

**VALOR PROGNÓSTICO DO TIPO HISTOLÓGICO DE
CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES EM
PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO**

ARTHUR GOMES DA SILVA NETTO

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

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Jefferson Luiz Gross

São Paulo

2011

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Silva Netto, Arthur Gomes da

Valor prognóstico do tipo histológico de carcinomas de células grandes em pacientes com câncer de pulmão / Arthur Gomes da Silva Netto – São Paulo, 2011.

37p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

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

Orientador: Jefferson Luiz Gross

Descritores: 1. PROGNÓSTICO 2.CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES 3. HISTOLOGIA 4.CÂNCER DE PULMÃO

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os professores que me inspiraram e ajudaram na minha instrução ao longo da vida.

Aos meus filhos e a minha esposa por serem fonte de legítima alegria e pulso de vida, por contribuírem em cada momento feliz e também difícil de nosso percurso.

Aos médicos oncologistas que escolheram uma profissão tão digna e inspiradora, mas ao mesmo tempo que exige tanta renúncia e real empenho. Cito o exemplo da Dra. Isabel Aparecida Dimambro Capuchinho.

Ao meu orientador, Dr. Jefferson Luiz Gross, pelo exemplo de profissional capaz, pessoa disponível e educada, disposto a contribuir sempre.

Aos pacientes que têm ou tiveram câncer, pela bravura e ensinamento que tantos me têm transmitido.

A Deus, por ser a razão de se querer melhorar.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador inicial, Dr. Riad Naim Younes, pessoa generosa que me aceitou como orientando e me apresentou à Fundação Antônio Prudente.

Ao Dr. Jefferson Luiz Gross, pela excelente relação que mantem com seus orientandos e por todo apoio.

Ao Dr. Clóvis Pinto por sugestões feitas.

Ao Dr. Fernando Augusto Soares pela competência com que conduz a pós-graduação da FAP (Fundação Antônio Prudente).

Aos funcionários da Biblioteca do Hospital A.C. Camargo, sobretudo à Sra. Suely Francisco, coordenadora da biblioteca, por sua prestimosa ajuda com as pesquisas, atenção, disponibilidade e cuidado com a revisão da formatação.

Às funcionárias da pós-graduação, Ana Maria Kuninari, Vanuza Barros Rodrigues e Luciana Pitombeira Castelano pelo trabalho desenvolvido junto à coordenação do curso.

Aos professores que ministraram aula na pós-graduação da Fundação Antônio Prudente, por terem contribuído com conteúdo e muitos com exemplo a ser seguido.

A minha esposa Maísa Arantes da Silva pela ajuda em tudo, parceria, compreensão e apoio na formatação da tese.

A minha filha Clara Arantes Gomes por sua visão crítica, amizade e carinho e ao meu filho Luís Guilherme Arantes Gomes, por ser o bebê mais feliz do mundo e irradiar sua energia contagiante e que tanto me move.

A todos os colegas de Pós Graduação com quem pude dividir angústias, aprender e trocar experiências, em especial a Dra. Sônia Tereza dos Santos Nogueira.

A Sra. Hirde Contesini e todos os funcionários do Serviço de Arquivo Médico e Estatística, sem a ajuda dos quais este trabalho não teria sido realizado.

RESUMO

Silva Netto AG. **Valor prognóstico do tipo histológico carcinoma de células grandes em pacientes com câncer de pulmão.** São Paulo; 2011. [Dissertação de Mestrado Fundação Antônio Prudente].

