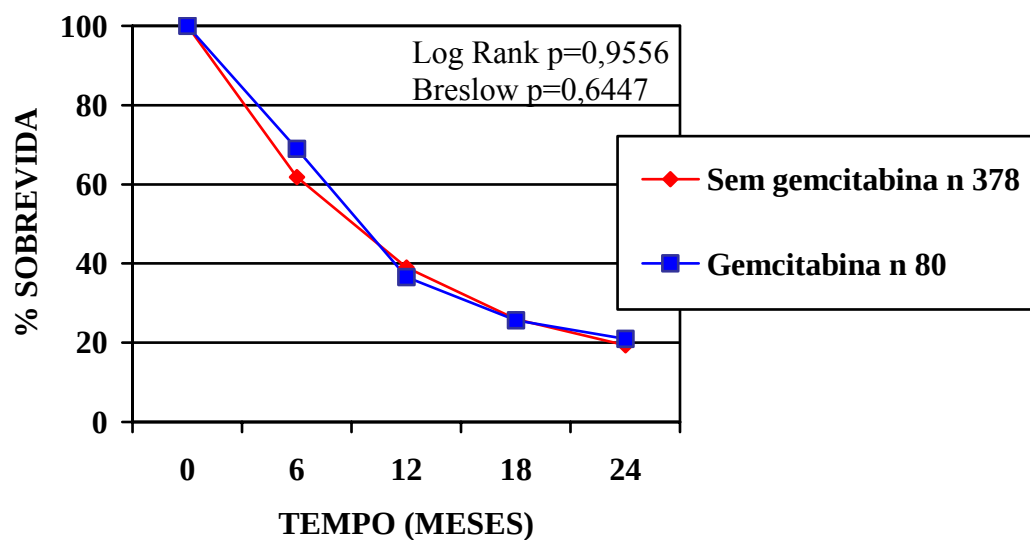
A sobrevida foi melhor para tratamentos contendo carboplatina ou cisplatina (Figura 17).



Cisplatina média 16,3 SE 1,9 mediana 8,5 SE 0,6 IC 95% 7,4-9,6
 Carboplatina média 17,4 SE 2,1 mediana 10,7 SE 1,0 IC 95% 8,8-12,6
 Sem cisplatina ou carboplatina média 19,2 SE 2,8 mediana 7,3 SE 0,7 IC 95% 5,9-8,7

Figura 17 - Sobrevida dos pacientes cujos esquemas de quimioterapia continham cisplatina ou carboplatina vs esquemas sem cisplatina ou carboplatina.

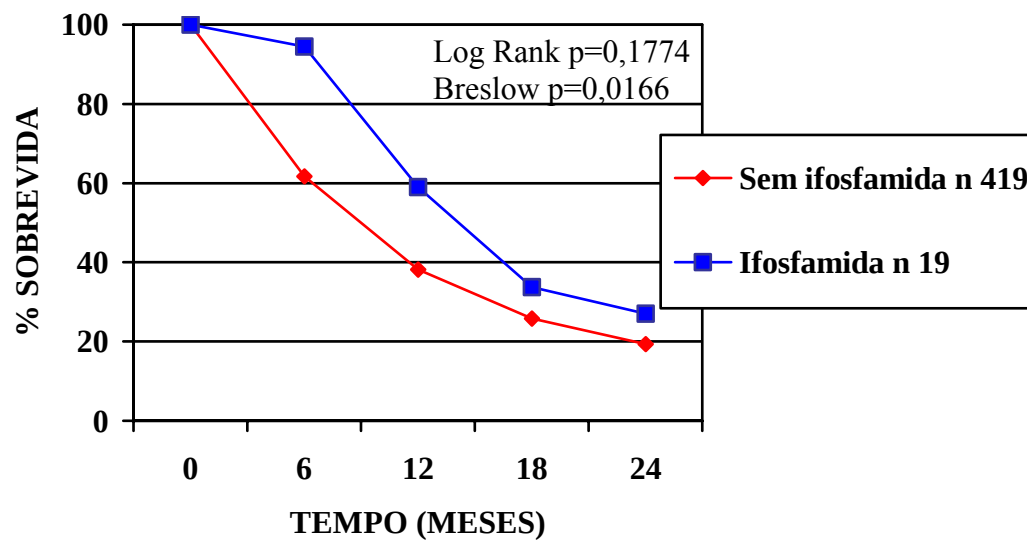
Não houve diferenças na sobrevida entre os grupos de pacientes que fizeram ou não gemcitabina ($p>0,05$) (Figura 18).



Sem gemcitabina média 19,1 SE 2,2 mediana 8,7 SE 0,5 IC 95% 7,7-9,8
 Gemcitabiana média 13,1 SE 1,5 mediana 8,0 SE 0,5 IC 95% 6,9-9,1

Figura 18 - Sobrevida dos pacientes cujos esquemas de quimioterapia continham gemcitabina vs esquemas sem gemcitabina.

Apenas 4,14% dos pacientes tiveram a ifosfamida presente nos esquemas de quimioterapia (Figura 19).

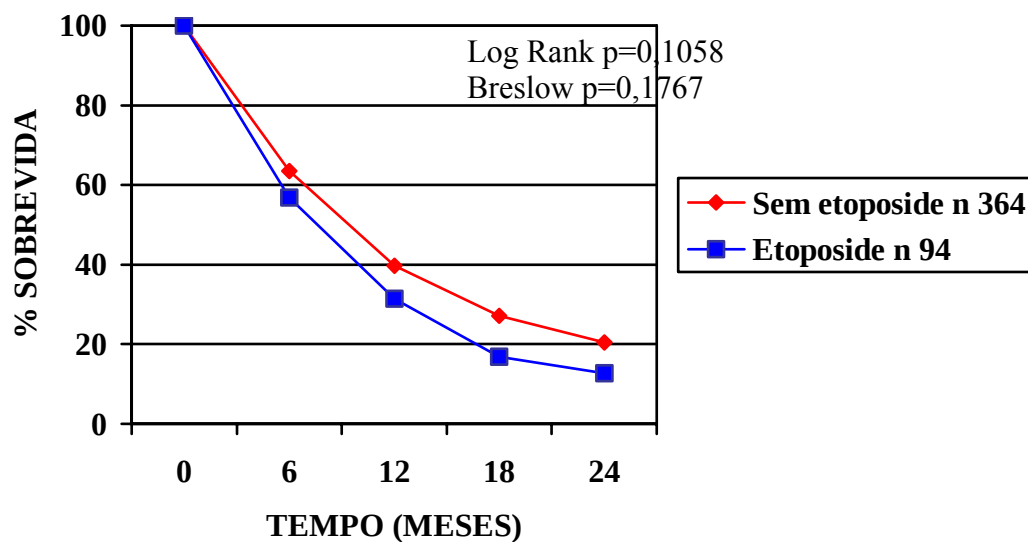


Não fez média 19,3 SE 2,2 mediana 8,4 SE 0,5 IC 95% 7,4-9,3

Ifosfamida média 18,5 SE 3,1 mediana 13,5 SE 2,4 IC 95% 8,9-18,1

Figura 19 - Sobrevida dos pacientes cujos esquemas de quimioterapia continham ifosfamida vs esquemas sem ifosfamida.

Não houve diferenças na sobrevida entre os grupos de pacientes que usaram ou não etoposide nos esquemas terapêuticos (Figura 20).

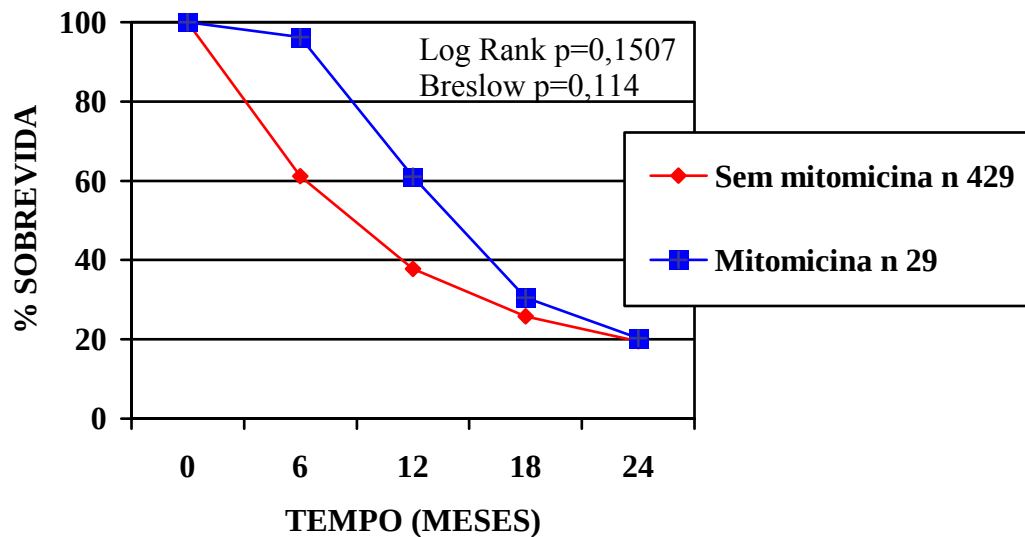


Sem etoposide média 19,5 SE 2,2 mediana 8,5 SE 0,5 IC 95% 7,5-9,6

Etoposide média 12,3 SE 2,0 mediana 7,4 SE 1,4 IC 95% 4,7-10,1

Figura 20 - Sobrevida dos pacientes cujos esquemas de quimioterapia continham etoposide vs esquemas sem etoposide.

