

**FATORES PROGNÓSTICOS E RESULTADOS DO
TRATAMENTO DO CARCINOMA
BRONQUIOLOALVEOLAR DE PULMÃO**

LUIZ ALBERTO REIS MATTOS JÚNIOR

**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

2009

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Mattos Júnior, Luiz Alberto Reis

Fatores prognósticos e resultados do tratamento do carcinoma bronquioloalveolar de pulmão / Luiz Alberto Reis Mattos Júnior – São Paulo, 2009.

73p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

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

Orientador: Riad Naim Younes

Descritores: 1. CARCINOMA BRONQUIOLOALVEOLAR. 2. CÂNCER DE PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS. 3. PROGNÓSTICO. 4. GENES EGFR.

“Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina”

Cora Coralina

DEDICATÓRIA

A meus avós, inesquecíveis.

A meus pais, amores incondicionais.

A meus pacientes, razão do meu ofício.

AGRADECIMENTOS

“A gratidão é um mistério, não pelo prazer que temos com ela, mas pelo obstáculo que com ela vencemos. É a mais agradável das virtudes, e o mais virtuoso dos prazeres” André Compte-Sponville

Ao meu orientador, Prof. Dr. Riad Naim Younes, pelos seus ensinamentos, sua disponibilidade e seus exemplos de ética, polidez e simplicidade, virtudes cardeais, que nortearão meus passos na condução do meu ofício.

À Ana Kuninari, Luciana, Suely Francisco e Dione Marinelli, ferramentas fundamentais para a construção deste trabalho.

Aos Colegas Dr. Jeferson Luiz Gross (Hospital A C Camargo), Dr. Mauro Zukin, Otto e Fernando Menton (INCA), Dr. Jose Rodrigues (IAVC), Dr. José Elias Miziara e Renata Costa (HC Barretos) que solícitamente permitiram-me acesso aos dados dos pacientes de suas respectivas instituições.

Ao Dr. Gilles Landman que pacientemente reviu comigo as lâminas e blocos da patologia.

Aos meus colegas de pós-graduação principalmente a Luciana Mejia e Maria José, amigas leais.

Ao Glauber que comigo compartilha as alegrias e os desafios do viver, na busca do crescimento pessoal e espiritual.

À Regiane, minha verdadeira amiga e exemplo de perseverança na busca de seus objetivos.

Aos Meus sobrinhos, Matheus e Marina que são fonte de alegria que me impulsiona e revigora no dia a dia.

Aos Meus irmãos, Nataly e Luiz Gustavo, que comigo cresceram e comigo compartilham os frutos do amor repassado por nossos pais.

À grande dona Loló, Salete, Núria, Maite e Clara, que torceram comigo em muitos momentos de minha vida.

Aos meus indispensáveis amigos paulistas – Mário, Guareide, Reginaldo, Lorenzo, Antônio, Larissa e Bete, bens absolutos para se contemplar, para se vangloriar.

Aos Colegas do HCFMUSP Prof^a. Dra. Míriam Honda, Dr. Ígor Snitcovsky e Prof^a. Dra. Maria Del Pilar, que deram-me a oportunidade de demonstrar o meu trabalho naquela instituição.

Aos Colegas do CEON/HUOC/Universidade de Pernambuco, Júlio Romão, Carla Limeira, Bruno Pacheco, Guacyra, Penélope e Rodrigo, que gentilmente compreenderam a minha ausência nas atividades daquele serviço, permitindo assim a conclusão deste trabalho.

RESUMO

Mattos JR LAR. **Fatores prognósticos e resultados de tratamento no carcinoma bronquioloalveolar de pulmão.** São Paulo; 2009. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

O carcinoma bronquioloalveolar (CBA) de pulmão é um subtipo de adenocarcinoma que apresenta características clínicas e radiológicas peculiares com evolução distinta dos outros tumores de pulmão. Nos últimos anos, essa doença vem despertando interesse da comunidade científica face sua relação com determinados alvos moleculares. No Brasil, os dados clínicos, epidemiológicos e relacionados ao tratamento desses pacientes são escassos. O objetivo principal do estudo é analisar retrospectivamente os fatores prognósticos do CBA de pacientes tratados em centros oncológicos brasileiros e avaliar as respostas aos tratamentos instituídos. Trata-se de um estudo retrospectivo, colaborativo, multicêntrico que analisou os dados clínicos de pacientes admitidos entre 1990 e 2006. Foram incluídos pacientes com idade entre 18 e 84 anos, com confirmação histológica de CBA em estágios I ao IV. O tipo histológico foi obtido através da análise de relatório da anatomia patológica incluída no prontuário. Foram excluídos da análise os casos de Câncer de Pulmão de pequenas células. Foram utilizados para análise e determinação da *PS* os critérios do ECOG. Os dados foram obtidos por um mesmo oncologista em fichas padronizadas e após revisão os dados foram tabulados em banco de dados para análise posterior. Foram calculados o tempo de sobrevida global e a curva de sobrevida actuarial foi construída pelo método de Kaplan e Meier e a comparação das curvas através dos testes *long-rang* e *Breslow*. O modelo de regressão de *Cox* foi utilizado para o cálculo das “*hazard ratio*” para óbito (HR). A técnica “*stepwise foward*” foi utilizada para construção do modelo multivariado de *Cox*. Foram utilizadas para análise univariada e multivariada as seguintes variáveis: Centro de tratamento de câncer, gênero, idade, *PS*, estadiamento, histologia, e tratamento. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa estatístico SPSS 10.0 for Windows. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Foram

analisados 237 pacientes com CBA em 4 centros médicos brasileiros. A idade mediana dos pacientes foi de 63 anos (29-84 anos), sendo 47.5% do sexo masculino e 52.5% do sexo feminino. Referiam tabagismo 60.6% dos pacientes e 34.7% negavam este hábito. A maioria dos pacientes (70.7%) apresentava PS 0 ou 1. O estadiamento mais prevalente se concentrou entre T1-2, N0, M0. Dentre as variáveis estudadas da análise univariada apresentaram valor de P significativo em relação à sobrevida Global as seguintes: sexo, PS, Tabagismo, estadiamento, forma de apresentação radiológica, realização de cirurgia. Os fatores associados com pior prognóstico através da análise multivariada foram tamanho tumoral, realização de cirurgia, idade e tabagismo. Gênero, PS, tabagismo, estadiamento radiologia, cirurgia, estadiamento TNM estão associados a maior sobrevida. Além disso, variáveis como tamanho tumoral, idade, tabagismo e cirurgia são fatores prognósticos independentes no CBA. Sendo o CBA uma neoplasia com comportamento clínico distinto dos demais subtipos histológicos do carcinoma de pulmão de não pequenas células, sua abordagem clínica, diagnóstica e terapêutica deve ser individualizada, considerando os diversos fatores prognósticos a ele relacionados.

SUMMARY

Mattos JR LAR. **[Prognostic factors and treatment results in bronchioloalveolar carcinoma of lung cancer]**. São Paulo; 2009. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Bronchioloalveolar carcinoma (CBA) is a subtype of lung adenocarcinoma that presents unique clinical and radiological features with distinct outcome. In recent years, this disease is attracting interest from the scientific community mainly for its association with certain molecular targets. In Brazil, data related to clinical and epidemiological characteristics, as well as response to treatment in patients with CBA are scarce. The main objective of the present study is to analyze the prognostic factors of CBA in patients treated at Brazilian cancer centers and to evaluate response to the treatment and outcome. This is a retrospective study, collaborative, multicenter which analyzed clinical data of patients admitted between 1990 and 2006. Patients aged between 18 and 84 years, with histological confirmation of CBA in stages I to IV, were included. Histological type was obtained through analysis of the pathology report included in the records. Data were collected by the same oncologist and registered in a database for further analysis. Overall survival was calculated by the method of Kaplan and Meier, and the survival curves were compared by log-Rang and Breslow tests. The model of the Cox regression was used to calculate the "hazard ratio" for death (HR). The technique "stepwise foward" was used to build the Cox multivariate model, including the following variables: Center for treatment of cancer, gender, age, PS, staging, histology, and treatment, and $p < 0.05$ was considered statistically significant. We analyzed 237 patients with CBA at four institutions. Median age of patients was 63 years (29-84y), with 47.5% of males and 52.5% of females. Most patients (60.6%) were smokers, and 70.7% of patients presented with PS 0 or 1. On univariate analysis the following factors had significant impact on overall survival: sex, PS, smoking, staging, radiological form of presentation, surgical resection. Multivariate analysis identified the following significant independent prognostic factors: tumor size, performance of surgery, age

and smoking. Gender, PS, smoking, staging radiology, surgery, TNM staging are associated with higher survival. Also, tumor size, age, smoking and surgery are independent prognostic factors in the CBA. As a histologic subtype with clinic features distinct from other types of non-small cell lung cancer, its diagnostic and therapeutic approach should be individualized, considering the prognostic factors related to it.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Padrão de expressão histológica em hematoxilina eosina de carcinoma bronquioloalveolar de pulmão – CBA.....	8
Figura 2	Padrão de crescimento do CBA de pulmão.....	8
Figura 3	Padrão de crescimento do CBA e alvéolo normal.....	9
Figura 4	Distribuição de pacientes por centro médico.....	28
Figura 5	Gráfico da curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global de todos pacientes avaliados.....	33
Figura 6	Gráfico da curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por centro Médico.....	34
Figura 7	Gráfico da curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por faixa etária.....	35
Figura 8	Gráfico da curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por sexo..	35
Figura 9	Gráfico da curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por performance clínica – ECOG.....	36
Figura 10	Gráfico da curva de Kaplan-Meier para Sobrevida global por perfil tabágico.....	37
Figura 11	Gráfico da curva de Kaplan-Meier para sobrevida global por carga tabágica.....	38
Figura 12	Gráfico da curva de Kaplan-Meier para sobrevida global Por presença / ausência de sintomas.....	38
Figura 13	Gráfico da curva de Kaplan-Meier para sobrevida global por apresentação radiológica.....	39
Figura 14	Gráfico da curva de Kaplan-Meier para sobrevida global por estágios.....	40

Figura 15	Gráfico da curva de Kaplan-Meier para sobrevida global por estadiamento (T).....	40
Figura 16	Gráfico da curva de Kaplan-Meier para sobrevida global por status nodal (N).....	41
Figura 17	Gráfico da curva de Kaplan-Meier para sobrevida global por status metastático.....	41
Figura 18	Gráfico da curva de Kaplan-Meier para sobrevida global por tratamento cirúrgico.....	42
Figura 19	Gráfico da curva de Kaplan-Meier para sobrevida global por tipo de cirurgia.....	42
Figura 20	Gráfico da curva de Kaplan-Meier para sobrevida global por tratamento radioterápico.....	43
Figura 21	Gráfico da curva de Kaplan-Meier para sobrevida global para quimioterápico.....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características demográfica dos pacientes.....	29
Tabela 2	Frequência de distribuição dos pacientes quanto ao “status” tabágico e <i>performance status</i> - ECOG.....	30
Tabela 3	Frequência de distribuição dos pacientes quanto ao estadiamento TNM.....	31
Tabela 4	Frequência de distribuição dos pacientes quanto a suas variáveis clínico – radiológicas.....	32
Tabela 5	Fatores associados com pior prognóstico.....	44

LISTA DE ABREVIATURAS

ASCO	American Society of Clinical Oncology
CBA	Carcinoma Bronquiolo Alveolar
CEC	Carcinoma Espino Celular
CPNPC	Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células
ECO	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Grown Factor Receptor
FOSP	Fundação Oncocentro de São Paulo
INCA	Instituto Nacional de Câncer
ISEL	Survival Evaluation in Lung Cancer
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
SEER	Surveillance, Epidemiology, and end Results

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVO.....	21
3	METODOLOGIA.....	23
3.1	Pacientes e Métodos.....	24
3.2	Critérios de Inclusão.....	24
3.3	Critérios de Exclusão.....	24
3.4	Análise Estatística.....	26
4	RESULTADOS.....	27
4.1	Caracterização da População e Doença.....	28
4.2	Análise de Sobrevida.....	33
4.3	Análise Multivariada.....	44
5	DISCUSSÃO.....	45
6	CONCLUSÃO.....	55
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57

ANEXOS

Anexo 1 Ficha de Coleta de dados

Anexo 2 Revisão do Sistema Internacional de estadiamento

Anexo 3 Escala do ECOG

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é a neoplasia maligna mais comum no mundo. Segundo a última estimativa mundial, ocorreriam 1.200.000 casos novos no ano de 2000, sendo que 52% em países desenvolvidos (Ministério da Saúde 2007). Apresenta uma taxa de sobrevida mediana em cinco anos de 13 a 21% em países desenvolvidos e de 7 a 10% nos países em desenvolvimento. YOUNES et al. demonstraram em 2004 uma taxa de sobrevida mediana em 5 anos de 28% considerando todos os estádios em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células. Ao final do século XX, o câncer de pulmão se tornou uma das principais causas de morte evitáveis (Ministério da Saúde 2007). Entre 1980 e 2003 a taxa de mortalidade pela doença aumentou de 7.21/100.000 habitantes em 1980 para 9.36/100.000 habitantes em 2003 (MALTA et al. 2007). Considerando todas as neoplasias, a taxa de mortalidade por câncer de pulmão é de 30%. Isto representa um número superior à taxa de mortalidade por câncer colorretal, de próstata e mama somados (Anonymous 1997).

O Instituto Nacional de Câncer do Brasil – INCA - estima para 2008 um número de novos casos de câncer de pulmão de 17.810 entre os homens e de 9.460 entre as mulheres. Estes valores correspondem a um risco estimado de 19 casos novos a cada 100 mil homens e 10 para cada 100 mil mulheres (Ministério da Saúde 2007).

Dados da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP) em 2008 demonstram que, no Estado de São Paulo, no período que se estende de 1987-1998, as taxas padronizadas de mortalidade por câncer de pulmão mostraram-se mais estáveis em

relação ao sexo masculino, enquanto que entre as mulheres as taxas apresentaram uma elevação mais significativa. Mostram ainda que em homens, quando analisado o biênio 2001-2002, o câncer de pulmão ainda é a principal causa de óbito por Câncer (FOSP 2008).

Existem diferenças nas taxas de incidência e de sobrevida em cinco anos quando comparamos regiões distintas no mundo. Em análise publicada em 2002, a taxa de incidência, por exemplo, em indivíduos do sexo masculino na América do Norte era de 61.2 homens para cada 100.000 habitantes enquanto que na América Central era de cerca de 16.1 homens para cada 100.000 habitantes (PARKIN et al. 2005). Quando analisamos as taxas de sobrevida em cinco anos, verificamos que na América do Norte o percentual de pacientes com câncer de pulmão vivos em 5 anos é de 20% enquanto que na América Latina e China este número é de apenas 14% e 8%, respectivamente (PARKIN et al. 1999).

O consumo do tabaco é ainda o mais importante fator de risco para o desenvolvimento do câncer de pulmão. Os dados epidemiológicos de tabagismo e câncer de pulmão preenchem todos os critérios de associação causal, tais como a consistência de diversos estudos epidemiológicos, a correta sequência temporal entre exposição ao tabaco e o desenvolvimento de carcinoma broncogênico e a coerência da associação evidenciada através da relação dose-resposta (YOUNES 2005). Comparados aos não fumantes, os tabagistas têm cerca de 20 a 30 vezes mais risco de desenvolver câncer de pulmão. Em geral, as taxas de incidência desta neoplasia em um determinado país refletem seu consumo de cigarros (Ministério da Saúde 2007). Estima-se que pelo menos 80% de todas as mortes por câncer de pulmão entre

homens e 75% das mortes entre a população feminina sejam atribuídas diretamente ao hábito de fumar (YOUNES 2005).

Outro aspecto relevante é que o tabagismo, além de ser um fator carcinogênico importante, é um fator prognóstico de sobrevida em pacientes portadores desta neoplasia. Recentemente, JANJIGIAN et al. (2008) analisaram prospectivamente 2013 pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células com estágios avançados da doença. O objetivo do estudo foi caracterizar a relação entre a sobrevida dos pacientes e o número de maços/ ano de cigarros consumidos.

Setenta por cento (1416) dos pacientes fumavam mais de 15 maços/ano, 14% (270) consumiam menos de 15 maços/ano e 16% (331) não eram fumantes. Os pacientes não fumantes apresentaram uma sobrevida mediana maior quando comparados com os fumantes (18 meses vs 11 meses, $p < 0.0001$). Entre os fumantes, pacientes com um consumo de cigarro inferior a 15 maços ano apresentaram uma maior sobrevida mediana quando comparados aqueles que consumiam mais de 15 maços/ano (14 meses vs 11 meses, $p = 0.001$) (JANJIGIAN et al. 2008). Por outro lado, a descontinuidade do hábito de fumar induz a um decréscimo do risco de desenvolver câncer de pulmão; no entanto, para que o indivíduo ex-fumante apresente o mesmo risco de desenvolver a neoplasia que os não fumantes é preciso um período de 15 a 20 anos após a cessação do tabagismo; o risco residual é influenciado ainda pela idade de cessação ao consumo do tabagismo (DOLL et al. 2004).

No entanto, um aspecto importante tem sido demonstrado entre a associação causal entre tabagismo e câncer de pulmão: um aumento lento e progressivo na incidência em não fumantes. Segundo YANO et al. (2008), a taxa de Câncer de

Pulmão de não pequenas células em não fumantes foi de 16%, 25,8%, 30,4% e 38,8% nas décadas de 70, 80, 90 e início do século XXI, respectivamente. A sociedade americana de cancerologia estima somente para 2008 cerca de 22.000 novos casos desta neoplasia em pacientes não fumantes. Este número já coloca o câncer de pulmão em não fumantes como o décimo terceiro câncer mais comum (JEMAL et al. 2008). NORDQUIST et al. (2004) em estudo publicado em 2004, ainda demonstraram que pacientes não fumantes apresenta taxa de sobrevida em cinco anos de 23% enquanto em pacientes fumantes essa taxa é de 16% com valor de p estatisticamente significativo.

Com relação à distribuição por sexo, o câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer tanto em homens quanto em mulheres (THOMAS et al. 2005). Em indivíduos do sexo masculino o câncer de pulmão responde por 31% das mortes causadas por câncer enquanto nas mulheres esse percentual é da ordem de 27%. No entanto, nas últimas décadas tanto as taxas de mortalidade quanto as taxas de incidência a ela associadas vêm aumentando de forma expressiva. Entre 1930 e 1997, o número de mortes por câncer de pulmão em mulheres aumentou mais de 600%. A incidência da neoplasia nesta população, por outro lado, elevou mais de 60% nos últimos 13 anos (PATEL 2004; JEMAL et al. 2004).

Ao diagnóstico, a maioria dos pacientes se apresenta em estágios avançados da doença. Durante o período de 1990 a 2000, análise realizada em 840 pacientes atendidos no Hospital do Câncer A C Camargo em São Paulo demonstrou que 72,2% apresentavam-se com doença localmente avançada – estágio III (41,3%) – ou doença metastática – estágio IV (30,9%). Por outro lado, apenas 13% apresentavam estágio I e 9,5% estágio II (YOUNES 2005).