Introdução: o câncer de pulmão de células não pequenas é uma doença muito grave, com elevada incidência e alta taxa de mortalidade. Atualmente é o câncer que mais mata no mundo. A compreensão de variáveis anatomopatológicas e moleculares como fatores prognósticos somente foi percebida muito recentemente, de modo que ainda temos muito a esclarecer no câncer de pulmão quanto ao valor prognóstico da histologia. **Objetivos:** Avaliar a série histórica de pacientes com carcinoma de pulmão de células não pequenas (CPCNP), com especial atenção para o carcinoma de células grandes e comparar o valor prognóstico desta histologia com os outros representantes do grupo CPCNP. **Material e Método:** foram avaliados 1445 prontuários e selecionados 1122 com histologia de CPCNP. Foram colhidas informações demográficas e dados de anatomia patológica. As análises de variáveis foram feitas pelos testes do Qui-quadrado e exato de Fisher e as comparações das curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier usando o log rank teste. **Resultados:** foi observado maior frequência do CPCNP em homens, tabagistas e com mediana de idade ao diagnóstico de 64,8 anos. O subtipo histológico mais comumente observado foi o adenocarcinoma, sobretudo entre as mulheres e em indivíduos não fumantes. O carcinoma epidermóide teve mais forte relação com o tabagismo. O subtipo histológico carcinoma de células grandes apresentou relação com pior sobrevida quando comparado aos outros subtipos agrupados. **Conclusão:** em pacientes com carcinoma de pulmão de células não pequenas, o tipo histológico carcinoma de células grandes está associado a pior prognóstico.

SUMMARY

Silva Netto AG. [**Prognostic value of the histological type large cell carcinoma in patients with lung cancer**]. São Paulo; 2011. [Dissertação de Mestrado Fundação Antônio Prudente].

Introduction: non small cell lung cancer is a very serious disease both because of high incidence and mortality rate. Currently, lung cancer is the most deadly neoplasia all over the world. The knowledge about molecular and anatomopathological variables as prognostic factors is just in the early beginning and there are a lot of things to clarify about histology and prognosis in lung cancer. **Objectives:** to analyze a historical cohort series of non small cell lung cancer patients with special attention to large cell carcinoma subtype and compare the prognostic value of this histology with the other members of the NSCLC group. **Material and Methods:** one thousand four hundred forty five patient files were analyzed and 1122 were selected. Information regarding to demographics and pathological data was collected. The statistical analysis was proceeded according to chi-square test or exact Fisher's test for dichotomic variables and survival curves were compared using the log rank test. **Results:** NSCLC was more common in men, smokers and the median age at presentation was 64.8 years. Adenocarcinoma was the most common observed histological subtype specially in women and nonsmokers. Squamous cell carcinoma had stronger relationship with tobacco. Large cell carcinoma was related with worse prognosis when compared with the other whole group of NSCLC. **Conclusions:** the histology large cell carcinoma is associated with worse prognosis in non small cell lung cancer

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Sobrevida em 5 anos dos pacientes com carcinoma de pulmão em estágio clínico IV, de acordo com a histologia..... 12
- Figura 2** Curva de sobrevida global dos pacientes com carcinoma de células não pequenas (todas as histologias), tratados no Hospital A.C. Camargo no período de Janeiro de 1990 a dezembro de 2004..... 24
- Figura 3** Curva de sobrevida global por tipo histológico dos pacientes com carcinoma de células não pequenas tratados no hospital A.C. Camargo no período de Janeiro de 1990 a Dezembro de 2004..... 25
- Figura 4** Curva de sobrevida global dos pacientes com carcinoma de células não pequenas (todos os tipos histológicos) *versus* carcinoma de células grandes tratados no Hospital A.C. Camargo no período de Janeiro de 1990 a Dezembro de 2004.. 27

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	Distribuição dos casos de câncer de pulmão no mundo e sua relação com gênero e nível socioeconômico.....	2
Quadro 2	Classificação IASLC/ATS/ERS do Adenocarcinoma de Pulmão em Espécimes ressecados.....	7
Quadro 3	Classificação da OMS 2004 e Equivalente da Classificação da IASLC/ ATS/ ETS para pequenas biópsias e citologia.....	8
Quadro 4	Novas categorias de adenocarcinoma onde previamente aparecia o termo “bronquíolo-alveolar”.....	9
Quadro 5	Mudanças trazidas pela 7 ^a edição da classificação TNM do câncer de pulmão.....	11
Tabela 1	Distribuição dos casos de CPCNP por tipo histológico.....	20
Tabela 2	Distribuição dos casos de CPCNP por sexo.....	21
Tabela 3	Correlação do Sexo com Histologia do Carcinoma de pulmão de células não pequenas.....	21
Tabela 4	Distribuição dos casos de CPCNP por tipo histológico e correlação com estágio clínico inicial.....	22
Tabela 5	Distribuição dos casos de CPCNP por tipo histológico e correlação com emagrecimento.....	22
Tabela 6	Distribuição dos casos de CPCNP por tipo histológico comparada com a <i>performance status</i> inicial (ECOG).....	23