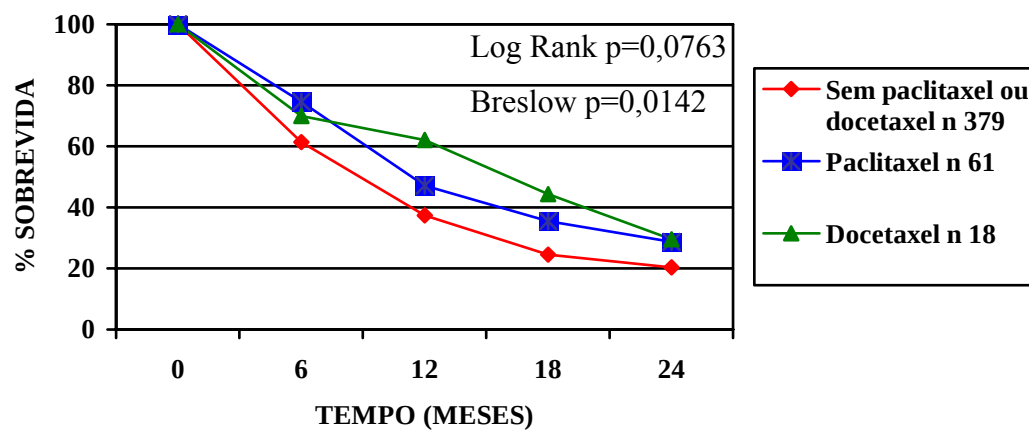
Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) entre os grupos de pacientes que usaram ou não mitomicina (Figura 21).



Sem mitomicina média 19,0 SE 2,2 mediana 8,4 SE 0,5 IC 95% 7,5-9,3
 Mitomicina média 17,1 SE 2,6 mediana 13,0 SE 1,4 IC 95% 10,3-15,8

Figura 21 - Sobrevida dos pacientes cujos esquemas de quimioterapia continham mitomicina vs esquemas sem mitomicina.

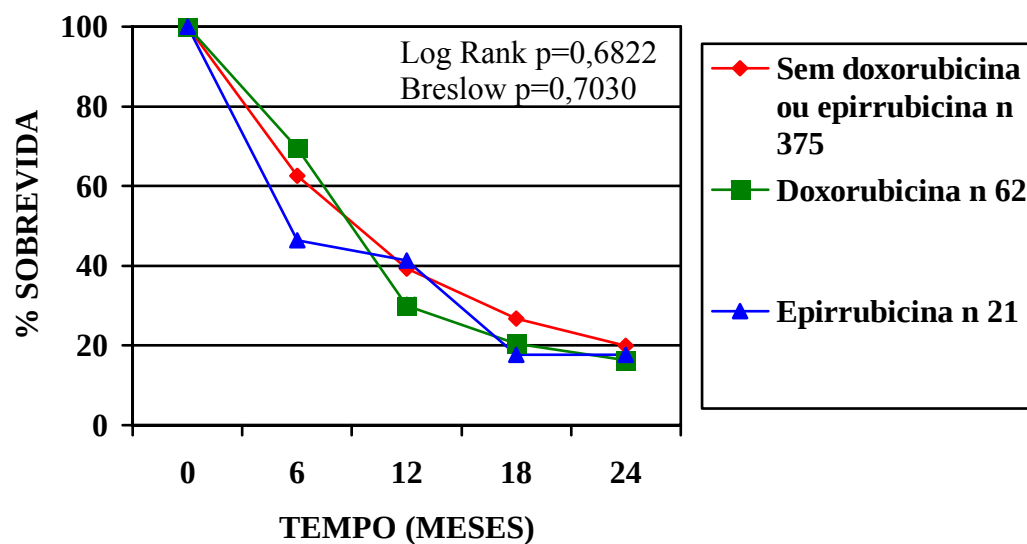
Houve diferenças na sobrevida entre os grupos que utilizaram taxanes nos esquemas de quimioterapia somente pelo teste de Breslow (Figura 22).



Sem paclitaxel ou docetaxel média 18,9 SE 2,2 mediana 8,1 SE 0,4 IC 95% 7,2-9,0
 Paclitaxel média 19,0 SE 2,7 mediana 11,5 SE 0,9 IC 95% 9,6-13,3
 Docetaxel média 16,7 SE 3,2 mediana 14,1 SE 3,6 IC95% 7,0-21,2

Figura 22 - Sobrevida dos pacientes cujos esquemas de quimioterapia continham taxanes vs esquemas sem taxanes.

Doxorubicina ou epirubicina também estavam presente nos esquemas quimioterápicos em 18,12% dos casos (Figura 23).



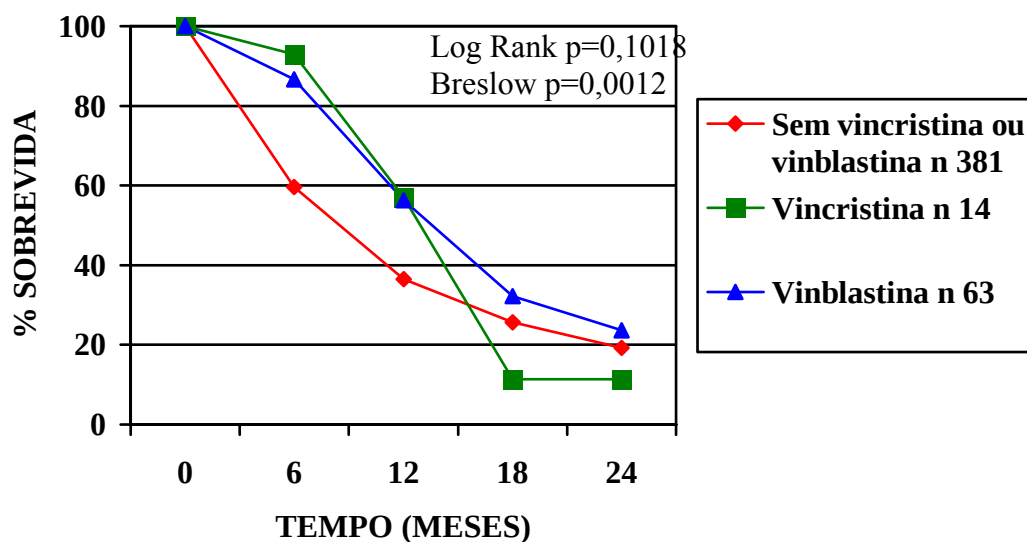
Sem doxorubicina ou epirubicina média 19,3 SE 2,2 mediana 8,6 SE 0,6 IC 95% 7,5-9,7

Doxorubicina média 11,0 SE 1,4 mediana 8,0 SE 0,5 IC 95% 7,1-8,9

Epirubicina média 17,5 SE 5,0 mediana 5,4 SE 2,3 IC 95% 0,8-9,9

Figura 23 - Sobrevida dos pacientes cujos esquemas de quimioterapia continham antibióticos vs esquemas sem antibióticos.

Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes que usaram ou não alcalóides da vinca nos esquemas de quimioterapia apenas no teste de Breslow (Figura 24).



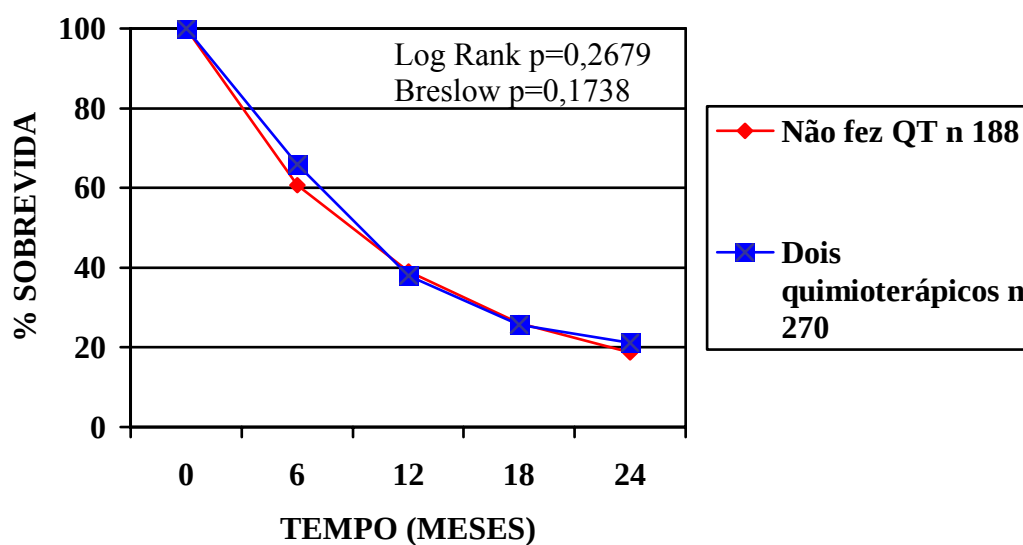
Sem vincristina ou vinblastina média 17,1 SE 2,3 mediana 8,0 SE 0,5 IC 95% 7,0-8,9

Vincristina média 13,6 SE 2,2 mediana 13,4 SE 3,5 IC 95% 6,6-20,2

Vinblastina média 19,1 SE 3,0 mediana 13,0 SE 1,6 IC 95% 9,9-16,2

Figura 24 - Sobrevida dos pacientes cujos esquemas de quimioterapia continham alcalóides da vinca vs esquemas sem alcalóides da vinca.

A maioria dos pacientes (58,95%) realizou tratamento com combinações quimioterápicas de duas drogas (Figura 25). Uma minoria (37 pacientes) realizou monoterapia e não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos analisados.