O melhor conhecimento da história natural da doença, o emprego de técnicas cirúrgicas mais acuradas e o advento de drogas de alvo molecular não foram capazes de aumentar significativamente a sobrevida desta população. Pacientes com estágios IA, IB, IIA e IIB apresentam taxas de sobrevida que variam de 62% a 73%, 36% a 70%, 37% a 65% e de 24% a 55%, respectivamente. Já para os pacientes que apresentam doença localmente avançada, as taxas de sobrevida variam de 13% a 25% para os estágios IIIA e de 5% a 20% para os estágios IIIB. Dentre os pacientes com estágio IV, as taxas de sobrevida variam de 0% a 1% (MOUNTAIN 1997; YOUNES et al. 1997; NARUKE et al. 2001; YOUNES 2005).

Do ponto de vista histológico, o Câncer de Pulmão se desenvolve a partir de células do parênquima pulmonar ou de tecidos de suporte brônquico. Um mesmo tumor pode apresentar diferentes tipos celulares, no entanto apenas um tipo de célula predomina. Baseado no tipo histológico e na abordagem terapêutica, o câncer de pulmão pode ser dividido em dois subtipos distintos: câncer de pulmão de pequenas células – CPCP - (20% dos casos), cujo tratamento primário é a quimioterapia e o câncer de pulmão de não pequenas células – CPCNP - (80% dos casos), cujo tratamento primário é a cirurgia nos estágios precoces e quimioterapia e/ou radioterapia na doença localmente avançada (estágio III) ou ainda quimioterapia isolada na doença metastática (estágio IV). Os tumores de não pequenas células, por sua vez, podem ainda ser subdivididos em três subtipos histológicos principais: carcinoma de células escamosas, carcinoma de grandes células e adenocarcinomas (MOVSAS 2005).

Até a década de 80 do século passado o carcinoma de células escamosas (CEC) era o subtipo histológico mais prevalente. A partir daí, os adenocarcinomas

suplantaram os CEC em termos de prevalência em ambos os sexos. No entanto, se analisarmos as curvas de prevalência, percebe-se claramente que a velocidade de crescimento da incidência dos adenocarcinomas é mais expressiva no sexo feminino (STRAUSS et al. 2007). No entanto, apesar desta tendência de crescimento, YOUNES et al. publicaram estudo em 2004 no qual analisaram 737 pacientes com câncer de pulmão e demonstraram que o subtipo histológico mais frequente foi o carcinoma de células escamosas com 51.8%, seguido pelos adenocarcinomas com 43.1% e carcinoma de grandes células com 5.1%.

Outras classificações são ainda descritas. A Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Associação Internacional para o estudo do câncer de pulmão desenvolveram subclassificações histológicas, que são revistas sempre que necessário. Essas classificações determinam subtipos celulares que apresentam diferentes comportamentos epidemiológicos além de características clínicas, resposta a determinados tratamentos, aspectos moleculares e taxas de sobrevida distintas. Desde 1967, a OMS descreve um subtipo de adenocarcinoma que vem ganhando bastante notoriedade na literatura médica: os carcinomas bronquioloalveolar (CBA) (TRAVIS et al. 2006). No entanto, foi na classificação de 1999 (TRAVIS et al. 1999) com subsequente ratificação em 2004 (TRAVIS et al. 2004) que a OMS definiu mais especificamente este subtipo histológico (TRAVIS et al. 2006).

Segundo esta entidade, o CBA é um subtipo de adenocarcinoma que apresenta um crescimento de células neoplásicas ao longo do alvéolo pré-existente, sem, no entanto, invadir o estroma adjacente tampouco o espaço vascular e pleural (TRAVIS et al. 2006).

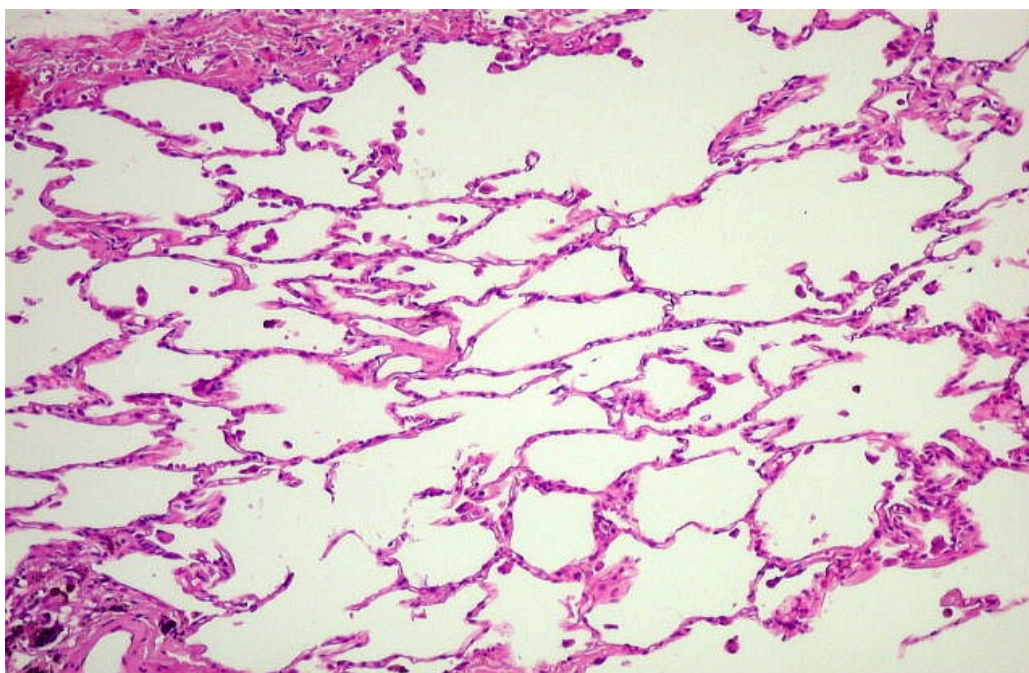


Figura 1 - Padrão de expressão histológica em Hematoxilina Eosina de Carcinoma Bronquioloalveolar de Pulmão – CBA.

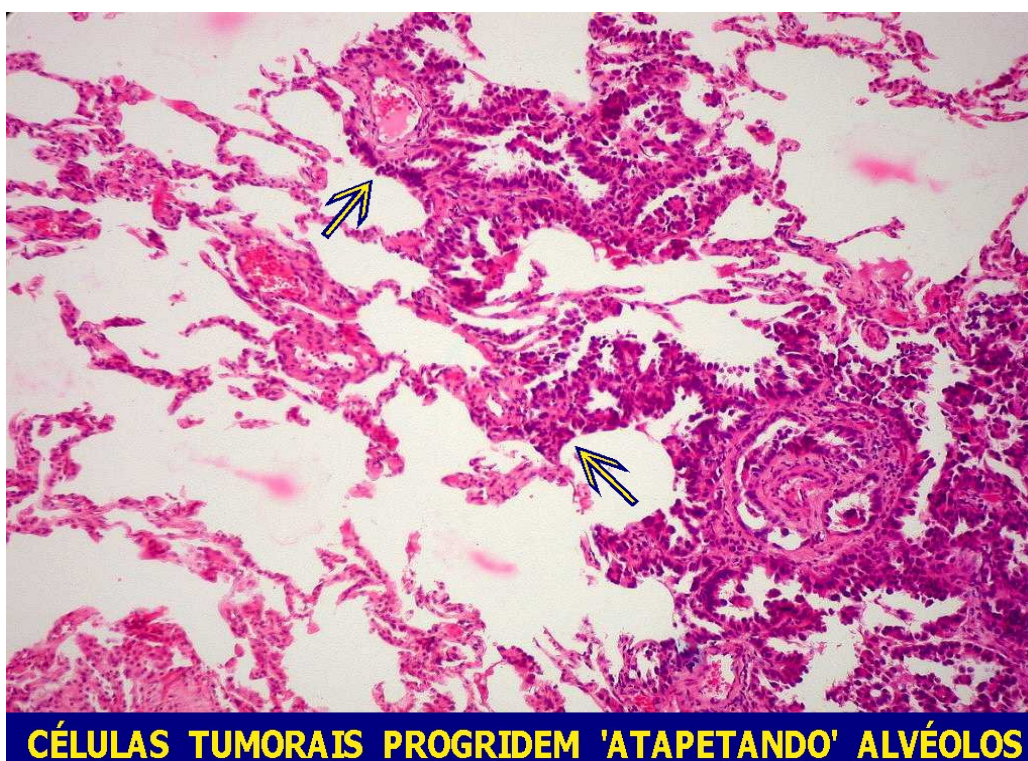


Figura 2 - Padrão de crescimento do Carcinoma Bronquioloalveolar de Pulmão - CBA.

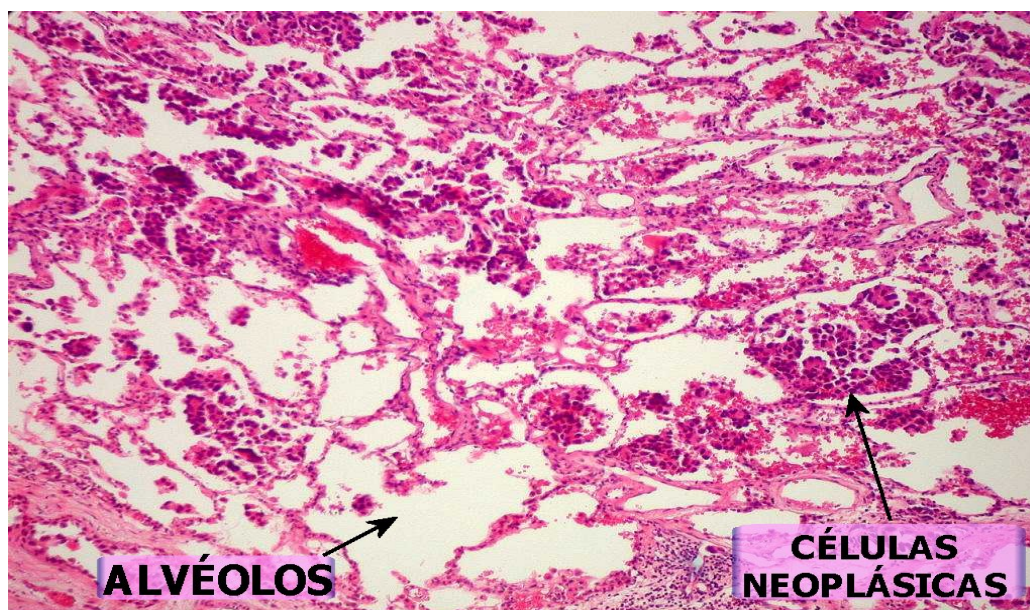


Figura 3 – Padrão de crescimento do Carcinoma Bronquioloalveolar de Pulmão - CBA - e demonstração de alvéolo normal.

Em 2002, EBRIGHT et al. avaliaram 100 pacientes portadores de adenocarcinoma tratados cirurgicamente no Memorial Hospital de Nova Iorque – Estados Unidos. Neste estudo, os autores demonstraram um outro aspecto interessante em relação aos CBAs. Aqueles pacientes que apresentavam tumores que em toda sua extensão não tinham qualquer foco de invasão estromal, vascular ou pleural eram classificados com CBA puro. Outros pacientes que, no entanto, apresentavam em sua extensão tumoral algum foco de invasão estromal (<10% da massa tumoral total) eram classificados com CBA com invasão focal. E ainda, os pacientes que apresentavam tumores que em sua maior proporção eram invasivos mas que, no entanto, em alguns segmentos tumorais evidenciavam focos de não invasão (<15%) eram classificados como Adenocarcinomas com componentes bronquioloalveolar. Analisando retrospectivamente esses pacientes, os autores não

demonstraram diferenças em sobrevida quando comparados os diferentes graus de invasão.

Por outro lado, estudo de LIN et al. (2006) analisando noventa e um portadores de adenocarcinoma de pulmão, demonstrou que o percentual do componente de CBA nas amostras estudadas era fator prognóstico para sobrevida nessa população. A sobrevida em cinco anos foi de 39.29% para os pacientes que apresentavam menos de cinquenta por cento do componente de CBA na amostra e de 85.71% para aqueles que apresentavam 100% do componente de CBA na amostra, independentemente do estágio de doença em que se encontravam.

Já em 2009, FUJITA et al. publicaram outro estudo que corrobora a associação entre grau de invasão e taxas de sobrevida em pacientes com adenocarcinoma de pulmão.

Apesar dos dados contraditórios, há uma tendência a se considerar na literatura que em tumores com achados de CBA e apresentando ainda áreas de invasão a sobrevida é maior quando comparado estágio por estágio com os adenocarcinomas sem componentes de CBA. Vários investigadores no Japão, por exemplo, têm descrito um aumento da sobrevida diretamente proporcional ao percentual de componentes bronquioloalveolar presentes no tumor (NOGUCHI et al. 1995; HIGASHIYAMA et al. 1999; KOGA et al. 2002; TERASAKI et al. 2003; SAKURAI et al. 2004). Em artigo clássico publicado em 1995, NOGUCHI et al. desenvolveu um sistema de classificação para os adenocarcinomas periféricos de pulmão. Neste estudo, 236 pacientes com adenocarcinoma periférico de pulmão com no máximo 2 centímetros de diâmetro foram categorizados em 4 subtipos histológicos (A, B, C, D, E e F) diferentes com características clínicas e tempo de

sobrevida distintos entre eles. Destes, os subtipos A, B e C foram relacionados aos carcinoma bronquioloalveolar puro ou adenocarcinoma com achados bronquioloalveolar, estando associados a taxas de sobrevida maior quando comparados aos outros subtipos de adenocarcinoma. Essa classificação inclusive tem sido utilizada para categorizar diferentes subtipos histológicos em estudos recentemente publicados no qual avalia marcadores subcelulares prognósticos associados ao carcinoma bronquioloalveolar (KUBO et al. 2009).

O primeiro relato na literatura acerca do CBA data de 1876. Um cientista francês, Louis-Charles Malassez, o descreveu como um tumor pulmonar bilateral, multinodular (MALASSEZ 1876). Posteriormente em 1903, MUSSER et al. descreveram outra forma de apresentação: um tumor infiltrativo envolvendo um único lobo pulmonar simulando um processo pneumônico. Em 1953, STOREY et al. reconheceram a forma de apresentação mais freqüente do CBA: um nódulo solitário.

No entanto, foi só em 1960 que um patologista austríaco, radicado nos Estados Unidos, estabeleceu um conceito para o CBA bastante similar ao que utilizamos hoje: uma neoplasia de pulmão que não tinha evidência de doença extratorácica, não distorcia o interstício pulmonar e que ainda apresentavam células neoplásicas crescendo através do septo alveolar (LIEBOW 1960).

Foi a partir daí que o interesse da comunidade científica acerca do CBA foi crescendo e vários estudos têm sido publicados acerca do tema. Alguns autores têm considerado, inclusive, o CBA como uma entidade clínica isolada, com comportamentos epidemiológicos, clínico, terapêuticos e moleculares bastante peculiares. Respostas terapêuticas diferentes àquelas observadas com outras

histologias de câncer de pulmão também têm sido evidenciadas quando analisamos o tratamento dos pacientes com CBA.

Dados recentes do *Surveillance, Epidemiology, and end Results* (SEER), analisando o comportamento do CBA nas últimas duas décadas mostram alguns aspectos curiosos desta neoplasia. A incidência de CBA tem se mantido no patamar de 5% ao longo dos anos. Dentre esses, as mulheres representam mais da metade dos casos de CBA (53,8%). A taxa sobrevida em 1 ano (64,9%) é bastante superior se comparado com as taxas de adenocarcinomas não-CBA (39,8%), carcinoma de células escamosas (41,4%) carcinoma de grandes células (32%) (READ et al. 2004).

Nesta mesma análise, foi ainda evidenciada que a maioria dos pacientes portadores de CBA é diagnosticada com doença localizada quando comparado com os outros tipos de câncer de pulmão (READ et al. 2004). A maioria dos pacientes se apresenta ao diagnóstico como nódulo solitário, mas pode ainda se apresentar como nódulos sincrônicos múltiplos ou processo parenquimatoso difuso (GANDARA et al. 2006). Os casos de CBA são comumente assintomáticos ao diagnóstico, segundo a literatura: 65% dos pacientes com CBA doença inicial são diagnosticados incidentalmente na radiografia de tórax ou tomografia computadorizada (RAZ et al. 2007a). Pacientes com doença avançada podem apresentar broncorréia e hipoxemia refratária secundária a *shunting* intrapulmonar (RAZ 2007b).

Do ponto de vista de expressão radiológica, os CBA puros se apresentam geralmente como uma opacidade em vidro fosco. A presença de uma região sólida central sugere um componente invasor (KODAMA et al. 2001; NAGAO et al. 2002).

Achados da tomografia com emissão de pósitrons podem ser negativos nos casos de CBA ou evidenciar apenas uma discreta captação quando comparados com os adenocarcinomas convencionais (TRAVIS et al. 2005).

Estudo mais recente, demonstra que os CBAs são mais prevalentes em pacientes não fumantes tanto na população geral (8.1% vs 2.5%, $p < .0001$) quanto quando avaliamos os gêneros sexuais em separado. Em homens a proporção entre pacientes com CBA não fumante e fumante é de 5.6% vs 2.0% ($p < .0001$) e em mulheres a relação é de 9.5% vs 3.0% ($p < .0001$) (IGNATIUS et al. 2008). Outras séries ainda descrevem que cerca de 30% dos pacientes com CBA nunca fumaram, comparados com 5% daqueles portadores de câncer de pulmão de células escamosas e 15% dos casos com adenocarcinoma (MORABIA e WYNDER 1992; THUN et al. 1997).

Estudo publicado em 2005 por ZELL et al. revela um dado curioso. Após análise retrospectiva dos casos de Câncer de Pulmão ($n = 11.969$, sendo desses 626 de CBA diagnosticados entre 1995 e 2003 em uma determinada região dos Estados Unidos) verificou-se que a sobrevida mediana dos pacientes diagnosticados antes de 1999 foi de 32 meses enquanto que a sobrevida mediana daqueles diagnosticados após 1999 foi superior a 53 meses ($p = .012$). Os autores creditam tal diferença ao impacto da classificação da OMS de 1999 que restringiu o conceito dos CBA como uma doença não invasiva, mais restrita e menos agressiva.

Quanto à histopatogênese, o CBA e hiperplasia adenomatosa atípica, uma lesão pré-maligna, são frequentemente encontrados em áreas adjacentes a adenocarcinomas invasivos (KITAMURA et al. 1996, 1999; TRAVIS et al. 2005). Crescem na literatura as evidências que também no CBA/Adenocarcinoma, um

processo de múltiplos passos resulta em um fenótipo tumoral invasivo, seguindo um modelo já bem descrito em câncer de mama e cólon (VOGELSTEIN et al. 1988; BECKMANN et al. 1997).