Tabela 7	Distribuição dos casos de CPCNP por status de tabagismo versus histologia.....	23
-----------------	---	----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADENOCA	Adenocarcinoma
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ATS	American Thoracic Society
BAV	Bronquíolo-alveolar
CBA	Carcinoma Bronquíolo-alveolar
CEC	Carcinoma Epidermóide ou Espinocelular
CCG	Carcinoma de Células Grandes
CCNP	Carcinoma de Células Não Pequenas
CCNPNE	Carcinoma de Células Não Pequenas não Especificado
CNECG	Carcinoma Neuroendócrino de Células Grandes
CPCP	Carcinoma de Pulmão de Células Pequenas
CPCNP	Carcinoma de Pulmão de Células Não Pequenas
ERS	European Respiratory Society
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
INCA	Instituto Nacional do Câncer
OMS	Organização Mundial da Saúde
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
TNM	Tumor, Nódulo, Metástase
WHO	World Health Organization

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
2	JUSTIFICATIVA	13
3	OBJETIVOS	14
4	MATERIAL E MÉTODO	15
4.1	Tipo do Estudo	15
4.2	Local do Estudo	15
4.3	Instrumento de Coleta de Dados	15
4.4	Coleta de Dados	16
4.5	Critérios de Inclusão	16
4.6	Critérios de Exclusão	16
4.7	Variáveis Coletadas	17
4.8	Análise Estatística	17
4.9	Casuística	18
4.10	Dados Demográficos e Clínicos	18
4.11	Dados de Anatomia Patológica	19
5	RESULTADOS	20
6	DISCUSSÃO	28
7	CONCLUSÃO	34
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

ANEXO

Anexo 1 FICHA DE COLETA DE DADOS

1 INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é uma doença com alta incidência sendo o responsável pelo maior número de mortes por câncer em homens e o segundo em mulheres no mundo. Dados do projeto GLOBOCAN 2008 apontam para a ocorrência de 1.095.200 casos de câncer em homens e 513.000 em mulheres no mundo (World Health Organization-WHO 2010). De acordo com este levantamento, o câncer de pulmão é a neoplasia mais letal em homens e a segunda em mulheres, logo atrás do câncer de mama. Quadro 1.

A sobrevida para os portadores de câncer de pulmão continua baixa, sendo observada sobrevida em cinco anos de 16,3%, considerando todos os estádios (BRENNER 2007).

A Estimativa 2010 de Incidência do Câncer no Brasil revela que aproximadamente 489.270 novos casos de câncer devem ocorrer no país em 2010. O tipo mais incidente seria o câncer de pele não melanoma, com previsão de 113.850 casos a cada ano. Em quarta posição está o câncer de pulmão (27.630, sendo 17.800 em homens e 9.830 em mulheres) (Ministério da Saúde 2009).

As neoplasias de pulmão abrangem uma grande variedade de entidades específicas de acordo com o tecido que as deu origem, como sarcomas, carcinomas, linfomas e ainda outros de origem incerta como o carcinoma de células claras (TRAVIS et al.1999).

Quadro 1 - Distribuição dos casos de câncer de pulmão no mundo e sua relação com gênero e nível socioeconômico.

Em todo o mundo			
Novos casos		Mortes estimadas	
Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
1.095.200	513.600	951.000	427.400
Países desenvolvidos			
Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
482.600	241.700	412.000	188.400
Países em desenvolvimento			
Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
612.500	272.000	539.000	239.000

Fonte: modificado de JEMAL et al. (2011).

A classificação histológica do câncer de pulmão vem sendo revisada periodicamente. A Organização Mundial de Saúde (OMS) lista mais de 20 subtipos de câncer de pulmão, entretanto para finalidade de utilização clínica era aceita a distribuição a seguir:

- **Carcinoma epidermóide**

Adenocarcinoma

Origem proximal (brônquica): acinar, papilar, sólido.

Origem distal: carcinoma bronquíolo-alveolar*

*(entidade que evanesceu conforme descrição posterior)

- **Carcinomas neuroendócrinos**

Tumor carcinóide típico/ carcinoma neuroendócrino de baixo grau.