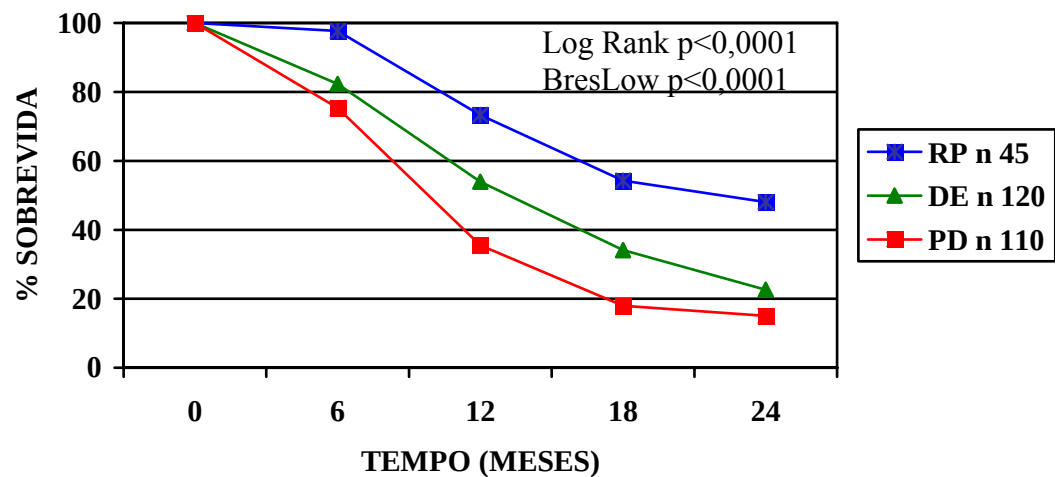


Não fez QT média 17,8 SE 2,2 mediana 8,4 SE 0,6 IC 95% 7,2-9,6

Dois quimioterápicos média 19,4 SE 2,3 mediana 8,5 SE 0,8 IC 95% 7,0-10,1

Figura 25 - Sobrevida de pacientes que fizeram esquemas com dois quimioterápicos.

Avaliação de resposta na primeira linha de tratamento: pacientes com resposta parcial e doença estável tiveram melhor sobrevida (Figura 26).



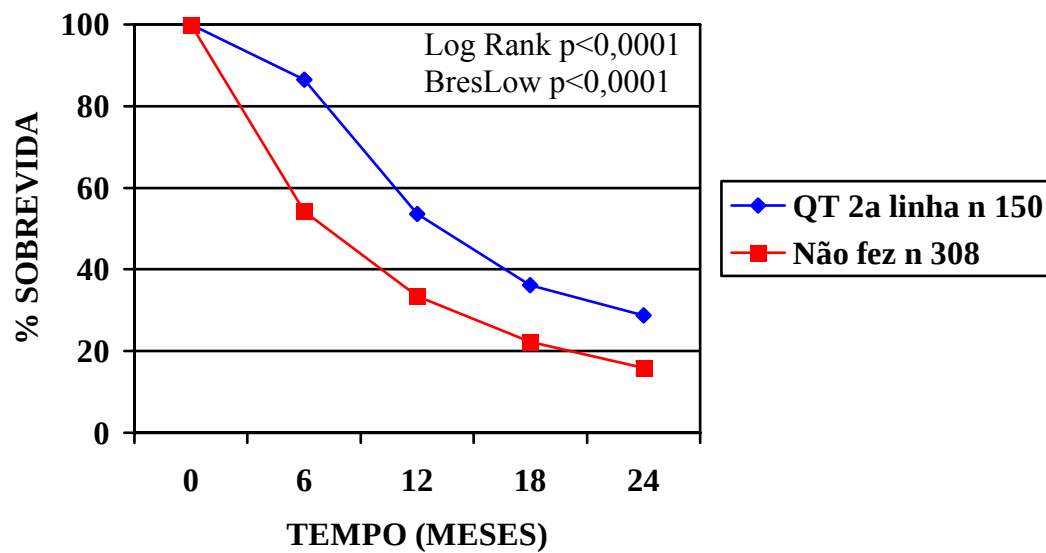
RP(resposta parcial) média 32,3 SE 4,2 mediana 21,7 SE 5,7 IC 95% 10,6-32,9

DE(doença estável) média 17,9 SE 2,2 mediana 12,7 SE 1,6 IC 95% 9,5-15,9

PD(progressão de doença) média 15,3 SE 2,4 mediana 9,4 SE 0,8 IC 95% 7,8-11,0

Figura 26 - Sobrevida em relação à resposta pós quimioterapia.

A sobrevida para quem fez quimioterapia de segunda linha foi maior quando comparada com os que não fizeram (Figura 27).

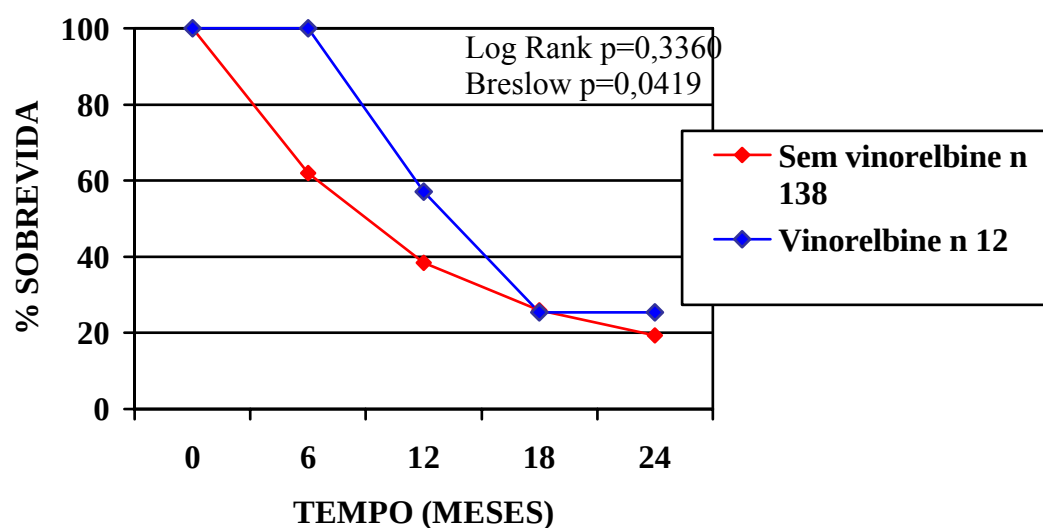


QT 2a linha média 19,2 SE 1,7 mediana 13,5 SE 1,4 IC 95% 10,7-16,3
 Não fez média 15,4 SE 1,3 mediana 6,9 SE 0,4 IC 95% 6,1-7,8

Figura 27 - Sobrevida dos pacientes que fizeram segunda linha de tratamento.

As Figuras a seguir se referem aos principais quimioterápicos que estavam presentes nos esquemas de segunda linha de quimioterapia. Analisamos separadamente os quimioterápicos mais utilizados, também devido à diversidade de esquemas encontrados e com baixo número de pacientes por esquema.

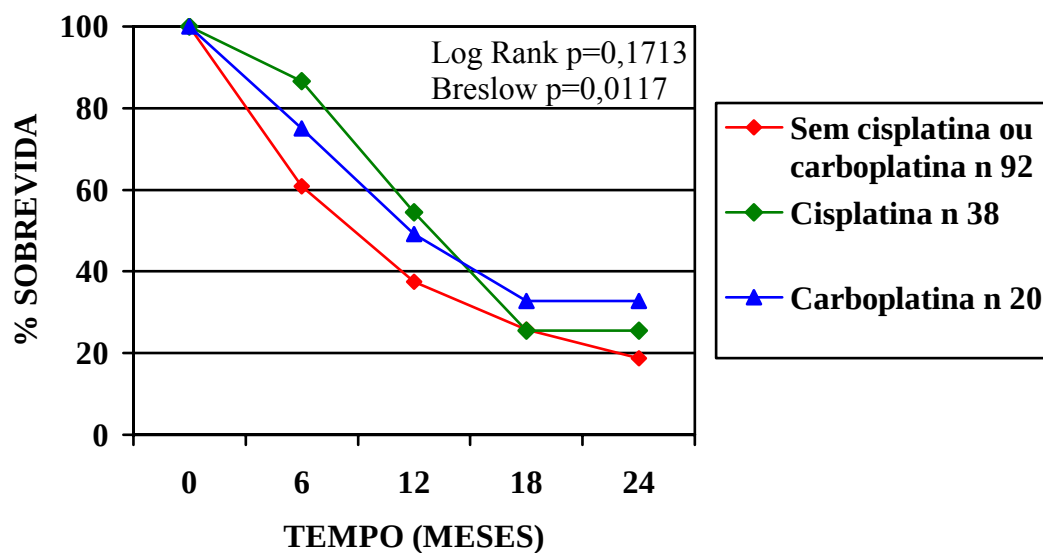
Sobrevida dos pacientes que fizeram esquemas contendo vinorelbine na segunda linha (Figura 28).



Sem vinorelbine média 19,2 SE 2,2 mediana 8,4 SE 0,5 IC 95% 7,5-9,4
Vinorelbine média 17,0 SE 2,9 mediana 14,1 SE 3,1 IC 95% 8,0-20,2

Figura 28 - Sobrevida dos pacientes cujos esquemas de quimioterapia continham vinorelbine vs esquemas sem vinorelbine na segunda linha.