De acordo com esse modelo, o adenocarcinoma de pulmão segue um processo de progressão desde hiperplasia adenomatosa até CBA e deste até adenocarcinoma, com o CBA se apresentando como um carcinoma in situ (RAZ et al. 2006b). Recentemente, em modelo animal, células tronco bronquioloalveolar foram evidenciadas como sendo progenitoras de tumores CBA símile e adenocarcinoma. Isso pode sugerir que a diferenciação destas população de células tronco transformadas depende de uma mutação dominante ou de um grupo de mutação que determina a célula tumoral (KIM et al. 2005). Sendo assim, a heterogeneidade clínica e histológica dos CBA tem sugerido que alterações genéticas consecutivas podem colocar o CBA como uma entidade clínica que faz parte de um espectro que se origina desde uma atipia celular até a progressão para o adenocarcinoma invasivo (RAZ et al. 2006a).

Os CBAs podem ainda ser subclassificados em mucinosos e não mucinosos. RIQUET et al. (2006) após análise de quinhentos e sessenta e cinco pacientes com adenocarcinoma de pulmão, demonstraram que amostras tumorais que possuíam o componente mucinoso conferiam aos pacientes um pior prognóstico.

Do ponto de vista molecular, expressões aberrantes de p53, Ki67, K-ras, Survinina, Her-2 Neu, FHIT e outros marcadores têm sido relacionados à gênese e progressão do CBA (KITAMURA et al. 1996; NAKANISHI et al. 2003; SAAD et al. 2004; KERR et al. 2004; GHAZIZADEH et al. 2005). Até alterações epigenéticas

têm sido descritas na patogênese do CBA. Recentemente estudo realizado por KUBO et al. (2009) demonstram associação entre a metilação do DNA e a gênese do CBA.

No entanto, um dos marcadores moleculares mais estudados tem sido o receptor para o fator de crescimento epidérmico (EGFR).

O EGFR é um receptor transmembrânico da família ErbB de tirosino quinase (também conhecida como HER). Esses receptores apresentam um componente extracelular (sítio de acoplamento com seu ligante – o fator de crescimento epidérmico) e uma porção intracelular (sítio de ativação enzimática tirosino quinase) (FERREIRA 2004).

A ativação do EGFR deflagra uma cascata de sinalização que culmina com um estímulo para progressão do ciclo celular, apoptose e invasão tumoral. Dados da literatura demonstram que o EGFR está superexpresso em cerca de 50% a 80% dos casos de câncer de pulmão (GIACCONE 2005).

SELVAGGI et al. em 2004, demonstraram que os pacientes que apresentam superexpressão do EGFR apresentam sobrevida estatisticamente inferior quando comparados com aqueles que não o superexpressam. Em 2006, SASAKI et al. evidenciou ainda que os pacientes que apresentam o EGFR mutado têm uma sobrevida superior (valor de p significativo) quando comparados com aqueles que apresentam o EGFR selvagem ou não mutado.

Estudos in vitro e in vivo têm mostrado que mutações ativadoras no domínio quinase do gene EGFR são suficientes para provocar transformações malignas nas célula epiteliais pulmonares (GREULICH et al. 2005; JI et al. 2006; POLITI et al. 2006). Interesse nessas mutações tem sido demonstrado com o desenvolvimento de agentes inibidores da tirosino quinase do EGFR: o gefitinib (Iressa; AstraZeneca,

Wilmington, Delaware, EUA) e erlotinib (TARCEVA; OSI Pharmaceuticals, Melville, Nova Iorque, EUA) (SHIGEMATSU e GAZDAR 2006). Muitos estudos têm demonstrado que mutações do EGFR, mais comumente nos éxons 18, 19 e 21 estão associadas a um aumento de resposta aos inibidores da tirosino quinase do EGFR (LYNCH et al. 2004; TSAO et al. 2005; BELL et al. 2005; CHOU et al. 2005; HAN et al. 2005; THATCHER et al. 2005; BEZJAK et al. 2006).

Uma forte associação tem sido demonstrada na literatura entre expressão de EGFR e CBA (MILLER et al. 2004; ERMAN et al. 2005; HIRSCH et al. 2005; HSIEB et al. 2005; HANEDA et al. 2006; BLONS et al. 2006; RAZ et al. 2006b; WEST et al. 2006).

Dois grandes estudos avaliaram o impacto na sobrevida de pacientes com câncer de pulmão em estágio avançado com a utilização de drogas terapêuticas cujo alvo foi o EGFR.

O primeiro estudo, denominado *Survival Evaluation in Lung Cancer* (ISEL), avaliou a atividade do gefitinibe. Tratou-se de um estudo multicêntrico, que randomizou 1692 pacientes em 210 centros em diversas regiões do mundo em um braço experimental (que utilizou a droga em questão) e um braço placebo. O objetivo primário do estudo era sobrevida. A taxa de sobrevida mediana para os pacientes do grupo que recebeu o gefitinibe foi de 5.6 meses e do grupo placebo, de 5.1 meses e a taxa de sobrevida em 1 ano foi de 27% vs 22%, HR = 0.89 (0.78, 1.03), $P = .11$, Cox analysis, $P = .042$. No entanto, em uma análise de subgrupo, foi demonstrado que pacientes asiáticos, mulheres, não fumantes e portadores do subtipo histológico adenocarcinoma/CBA apresentavam taxas de resposta objetiva e de sobrevida

superiores quando comparados a pacientes não asiáticos, homens, fumantes e não adenocarcinoma, respectivamente (THATCHER et al. 2005).

Outro estudo, também bastante discutido na literatura médica, avaliou o papel do erlotinibe no controle de doença e seu impacto na sobrevida de pacientes com câncer de pulmão avançado. A sobrevida mediana no braço que recebeu a droga foi de 6.7 meses e a do grupo que recebeu placebo foi de 4.7 meses, e a taxa de sobrevida em 1 ano foi de 31% e 21%, respectivamente (HR=0.73, $p<0.001$). Uma análise de subgrupo, mais uma vez demonstrou que as populações que mais se beneficiaram com a utilização do erlotinibe foram os pacientes de origem asiática ($P = .01$), com histologia adenocarcinoma/CBA ($P = .004$) e não fumantes ($P = .048$) (SHEPHERD et al. 2005).

Mutações no EGFR são mais comuns em pacientes com CBA que em outros tipos histológicos de câncer de pulmão. Em um estudo com 860 pacientes, MARCHETTI et al. (2005) evidenciaram que a taxa de mutação do EGFR foi de 0% nos carcinomas de células escamosas, 6% no adenocarcinoma convencional, e 26% nos CBA. Outros estudos têm ainda consistentemente demonstrado que mulheres, não fumantes e asiáticos têm uma alta incidência de mutação do EGFR (PAO et al. 2004; HAN et al. 2005).

A frequência de mutações do EGFR entre pacientes Japoneses é de 39% (SONOBE et al. 2005) e de 48% em Tawaneses (HSIEB et al. 2005) comparados com 3 a 9% entre americanos (PAO et al. 2004).

Apesar das evidências de que a terapia alvo, especificamente aquelas que atuam sob o EGFR, tenha atividade no controle da doença avançada, outros tratamentos sistêmicos não apresentam esse perfil. Baseado em dados retrospectivos,

por exemplo, pacientes portadores de CBA irresssecáveis ou metastáticos têm sido considerados com resistentes ao tratamento quimioterápico. Dois pequenos estudos mostraram taxas de resposta de 11% a 24% ao quimioterápico paclitaxel, por exemplo e sobrevida mediana de aproximadamente um ano (WEST et al. 2005; SCAGLIOTTI et al. 2005; MILLER et al. 2005). Analisando o papel da quimioterapia no câncer de pulmão como um todo, NAIME et al. publicaram em 2007 análise de 564 pacientes tratados em diferentes centros de tratamento no Brasil, demonstrando que diferentes esquemas quimioterápicos foram capazes de atingir taxas de sobrevida mediana de apenas 9.7 meses.

Atualmente, o único tratamento potencialmente curativo para o CBA é a resseccão cirúrgica. O CBA localizado é tratado com resseccão lobar pulmonar e linfadenectomia mediastinal ipsilateral. Resseccão cirúrgica completa está associada a taxas de sobrevida de cinco anos de 48% a 69%. Dos pacientes que recorrem, cerca de 76 a 95% recaem inicialmente com doença intratorácica, taxas essas maiores que outros tipos de CPNPC (LIU et al. 2000; GAETA et al. 2003; RAZ et al. 2006a). As maiores taxas de sobrevida pós resseccão cirúrgica estão associadas a estágios precoces, subtipo não-mucinoso e ausência de invasão vascular e linfática (DUMONT et al. 1998; FURAK et al. 2003).

O tratamento cirúrgico tem sido ainda considerado como alternativa em pacientes com CBA em estágios avançados, como por exemplo, na doença bilateral. BARLESI et al. (2001) consideram que em um determinado subgrupo de pacientes estritamente selecionado a pneumectomia ou a lobectomia deva ser uma abordagem considerada e discutida de uma maneira multidisciplinar. Outros autores, consideram até a alternativa de transplante pulmonar para alguns casos de CBA. Isto é

fundamentado pela alta incidência de disseminação intrapulmonar e o comprometimento metastático não ser comum. Sendo assim, eles consideram uma alternativa razoável a discussão de transplante pulmonar para uma população selecionada (ETIENNE et al. 1997; GARVER et al. 1999; PALOYAN et al. 2000; GELTNER et al. 2002; ZORN et al. 2003).

Detalhes no que concerne à classificação do CBA, suas características clínicas, apresentações radiológicas e moleculares, bem como a identificação de fatores preditivos de resposta e sobrevida têm suscitado grande curiosidade na comunidade científica.

Face à peculiaridade na apresentação clínica e à heterogeneidade de resposta terapêutica dos casos de CBA, estudos em países diferentes têm descrito as características de sua população. A literatura, neste cenário, tem crescido de forma expressiva. REGNARD et al. (1998), VOLPINO et al. (2003), WANG et al. (2006) e ainda LÓPEZ ENCUESTRA et al. (2006), têm, por exemplo, descrito em estudos publicados recentemente, o comportamento dos casos de CBA em chineses, espanhóis, italianos e franceses, respectivamente.

A identificação de fatores ambientais e raciais relacionados à prevalência e à história natural dessa neoplasia tem levantado muitas questões. Subpopulações têm sido identificadas como fatores prognósticos nos casos de CBA. Desta forma, é imperioso o conhecimento do comportamento desse subtipo histológico em diferentes populações mundiais.

Após extensa revisão da literatura verificamos não haver dados nacionais acerca do comportamento clínico e epidemiológico do CBA na população brasileira. Por outro lado, a maioria dos estudos internacionais publicados é realizada em

centros acadêmicos dentro de um contexto de pesquisa clínica, sob rígido controle. Na prática clínica diária, esse controle estreito praticamente inexiste.

Dados concernentes à prevalência de CBA em nosso meio, bem como seu comportamento clínico, a identificação de fatores prognósticos, a maneira como têm sido tratados e o impacto do tratamento na sobrevida dos pacientes são praticamente escassos ou inexistem.

Sendo assim, consideramos relevante a realização de um mapeamento dessas variáveis em uma parcela da população brasileira, visando assim a um melhor conhecimento desta neoplasia em nosso meio.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

- Analisar retrospectivamente os fatores prognósticos de sobrevida do Carcinoma Bronquioloalveolar de Pulmão de pacientes tratados em Centros Oncológicos Brasileiros.
- Avaliar o impacto do tratamento no CBA no que concerne à sobrevida global dos pacientes.

METODOLOGIA

3 METODOLOGIA

3.1 PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo que analisou os dados clínicos obtidos de prontuários de pacientes, admitidos entre 1990 e 2006 de maneira consecutiva. Os dados foram coletados de quatro centros de tratamento do câncer brasileiros: Hospital do Câncer A C Camargo (SP), Hospital de Câncer de Barretos (SP), Instituto Arnaldo Vieira de Carvalho (SP) e Instituto Nacional de Câncer (RJ).

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Foram incluídos pacientes com idade superior a 18, com confirmação histológica ou citológica Carcinoma Bronquioloalveolar de pulmão puro ou adenocarcinoma com componente bronquioloalveolar em estágios I ao IV, inclusive pacientes com metástases em Sistema Nervoso Central.

3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Neoplasia maligna de pulmão com outras histologias;
- Participantes de pesquisa clínica.

O estadiamento e a confirmação histológica ficaram a critério do departamento de anatomia patológica de cada instituição. O tipo histológico foi obtido através da análise de relatório da anatomia patológica incluída no prontuário.

As variáveis extraídas dos prontuários dos pacientes incluíram: idade, gênero, raça, performance clínica (*status* funcional) – escala do ECOG – Anexo 3 -, história de tabagismo prévio, presença ou não de sintomas, forma de apresentação radiológica ao diagnóstico, estadiamento utilizando a escala TNM, local de metástases (quando presente), método de diagnóstico da doença, realização ou não de cirurgia (em caso positivo, o tipo de cirurgia realizada), de quimioterapia (neo ou adjuvante e paliativa) ou de radioterapia (neo ou adjuvante ou paliativa).

Foram considerados tabagistas apenas os pacientes que referiam ser fumantes ao diagnóstico e, nestes casos, a carga tabágica foi calculada em maços/ano. Neste caso, subdividimos os pacientes em quatro subgrupos: não fumantes, consumo de até 20 maços/ano, consumo entre 21 e 50 maços/ano e consumo de mais de 51 maços/ano. Os pacientes que haviam cessado o tabagismo há mais de 10 anos foram considerados como não fumantes.

Foram utilizados para análise e determinação da *performance* clínica os critérios do ECOG (ver tabela anexos) (OKEN et al. 1982).

A escala do TNM utilizada seguiu as diretrizes do *International System for Staging Lung Cancer* (MOUNTAIN 1997) que contempla o tamanho tumoral (T), o “status” linfonodal (N) e a presença ou não de metástases (M) (Anexo 1).

Os dados foram obtidos por um mesmo oncologista em fichas padronizadas (em anexo) e após revisão os dados foram tabulados em banco de dados para análise posterior.

O tempo de sobrevida global foi calculado a partir do dia do diagnóstico até a data da ocorrência do óbito, decorrente de qualquer motivo ou a data do último seguimento (para pacientes vivos naquela data).

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Análise descritiva da população estudada foi realizada para cada variável individualmente. Além disso, as médias (e desvio padrão da média), medianas e porcentagens foram calculadas.

A curva de sobrevida global 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 e construção do modelo multivariado de Cox (COX 1972). Foram utilizadas para a análise univariada as seguintes variáveis: Centro de tratamento de Câncer, sexo, idade, raça, *performance clínica*, estadiamento, e tratamento. Para análise multivariada utilizamos aquelas variáveis que apresentaram um valor de p de pelo menos 0,10.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa estatístico SPSS 10.0 para Windows. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativa para um valor de $p < 0,05$.

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

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DE POPULAÇÃO E DOENÇA

Duzentos e trinta e sete pacientes foram incluídos no estudo, todos diagnosticados no período de 1990 a 2006 nos quatro centros médicos participantes. Dentre esses, quarenta e um (17,2%) foram oriundos do Hospital do Câncer A C Camargo, sessenta e quatro pacientes (26,9%), do Hospital de Câncer de Barretos / São Paulo, cento e cinco pacientes (44,1%) foram originários do Instituto Arnaldo Vieira de Carvalho e vinte e seis casos (10,9%), do Instituto Nacional de Câncer / Ministério da Saúde – Rio de Janeiro (Figura 4).

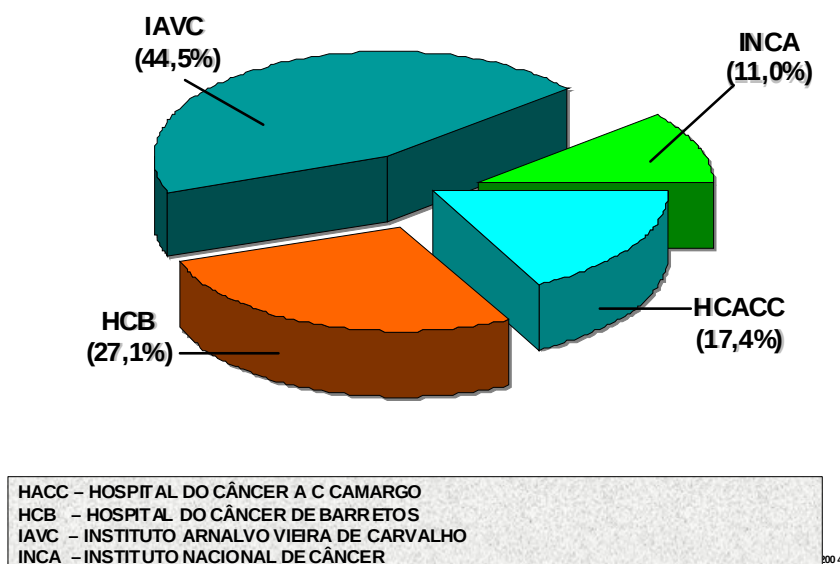


Figura 4 – Distribuição de pacientes por centro médico

De todos os pacientes estudados, houve um predomínio do sexo feminino sobre o masculino. Cento e doze (47,1%) eram representados por homens e 124 pacientes (52,1%), por mulheres. Ao diagnóstico, a idade mediana dos pacientes foi de 63 anos (variando entre 29 e 84 anos). Destes, 94 pacientes (39,8%) tinham idade inferior a 60 anos, 81 (34,3%) apresentavam uma faixa etária entre 60 e 70 anos e os 61 restantes (25,8%) tinham idade superior a 70 anos. A maioria expressiva dos pacientes era da raça branca – 205 (86,9%), enquanto apenas 17 (7,2%) e 5 (2,1%) eram das raças negra e asiática, respectivamente (Tabela 1).

Tabela 1 - Características demográfica dos pacientes.

Característica	CBA	
	Nº pacientes	(%)
Idade, anos		
Mediana	63,0	
Intervalo	29 – 84	
= 60 anos	94	39,8
60 – 70 anos	81	34,3
> 70 anos	61	25,8
Gênero		
Masculino	112	
Feminino	124	
Raça		
Branco	205	86,9
Negro	17	7,2
Asiático	5	2,1

Quanto à frequência de pacientes fumantes, cento e quarenta e três pacientes (60,6%) referiam o hábito de fumar e 82 pacientes (34,7%), negavam ser fumantes. Dos pacientes fumantes, quarenta e um (17,2%) referiam fumar menos de 20 maços/ano, 47 pacientes (19,7%), entre 21 e 50 maços/ano e 43 (18,1%), eram

fumantes severos e relatavam fumar uma quantidade superior a 51 maços/ano (Tabela 2).

Ao diagnóstico, sessenta pacientes (25,2%) apresentavam uma performance clínica igual a zero, de acordo com a escala do ECOG (PS – ECOG); 107 (45%) apresentavam PS igual a 1 e 15 pacientes (6,3%), PS igual a 2 (Tabela 2).