Tumor carcinóide atípico/ carcinoma neuroendócrino de baixo - intermediário grau.

Carcinoma neuroendócrino de células grandes.

Carcinoma neuroendócrino de células pequenas.

- **Carcinoma de células grandes com suas variantes de células basalóides, células claras, linfoepitelioma like e rabdóide**

Durante muito tempo o câncer de pulmão foi classificado em “carcinoma de pulmão de células pequenas” (CPCP) e “carcinoma de pulmão de células não pequenas” (CPCNP). Tínhamos, assim, um agrupamento que parecia representar muito mais uma tentativa de facilitar a comunicação e nomenclatura do que uma real segmentação por comportamento biológico.

O grupo CPCNP é mais heterogêneo e composto por três entidades histopatológicas principais, o carcinoma epidermóide, o adenocarcinoma e o carcinoma de células grandes. Teriam o carcinoma epidermóide, o adenocarcinoma e o carcinoma de células grandes o mesmo comportamento biológico e poderiam ser agrupados no mesmo subgrupo de carcinoma de células não pequenas?

Dentro do grupo CPCNP o subtipo histológico carcinoma de células grandes é o menos comum dos três e sua ocorrência no câncer de pulmão varia, de 2% a 3,1% até 8-9% segundo IYODA et al. (2001, 2007); SCAGLIOTTI et al. 2008; GAZDAR et al. 2010.

SCAGLIOTTI et al. (2008) e (2009) demonstraram diferenças na sobrevida global de pacientes portadores de CPCNP tratados com quimioterapia baseada em platina. Foram avaliados 1725 pacientes com

carcinoma de pulmão de células não pequenas, virgens de tratamento, com estágio clínico IIIb ou IV. Foram randomizados para receber cisplatina + pemetrexede (CP) 862 pacientes. Destes, 839 foram tratados. No braço que usou cisplatina e gencitabina (CG), 863 foram randomizados sendo que 830 foram de fato tratados. Tanto para os pacientes com adenocarcinoma (n=847) quanto para os pacientes com histologia carcinoma de células grandes (CCG) a sobrevida global observada foi melhor no grupo que recebeu CP: adenocarcinoma 12,6 x 10,9 meses ($p<0,03$) e CCG (n=153) 10,4 x 6,7 meses ($p=0,03$). Diferentemente, os pacientes com carcinoma epidermóide (n=473) tiveram pior sobrevida com o esquema quimioterápico CP: 9,4 x 10,8 meses ($p=0,5$). Neste estudo, pela primeira vez se demonstrou uma especificidade de um esquema quimioterápico mais ativo contra o adenocarcinoma e carcinoma de células grandes e menos ativo contra o carcinoma epidermóide. Este estudo veio reforçar a necessidade de se estudar os diferentes subtipos histológicos do grupo CPCNP separadamente.

É importante ressaltar que o estímulo pelo interesse no estudo não se limita à avaliação da sobrevida nas diferentes variáveis histológicas do CPCNP, mas também na determinação de possíveis relações com variáveis epidemiológicas como idade, sexo, carga tabágica e estágio clínico na apresentação.

O carcinoma de células grandes (CCG) foi separado em duas categorias, neuroendócrino e não neuroendócrino, por TRAVIS et al. (1999) e TRAVIS et al. (2004). O carcinoma de Células Grandes com diferenciação

oriunda de uma linhagem neuroendócrina passou a se chamar carcinoma neuroendócrino de células grandes (CNECG) e o sem diferenciação neuroendócrina, de carcinoma de células grandes (CCG).

IYODA et al. (2009), analisaram a utilização de quimioterapia adjuvante com cisplatina versus observação em 72 pacientes portadores de CCG e observaram 58,9% de sobrevida livre de doença em 5 anos no grupo que recebeu cisplatina contra 33% no grupo que não recebeu ($p = 0,0444$), definindo assim o papel da adjuvância neste subtipo histológico.

O CCG tem uma evolução pouco conhecida devido à sua raridade, mas o CNECG é colocado em um espectro de agressividade, dentro da linhagem neuroendócrina, acima do carcinóide atípico (ou carcinoma neuroendócrino) e logo abaixo do CPCP (HAGE 2003; RIGHI 2007; IYODA 2007).