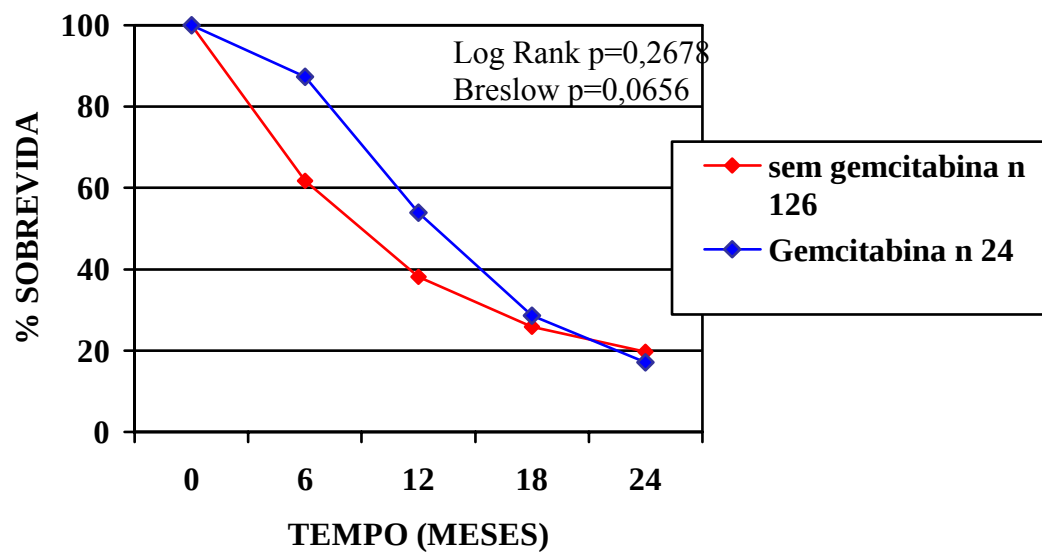
A sobrevida entre os grupos de pacientes que fizeram cisplatina ou carboplatina na segunda linha foi estatisticamente significativa somente para os testes de Breslow (Figura 29).



Sem cisplatina ou carboplatina média 19,0 SE 2,2 mediana 8,3 SE 0,5 IC 95% 7,4-9,3
 Cisplatina média 17,1 SE 2,9 mediana 13,3 SE 1,8 IC 95% 9,7-16,8
 Carbo média 16,1 SE 2,7 mediana 10,4 SE 4,4 IC95% 1,8-19,0

Figura 29 - Sobrevida dos pacientes cujos esquemas de quimioterapia continham cisplatina ou carboplatina vs esquemas sem cisplatina ou carboplatina na segunda linha.

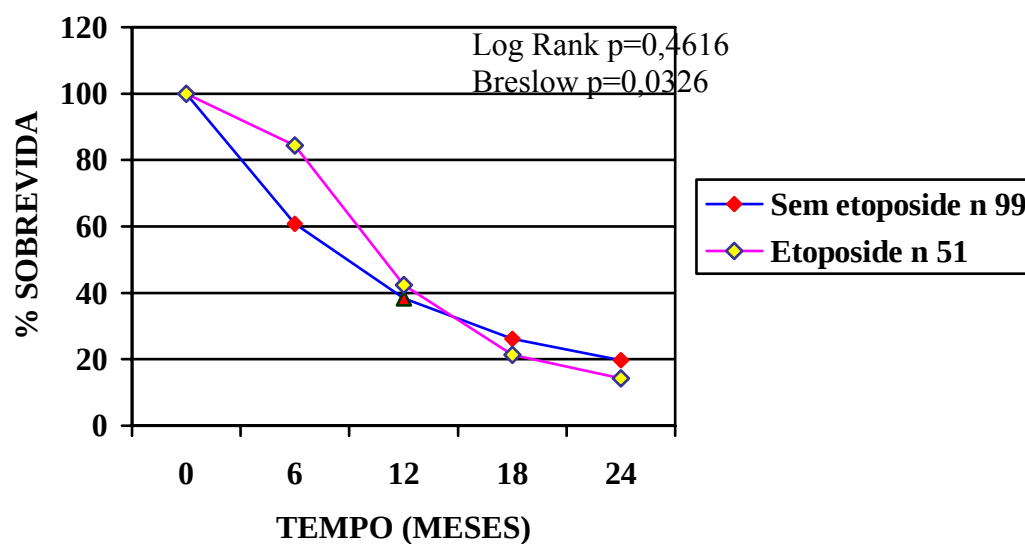
Não houve diferenças estatisticamente significativas na sobrevida entre os grupos de pacientes que fizeram ou não gemcitabina na segunda linha (Figura 30).



Sem gemcitabina média 19,0 SE 2,1 mediana 8,4 SE 0,5 IC 95% 7,5-9,3
 Gemcitabina média 15,1 SE 2,2 mediana 13,5 SE 2,6 IC 95% 8,4-18,7

Figura 30 - Sobrevida dos pacientes cujos esquemas de quimioterapia continham gemcitabina vs esquemas sem gemcitabina na segunda linha.

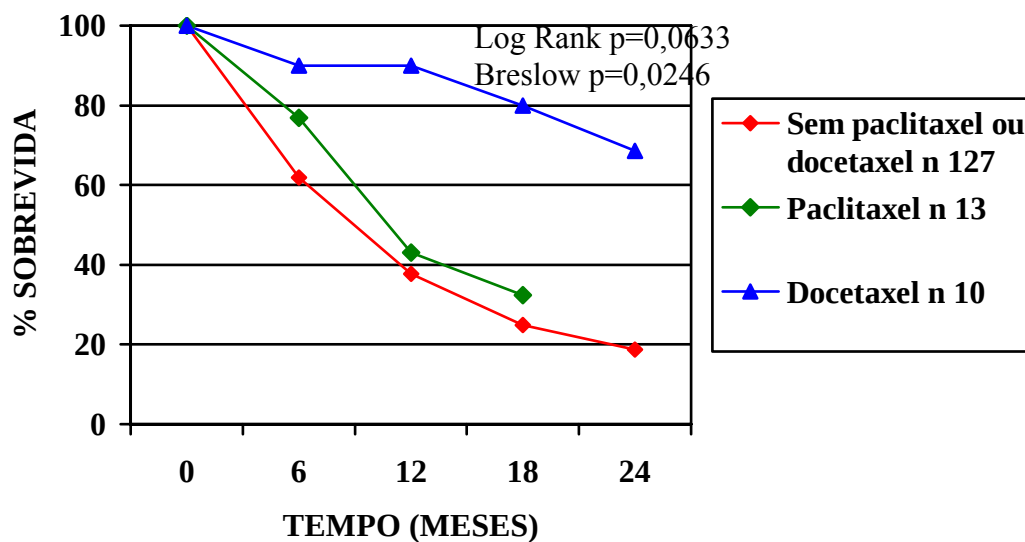
Observa-se vantagem na sobrevida entre os grupos de pacientes que fizeram etoposide na segunda linha apenas pelo teste de Breslow (Figura 31).



Sem etoposide média 19,3 SE 2,2 mediana 8,4 SE 0,5 IC 95% 7,3-9,4
Etoposide média 12,7 SE 1,2 mediana 9,6 SE 1,1 IC 95% 7,4-11,7

Figura 31 - Sobrevida dos pacientes cujos esquemas de quimioterapia continham etoposide vs esquemas sem etoposide na segunda linha.

Pacientes que fizeram taxanes na segunda linha apresentaram vantagens na sobrevida somente pelo teste de Breslow (Figura 32).



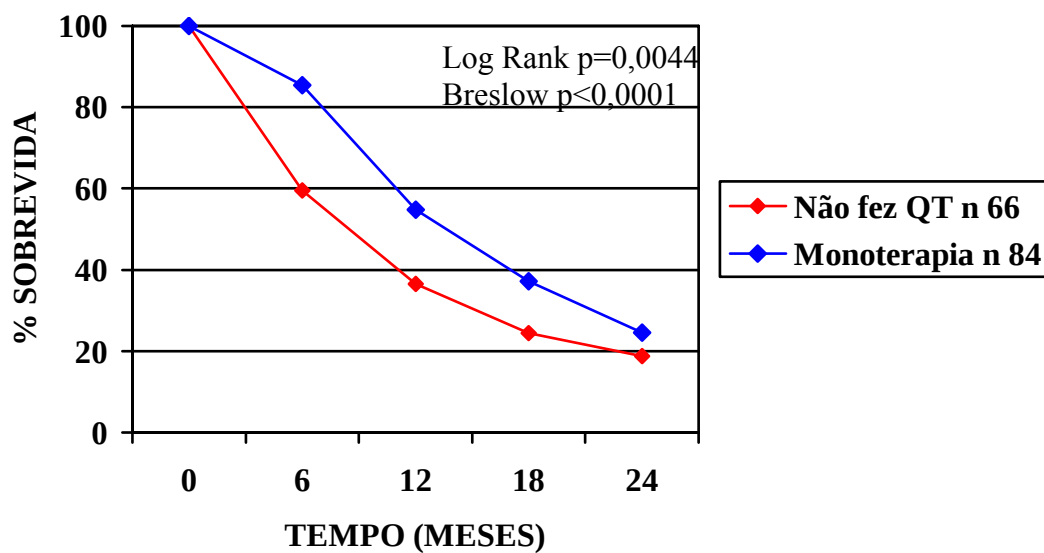
Sem paclitaxel ou docetaxel média 18,8 SE 2,1 mediana 8,4 SE 0,5 IC 95% 7,5-9,3

Paclitaxel média 11,3 SE 1,8 mediana 10,3 SE 1,8 IC 95% 6,7-13,9

Docetaxel média 23,5 SE 2,8 mediana 27,6 SE 4,9 IC 95% 18,0-37,2

Figura 32 - Sobrevida dos pacientes cujos esquemas de quimioterapia continham taxanes vs esquemas sem taxanes na segunda linha.