Tabela 2 – Frequência de distribuição dos pacientes quanto ao “status” tabágico e *performance status* - ECOG.

Características	CBA	
	Nº Pacientes	(%)
Tabagismo		
Não	82	34,7
Sim	143	60,6
Performance clínica– COG		
0	60	25,4
1	107	45,3
2	15	6,4

Após o diagnóstico, os pacientes foram estadiados de acordo com critérios TNM. Um número expressivo de pacientes apresentava-se com doença localizada: 107 (45,3%) tinham um tumor classificado como T1 ou T2. Oitenta e dois pacientes (34,7%) apresentavam *status* linfonodal categorizado como N0. Cento e trinta e três pacientes (56,8%) não apresentavam doença metastática ao diagnóstico, sendo então catalogados como M0 (Tabela 3).

Quanto à presença de sintomas no momento da apresentação da doença, trinta e sete pacientes (15,5%) eram assintomáticos enquanto 90 (38,0%) referiam algum

tipo de sintoma. Destes, o mais comum relatado de maneira isolada foi a dispnéia em 10,5% dos pacientes (Tabela 4).

Tabela 3 – Frequência de distribuição dos pacientes quanto ao estadiamento TNM.

Característica	CBA	
	Nº pacientes	(%)
TNM		
T		
1	63,0	26,7
2	44,0	18,6
3	4,0	1,7
4	12,0	5,1
N		
0	82,0	34,7
1	9,0	3,8
2	20,0	8,5
3	8,0	3,4
M		
0	133	56,8
1	96	41,0

Em relação ao diagnóstico radiológico, trinta e cinco pacientes (15,0%), apresentavam radiografias de tórax alteradas e diagnosticadas de forma incidental (ao acaso). Cinquenta e dois (21,8%) eram sintomáticos com radiografia de tórax anormal e 31 (13,2%) apresentavam tomografia computadorizada de tórax fora dos padrões da normalidade. Dos pacientes que apresentavam imagem alterada, oitenta e nove (37,4%) tinham padrão unilateral e 15 (6,3%), bilateral. Nódulo pulmonar periférico, infiltrado pneumônico e massa pulmonar foram as formas radiológicas mais comuns com 26,6%, 16,7% e 11,8%, respectivamente (Tabela 4).

Tabela 4 – Frequência de distribuição dos pacientes quanto a suas variáveis clínico – radiológicas.

Variável	n	%
Sintomas		
SIM	90	38,0
NÃO	37	15,5
NI	110	46,5
Apresenta. radiológica		
Imagem ao acaso	35	15,0
Rx com paciente sintomático	52	21,8
Tomografia alterada	31	13,2
NI	119	50,0
Tipo Imagem		
Nódulo periférico	63	26,6
Massa pulmonar	28	11,8
Forma pneumônica	40	16,7
Múltiplos nódulos	14	5,9
Infiltrado Inespecífico	10	4,2
Combinação	16	6,7
NI	66	28,1

Quanto ao padrão de doença metastática, cento e trinta e três pacientes (56,8%) não apresentavam doença à distância à admissão. No entanto, entre aqueles que tinham doença metastática, 31,9% apresentavam acometimento pleural, portanto intratorácico.

Os métodos de diagnóstico mais frequentemente utilizados foram broncoscopia com biópsia, biópsia por ressecção direta e toracoscopia com 33,6%, 21,4% e 18,5% dos casos, respectivamente. Apenas 10,9% dos casos foram diagnosticados apenas por punção biópsia.

Em relação aos tratamentos utilizados, a grande maioria dos pacientes foi submetida a tratamento cirúrgico (54,6%). Dentre esses pacientes, cerca da metade (27,3%) teve a lobectomia como procedimento cirúrgico escolhido. Dos pacientes

analisados, cento e vinte e cinco pacientes (52,5%) foram submetidos à quimioterapia, com intenção paliativa na maioria das vezes. Por outro lado, 70,6% dos pacientes não foram submetidos a radioterapia para controle de doença.

4.2 ANÁLISE DE SOBREVIDA

Em relação à sobrevida global, após um seguimento mediano de 60 meses, mais de 40% dos pacientes estavam vivos (Figura 5).

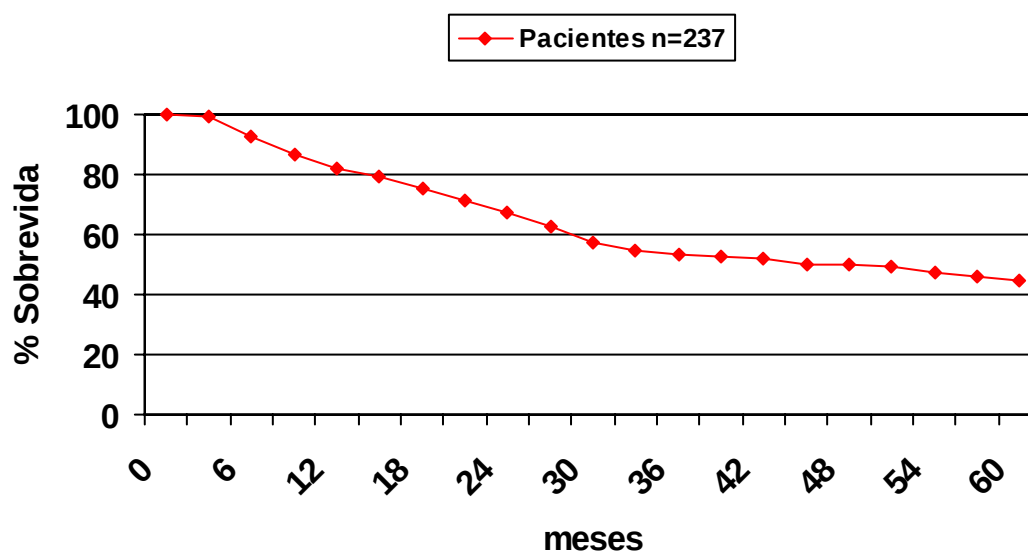


Figura 5 - Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global de todos os pacientes avaliados

Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à sobrevida global quando analisamos os quatro centros médico participantes do estudo (Figura 6).

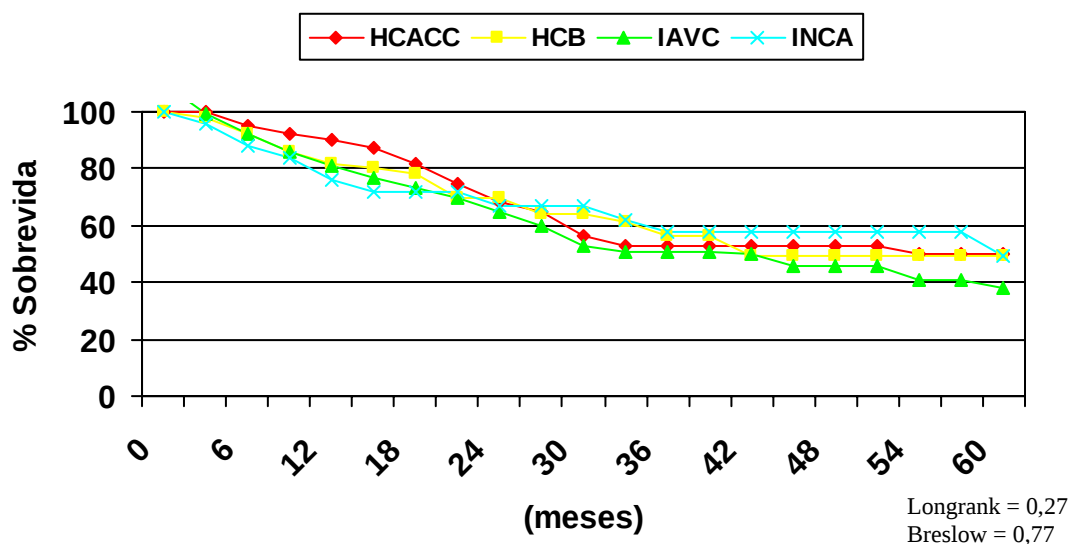


Figura 6 - Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por Centro Médico.

Quando avaliamos as curvas de sobrevida global em relação às variáveis idade, gênero, performance clínica e história prévia ou não de tabagismo verificamos que as curvas são distintas e o valor de p é significativo ($p < 0,05$). Pacientes com faixa etária inferior a 60 anos apresentaram sobrevida global inferior aqueles com idade superior a 60 anos (Figura 7).

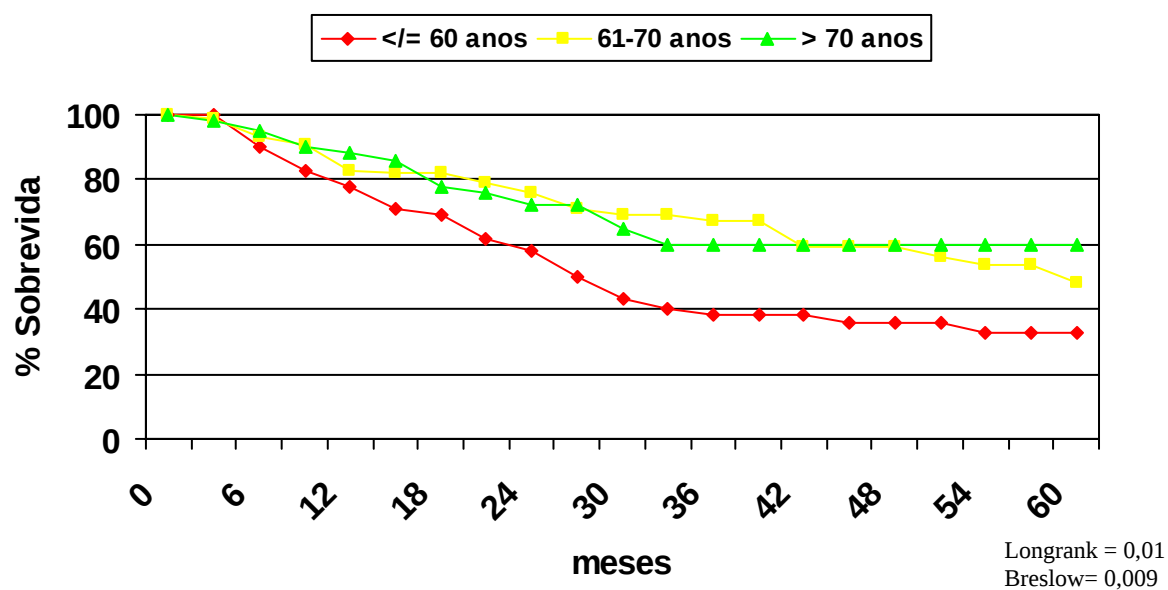


Figura 7 - Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por faixa etária.

O sexo feminino apresentou taxa de sobrevida global significativamente superior, quando comparado aos pacientes do sexo masculino (Figura 8).

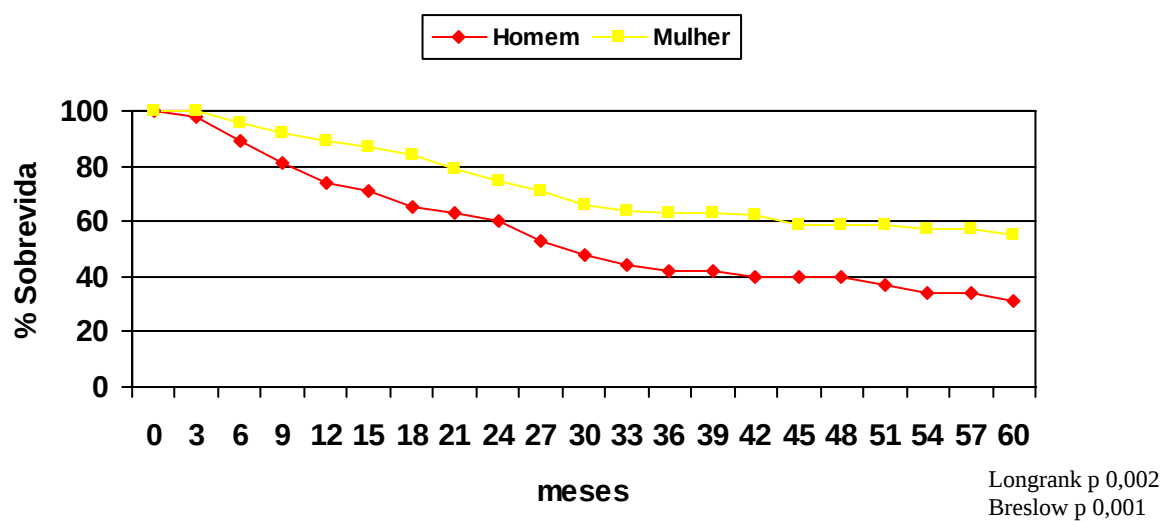


Figura 8 - Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por sexo.

A performance clínica dos pacientes ao diagnóstico teve significância estatística em relação à análise de sobrevida global. Pacientes com PS igual a zero apresentaram curva de sobrevida superior quando comparados aqueles que apresentaram PS igual a 1 e 2 (Figura 9).

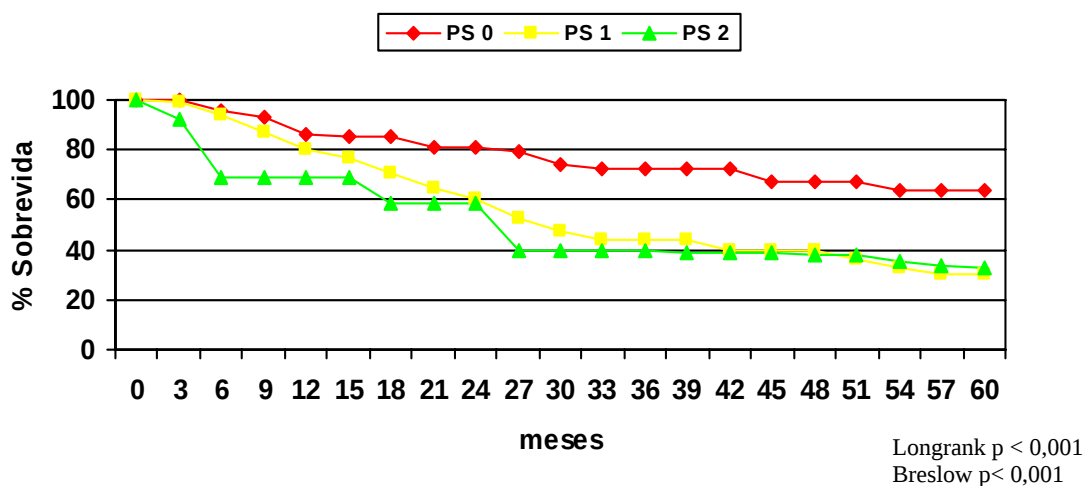


Figura 9 - Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por Performance Clínica – ECOG.

Em relação à história prévia de tabagismo, houve uma diferença estatisticamente significativa favorecendo os pacientes que nunca fumaram quando comparados com aqueles que referiam este hábito (Figura 10).

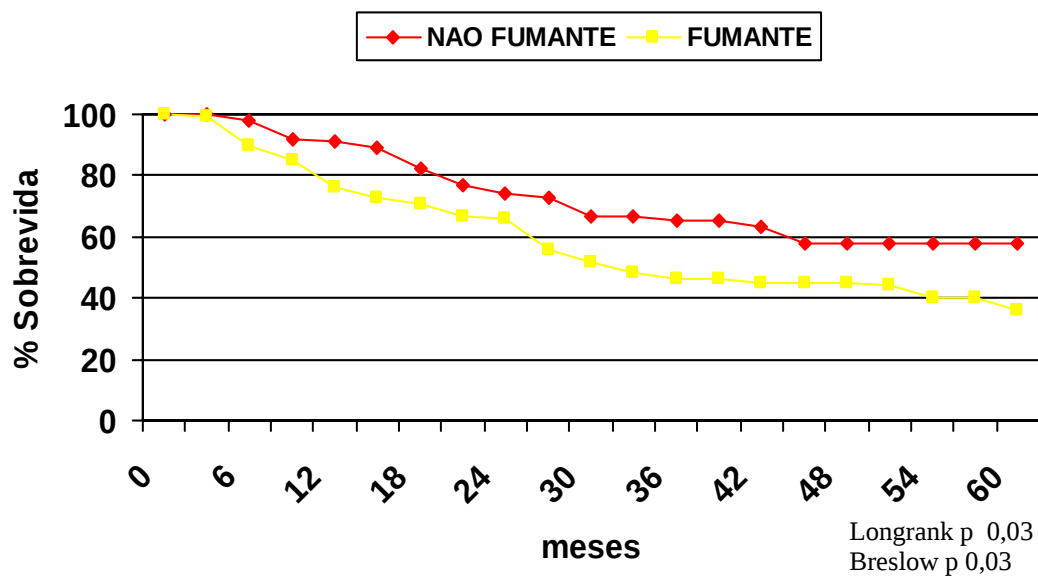


Figura 10 - Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por Perfil Tabágico.

No entanto, para esta população em estudo, não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,09$) em termos de sobrevida global quando analisamos a variável carga tabágica, isto é, a quantidade de maços/ano consumidos pelos pacientes (Figura 11).

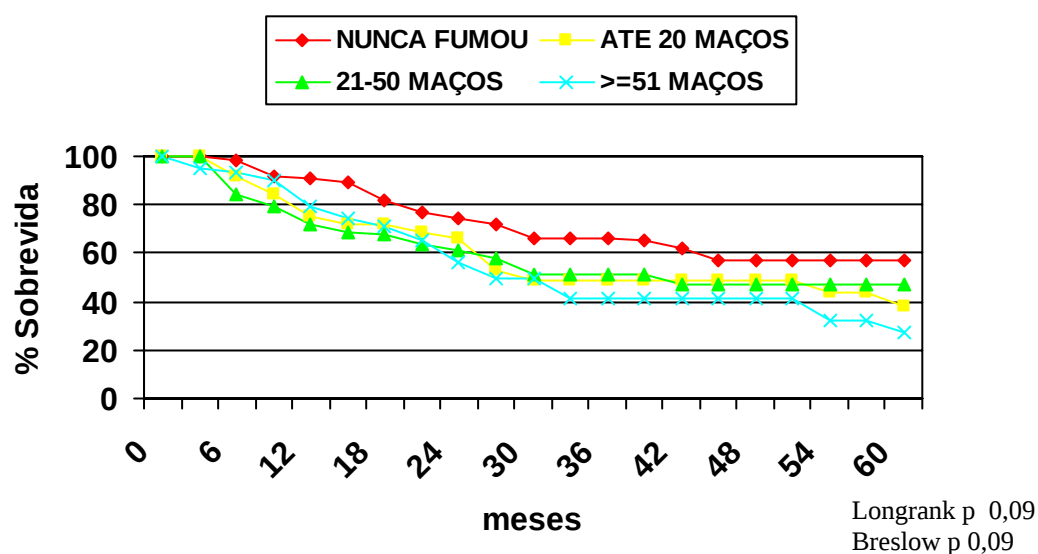


Figura 11 - Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por Carga Tabágica

As variáveis presença de sintomas e forma de apresentação radiológica ao diagnóstico não influenciaram de maneira significativa a sobrevida global dos pacientes estudados (Figuras 12 e 13).

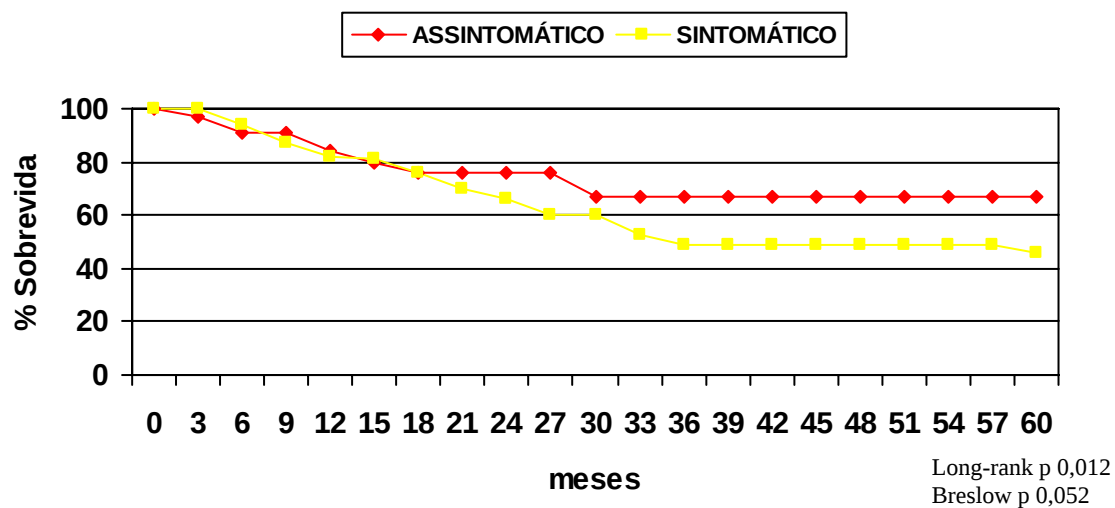


Figura 12 - Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global Por Presença / Ausência de sintomas.

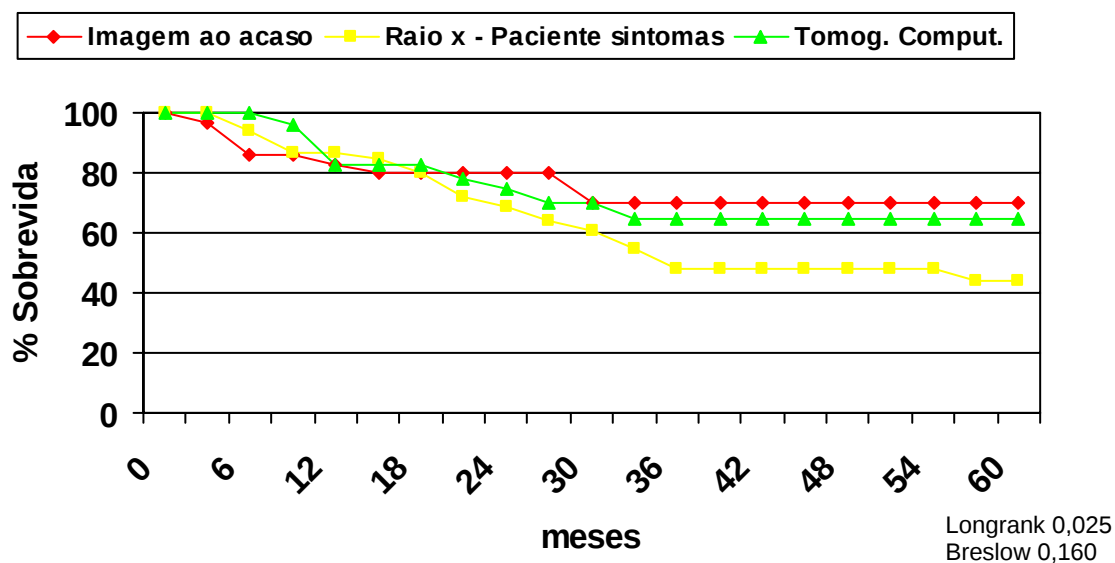


Figura 13 - Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por Apresentação Radiológica

A sobrevida global dos pacientes foi influenciada significativamente quando analisamos o estadiamento como um todo. Quando avaliamos as variáveis estadiamento T, status linfonodal (N) e metástases à apresentação em separado, verificamos que houve uma influência positiva na sobrevida dos pacientes quando as mesmas conferiam estágio de doença mais localizada ($p < 0,001$ para as quatro variáveis – estágio e T, N e M) – Figuras 14, 15, 16 e 17.

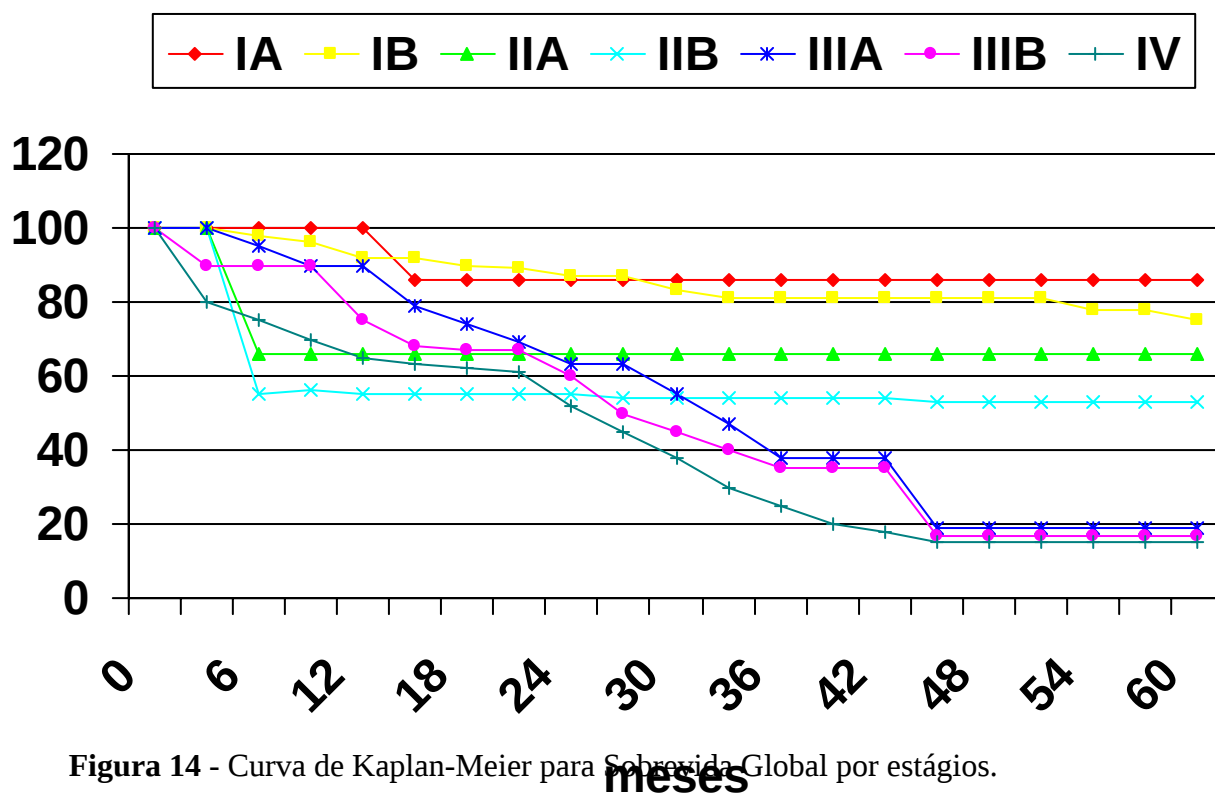


Figura 14 - Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por estágios.

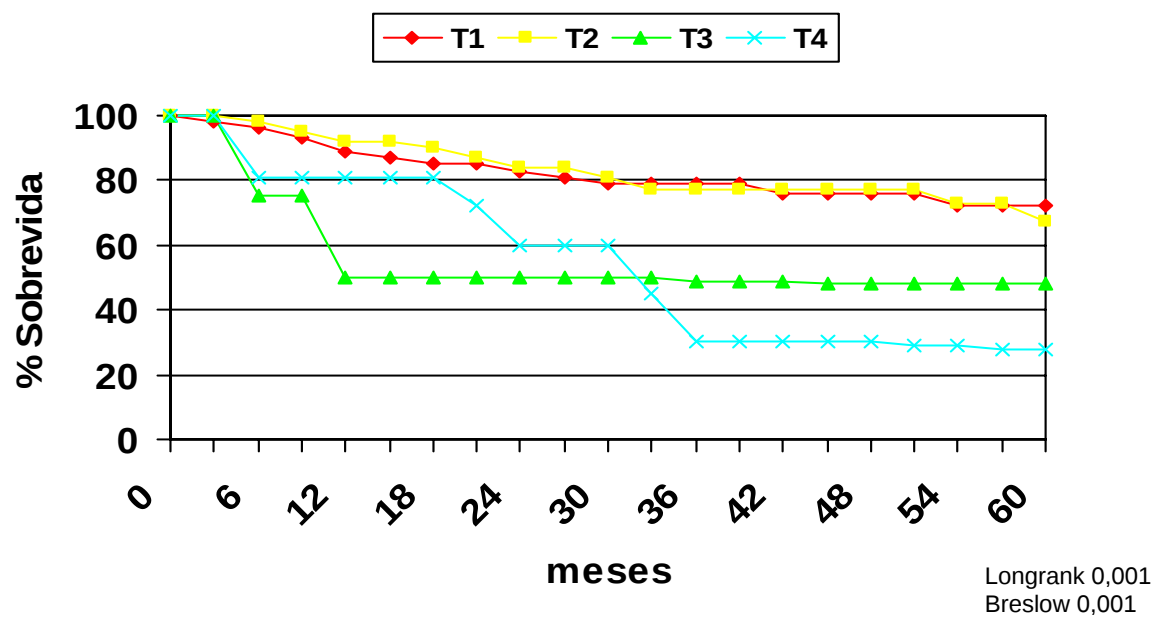


Figura 15 - Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por estadiamento T.

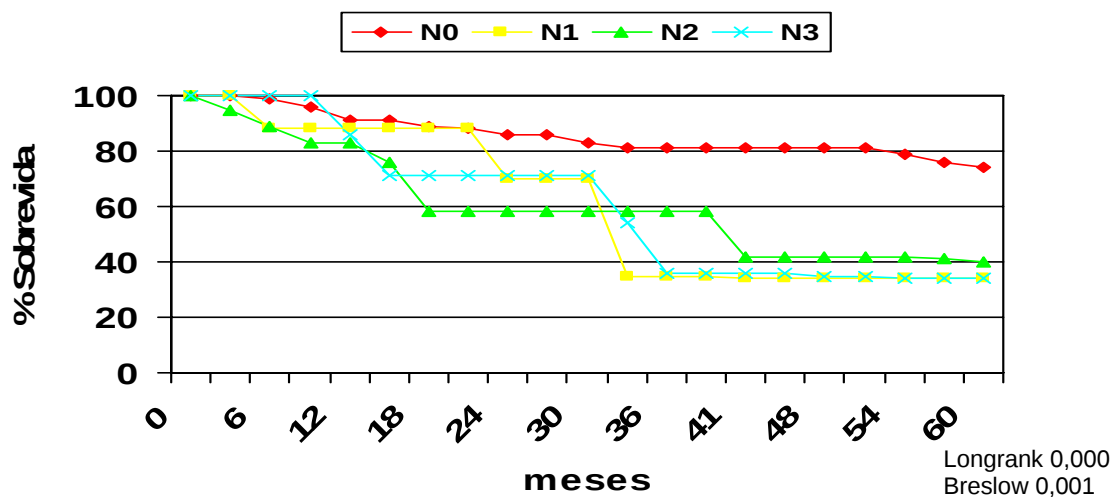


Figura 16 - Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por Status Nodal (N).

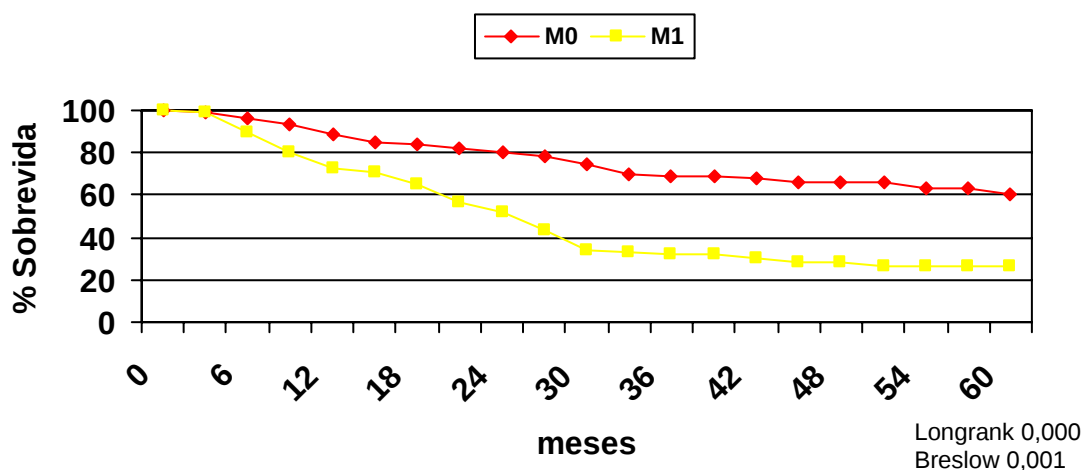


Figura 17 - Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por Status Metastático.

Quando avaliamos os tratamentos aos quais os pacientes foram submetidos verificamos que a realização e o tipo de cirurgia bem como a realização de radioterapia influenciaram significativamente a sobrevida global enquanto que a realização de quimioterapia não teve influência sobre a sobrevida da população estudada (Figuras 18, 19, 20 e 21).

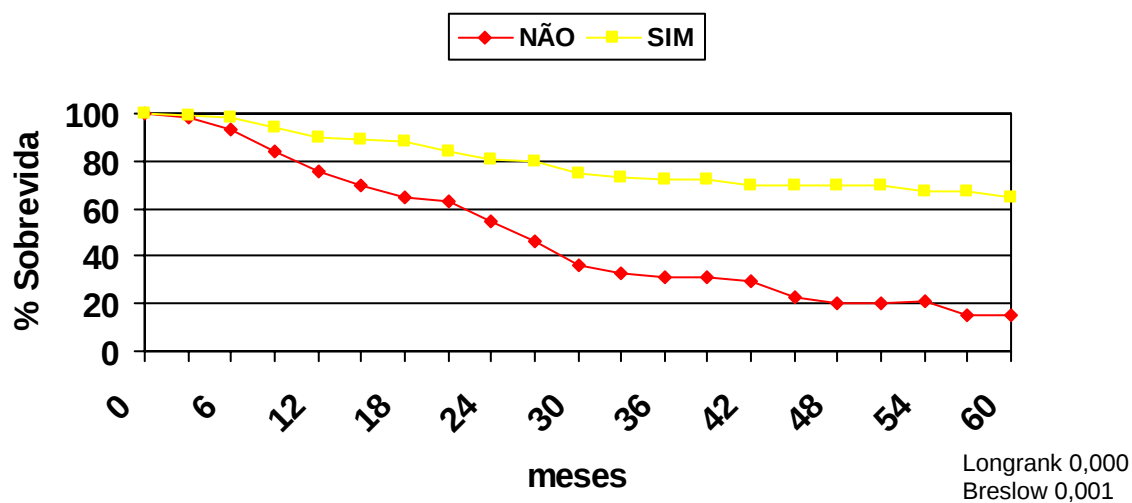


Figura 18 - Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por Tratamento Cirúrgico.

Os pacientes submetidos a cirurgias mais conservadoras, como a segmetectomia e lobectomia, tiveram sobrevidas superiores quando comparados aqueles que realizaram cirurgias mais agressivas como a pneumectomia (Figura 19).

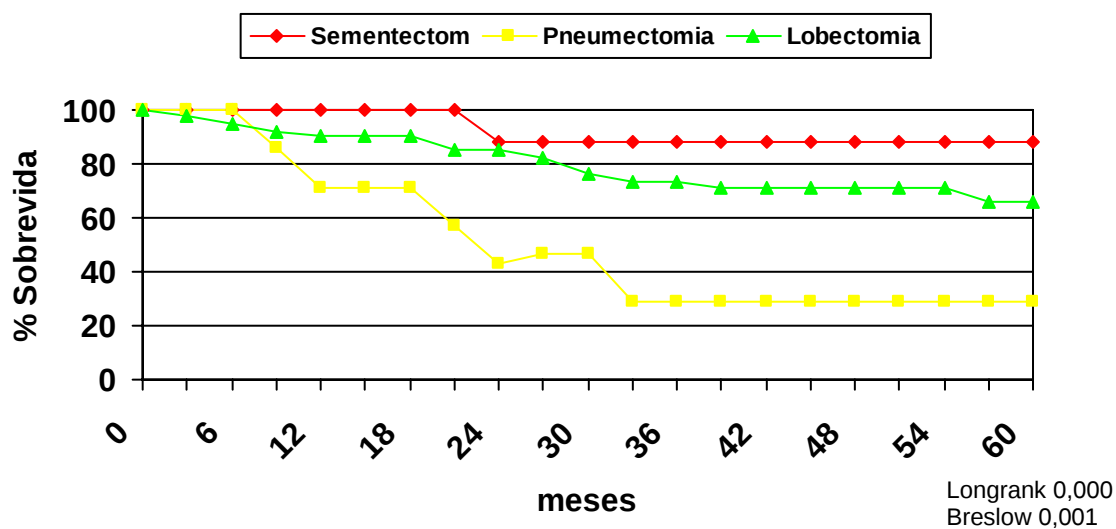


Figura 19 - Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por Tipo de Cirurgia.

A realização de radioterapia teve impacto positivo na sobrevida dos pacientes quando comparados aqueles que não realizaram este procedimento (Figura 20).

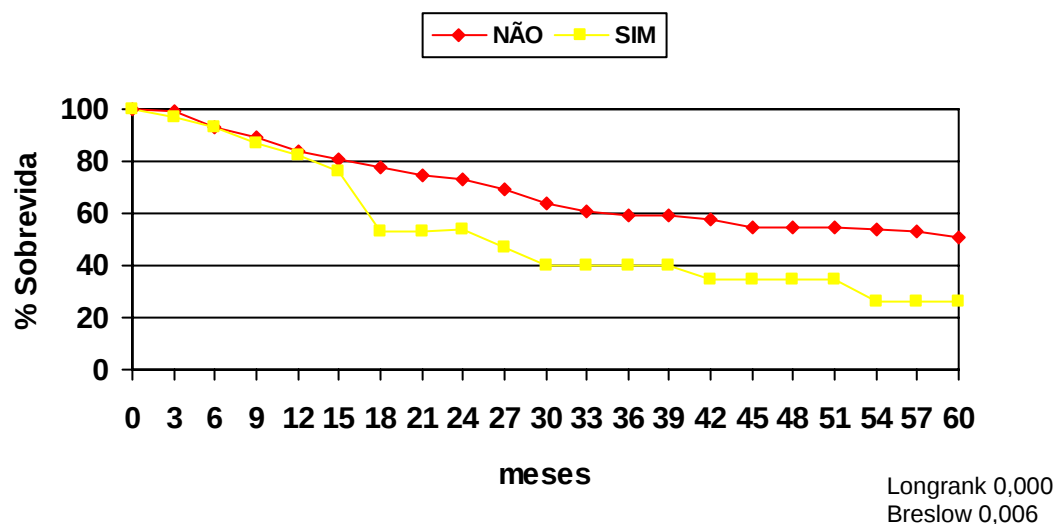


Figura 20 - Gráfico da Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por Tratamento Radioterápico.