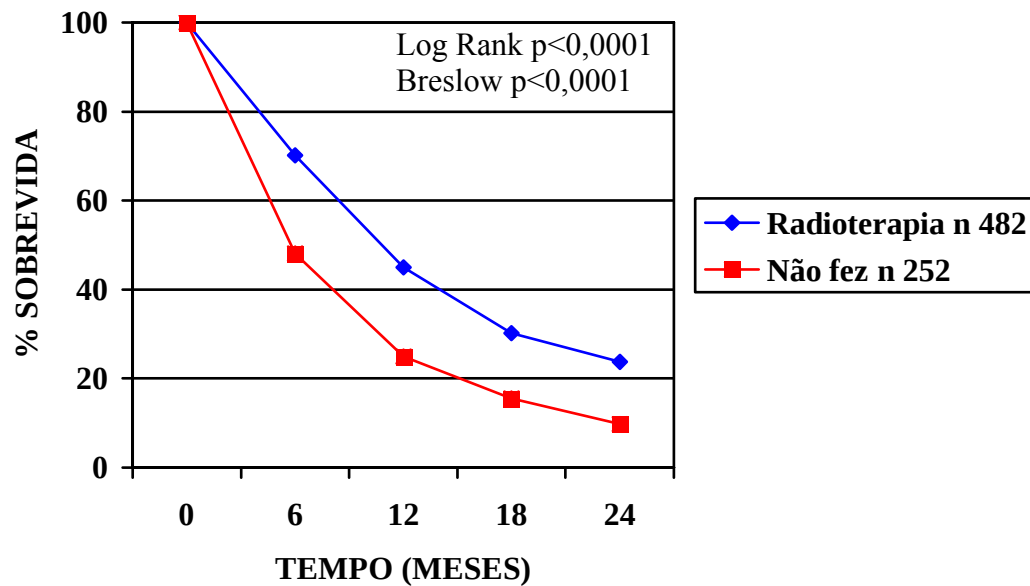
A maioria dos pacientes (56%) recebeu droga única como tratamento de segunda linha. A sobrevida foi melhor para quem fez quimioterapia (Figura 33)



Não fez QT média 18,6 SE 2,2 mediana 7,8 SE 0,5 IC 95% 6,8-8,8
 Monoterapia média 21,0 SE 2,7 mediana 13,5 SE 1,7 IC 95% 10,2-16,9

Figura 33 - Sobrevida dos pacientes que fizeram um quimioterápico na segunda linha.

Durante o tratamento dos pacientes observamos que a radioterapia foi indicada em 64,18% dos casos e a sobrevida foi maior para aqueles que fizeram radioterapia (Figura 34).



Radioterapia média 24,9 SE 3,1 mediana 10,4 SE 0,6 IC 95% 9,2-11,6
 não fez média 10,4 SE 1,5 mediana 5,8 SE 0,7 IC 95% 4,5-7,2

Figura 34 - sobrevida geral de pacientes que fizeram radioterapia.

Inicialmente tínhamos o objetivo de comparar nossos resultados da quimioterapia com outros estudos de relevância clínica como o ECOG 1594 . Devido ao pequeno número de pacientes em cada esquema e a maioria sem dados de resposta nos prontuários não houve a possibilidade de tal comparação. Exemplificamos mostrando os resultados encontrados nos três principais esquemas de quimioterapia (Tabela 20).

Tabela 20 - Resultados obtidos com os esquemas quimioterápicos: cisplatina mais gemcitabina; carboplatina mais paclitaxel e cisplatina mais vinorelbine.

Esquema QT	Cisplatina+ Gemcitabina n= 55 pacientes					Carboplatina + Paclitaxel n= 43 pacientes					Cisplatina + Vinorelbine n= 22 pacientes				
Avaliação de	RC	RP	DE	PD	SD	RC	RP	PD	DE	SD	RC	RP	DE	PD	SD
Resposta- no															
1ª aval resp	0	4	18	8	25	1	13	9	7	13	1	4	5	5	7
2ª aval resp	1	0	8	7	39	0	4	4	5	30	0	0	2	2	18

RC- resposta completa, RP- resposta parcial, DE- doença estável, PD- progressão doença, SD- sem dados no prontuário.

Abaixo listamos a toxicidade grau três e quatro apresentada pelos esquemas cisplatina mais gemcitabina; carboplatina mais paclitaxel e cisplatina mais vinorelbine (Tabela 21)

Tabela 21 - Toxicidade evidenciada nos esquemas de quimioterapia: cisplatina mais gemcitabina; carboplatina mais paclitaxel e cisplatina mais vinorelbine.

Esquema QT	Cisplatina+ Gemcitabina n= 55 pacientes	Carboplatina + Paclitaxel n= 43 pacientes	Cisplatina + Vinorelbine n= 22 pacientes
Toxicidade	Toxicidade 3 e 4	Toxicidade 3 e 4	Toxicidade 3 e 4
Ciclo 1	10(18,2%)	6(13,0%)	4(18,2%)
Ciclo 2	3(5,5%)	8(17,4%)	6(27,3%)
Ciclo 3	5(9,1%)	2(4,4%)	4(18,2%)
Ciclo 4	3(5,5%)	4(8,7%)	0

Não estratificamos as combinações Paclitaxel mais Cisplatina e Cisplatina mais Docetaxel devido ao pequeno número de pacientes encontrados.

Identificamos segundo tumor primário em 17 pacientes: dois tumores de colon; dois tumores de bexiga, dois tumores de língua, quatro tumores de mama, dois carcinomas basocelulares de pele, um carcinoma espinocelular de pele, um tumor de rim, um tumor de próstata e dois carcinomas de laringe.

Dezenove pacientes fizeram 3^a linha de tratamento.

Realizada análise multivariada e destacadas as seguintes variáveis: (Tabela 22)

Tabela 22 - Fatores prognósticos.

Varáveis	Fator preditivo (p)
Centro de tratamento	P<0,001
Idade	P<0,001
Sexo	P=0,635
ECOG	P<0,001
IIIB e IV	P=0,848
Metástases pulmonares	P<0,001
Metástases no SNC	P<0,001
Metástases ósseas	P=0,016
Metástases hepáticas	P=0,448
Metástases adrenais	P=0,654
Sem metástases	P=0,525
Perda de peso	P=0,347
Histologia	P=0,078

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

O câncer de pulmão não pequenas células é um problema de saúde mundial, considerado moderadamente quimiosensível e com prognóstico pobre em doença avançada localmente (IIIB) ou metastática (IV). Apresenta pico de incidência dos 50 aos 70 anos de idade. É mais freqüente no homem do que na mulher, apesar de haver aumento crescente da incidência em mulheres (YOUNES 2003). Estes dados coincidem com os observados neste estudo retrospectivo. A distribuição histológica do câncer de pulmão não pequenas células tem mudado nos últimos anos. O carcinoma espinocelular era o mais freqüente, entretanto nos últimos 15 anos, verifica-se aumento da incidência do adenocarcinoma, que se tornou o tipo histológico mais comum tanto em homens quanto em mulheres. Esta tendência é similar não só no Brasil mas em outros países (TRAVIS et al. 1996; KOYI et al. 2002).

Quando se comparou os três centros de tratamento de câncer analisados neste trabalho, o Hospital Amaral Carvalho de Jaú realizou quimioterapia em 83,6% dos seus pacientes versus 65,3% no IPC e 46,9% no Hospital do Câncer AC Camargo. Exatamente por quê uma instituição fez mais quimioterapia que a outra, o estudo não conseguiu responder. Pode ser que seja um critério local, além disto no Hospital Amaral Carvalho de Jaú 52,1% dos pacientes foram considerados como ECOG 1 enquanto que a média dos outros centros foi de 35,4%. Além disto foram encontrados mais pacientes em estadiamento IIIB (31,6%) que o Hospital do Câncer (19,6%) e IPC (20,4%). Evidencia-se pela Tabela 19 que o Hospital Amaral

Carvalho de Jaú fez melhor seguimento dos pacientes que HCACC e IPC pois havia um número menor de pacientes que perderam seguimento e esta também pode ser um explicação para o maior número de mortes naquela instituição.

A maioria dos pacientes apresentava-se com doença avançada ao diagnóstico IV (76,2%) e IIIB (23,8%) seguindo a tendência mundial (BUNN 1999; MANEGOLD et al. 1997).

Em relação ao PS, observamos que 41,2% dos pacientes avaliados apresentavam ECOG um; 31,3% ECOG dois e 14,5% entre ECOG zero, três e quatro, mas um número significativo de pacientes ou seja 13,4% não apresentavam referências das condições clínicas no prontuário. Mais da metade (55%) dos pacientes que não fizeram quimioterapia apresentavam ECOG ≥ 2 . No IPC, nenhum paciente com ECOG dois realizou quimioterapia, no HCACC somente 6% dos pacientes com ECOG dois fizeram quimioterapia e no H Jaú 25,4% dos pacientes com ECOG dois fizeram quimioterapia. Além do baixo PS, outros motivos evidenciados nos prontuários para o não tratamento foram metástases no SNC, abandono e recusa do tratamento. Diferentemente da nossa prática diária, a maioria dos estudos clínicos publicados são com pacientes selecionados, devidamente acompanhados quanto à resposta ao tratamento e com bom PS (LANGER et al. 2000; CLARK et al. 2001; RUDD et al. 2002; SCAGLIOTTI et al. 2002). Aqueles pacientes com bom PS (ECOG zero e um) apresentaram um melhor prognóstico, sendo estes dados estatisticamente significativos e coincidentes com os dados da literatura (RUCKDESCHEL et al. 1986; BONOMI et al. 1989).