Por outro lado, a quimioterapia, enquanto tratamento sistêmico realizado, não impactou a sobrevida dos pacientes nesta população (Figura 21).

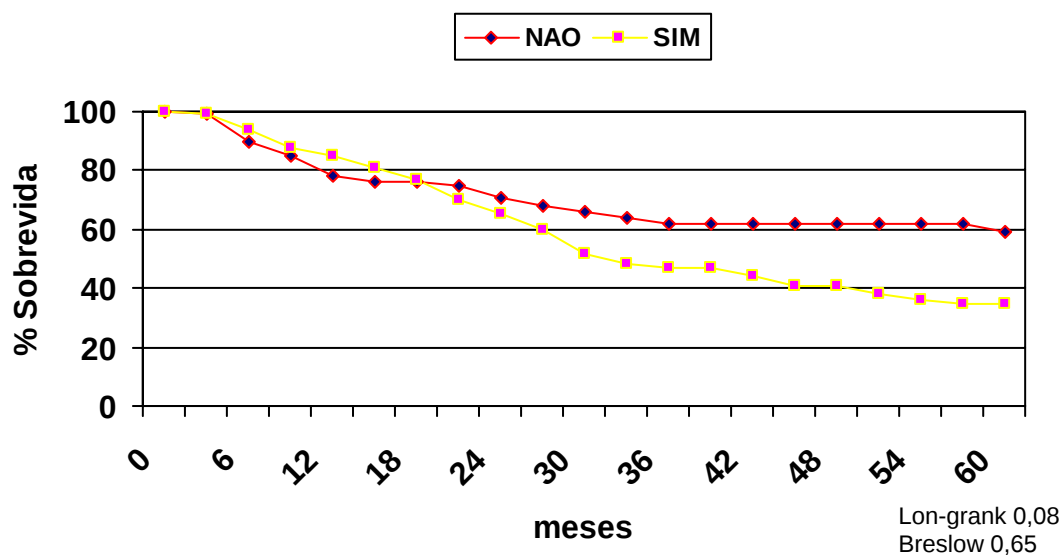


Figura 21 - Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global para quimioterapia

4.3 ANÁLISE MULTIVARIADA

Através do modelo de regressão de Cox, utilizando as variáveis anteriormente descritas, aquelas associadas com pior prognóstico pela análise multivariada foram realização de cirurgia, idade, status tabágico e estadiamento T. (Tabela 5).

Tabela 5 - Fatores associados com pior prognóstico.

Variáveis	Valor p
Tratamento cirúrgico (sim vs não)	<0,001
Idade	0,01
Status tabágico (sim vs não)	0,04
Estadiamento T	0,04

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

O Câncer de pulmão de não pequenas células constitui um problema de saúde pública de escala mundial. Alguns fenômenos nas últimas décadas mudaram o cenário dessa neoplasia. Um aumento expressivo das taxas de incidência e mortalidade por câncer de pulmão em mulheres, a maior prevalência dos adenocarcinomas quando comparados aos carcinomas epidermóides e o aumento progressivo de casos em pacientes não fumantes são exemplos dessas mudanças. Diferenças epidemiológicas, clínicas e moleculares têm sido descritas entre os vários subtipos histológicos. A Organização Mundial de Saúde (OMS) através de suas classificações tem apresentado alguns subtipos de adenocarcinomas. Atenção especial tem sido dada ao Carcinoma Bronquioloalveolar de Pulmão (CBA), que vem sendo apontado como uma entidade clínica de comportamento clínico bastante heterogêneo quando comparado aos adenocarcinomas de uma forma geral. Taxas de sobrevida mais robustas, prevalência crescente em mulheres e em não fumantes além de respostas distintas a tratamentos sistêmicos são fatos que colocam os CBAs como uma entidade clínica a parte. Ademais, o uso de drogas dirigidas a alvo moleculares, como os agentes anti-EGFR (genfitinibe e erlotinibe), tem se mostrado estratégias interessantes no tratamento dessa população. De particular destaque, a observação que dos pacientes portadores de CBAs, as mulheres, os não fumantes e os asiáticos apresentam taxas de resposta e de sobrevida significativamente mais elevadas às terapias alvo.

No presente estudo, avaliamos um subgrupo específico de pacientes com carcinoma bronquioloalveolar de pulmão diagnosticados e tratados em quatro centros brasileiros de referência no tratamento do câncer. Traçamos um retrato inédito de uma parcela da população brasileira. Cada centro contribuiu com percentuais distintos de pacientes e que refletiu a demanda espontânea inerente a cada um deles.

Duzentos e trinta e sete pacientes oriundos dos quatro centros foram utilizados para nossa análise. A idade mediana de apresentação para ambos os sexos foi de 63 anos, com extremos entre 29 e 84 anos. A faixa etária de maior prevalência situou abaixo dos 70 anos (74,1%). Esse dado tem correspondência na literatura que coloca o CBA como uma neoplasia de pulmão cuja idade de apresentação é de cerca de 67,1 anos (READ et al. 2004). Na análise de sobrevida global, verificamos que os pacientes com idade inferior a 60 anos apresentaram taxa estatisticamente inferior ($p = 0,01$) quando comparados aos pacientes com idade superior a 60 e 70 anos. Isso teve repercussão tanto na análise univariada quanto na multivariada colocando, portanto, a idade como um fator prognóstico isolado, nesta população. Existem dados na literatura associando um comportamento de doença mais agressivo em populações mais jovens em diversas neoplasias. Este fato é observado, sobretudo em pacientes portadores de neoplasias associadas a fatores genéticos subjacentes (como mama, por exemplo) que, diagnosticados em idades precoces, apresentam história natural mais agressiva e menores taxas de sobrevida (MAGGARD et al. 2003).

Sendo o CBA uma neoplasia que tem aspectos moleculares bastante peculiares, a associação entre predisposição individual (não relacionada ao tabagismo) e seu comportamento clínico com reflexo na sobrevida deve ser estudada.

Em concordância com dados prévios da literatura, nosso estudo demonstrou que o CBA é uma neoplasia mais prevalente em pacientes do sexo feminino (52,5% vs 47,5%). Diversos fatores têm sido associados ao aumento tanto de CBA quanto de câncer de pulmão como um todo em mulheres. O aumento crescente da população de fumantes do sexo feminino (FIELD 2008), fatores moleculares e a associação entre câncer de pulmão e a exposição a estrógenos em modelos pré-clínicos e clínicos (STABILE et al. 2005; TRAYNOR et al. 2008), são exemplos de evidências estudadas dentro deste contexto. Outros estudos têm ainda demonstrado que além de ter uma incidência crescente em mulheres, os casos de CBAs têm uma sobrevida maior neste sexo (LIU et al. 2000; READ et al. 2004). Nosso estudo demonstrou que pacientes mulheres apresentaram diferenças estatisticamente superiores na sobrevida global quando comparados aos pacientes do sexo masculino ($p = 0,002$).

A maioria dos pacientes apresentava ao diagnóstico uma boa *performance* funcional, com 70,7% deles sendo diagnosticados com PS igual a 0 ou 1 (ECOG). Este percentual expressivo tem reflexo direto nas taxas de sobrevida na análise univariada com valor de p altamente significativo ($p < 0,001$), favorecendo o grupo de pacientes com PS igual a 0. Isso tem relação direta com o fato de uma parcela não desprezível dos nossos pacientes ser diagnosticada sem sintomas e com exames de imagem alterados detectados de apenas de maneira incidental (ao acaso).

Por outro lado, quando analisamos a variável presença de sintomas ao diagnóstico verificamos que não houve uma influência significativa quando o paciente era sintomático quando comparados aqueles sem sintomas ($p = 0,12$). Verificamos também que há uma clara tendência nas curvas de sobrevida se separarem a partir de 30 meses de seguimento favorecendo o grupo de pacientes

assintomáticos. Vale ressaltar que não existiam dados acerca desta variável em questão em 110 pacientes (46,2%), o que pode ter contaminado nossa população. Acreditamos que se aumentássemos o número de pacientes avaliados poderíamos atingir significância estatística.

Pacientes com história prévia de tabagismo tiveram um decréscimo na taxa sobrevida global quando comparados aos não tabagistas tanto na análise univariada como na análise multivariada. Cerca de 60% dos pacientes referiam história de tabagismo. No entanto, chama a atenção o percentual não desprezível de pacientes não tabagistas: 34,5% em nossa amostra. Segundo a literatura, a taxa de câncer de pulmão diagnosticado em pacientes fumantes é de 85% a 90% (YOUNES 2005). O CBA, por outro lado, tem sido frequentemente diagnosticado em pacientes não fumantes (OU et al. 2008).

Estudos prévios sugerem que a carcinogênese das neoplasias pulmonares em pacientes não fumantes seja distinta daquela observada em tabagistas. PHAM et al. por exemplo, em trabalho publicado em 2006, observaram que a mutação do EGFR em pacientes não fumantes foi mais freqüente que em pacientes fumantes (PHAM et al. 2006). MITSUDOMI et al. (2006) além de associarem a alta taxa de incidência de mutação do EGFR em pacientes não fumantes, verificaram ser ainda mais incidente essa mutação em pacientes portadores de adenocarcinomas quando comparados aos pacientes de câncer de pulmão do tipo não adenocarcinomas. A longa sobrevida em pacientes não fumantes pode ainda estar relacionada ao fato de que os pacientes fumantes têm deteriorização das suas funções pulmonar e cardiovascular quando comparados aos não fumantes.

Por outro lado, a carga tabágica, ou a quantidade de maços/ano consumida, não influenciou a sobrevida dos pacientes em nosso estudo ($p = 0,09$). Em nossa população, o que influenciou a sobrevida foi o contato prévio com o tabagismo e não a quantidade a ele associada. KOSAKA et al. em 2004 publicaram um estudo no qual demonstraram uma associação entre incidência de mutação de EGFR, de p53 e K-ras e a carga tabágica consumida pelos pacientes. Eles demonstraram que quanto maior o consumo do tabaco maior o percentual de mutação do p53 e uma tendência à elevação da taxa de incidência de mutação do K-ras. Quanto à mutação do EGFR, não houve associação com a carga tabágica. Parece haver mecanismos diferentes de indução da tumorigênese pulmonar em pacientes fumantes e não fumantes. E dentre os pacientes fumantes ainda existem diferenças moleculares de acordo com o volume de tabaco consumido ao longo dos anos. Talvez o consumo do cigarro seja mais importante na deflagração do processo carcinogênico que na manutenção e propagação das vias de sinalização que, por sua vez, culmina com fenótipos malignos.

Nosso estudo demonstrou ainda que o estadiamento T dos pacientes com CBA foi uma variável que influenciou significativamente a sobrevida global tanto na análise univariada quanto na multivariada ($p = 0,04$). O estadiamento do câncer de pulmão como um todo é fator prognóstico em várias séries da literatura (TRAVIS et al. 2008). No CBA essa característica se repete (HSU et al. 1995; REGNARD et al. 1998; EBRIGHT et al. 2002); no entanto, o tamanho do tumor tem-se mostrado um dos fatores prognósticos mais importantes e determinantes de sobrevida (CLAYTON 1988), e em algumas populações, um fator independente do *status* linfonodal (DALY et al. 1991; EBRIGHT et al. 2002). OU et al. em 2007 publicaram uma análise em

que avaliaram 19.702 pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células estágio I e verificaram que aqueles que apresentavam um tamanho tumoral igual ou superior a 4cm (versus inferior a 4 cm: HR, 1.23; 95% CI, 1.15-1.30) tinham um risco de mortalidade aumentado. Além disso, a presença de linfonodos mediastinais comprometidos e a presença de metástases impactaram de maneira negativa a sobrevida global dos pacientes na análise univariada.

A realização de cirurgia teve impacto estatisticamente significativo na sobrevida dos pacientes analisados tanto na análise univariada quanto na análise multivariada ($p < 0,001$). Além disso, o tipo de ressecção realizada também apresentou diferenças estatisticamente significativas em termos de sobrevida global. No presente estudo, os pacientes que foram submetidos a segmentectomia e lobectomia como procedimentos cirúrgicos apresentaram sobrevida global significativamente mais elevada quando comparados a aqueles submetidos a pneumectomia ($p < 0,001$) (OU et al. 2007).

Dados da literatura evidenciam que a probabilidade de sobrevida prolongada ou cura sem uma ressecção cirúrgica é próximo zero e a cirurgia completa permanece como o principal fator prognóstico no tratamento do CBA (DALY et al. 1991; REGNARD et al. 1998; OKUBO et al. 1999; LIU et al. 2000). Em uma análise retrospectiva publicada por LIU et al. (2000) a taxa de sobrevida foi maior para pacientes submetidos a lobectomia quando comparados a aqueles submetidos a pneumectomia ($p = 0,017$). Os autores ainda relatam que o reconhecimento das taxas baixas de disseminação linfonodal em pacientes com CBA levou a avaliação do papel de cirurgias mais econômicas no controle desta neoplasia (YAMATO et al. 2001; WATANABE et al. 2002; NAKATA et al. 2003).

O estadiamento baseado no TNM que classifica o CBA multifocal como estágio IIIB ou IV, não categoriza de maneira fidedigna esta população de pacientes de acordo com suas taxas de sobrevida (ZELL et al. 2006). A ressecção completa do CBA multifocal está associada a uma taxa de sobrevida de 5 anos de 64% a 82%, similar àquela observada com ressecção de Câncer de não pequenas células não-CBA estágio I (FURAK et al. 2003; ROBERTS et al. 2003). Portanto, a cirurgia tem um papel importante no tratamento desta neoplasia tanto em doença precoce quanto em doença avançada.

A realização de quimioterapia não influenciou significativamente a sobrevida dos pacientes em nosso estudo. Já está bem descrito que o CBA é uma neoplasia que, conceitualmente não apresenta invasão estromal, vascular ou pleural (TRAVIS et al. 2004) e que apresenta taxas de sobrevida superiores quando comparado a outros tipos histológicos de câncer de pulmão (READ et al. 2004). Desta forma, é esperado que a modalidade de tratamento que tenha mais impacto no controle de doença e, conseqüentemente, na sobrevida dos pacientes sejam os tratamentos locais e não os sistêmicos. Além disso, a literatura evidencia que os CBAs são uma neoplasia frequentemente associada a quimiorresistência (BARLESI et al. 2001, 2003).

Mais recentemente, uma nova classe de drogas de alvo molecular tem emergido e apresentado atividade nos casos de CBA. Os inibidores do EGFR têm sido testados em vários ensaios clínicos. Dentre esses, os mais estudados são o Gefitinibe e o Erlotinibe. O papel do gefitinibe na doença avançada foi testado em estudo clínico e a taxa de resposta entre os pacientes com CBA foi de 38% comparado com 14% para os pacientes não portadores de CBA (MILLER et al. 2004). O erlotinibe, por sua vez, apresentou uma taxa de resposta parcial da ordem

de 24% em pacientes portadores de CBA. Além disso, o erlotinib tem sido associado ao aumento de sobrevida em pacientes com CPCNP tratados previamente com quimioterapia (SHEPHERD et al. 2005). Pacientes portadores de CBA respondem desproporcionalmente aos inibidores do EGFR. Apesar desses achados, os dados da literatura são ainda insuficientes para recomendar o uso desses inibidores no tratamento de primeira linha dessa neoplasia.

O EGFR tem desempenhado papel importante na tumorigênese do câncer de pulmão (FERREIRA 2004). Mutações desses receptores ocasionam diferenças no comportamento celular tumoral. No câncer de pulmão, tais mutações tornam a doença mais responsiva aos inibidores do EGFR (MARCHETTI et al. 2005). Estudo retrospectivo recentemente publicado avaliando 860 pacientes consecutivos portadores de câncer de pulmão de não pequenas células evidenciou que as taxas de mutação de tais receptores nos casos de BAC e de adenocarcinoma convencional foram de 26% e 6%, respectivamente com $p=0,000002$ (MARCHETTI et al. 2005). A análise multivariada desse estudo revelou que determinados subgrupos como o tipo histológico CBA, pacientes não fumantes e do sexo feminino estavam associados a mutações nesses receptores.

Outros estudos revelam que pacientes com CBA, não fumantes, mulheres e japoneses apresentavam altas taxas de resposta a alguns inibidores do EGFR. Esses dados sugerem a existência de uma subpopulação de pacientes com tumores influenciados pelo *status* do EGFR (FUKUOKA et al. 2003; KRIS et al. 2003; MILLER et al. 2004). Pacientes asiáticos com CPCNP parecem ter elevada prevalência de mutações do EGFR (20% a 40%) (MITSUDOMI et al. 2005; HAN et al. 2005; SHIGEMATSU et al. 2005; PAO et al. 2005).

O progresso na abordagem e tratamento do câncer de pulmão tem sido lento, porém gradual. Talvez tenhamos cometido alguns equívocos históricos ao considerar esta neoplasia com uma homogeneidade que ela absolutamente não apresenta. E baseados nisto, julgamos ser prudente fragmentar o conceito de câncer de pulmão através de subgrupos de pacientes que apresentam desde características clínicas até moleculares distintas. E dentro deste contexto, CBAs têm emergido como uma neoplasia de comportamento individualizado. Essa heterogeneidade torna fundamental o conhecimento de cada uma destas populações. Nosso estudo objetivou traçar um perfil de uma parcela da população brasileira e como tal, a nosso ver, serve como um referencial para realização de estudos que envolvam além da análise do comportamento clínico dos pacientes, o perfilamento genético e análise molecular a eles associadas.

CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Entre as variáveis clínicas analisadas, tais como: idade, gênero, história prévia de tabagismo, carga tabágica, presença ou não de sintomas, apresentação radiológica, estágio clínico, estadiamento TNM, *performance status* (PS) e modalidade de tratamento, obtiveram importância prognóstica a idade, gênero, apresentação radiológica, estágio clínico, estadiamento TNM, PS, realização de cirurgia, bem como o tipo de cirurgia e ainda história de radioterapia. Idade, *status* tabágico, estadiamento T e realização de cirurgia têm valor prognóstico independente na determinação da sobrevida global.

A realização de cirurgia é fundamentais para o controle desta neoplasia com reflexo na sobrevida global dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[ACS] American Cancer Society. **Cancer facts & figures 2008**. Available from: <URL:<http://www.cancer.org/downloads/STT/2008CAFFfinalsecured.pdf>> [2008 dez 12].

[Anonymous] Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. Adopted on May 16, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. **J Clin Oncol** 1997; 15:2996-3018.

Barlesi F, Doddoli C, Thomas P, Kleisbauer JP, Giudicelli R, Fuentes P. Bilateral bronchioloalveolar lung carcinoma: is there a place for palliative pneumonectomy ? **Eur J Cardiothorac Surg** 2001; 20:1113-6.

Barlesi F, Doddoli C, Gimenez C, et al. Bronchioloalveolar carcinoma: myths and realities in the surgical management. **Eur J Cardiothoracic Surg** 2003; 24:159-64.

Beckmann MW, Niederacher D, Schnurch HG, et al. Multistep carcinogenesis of breast cancer and tumour heterogeneity. **J Mol Med** 1997; 75:429-439

Bell DW, Lynch TJ, Haserlat SM, et al. Epidermal growth factor receptor mutations and gene amplification in nonsmall-cell lung cancer: molecular analysis of the IDEAL/INTACT gefitinib trials. **J Clin Oncol** 2005; 23:8081-92.

Bezjak A, Tu D, Seymour L, et al. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. **J Clin Oncol**. 2006; 24:3831-7.

Blons H, Côté JF, Le Corre D, et al. Epidermal growth factor receptor mutation in lung cancer care linked to bronchioloalveolar differentiation. **Am J Surg Pathol** 2006; 30:1309-15.

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.

Chou TY, Chiu CH, Li LH, et al. Mutation in the tyrosine kinase domain of epidermal growth factor receptor is a predictive and prognostic factor for gefitinib treatment in patients with nonsmall cell lung cancer. **Clin Cancer Res** 2005; 11:3750-7.

Clayton F. The spectrum and significance of bronchioloalveolar carcinoma. **Pathol Annu** 1988; 23:361-94.

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

Daly RC, Trastek VF, Pairolero PC, et al. Bronchoalveolar carcinoma: factors affecting survival. **Ann Thorac Surg** 1991; 51:368-77.

Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years observations on male doctors. **BMJ** 2004; 328:1519.

Dumont P, Gasser B, Rouge C, Massard G, Wihlm JM. Bronchoalveolar carcinoma: histopathologic study of evolution in a series of 105 surgically treated patients. **Chest** 1998; 113:391-5.

Ebright MI, Zakowski MF, Martin J, et al. Clinical pattern and pathologic stage but not histologic features predict outcome for bronchioloalveolar carcinoma. **Ann Thorac Surg** 2002; 74:1640-7.

Erman M, Grunenwald D, Penault-Llorca F, et al. Epidermal growth factor receptor, HER-2/neu and related pathways in lung adenocarcinomas with bronchioloalveolar features. **Lung Cancer** 2005; 47:315-23.

Etienne B, Bertocchi M, Gamondes JP, Wiesendanger T, Brune J, Mornex JF. Successful double-lung transplantation for bronchioalveolar carcinoma. **Chest** 1997; 112:1423-4.

Ferreira CG. Câncer de pulmão. In: Ferreira CG, Rocha JC, editores. **Oncologia molecular**. São Paulo: Atheneu, 2004. p.145-54.

Field C. Examining factors that influence the uptake of smoking in women. **Br J Nurs** 2008; 17:980-5

[FOSP] Fundação Oncocentro de São Paulo. **Dados de cancer**. Disponível em: <URL:<http://www.fosp.saude.sp.gov.br>> [2008 dez 12]

Fujita A, Kameda Y, Goya T. Clinicopathology of stromal invasion in lung adenocarcinoma. **Pathol Int** 2009; 59:1-6.

Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multiinstitutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non small-cell lung cancer. **J Clin Oncol** 2003; 21:2237-46.

Furak J, Trojan I, Szoke T, et al. Bronchioloalveolar lung cancer: occurrence, surgical treatment and survival. **Eur J Cardiothorac Surg** 2003; 23:818-23.

Gaeta M, Blandino A, Pergolizzi S, et al. Patterns of recurrence of bronchioloalveolar cell carcinoma after surgical resection: a radiological, histological, and immunohistochemical study. **Lung Cancer** 2003; 42:319-26.

Gandara DR, Aberle D, Lau D, et al. Radiographic imaging of bronchioloalveolar carcinoma: screening, patterns of presentation and response assessment. **J Thorac Oncol** 2006; 1(9 Suppl):S20-6.

Garver RI Jr, Zorn GL, Wu X, McGiffin DC, Young KR Jr, Pinkard NB. Recurrence of bronchioloalveolar carcinoma in transplanted lungs. **N Engl J Med** 1999; 340:1071-4.

Geltner C, Jamnig H, Bucher B, Tommazzan D, Muller L. Lung transplantation for bronchiolo-alveolar lung carcinoma [abstract]. **Lung Cancer** 2002; 37:S27. [Presented at 8th Central European Lung Cancer Conference, 2002 September 1-4; Vienna, Austria].

Ghazizadeh M, Jin E, Shimizu H, et al. Role of cdk4, p16INK4, and Rb expression in the prognosis of bronchioloalveolar carcinomas. **Respiration** 2005; 72:68-73.

Giaccone G. HER1/EGFR-targeted agents: predicting the future for patients with unpredictable outcomes to therapy. **Ann Oncol** 2005; 16:538-48.

Greulich H, Chen TH, Feng W, et al. Oncogenic transformation by inhibitor-sensitive and -resistant EGFR mutants. **PLoS Med** 2005; 2:e313.

Han S-W, Kim T-Y, Hwang PG, et al: Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. **J Clin Oncol** 2005; 23:2493-501.

Haneda H, Sasaki H, Lindeman N, et al. A correlation between EGFR gene mutation status and bronchioloalveolar carcinoma features in Japanese patients with adenocarcinoma. **Jpn J Clin Oncol.** 2006; 36:69-75

Higashiyama M, Kodama K, Yokouchi H, et al. Prognostic value of bronchioloalveolar carcinoma component of small lung adenocarcinoma. **Ann Thorac Surg** 1999; 68:2069-73.

Hirsch FR, Varella-Garcia M, McCoy J, et al. Increased epidermal growth factor receptor gene copy number detected by fluorescence in situ hybridization associates with increased sensitivity to gefitinib in patients with bronchioloalveolar carcinoma subtypes: a Southwest Oncology Group Study. **J Clin Oncol** 2005; 23:6838-45.

Hsieh RK, Lim KH, Kuo HT, et al. Female sex and bronchioloalveolar pathologic subtype predict EGFR mutations in nonsmall cell lung cancer. **Chest** 2005; 128:317-21.

Hsu CP, Chen CY, Hsu NY. Bronchioloalveolar carcinoma. **J ThoracCardiovasc Surg** 1995; 110:374-81

Janjigian YY, McDonnell K, Kris MG, et al. Pack years of cigarette smoking as a predictor of survival in 2,013 patients with stage IIIb/IV non-small cell lung cancer (NSCLC). [abstract]. **J Clin Oncol** 2008; 26:A8005. [Presented at 2008 ASCO Annual Meeting, 2008, May 29 – June 2, Orlando-Florida-USA].

Jemal A, Siegel R, Ward E. Cancer statistics, 2006. **CA Cancer J Clin** 2006; 56:106-30.

Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistic, 2008. **CA Cancer J Clin** 2008; 58:71-96.

Ji H, Li D, Chen L, et al. The impact of human EGFR kinase domain mutations on lung tumorigenesis and in vivo sensitivity to EGFR-targeted therapies. **Cancer Cell** 2006; 9:485-95.

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

Kerr KM, Mackenzie SJ, Ramasami S, et al. Expression of Fhit, cell adhesion molecules and matrix metalloproteinases in atypical adenomatous hyperplasia and pulmonary adenocarcinoma. **J Pathol** 2004; 203: 638-44.

Kim CF, Jackson EL, Woolfenden AE, et al. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer. **Cell** 2005; 121:823-35.

Kitamura H, Kameda Y, Nakamura N, et al. Atypical adenomatous hyperplasia and bronchoalveolar lung carcinoma analysis by morphometry and the expressions of p53 and carcinoembryonic antigen. **Am J Surg Pathol** 1996; 20:553-62.

Kitamura H, Kameda Y, Ito T, Hayashi H. Atypical adenomatous hyperplasia of the lung. Implications for the pathogenesis of peripheral lung adenocarcinoma. **Am J Clin Pathol** 1999; 111:610-22.

Kodama K, Higashiyama M, Yokouchi H, et al. Prognostic value of ground glass opacity found in small lung adenocarcinoma on high-resolution CT scanning. **Lung Cancer** 2001; 33:17-25.

Koga T, Hashimoto S, Sugio K, et al. Lung adenocarcinoma with bronchioloalveolar carcinoma component is frequently associated with foci of high-grade atypical adenomatous hyperplasia. **Am J Clin Pathol** 2002; 117:464-70.

Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Kuwano H, Takahashi T, Mitsudomi T. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications. **Cancer Res** 2004; 64:8919-23.

Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. **JAMA** 2003; 290:2149-58.

Kubo T, Yamamoto H, Ichimura K, et al. DNA methylation in small lung adenocarcinoma with bronchioloalveolar carcinoma components. **Lung Cancer** 2009 Jan 12. [Epub ahead of print]

Liebow AA. Bronchioloalveolar carcinoma. **Adv Intern Med** 1960; 10:329-58.

Lin DM, Ma Y, Zheng S, Liu XY, Zou SM, Wei WQ. Prognostic value of bronchioloalveolar carcinoma component in lung adenocarcinoma. **Histol Histopathol** 2006; 21:627-32.

Liu YY, Chen YM, Huang MH, Perng RP. Prognosis and recurrent patterns in bronchioloalveolar carcinoma. **Chest** 2000; 118:940-7.

López Encuentra A, Pozo Rodríguez F, Martín de Nicolás JL, Villena V, Sayas Catalán J; Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía y Torácica (GCCB-S). Bronchioloalveolar carcinoma in Spain: a rare and different form of lung cancer. **Arch Bronconeumol** 2006; 42:399-403.

Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of nonsmall-cell lung cancer to gefitinib. **N Engl J Med** 2004; 350:2129-39.

Malassez L. Examen histologique d'un cas de cancer encephaloide du poumon (epithelioma). **Arch Physiol Norm Pathol** 1876; 3:353-72.

Maggard MA, O'Connell JB, Lane KE, Liu JH, Etzioni DA, Ko CY. Do young breast cancer patients have worse outcomes? **J Surg Res** 2003; 113:109-13.

Malta DC, Moura L, Souza Mde F, Curado MP, Alencar AP, Alencar GP. Lung cancer, cancer of the trachea, and bronchial cancer: mortality trends in Brazil, 1980-2003. **J Bras Pneumol** 2007; 33:536-43.

Marchetti A, Martella C, Felicioni L, et al. EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: Analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment. **J Clin Oncol** 2005; 23:857-65.

Miller VA, Kris MG, Shah N, et al: Bronchioalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. **J Clin Oncol** 2004; 22:1103-9.

Miller VA, Hirsch FR, Johnson DH. Systemic therapy of advanced bronchioalveolar cell carcinoma: challenges and opportunities. **J Clin Oncol** 2005; 23: 3288-93.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa/2008 Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2007.

Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, et al: Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. **J Clin Oncol** 2005; 23:2513-20.

Mitsudomi T, Kosaka T, Yatabe Y. Biological and clinical implications of EGFR mutations in lung cancer. **Int J Clin Oncol** 2006; 11:190-8.

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

Morabia A, Wynder EL. Relation of bronchioalveolar carcinoma to tobacco. **BMJ** 1992; 304:541-3.

Movsas B, Khuri FR, Kernstine K. Non-small-cell lung cancer. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD, editors. **Cancer management: a multidisciplinary approach**, 9th ed (2005-2006). San Francisco: CMP; 2005. p. 125-128.

Musser JH. Primary cancer of the lung. **Univ Penn Bull** 1903; 16:289-96.

Nagao M, Murase K, Yasuhara Y, et al. Measurement of localized groundglass attenuation on thin-section computed tomography images: correlation with the progression of bronchioloalveolar carcinoma of the lung. **Invest Radiol** 2002; 37:692-7.

Naime FF, Younes RN, Kersten BG, et al. Metastatic non-small cell lung cancer in Brazil: treatment heterogeneity in routine clinical practice. **Clinics** 2007; 62:397-404.

Nakanishi K, Kawai T, Kumaki F, Hiroi S, Mukai M, Ikeda E. Survivin expression in atypical adenomatous hyperplasia of the lung. **Am J Clin Pathol** 2003; 120: 712-9.

Nakata M, Sawada S, Seiki H, et al. Prospective study of thoracoscopic limited resection for ground-glass opacity selected by computed tomography. **Ann Thorac Surg** 2003; 75:1601-5.

Naruke T Tsuchiya R, Kondo H, Asamura H, Putnam JB. Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM staging classification: The Japanese experience. **Ann Thorac Surg** 2001; 71:1757-64.

Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al. Small adenocarcinoma of the lung histologic characteristics and prognosis. **Cancer** 1995; 75:2844-52.

Nordquist LT, Simon GR, Sharma MS. Improved survival in never-smokers vs current smokers with primary adenocarcinoma of the lung. **Chest** 2004; 126:347-51.

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.

Okubo K, Mark EJ, Flieder D, et al. Bronchoalveolar carcinoma: clinical, radiologic and pathologic factors and survival. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1999; 118:702-9.

Ou SH, Zell JA, Ziogas A, Anton-Culver H. Prognostic factors for survival of stage I nonsmall cell lung cancer patients: a population-based analysis of 19,702 stage I patients in the California Cancer Registry from 1989 to 2003. **Cancer** 2007; 110:1532-41.

Ou SI, Ziogas A, Zell JA. Epidemiology study of never-smokers with non-small cell lung cancer (NSCLC): High percentages of Asian and Hispanic female never-smokers and the significance of Asian ethnicity [abstract]. **J Clin Oncol** 2008; 26:suppl:425. [Presented at 2008 ASCO Annual Meeting, 2008, May 29 – June 2, Orlando-Florida-USA].

Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from 'never smokers' and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. **Proc Natl Acad Sci USA** 2004; 101:13306-11.

Pao W, Miller VA. Epidermal growth factor receptor mutations, small-molecule kinase inhibitors, and non-small-cell lung cancer: Current knowledge and future directions. **J Clin Oncol** 2005; 23:2556-68.

Paloyan EB, Swinnen LJ, Montoya A, Lonchyna V, Sullivan HJ, Garrity E. Lung transplantation for advanced bronchioloalveolarcarcinoma confined to the lungs. **Transplantation** 2000; 69:2446-8.

Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global Cancer Statistics. **CA Cancer J Clin** 1999; 49:33-64.

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. **CA Cancer J Clin** 2005; 55:74-108.

Patel JD, Bach PB, Kris MG. Lung cancer in U.S. women: a contemporary epidemic. **JAMA** 2004; 291:1763-68.

Pham D, Kris MG, Riely GJ, et al. Use of cigarette-smoking history to estimate the likelihood of mutations in epidermal growth factor receptor gene exons 19 and 21 in lung adenocarcinomas. **J Clin Oncol** 2006; 24:1700-4.

Politi K, Zakowski MF, Fan PD, Schonfeld EA, Pao W, Varmus HE. Lung adenocarcinomas induced in mice by mutant EGF receptors found in human lung cancers respond to a tyrosine kinase inhibitor or to down-regulation of the receptors. **Genes Dev** 2006; 20:1496-510.

Raz DJ, He B, Rosell R, Jablons DM. Bronchioloalveolar carcinoma: a review. **Clin Lung Cancer** 2006a; 7:313-22.

Raz DJ, He B, Rosell R, Jablons DM. Current concepts in bronchioloalveolar carcinoma biology. **Clin Cancer Res** 2006b; 12:3698-704.

Raz DJ, Glidden DV, Odisho AY, Jablons DM. Clinical characteristics and survival of patients with surgically resected incidentally detected lung cancer. **J Thorac Oncol** 2007a; 2(2):125-30.

Raz DJ, Kim JY, Jablons DM. Diagnosis and treatment of bronchioloalveolar carcinoma. **Curr Opin Pulm Med** 2007b; 13(4):290-6.

Read WL, Page NC, Tierney RM, et al: The epidemiology of bronchioloalveolar carcinoma over the past two decades: Analysis of the SEER database. **Lung Cancer** 2004; 45:137-42.

Regnard JF, Santelmo N, Romdhani N. Bronchioloalveolar lung carcinoma results of surgical treatment and prognostic factors. **Chest** 1998; 114:45-50.

Riquet M, Foucault C, Berna P, Assouad J, Dujon A, Danel C. Prognostic value of histology in resected lung cancer with emphasis on the relevance of the adenocarcinoma subtyping. **Ann Thorac Surg** 2006; 81:1988-95.

Roberts PF, Straznicka M, Lara PN, et al. Resection of multifocal nonsmall cell lung cancer when the bronchioloalveolar subtype is involved. **J Thorac Cardiovasc Surg** 2003; 126:1597-602.

Saad RS, Liu Y, Han H, Landreneau RJ, Silverman JF. Prognostic significance of HER2/neu, p53, and vascular endothelial growth factor expression in early stage conventional adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma of the lung. **Mod Pathol** 2004; 17:1235-42.

Sakurai H, Dobashi Y, Mizutani E, et al. Bronchioloalveolar carcinoma of the lung 3 centimeters or less in diameter: a prognostic assessment. **Ann Thorac Surg** 2004; 78:1728-33.

Sasaki H, Shimizu S, Endo K, et al. EGFR and erbB2 mutation status in Japanese lung cancer patients. **Int J Cancer** 2006; 118:180-4.

Scagliotti GV, Smit E, Bosquee L, et al. A phase II study of paclitaxel in advanced bronchiole alveolar carcinoma (EORTC trial 08956). **Lung Cancer** 2005; 50:91-6.

Selvaggi G, Novello S, Torri V, et al. Epidermal growth factor receptor overexpression correlates with a poor prognosis in completely resected non-small-cell lung cancer. **Ann Oncol** 2004; 15:28-32.

Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. **N Engl J Med** 2005; 353:123-32.

Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al: Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. **J Natl Cancer Inst** 2005; 97:339-46.

Shigematsu H, Gazdar AF. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. **Int J Cancer** 2006; 118:257-62.

Sonobe M, Manabe T, Wada H, Tanaka F. Mutations in the epidermal growth factor receptor gene are linked to smoking-independent, lung adenocarcinoma. **Br J Cancer** 2005; 93:355-63.

Stabile LP, Lyker JS, Gubish CT, Zhang W, Grandis JR, Siegfried JM. Combined targeting of the estrogen receptor and the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer shows enhanced antiproliferative effects **Cancer Res** 2005; 65:1459-70.

Strauss G. The epidemic of smoking-related adenocarcinoma of the lung: the role of the tobacco industry and filtered and low-tar cigarettes. In: **12th World Conference on Lung Cancer**; 2007 Sept 2-6; Seoul (Koera); 2007. Abstract PRS-01.