Havia 45,4% dos pacientes com registro de perda de peso no prontuário e 41,6% sem dados referentes ao peso, aqueles com maior perda tiveram sobrevida

global mediana inferior ($p < 0,05$). Dados da literatura mostram que entre 45% a 60% dos pacientes com câncer de pulmão apresentam perda de peso ao diagnóstico e que quanto maior a perda de peso, menor a tolerância ao tratamento e pior o prognóstico (DEWYS et al. 1980; BUCCHERI e FERRIGNO 2001).

Nos três centros oncológicos pesquisados, os locais mais freqüentes de metástases ao diagnóstico em ordem decrescente foram: ossos, pulmão, sistema nervoso central, fígado e adrenal. Os pacientes que apresentavam envolvimento de pleura e metástases no SNC tiveram sobrevida global mediana menor ($p < 0,05$) neste estudo. Se algum sítio específico de doença metastática confere vantagem ou desvantagem na sobrevida permanece controverso, entretanto metástases em ossos e fígado tem sido implicado mais freqüentemente com menor sobrevida, enquanto metástases solitária tem melhor prognóstico (GINSBERG et al. 1997).

A sobrevida global mediana de todos os pacientes incluídos no estudo foi de 8,3 meses e taxa de sobrevida em um ano de 37,8%.

Dos 751 pacientes avaliados, 61% fizeram algum tipo de tratamento quimioterápico, enquanto 39% não fizeram quimioterapia. A sobrevida global mediana foi significativamente melhor para os pacientes que receberam tratamento sistêmico (9,4 meses *versus* 5,9 meses). Cisplatina ou carboplatina estava presente na maioria dos esquemas quimioterápicos. A taxa de sobrevida em um ano foi de 41,8% para quem fez quimioterapia vs 31,3% para aqueles que não fizeram quimioterapia. Estes resultados foram superiores quando observamos os dados da literatura mundial para esquemas quimioterápicos com drogas de segunda geração e parecidos quando são utilizados esquemas de terceira geração. Acreditamos que a maior sobrevida observada neste estudo, seja devida a seleção de pacientes. É

provável que alguns pacientes com metástases cerebrais, por exemplo, nunca tiveram metástases, talvez tenha ocorrido falso positivo radiológico. Ademais, falsos positivos em linfonodos e parênquima pulmonar podem ocorrer em quaisquer doenças inflamatórias, principalmente as granulomatosas (Shon et al. 2002). De uma forma geral, estes dados confirmam os resultados obtidos em estudos randomizados que apontam benefícios claros do tratamento sistêmico sobre o melhor tratamento de suporte (Anonymus 1995; RANSON et al. 2000; ROSZKOWSKI et al. 2000). Neste estudo, devido a grande diversidade de esquemas de quimioterapia encontrados, não foi possível a comparação com os esquemas quimioterápicos mais utilizados, por ser pequeno o número de pacientes em cada esquema e grande parte sem dados de respostas nos prontuários.

Na década de 90, tinha-se definido mais ou menos a melhor forma de tratar os pacientes com neoplasia de pulmão avançada, e em 2002, chegou-se a um platô. O trabalho mais importante e significativo foi publicado em 2002 por SCHILLER et al., que comparou a eficácia dos três regimes representados pela carboplatina mais paclitaxel; cisplatina mais gemcitabina; cisplatina mais docetaxel com o regime de referência cisplatina mais paclitaxel. O objetivo maior era comparar se a sobrevida total de algum destes três regimes era superior à cisplatina mais paclitaxel. Foi o maior trabalho feito por um grupo cooperativo americano em câncer de pulmão avançado, tendo incluído mais de 1000 pacientes sendo quase 300 pacientes em cada braço. As taxas de respostas variaram de 17 a 22%, o tempo para progressão variou em torno de 3,5 meses com diferença significativa do ponto de vista estatístico em favor da combinação cisplatina mais gemcitabina mas esta diferença não se refletiu em termos de sobrevida total. A sobrevida mediana foi de 7,8 a 8,1 meses e

sobrevida em um ano em torno de 30 a 35% (aproximadamente 1/3 dos pacientes vivos em um ano). As curvas de sobrevida foram basicamente iguais durante toda a trajetória do estudo para os 4 regimes de quimioterapia. Em termos de toxicidade, neutropenia febril foi um pouco menor no grupo sem taxanes, houve similaridade em termos de neutropenia, e trombocitopenia foi mais acentuada com cisplatina mais gemcitabina. A pior incidência de toxicidade (quatro e cinco) foi estatisticamente menor para carboplatina e paclitaxel o que foi o motivo principal a levar os investigadores da ECOG a recomendar este esquema como referência já que havia uma similaridade de eficácia entre os esquemas empregados. Estes resultados refletem os números da realidade pois foram feitos em vários locais dos EUA. A maior parte dos pacientes vieram de centros comunitários e não centros universitários, refletindo naquele país a realidade do que é o tratamento do câncer de pulmão. Este seria, sem dúvidas, um dos melhores trabalhos para comparar com nossos resultados com pacientes brasileiros tratados na prática clínica diária, fora de protocolos de pesquisa e com bom PS (ECOG zero e um). Entretanto não obtivemos número suficiente de pacientes em cada um dos esquemas citados anteriormente e a avaliação dos prontuários sob vários aspectos é limitada em virtude das lacunas e imprecisões de preenchimento.

Dos 458 pacientes que fizeram quimioterapia, 8% fizeram monoterapia, 59% combinações de duas drogas, 31% combinações de três drogas e nenhum paciente realizou combinações com quatro drogas. Não encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, mesmo para regimes quimioterápicos contendo duas drogas. Recomenda-se tratamento de monoterapia na primeira linha

somente para indivíduos sem condições clínicas para tratamento combinado à base de cisplatina como idosos e aqueles com baixo PS.

Em relação a primeira e segunda avaliação de resposta na primeira linha de tratamento verificada neste estudo, observamos que a maioria dos pacientes não apresentavam descritos no prontuários dados de resposta, tornando difícil a comparação com referências da literatura. Naqueles pacientes que obtivemos dados de resposta, os que tiveram RP e DE como era de se esperar, apresentaram sobrevida melhor. São pacientes tratados na prática clínica diária, fora de protocolos de pesquisa, e podemos supor que não houve grande preocupação em documentar estes dados. Quanto à toxicidade registrada nos prontuários na primeira linha de tratamento, devido ao grande número de esquemas quimioterápicos, inclusive esquemas com um paciente, somente conseguimos agrupar a toxicidade de uma forma geral e não por esquemas independentes. Foram encontrados maior número de pacientes com toxicidade zero, um e dois que toxicidade três e quatro nos seis primeiros ciclos. A medida que aumentava o número de ciclos, ocorria diminuição da toxicidade encontrada, entretanto isto não significava que os pacientes tivessem menos efeitos colaterais com o maior números de ciclos administrados. Uma dos motivos observados é que houve diminuição do número de registro de dados de toxicidade nos prontuários, estes registros eram mais freqüentes nos primeiros ciclos de tratamento.

Trinta e três por cento dos pacientes neste trabalho (150 pacientes) fizeram segunda linha de tratamento e apresentaram sobrevida global mediana superior quando comparada com os pacientes que não fizeram quimioterapia (13,5 meses vs 6,9 meses; $p < 0,05$). Os motivos alegados para o não recebimento de quimioterapia

foram baixo PS, progressão de doença, abandono e recusa de tratamento e receio da toxicidade já experimentada na primeira linha de tratamento. Cinquenta e seis por cento dos pacientes fizeram monoterapia, 29,3% quimioterapia com duas drogas e 14,7% com três drogas. Novamente tivemos que analisar separadamente os quimioterápicos mais utilizados na segunda linha devido à diversidade de esquemas encontrados. A maioria dos pacientes recebeu droga única no tratamento de segunda linha.

A radioterapia tem papel essencial no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células e sua indicação mais clara para os tumores localmente avançados (IIIB). Resultado melhores são obtidos associados a esquemas quimioterápicos (YOUNES et al. 2004). No estadiamento IV é utilizada como tratamento local de forma paliativa. Sessenta e quatro por cento dos pacientes neste estudo utilizou radioterapia.

Finalmente, analisando todas as variáveis quanto a sobrevida a longo prazo, destacaram-se como fatores independentes de sobrevida as seguintes variáveis: idade ($p<0,001$), ECOG ($p<0,001$), metástases pulmonares ($p<0,001$), metástases no SNC ($p<0,001$) e centro de tratamento ($p<0,001$).

CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

O resultados do tratamento de rotina do câncer de pulmão não pequenas células avançado obtidos nos três centros oncológicos brasileiros é bastante heterogêneo, refletindo a realidade brasileira. Não há uma padronização de tratamento e são muito diversificados os esquemas quimioterápicos utilizados. Os pacientes que fizeram quimioterapia apresentaram sobrevida global mediana e sobrevida em um ano superior quando comparado com os pacientes que não realizaram quimioterapia. Essa maior sobrevida observada provavelmente é devida a seleção de pacientes. Aconselhamos tratamento quimioterápico para doença avançada por ter vantagens na sobrevida. Alertamos para a heterogeneidade extrema dos preenchimentos, dos esquemas quimioterápicos e das avaliações. Devemos levar em consideração que nas diferentes regiões do Brasil, existem variações das condições assistenciais e de treinamento dos especialistas, além de ser muito heterogêneo o conhecimento oncológico. Recomendamos as sociedades de classes para alertar os oncologistas, de forma a realizar algo mais padronizado para melhorar o tratamento dos nossos pacientes. Finalmente sugerimos que resultados de estudos selecionados devem ser interpretados com cautela e estudos adaptados à realidade brasileira devem ser estimulados de forma que sejam trazidos à rotina do cuidado dos pacientes no Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[Anonymus] Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials: Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. **BMJ** 1995; 311:899-909.

Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. **J Clin Oncol** 1991; 9:1618-26.

Alberola V, Camps C, Provencio M et al. Cisplatin plus gemcitabine versus a cisplatin-based triplet versus nonplatinum sequential doublets in advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group phase III randomized trial.

J Clin Oncol 2003; 21:3207-13.

Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer--a randomized trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. Non-Small Cell Lung Cancer. **Br J Cancer** 2000; 83:447-53.

Baggstrom MQ, Socinski MA, Hensing TA, Poole C. Addressing the optimal number of cytotoxic agents in stage IIIB/IV non-small cell lung cancer (NSCLC): meta-analysis of published literature [abstract]. **Proc Am Soc Clin Oncol** 2003; 22:2510A.

Belani CP, Natale RB, Lee JS, et al. Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide versus carboplatin-paclitaxel in advanced and metastatic non small cell lung cancer [abstract]. **Proc Am Soc Clin Oncol** 1988; 17:455A.

Bonomi PD, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, et al. Combination chemotherapy vs single agents followed by combination chemotherapy in stage IV non-small-cell lung cancer: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. **J Clin Oncol** 1989; 7:1602-13.

Bonomi P, Kim K, Fairclough D, et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. **J Clin Oncol** 2000; 18:623-31.

Buccheri G, Ferrigno D. Importance of weight loss definition in the prognostic evaluation of non-small-cell lung cancer. **Lung Cancer** 2001; 34:433-40.

Bunn PA, Jr. Review of therapeutic trials of carboplatin in lung cancer. **Semin Oncol** 1989a; 16(2 Suppl 5):27-33.

Bunn PA, Jr. The expanding role of cisplatin in the treatment of non-small-cell lung cancer. **Semin Oncol** 1989b; 16(4 Suppl 6):10-21.

Bunn PA, Jr, Kelly K. New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non-small cell lung cancer: a review of the literature and future directions. **Clin Cancer Res** 1998; 4:1087-100.

Bunn PA, Jr, Vokes EE, Langer CJ, Schiller JH. An update on North American randomized studies in non-small cell lung cancer. **Semin Oncol** 1998; 25(4 Suppl 9):2-10.

Bunn PA, Jr. Triplet chemotherapy with gemcitabine, a platinum, and a third agent in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. **Semin Oncol** 1999; 26(1 Suppl 4):25-30.

Campos-Filho N; Franco EL. Microcomputer assisted univariate survival rate data analysis using Kaplan-Meier life table estimator. **Comp Methods Prog Biomed** 1998; 27:223-8.

Camps C, Massuti B, Jimenez AM, et al. Second line docetaxel administered every 3 weeks versus weekly in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A Spanish Lung Cancer Group (SLCG) phase III trial [abstract]. **Proc Am Soc Clin Oncol** 2003; 22:2514A.

Cardenal F, Lopez-Cabrerizo MP, Anton A, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. **J Clin Oncol** 1999; 17:12-8.

Clark JI, Kancharla K, Qamar R, et al. Pilot study of sequential vinorelbine and cisplatin followed by docetaxel for selected IIIB and stage IV non-small cell lung cancer. **Lung Cancer** 2001; 34:271-7.

Comella P, Frasci G, Panza N, et al. Cisplatin, gemcitabine, and vinorelbine combination therapy in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II randomized study of the Southern Italy Cooperative Oncology Group. **J Clin Oncol** 1999; 17:1526-34.

Cox DR. Regression models and life tables. **J R Stat Soc** 1972; 34:187-220.

Damber LA, Larsson LG. Smoking and lung cancer with special regard to type of smoking and type of cancer. A case-control study in north Sweden. **Br J Cancer** 1986; 53:673-81.

Delbaldo C, Syz N, Michiels S, Le Chevalier T, Pignon JP. Adding a second or a third drug to a chemotherapy regimen in patients with advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC): A meta-analysis of the literature [abstract]. **Proc Am Soc Clin Oncol** 2003; 22:2507A.

Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. **Am J Med** 1980; 69:491-7.

Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. **J Clin Oncol** 2000; 18:2354-62.

Gandara DR, Vokes E, Green M, et al. Docetaxel(taxotere) in platinum-treated non-small cell lung cancer: a confirmation of prolonged survival in a multicenter trial [abstract]. **Proc Am Soc Clin Oncol** 1997; 16:1116A.

Gatzemeier U, Heckmayr M, Neuhaus S, et al. Phase II study with paclitaxel for the treatment of advanced non small cell lung cancer. **Lung Cancer** 1995; 12(suppl 2):S101-S6.

Gatzemeier U, von Pawel J, Gottfried M, et al. Phase III comparative study of high-dose cisplatin versus a combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. **J Clin Oncol** 2000; 18:3390-9.

Georgoulas V, Ardavanis A, Agelidou M, et al. Preliminary analysis of a multicenter phase III trial comparing docetaxel (D) versus docetaxel/cisplatin (DC) in patients with inoperable advanced and metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. **Proc Am Soc Clin Oncol** 2002; 21:1163A.

Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A et al. Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. **Lancet** 2001; 357:1478-84.

Ginsberg RJ, Vokes EE, Raben A. Non-small cell lung cancer. In: De Vita VT, Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. **Cancer: principles and practices of oncology**. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p.858-911.

Gridelli C, Gallo C, Shepherd FA et al. Gemcitabine plus vinorelbine compared with cisplatin plus vinorelbine or cisplatin plus gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the Italian GEMVIN Investigators and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. **J Clin Oncol** 2003; 21:3025-34.

Gridelli C, Illiano A, Salvagni S, et al. Effect on quality-of-life (QoL) of weekly vs 3-weekly docetaxel (D) in second line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. The Distal randomized phase 3 study [abstract]. **Proc Am Soc Clin Oncol** 2003; 22:2515A.

Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. **J Clin Oncol** 2004; 22:1589-97.

Hotta K, Matsuo K, Ueoka H et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. **J Clin Oncol** 2004; 22:3852-9.

Ihde DC. Chemotherapy of lung cancer. **N Engl J Med** 1992; 327:1434-41.

Jemal A, Murray T, Ward E. Cancer statistics, 2005. **CA Cancer J Clin** 2005; 55:10-30.

Kaplan ZL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation. **J Am Stat Assoc** 1958; 53:457-81.

Kearns CM, Belani CP, Erkman M, et al. Reduced platelet toxicity with combination carboplatin and paclitaxel: pharmacodynamic modulation of carboplatin associated thrombocytopenia [abstract]. **Proc Am Soc Clin Oncol** 1995; 14:170.

Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Linvingston RB, Gandara DR. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (PC) versus vinorelbine plus cisplatin (VC) in untreated advanced non small cell lung cancer (NSCLC): A Southwest Oncology Group (SWOG) trial. **J Clin Oncol** 2001; 19:3210-3219.

Klastersky J, Sculier JP, Lacroix H, et al. A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861. **J Clin Oncol** 1990; 8:1556-62.

Kosmidis P, Mylonakis N, Nicolaides C et al. Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. **J Clin Oncol** 2002; 20:3578-85.

Koyi H, Hillerdal G, Branden E. A prospective study of a total material of lung cancer from a county in Sweden 1997-1999: gender, symptoms, type, stage, and smoking habits. **Lung Cancer** 2002; 36:9-14.

Langer CJ, McAleer CA, Bonjo CA, et al. Paclitaxel by 1-h infusion in combination with carboplatin in advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC). **Eur J Cancer** 2000; 36:183-93.

Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, et al. Randomized study of vinorelbine and Cisplatin versus Vindesine and Cisplatin versus Vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. **J Clin Oncol** 1994; 12:360-7.

Lilenbaum RC, Green MR. Novel chemotherapeutic agents in the treatment of non-small-cell lung cancer. **J Clin Oncol** 1993; 11:1391-402.

Lilenbaum RC, Herndon J, List M, et al. Single-agent (SA) versus combination chemotherapy (CC) in advanced non-small cell lung cancer; a GALGB randomized trial of efficacy, quality of life (QoL), and cost-effectiveness [abstract]. **Proc Am Soc Clin Oncol** 2002; 21:2A.

Loeb LA, Ernster VL, Warner KE, Abbotts J, Laszlo J. Smoking and lung cancer: an overview. **Cancer Res** 1984; 44:5940-58.

Manegold C, Bergman B, Chemaissani A, et al. Single-agent gemcitabine versus cisplatin-etoposide: early results of a randomised phase II study in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. **Ann Oncol** 1997; 8:525-9.

Manegold C. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: standards. **Lung Cancer** 2001; 34 Suppl 2:S165-70. .

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativas/2005: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2004.

Minna JD, Higgins GA, Glatstein EJ. Cancer of the lung. In: De Vita VT, Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. **Cancer: principles and practice of oncology**. 3rd ed. Philadelphia: J B Lippincott; 1989. p.597.

Murphy WK, Fossella FV, Winn RJ, et al. Phase II study of taxol in patients with untreated advanced non small cell lung cancer. **J Natl Cancer Inst** 1993; 85:388-94.

[NCCN] National Comprehensive Cancer Network. **Clinical practice guidelines in oncology may 2004**. Available form: <URL:<http://www.nccn.org>>. [2005 Dez 20].

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. **Am J Clin Oncol** 1982; 5:649-55.

Perng RP, Chen YM, Ming-Liu J, et al. Gemcitabine versus the combination of cisplatin and etoposide in patients with inoperable non-small-cell lung cancer in a phase II randomized study. **J Clin Oncol** 1997; 15:2097-102.

Ranson M, Davidson N, Nicolson M, et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. **J Natl Cancer Inst** 2000; 92:1074-80.