Storey CF, Kundtso KP, Lawrence BJ. Bronchiolar (alveolar. cell) carcinoma of the lung. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1953; 26:331-406.

Terasaki H, Niki T, Matsuno Y, et al. Lung adenocarcinoma with mixed bronchioloalveolar and invasive components: clinicopathological features, subclassification by extent of invasive foci, and immunohistochemical characterization. **Am J Surg Pathol** 2003; 27:937-51.

Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced nonsmall- cell lung cancer: results from a randomized placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). **Lancet** 2005; 366:1527-37.

Thomas L, Doyle LA, Edelman MJ. Lung cancer in women emerging differences in epidemiology, biology, and therapy. **Chest** 2005; 128:370-81.

Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath CW Jr. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. **J Natl Cancer Inst** 1997; 89:1580-6.

Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. **Histological typing of lung and pleural tumors**. 3 ed. Berlin: Springer Verlag; 1999.

Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink K, Harris CC. **Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart**. Lyon: IARC Press; 2004.

Travis WD, Garg K, Franklin WA, et al. Evolving concepts in the pathology and computed tomography imaging of lung adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma. **J Clin Oncol** 2005; 23:3279-87.

Travis WD, Garg K, Franklin WA, et al. BAC and lung adenocarcinoma; the clinical importance and research relevance of the 2004 WHO pathologic criteria **J Thoracic Oncol** 2006; 1 Suppl 9:13-19.

Travis WD, Giroux DJ, Chansky K, et al. International staging committee and participating institutions the IASLC Lung cancer staging project: proposals for the inclusion of broncho-pulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung cancer. **J Thorac Oncol** 2008; 3:1213-23.

Traynor AM, Schiller JH, Stabile LP, et al. Pilot study of gefitinib and fulvestrant in the treatment of post-menopausal women with advanced non-small cell lung cancer. **Lung Cancer** 2008; 11:1-9.

Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. **N Engl J Med** 2005; 353:133-44.

Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. **N Engl J Med** 1988; 319:525-32.

Volpino P, Cavallaro A, Cangemi R. Comparative analysis of clinical features and prognostic factors in resected bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma of the lung. **Anticancer Res** 2003; 23:4959-65.

Wang C, Yue D, Zhang Z, Zhan Z. Clinical characteristics and prognostic analysis of 107 patients with bronchioloalveolar carcinoma. **Chinese J Clin Oncol** 2006; 3:354-58.

Watanabe S, Watanabe T, Arai K, Kasai T, Haratake J, Urayama H. Results of wedge resection for focal bronchioloalveolar carcinoma showing pure ground-glass attenuation on computed tomography. **Ann Thorac Surg** 2002; 73:1071-5.

West HL, Crowley JJ, Vance RB, et al. Advanced bronchioloalveolar carcinoma: a phase II trial of paclitaxel by 96-h infusion (SWOG 9714): a Southwest Oncology Group Study. **Ann Oncol** 2005; 16:1076-80.

West HL, Franklin WA, McCoy J, et al. Gefitinib therapy in advanced bronchioloalveolar carcinoma: southwest oncology group study S0126. **J Clin Oncol** 2006; 24:1807-13.

Yamato Y, Tsuchida M, Watanabe T, et al. Early results of a prospective study of limited resection for bronchioloalveolar adenocarcinoma of the lung. **Ann Thorac Surg** 2001; 71:971-4.

Yano TN, Miura T, Takenaka T, et al. Surgical results of non-small cell lung cancer in never-smokers as a separate entity [abstract]. **J Clin Oncol** 2008; 26:398-A7505. [Presented at 2008 ASCO Annual Meeting, 2008, May 29 – June 2, Orlando-Flórida-USA].

Younes RN. Estadiamento do câncer de pulmão. In: Younes RN, Gross JL, Deheinzelin D, editores. **Tumores torácicos**. Rio de Janeiro: MEDSI; 1997. p.185-89.

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 Sao Paulo** 2004; 59:119-27.

Younes RN. **Câncer de pulmão: controvérsias na abordagem multidisciplinar**. São Paulo: MBC Marketing e Propaganda; 2005.

Zell JA, Ignatius OU, Ziogas A, Anton-Culver H. Epidemiology of bronchioloalveolar carcinoma: improvement in survival after release of the 1999 who classification of lung tumors. **J Clin Oncol** 2005; 23:8396-405.

Zell JA, Ou SH, Ziogas A, Anton-Culver H. Long-term survival differences for bronchiolo-alveolar carcinoma patients with ipsilateral intrapulmonary metastasis at diagnosis. **Ann Oncol** 2006; 17:1255-62.

Zorn Jr GL, McGiffin DC, Young Jr KR, Alexander CB, Weill D, Kirklin JK. Pulmonary transplantation for advanced bronchioloalveolarcarcinoma. **J Thorac Cardiovasc Surg** 2003;125:45-8.

ANEXO

Anexo 1 - Ficha de coleta de dados

CARCINOMA BRONQUIOLOALVEOLAR							
FICHA DE COLETA DE DADOS							
Caso Número							
Nome do paciente:							
Centro:							
	Hospital do Câncer AC Camargo						
	Instituto Nacional de Câncer						
	Hospital do Câncer Barretos						
	Instituto Arnaldo Vieira de Carvalho						
Número da Biópsia:							
1. CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE							
1.1 Número do prontuário:							
1.2 Data de Nascimento :							(DD/MM/AAAA)
1.3 Sexo:			M			F	
1.4 Raça	Branca			Negra			Asiático
1.5 Ocupação:							
1.6 Índice de desempenho (ECOG) à apresentação inicial:							
Escala:	0	1	2	3	4	5	
0 = assintomático							
1 = mínimos sintomas, acompanhado ambulatorialmente							3 = restrito ao leito >12H/dia
2 = sintomático, restrito ao leito menos de 12H ao dia							4 = restrito ao leito 24H
							5 = desconhecido
1.7 Tabagismo:			SIM			NÃO	
	Inativo ?						SIM NÃO
	Se sim há qto tempo?						

Quantidade maços / ano :								
1.8 Doenças Respiratórias prévias:				SIM	NÃO			
DPOC:		Tuberculose:						
Bronquite Crônica:		Outros:						
Enfisema:								
1.9 Comorbidades:				SIM	NÃO			
Qual/Quais:								
2 História Familiar para Neoplasia:				SIM	NÃO			
Parentesco:								
Qual Tumor?								
2. CARACTERÍSTICAS DO TUMOR								
2.1 Data da apresentação :				(DD/MM/AAAA)				
2.2 Sintomas à apresentação:		SIM	NÃO					
Se sim quai ?								
Broncorréia:		Dor Torácica:		Tosse :				
Dispnéia:		Hemoptise :						
Perda de peso:		<10%		>10%		Não refere		
2.3 Exame de imagem à apresentação:								
		Raio X ao acaso						
		Raio X paciente sintomático						
		Tomografia Computadorizada						
2.4 Achados de Imagem								
Unilateral		Bilateral						
Nódulo pulmonar solitário:			Múltiplos Nódulos:					
Massa:			Infiltrado Inespecífico					
Forma Pneumônica:			Combinação de dois anteriores (quais)					
2.5 Estádio Clínico:								

		TNM : T N M						
		Estádio:	I II	I I IIA	I I IIB	I I IIIA	I I IIIB	I I IV
		Metástase :	I I SIM	I I NÃO				
			Lifonodos Hilar Ipsilateral		I I SIM	I I NÃO		
			Linfonodo Hilar Contralateral		I I SIM	I I NÃO		
			Linfonodo Supraclavicular		I I SIM	I I NÃO		
			Pleura		I I SIM	I I NÃO		
			Parede Torácica		I I SIM	I I NÃO		
			Pulmão Contralateral		I I SIM	I I NÃO		
			Ossos		I I SIM	I I NÃO		
			Fígado		I I SIM	I I NÃO		
			Adrenal		I I SIM	I I NÃO		
			Cérebro		I I SIM	I I NÃO		
			Outros (Qual)					
2.6 Exame de diagnóstico								
		Punção guiada por TC			I I SIM	I I NÃO		
		Biópsia / Ressecção Tumoral			I I SIM	I I NÃO		
		Broncoscopia			I I SIM	I I NÃO		
		Toracoscopia			I I SIM	I I NÃO		
		Mediastinoscopia			I I SIM	I I NÃO		
		Citologia pleural			I I SIM	I I NÃO		
2.7 Histologia								
3.0 TRATAMENTOS INSTITUÍDOS								
3.1 CIRURGIA								
SIM	I I	NÃO	I I					
Se sim , qual?		Data	I I I I I I I I			(DD/MM/AAAA)		
	Segmentectomia		I I SIM	I I NÃO				

	Pneumectomia	I _ I SIM	I _ I NÃO				
	Lobectomy	I _ I SIM	I _ I NÃO				
	Outras	I _ I SIM	I _ I NÃO				
3.2 QUIMIOTERAPIA							
SIM	I _ I	Se sim vá para ficha específica		NÃO	I _ I	I _ I	
Neoadjuvante	I _ I	de I _ I a I _ I					
Adjuvante	I _ I	de I _ I a I _ I					
Combinada com RXT	I _ I	de I _ I a I _ I					
Paliativa	I _ I	de I _ I a I _ I					
3.3 RADIOTERAPIA							
		SIM	I _ I	Vá para ficha específica		NÃO	I _ I
			Campo				
			Dose				
			Intenção				
3.4 CUMPRIMENTO DO TRATAMENTO PROPOSTO							
		SIM	I _ I		NÃO	I _ I	
			100%				
			75-99%				
			50-74%		Causa		
			25-49%		Causa		
			<25%		Causa		
3.5 DATA DO TÉRMINO DO TRATAMENTO I _ I I _ I I _ I I _ I I _ I (DD/MM/AAAA)							
4.0 RECAÍDA / PROGRESSÃO DE DOENÇA							
	PRIMEIRA RECAÍDA				SEGUNDA RECAÍDA		
	DATA I _ I I _ I I _ I I _ I I _ I				DATA I _ I I _ I I _ I I _ I I _ I		

	Padrão				Padrão			
	Local	_			Local		_	
	Sistêmico	_			Sistêmico		_	
	Ipsilateral		_ SIM	_ NÃO	Ipsilateral		_ SIM	_ NÃO
	Contralateral		_ SIM	_ NÃO	Contralateral		_ SIM	_ NÃO
	Mediastino		_ SIM	_ NÃO	Mediastino		_ SIM	_ NÃO
	Pleura		_ SIM	_ NÃO	Pleura		_ SIM	_ NÃO
	Nodal extra-mediastinal		_ SIM	_ NÃO	Nodal extra-mediastinal		_ SIM	_ NÃO
	Fígado		_ SIM	_ NÃO	Fígado		_ SIM	_ NÃO
	Osso		_ SIM	_ NÃO	Osso		_ SIM	_ NÃO
	Cérebro		_ SIM	_ NÃO	Cérebro		_ SIM	_ NÃO
	Adrenal		_ SIM	_ NÃO	Adrenal		_ SIM	_ NÃO
	Outros		_ SIM	_ NÃO	Outros		_ SIM	_ NÃO
	Confirmação por Biópsia				Confirmação por Biópsia			
			SIM	_		SIM	_	
			NÃO	_		NÃO	_	
4.1 DATA DO ÚLTIMA "FOLLOW-UP" _ _ _ _ _ _ _ _ _ _								(DD/MM/AAAA)
	Vivo sem doença	_		Morto pela doença	_		Data	
	Vivo com doença	_		Morto outras causas	_		Data	
	Perdido	_						
QUIMIOTERAPIA								
	PRIMEIRA LINHA DE QUIMIOTERAPIA							
	Intenção: Neoadjuvante	☐		Adjuvante	☐		Combinada	☐
	Data Início do tratamento: ____/____/____					(DD/MM/AA)		

	Drogas utilizadas:				Doses Utilizadas mg ou AUC		
	Qual:						
	Acompanhamento do Tratamento						
	Parâmetros	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6
	DataDD/MM/AA						
	ECOG/KPS						
	Resposta Parcial						
	Resposta Completa						
	Doença Estável						
	Progressão Doença						
	Data / / (DD/MM/AA) 1. RC 2.RP 3.DE 4.PD						
	Data / / (DD/MM/AA) 1. RC 2.RP 3.DE 4.PD						
	Data / / (DD/MM/AA) 1. RC 2.RP 3.DE 4.PD						
	Data / / (DD/MM/AA) 1. RC 2.RP 3.DE 4.PD						
	Data da Progressão: / / (DD/MM/AA)						

	SEGUNDA LINHA DE QUIMIOTERAPIA							
	Intenção: Neoadjuvante	☐	Adjuvante	☐	Combinada	☐	Paliativa	
	Data Início do tratamento: / /				(DD/MM/AA)			
	Drogas utilizadas:				Doses Utilizadas mg ou AUC			
	1. Cisplatina+Etoposide							
	2. Cisplatina+Paclitaxel							
	Acompanhamento do Tratamento							
	Parâmetros	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6	
	DataDD/MM/AA							
	ECOG/KPS							
	Resposta Parcial							
	Resposta Completa							
	Doença Estável							
	Progressão Doença							
	Avaliação Resposta							
	Data / / (DD/MM/AA) 1. RC 2.RP 3.DE 4.PD							
	Data / / (DD/MM/AA) 1. RC 2.RP 3.DE 4.PD							
	Data / / (DD/MM/AA) 1. RC 2.RP 3.DE 4.PD							

	Data / / (DD/MM/AA) 1. RC 2. RP 3. DE 4. PD							
RADIOTERAPIA								
	PRIMEIRO TRATAMENTO RADIOTERÁPICO							
	Intenção: Neoadjuvante	☐	Adjuvante	☐	Combinada	☐	Paliativa	☐
	Data do início do tratamento: / /							
	Data do término do tratamento: / /							
	Dose:							
	Campo:	1.Leito Tumoral	2.Mediastino	3.Osos	4.Cérebro	5.Outros		
		Toxicidade G3 ou G4: SIM		☐	NÃO	☐		
		Radioepitelite	☐	Náuseas	☐	Vômitos	☐	
		Esofagite	☐	Pneumonite	☐	Outras	☐	
		Resposta						
		Resposta completa	☐	Resposta parcial	☐			
		Doença estável	☐	Progressão de doença	☐			
	Cumprimento do tratamento proposto							
		SIM	☐					
		NÃO	☐	Causa				
	SEGUNDO TRATAMENTO RADIOTERÁPICO							

	Intenção: Neoadjuvante	☐	Adjuvante	☐	Combinada	☐	Paliativa	☐
	Data do início do tratamento: ____ / ____ / ____							
	Data do término do tratamento: ____ / ____ / ____							
	Dose: _____							
	Campo:	1.Leito Tumoral	2.Mediastino		3.Osos	4.Cérebro	5.Outros	
		Toxicidade G3 ou G4: SIM		☐	NÃO	☐		
		Radioepitelite	☐	Náuseas	☐	Vômitos	☐	
		Esofagite	☐	Pneumonite	☐	Outras	☐	
		Resposta						
		Resposta completa	☐	Resposta parcial		☐		
		Doença estável	☐	Progressão de doença		☐		
	Cumprimento do tratamento proposto							
	SIM	☐						
	NÃO	☐	Causa _____					

Anexo 2 - Revisão do Sistema Internacional de estadiamento

T - Tumor Primário

TX O tumor primário não pode ser avaliado, ou tumor detectado pela presença de células malignas no escarro ou lavado brônquico, mas não visualizado em diagnóstico por imagem ou broncoscopia

T0 Não há evidência de tumor primário

Tis Carcinoma in situ

T1 Tumor com 3 cm ou menos em sua maior dimensão, circundado por pulmão ou pleura visceral, sem evidência broncoscópica de invasão mais proximal que o brônquio lobar (i.e., sem invasão do brônquio principal)

T2 Tumor com qualquer das seguintes características de tamanho ou extensão:

- Com mais de 3 cm em sua maior dimensão
- Compromete o brônquio principal, com 2 cm ou mais distalmente à carina
- Invade a pleura visceral
- Associado com atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende até a região hilar, mas não envolve todo o pulmão

T3 Tumor de qualquer tamanho que invade diretamente qualquer uma das seguintes estruturas: parede torácica (inclusive os tumores do sulco superior), diafragma, pleura mediastinal, pericárdio parietal; ou tumor do brônquio principal com menos de 2 cm distalmente à carina¹, mas sem envolvimento da mesma; ou tumor associado com atelectasia ou pneumonite obstrutiva de todo o pulmão

T4 Tumor de qualquer tamanho que invade qualquer das seguintes estruturas: mediastino, coração, grandes vasos, traquéia, esôfago, corpo vertebral, carina; ou nódulo(s) tumoral(ais) distinto(s) no mesmo lobo; tumor com derrame pleural maligno

N - Linfonodos Regionais

NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados

N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais

N1 Metástase em linfonodos peribrônquicos e/ou hilares homolaterais e nódulos intrapulmonares, incluindo o comprometimento por extensão direta

N2 Metástase em linfonodo(s) mediastinal(ais) homolateral(ais) e/ou em linfonodo(s) subcarinal(ais)

N3 Metástase em linfonodo(s) mediastinal(ais) contralateral(ais), hilar(es) contralateral(ais), escaleno(s) homo- ou contralateral(ais), ou em linfonodo(s) supra-clavicular(es)

M - Metástase à Distância

MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada

M0 Ausência de metástase à distância

M1 Metástase à distância, inclusive nódulo(s) tumoral(is) distinto(s) num lobo diferente (homolateral ou contralateral)

Grupamento por Estádios

Carcinoma oculto TX N0 M0

Estadio 0 Tis N0 M0

Estadio IA T1 N0 M0

Estadio IB T2 N0 M0

Estadio IIA T1 N1 M0

Estadio IIB T2 N1 M0; T3 N0 M0

Estadio IIIA T3N1M0; T1N2M0; T2N2M0; T3N2M0

Estadio IIIB T4N0M0; T4N1M0; T4N2M0; T1N3M0; T2N3M0; T3N3M0; T4N3M0

Estadio IV Qualquer T Qualquer N M1

Fonte: MOUNTAIN (1997).

Anexo 3 - Escala do ECOG e correspondencia com escala de Karnofsky

- | | |
|----------|--|
| 0 | Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades sem Restrição (Karnofsky 90-100%) |
| 1 | Restrição a atividades físicas rigorosas; é capaz de trabalhos leves e de Natureza sedentária (karnofsky 70-80%) |
| 2 | Capaz de realizar todos os auto-cuidados, mas incapaz de realizar Qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das Horas em que o paciente está acordado (Karnofsky 50-60%) |
| 3 | Capaz de realizar somente auto-cuidados limitados, confinado ao leito ou Cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado (Karnofsky 30-40%) |
| 4 | Completamente incapaz de realizar auto-cuidados básico, totalmente Confinado ao leito ou à cadeira (Karnofsky <30%) |

Fonte: OKEN (1982)