Robinet G, Kleisbauer JP, Thomas P, et al: Phase II study of docetaxel (taxotere) in first and second line NSCLC [abstract]. **Proc Am Soc Clin Oncol** 1997; 16:1726A.

Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M, et al. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). **Lung Cancer** 2000; 27:145-57.

Ruckdeschel JC, Finkelstein DM, Ettinger DS, et al. A randomized trial of the four most active regimens for metastatic non-small-cell lung cancer. **J Clin Oncol** 1986; 4:14-22.

Rudd RM, Gower NH, James LE, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine and carboplatin (GC) with mitomycin, ifosfamide and cisplatin (MIP) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. **Proc Am Soc Clin Oncol** 2002; 21:1164A.

Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. **J Clin Oncol** 2000; 18:122-30.

Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. **J Clin Oncol** 2002; 20:4285-91.

Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. **N Engl J Med** 2002; 346:92-8.

Sederholm C. Gemcitabine (G) compared with gemcitabine plus carboplatin (GC) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase III study by the Swedish Lung Cancer Study Group (SLUSG) [abstract]. **Proc Am Soc Clin Oncol** 2002; 21:1162A.

Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. **J Clin Oncol** 2000; 18:2095-103.

Shon IH, O'doherty MJ, Maisey MN. Positron emission tomography in lung cancer. **Semin Nucl Med.** 2002;32:240-71.

Smit EF, van Meerbeeck JP, Lianes P, et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group-EORTC 08975. **J Clin Oncol** 2003; 21:3909-17.

Souquet PJ, Huat TE, Pereira JR, et al. A phase-III trial comparing the combination of vinorelbine and cisplatin versus vinorelbine, ifosfamide and cisplatin in metastatic non small cell lung cancer patients [abstract]. **Ann Oncol** 2000; 11(suppl 4):40A.

Stellman JM, Daun SM. **Trabalho e saúde na indústria; riscos físicos e químicos e prevenção de acidentes.** São Paulo, EPU, 1975.

Travis WD, Lubin J, Ries L, Devesa S. United States lung carcinoma incidence trends: declining for most histologic types among males, increasing among females. **Cancer** 1996; 77:2464-70.

Trichopoulos D, Kalandidi A, Sparros L, MacMahon B. Lung cancer and passive smoking. **Int J Cancer** 1981; 27:1-4.

Trichopoulos D, Li FP, Hunter DJ. What causes cancer? **Sci Am** 1996; 275:80-7.

Ukena D, Schroeder M, Ditttrich I, et al. Phase III randomized trial comparing paclitaxel/carboplatin (PC) every 3 weeks with weekly paclitaxel/carboplatin in patients (pts) with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. **Proc Am Soc Clin Oncol** 2003; 22:2506A.

Weick JK, Crowley J, Natale RB, et al. A randomized trial of five cisplatin-containing treatments in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. **J Clin Oncol** 1991; 9:1157-62.

Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. **J Clin Oncol** 1998; 16:2459-65.

Younes RN. **Câncer de pulmão: prevenção, diagnóstico e tratamento**. São Paulo: MBC; 2001. Diagnóstico e estadiamento do câncer de pulmão; p.27.

Younes RN. **Carcinoma de pulmão não pequenas células: tomada de decisões e recomendações**. São Paulo: MBC; 2003. Epidemiologia do cancer de pulmão; p.15-20.

Younes RN, Deutsch F, Badra C, Gross J, Haddad F, Deheinzelin D. Nonsmall cell lung cancer: evaluation of 737 consecutive patients in a single institution. **Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo** 2004; 59:119-27.

ANEXOS

Anexo 1 – Escala de *performance status* (ECOG)

ECOG	FUNÇÃO
0	Atividade normal
1	Presença de sintomas totalmente ambulatoriais
2	Sintomático, mas na cama < 50% do dia
3	Necessidade de ficar > 50% do dia na cama, mas não acamado
4	Incapaz de se levantar da cama
5	Morte

Fonte: OKEN et al. (1992)

Anexo 2 - Ficha de registro de dados

CÂNCER DE PULMÃO

Nome: _____ Registro: _____

Clínica/Instituição : _____ Tel: (contato-paciente) _____

Data de nascimento: ____/____/____ Idade no início do tratamento: _____

Sexo: ☐ 1- Masc ☐ 2- Fem Altura _____ Peso _____ SC _____

Data de admissão: ____/____/____ (Estadio inicial _____) Data : biópsia ____/____/____ ou cirurgia
____/____/____

ECOG/KPS _____ Estadiamento T__ N__ M__ 1-☐ IIIB 2-☐ IV data ____/____/____

Locais das metástases 1-☐ pulmão 2-☐ pleura 3-☐ fígado 4-☐ SNC 5-☐ adrenal 6-☐ ossos
7-☐ outros _____

Perda de peso(precedendo 6 meses) 1- ☐ nenhuma 2- ☐ < 10% 3- ☐ > 10% 4-☐ Não descrito

Tipo histológico: 1-☐ carcinoma de células escamosas 2-☐ adenocarcinoma

3-☐ carcinoma de grandes células 4- ☐ carcinoma indiferenciado não pequenas
células

5-☐ carcinoma bronquíolo alveolar

Tipo de QT - Linha de tratamento: 1-☐ 1^o linha 4-☐ Não fez

1-☐ Cisplatina(platiran) + etoposide(VP16) 7- ☐ cisplatina +gemcitabina(gemzar)

2-☐ cisplatina + paclitaxel(taxol) 8- ☐ cisplatina + taxotere

3-☐ MVP(cisplatina + vinblastina + mitomicina) 9- ☐ gemcitabina +navelbine

4-☐ cisplatina + navelbine 10-☐ MIC (mitomicina, ifosfamida e cisplatina)

5-☐ carboplatina(paraplatin) +etoposide 11-☐ Taxotere + carboplatina

6-☐ Paclitaxel + carboplatina 12-☐Outros _____

Acompanhamento do tratamento

Parâmetros	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6
Data: / /						
Peso(Kg)						
Sc(m2)						
ECOG/KPS	/	/	/	/	/	/
Quimioterapia	Dose	Dose	Dose	Dose	Dose	Dose

Mudança de QT durante o 1o ciclo: Data / / Tipo: _____ Motivo _____ N0

Toxicidade

Parâmetros	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6
Data	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
1-Anemia	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
2-Leucopenia	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
3-Neutropenia	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
4-Diarréia	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
5-Náusea	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
6-Vômitos	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
7-Estomatite	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
8-Anorexia	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
9-Fadiga	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
10-Mialgia	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
11-Neuropatia periférica	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
12-Outros: (especificar)	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
13-Outros:						
14-Outros:						

Avaliação de resposta: (RC resposta completa/RP resp parcial/DE doença estável/PD progressão de doença)

Datas: 1º avaliação: / / 1-☐ RC 2-☐ RP 3-☐ DE 4-☐ PD Data / /

2º avaliação: / / 1-☐ RC 2-☐ RP 3-☐ DE 4-☐ PD Data / /

3º avaliação: / / 1-☐ RC 2-☐ RP 3-☐ DE 4-☐ PD Data / /

Métodos de imagem: 1-☐ RX ☐ 1º avaliação ☐ 2º ☐ 3º _____

2-☐ TC ☐ 1º avaliação ☐ 2º ☐ 3º _____

3-☐ RNM ☐ 1º avaliação ☐ 2º ☐ 3º _____

Data do ultimo ciclo de QT / / Total de ciclos _____

Data da progressão / / local: 1-☐ pulmão 2-☐ pleura 3-☐ fígado 4-☐ SNC

5-☐ adrenal 6-☐ ossos 7-☐ outros _____ 8-☐ sem metástases

2º linha de tratamento: 1-☐ Sim 2-☐ Não

Parâmetros	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4
Data	/ /	/ /	/ /	/ /
Peso (Kg)				
SC (m2)				
ECOG/KPS	/	/	/	/
Quimioterápicos	Dose	Dose	Dose	Dose

Toxicidade

Parâmetros	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5
Data	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
1-Anemia	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
2-Leucopenia	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
3-Neutropenia	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
4-Diarréia	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
5-Náusea	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
6-Vômitos	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
7-Estomatite	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
8-Anorexia	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
9-Fadiga	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
10-Mialgia	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
11-Neuropatia periférica	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
12-Outros: (especificar)	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
13-Outros:					
14-Outros:					

Avaliação de resposta: 1º avaliação 1-☐ RC 2-☐ RP 3-☐ DE 4-☐ PD – data / / . e local _____
2º avaliação 1-☐ RC 2-☐ RP 3-☐ DE 4-☐ PD – data / / . e local _____
3º avaliação 1-☐ RC 2-☐ RP 3-☐ DE 4-☐ PD – data / / . e local _____

Métodos de imagem: 1-☐ RX ☐ 1º avaliação ☐ 2º ☐ 3º _____
2-☐ TC ☐ 1º avaliação ☐ 2º ☐ 3º _____
3-☐ RNM ☐ 1º avaliação ☐ 2º ☐ 3º _____

Data do último ciclo de QT / / Total de ciclos _____

Radioterapia 1-☐ Sim 2-☐ Não

1- Data: De / / a / /

Dose: _____

Indicação: 1-☐ leito tumoral 2-☐ mediastino 3-☐ ossos 4-☐ cérebro 5-☐
outros _____

2- Data: De / / a / /

Dose: _____

Indicação: 1-☐ leito tumoral 2-☐ mediastino 3-☐ ossos 4-☐ cérebro 5-☐
outros _____

Seguimento – data da última informação: / / .

1-☐ Vivo – sem doença 2-☐ Vivo – com doença 3-☐ Morte por cancer
4-☐ morte por Outras causas 5-☐ Perdido de vista data / / .

Comentários sobre o paciente.