Também é sabida a existência de toxicidade proibitiva ao tratamento do carcinoma de pulmão variante histológica epidermóide, quando se utiliza o bevacizumabe, pela maior ocorrência de hemoptise (JHONSON et al. 2004; COHEN et al. 2007).

Além do que foi descrito anteriormente, a descoberta dos inibidores de Tirosina Quinase e sua relação de atividade com a histologia adenocarcinoma com componente bronquíolo-alveolar, sobretudo a correlação com as variáveis epidemiológicas de gênero feminino, pacientes não fumantes e etnia oriental, e posteriormente a descoberta de que esta predileção de ação se devia à presença de mutação no gene EGFR, fomentou a necessidade de uma revisão da classificação da WHO,

sobretudo do tipo histológico adenocarcinoma. TRAVIS et al. (2011), revisaram a classificação da WHO e propuseram um novo modelo de classificação para adenocarcinomas onde as principais alterações são os desaparecimentos do subtipo histológico carcinoma bronquíolo-alveolar, a inclusão das variantes do adenocarcinoma e a realização de estudo imuno-histoquímico em todos os casos onde não se pôde concluir com certeza a histologia, tentando-se abandonar o uso do termo “carcinoma de células não pequenas não especificado”. Ver Quadros 2 e 4.

Quadro 2 - Classificação IASLC/ATS/ERS do Adenocarcinoma de Pulmão em Espécimes ressecados.

Classificação IASLC/ATS/ERS do Adenocarcinoma de Pulmão em Espécimes ressecados	
Lesões Pré-invasivas	
	Hiperplasia adenomatosa atípica
Adenocarcinoma in situ (≤ 3 cm CBA anteriormente)	
	Não mucinoso
	Mucinoso
	Misto mucinoso/ não mucinoso
Adenocarcinoma minimamente invasivo (≤ 3 cm tumor com componente lepidico predominante e invasão ≤ 5 mm)	
	Não mucinoso
	Mucinoso
	Misto mucinoso/ não mucinoso
Adenocarcinoma invasivo	
	Predominantemente lepidico (anteriormente padrão CBA não mucinoso, com >5 mm de invasão)
	Predominância Acinar
	Predominância Papilar
	Predominância Micropapilar
	Predominância sólida com produção de mucina
Variantes do adenocarcinoma invasivo	
	Adenocarcinoma mucinoso invasivo (anteriormente CAB mucinoso)
	Colóide
	Fetal (baixo e alto grau)
	Entérico
CBA: Carcinoma bronquíolo-alveolar; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; ATS: American Thoracic Society; ERS: European respiratory Society	

Fonte: Adaptado de TRAVIS et al. (2011)

Quadro 3 - Classificação da OMS 2004 e Equivalente da Classificação da IASLC/ ATS/ ETS para pequenas biópsias e citologia

Classificação da Organização Mundial de Saúde OMS 2004	PEQUENAS BIÓPSIAS OU CITOLOGIA: IASLC/ ATS/ ERS
ADENOCARCINOMA Subtipo misto Acinar Papilar Sólido	<i>Padrões de Adenocarcinoma Presentes de Maneira Clara:</i> Adenocarcinoma, descrever e identificar padrões presentes, incluindo padrão micropapilar não incluso na Classificação OMS 2004. Comentário: se o crescimento for puramente lepidico, mencionar que um componente invasor não pode ser excluído nesta pequena amostra
Bronquíolo-alveolar (CBA não mucinoso)	Adenocarcinoma com padrão lepidico (se puramente lepidico adicionar nota: um componente invasivo não pode ser excluído)
CBA mucinoso	Adenocarcinoma mucinoso (descrever padrões presentes)
Fetal	Adenocarcinoma com padrão fetal
Mucinoso (colóide)	Adenocarcinoma com padrão colóide
Células em anel de sinete	Adenocarcinoma com (descrever padrão presente) e presença de células em anel de sinete
Células claras	Adenocarcinoma com (descrever padrão presente) e presença células claras
Sem classificação da OMS: a maioria seria chamada de adenocarcinoma sólido.	Achados morfológicos de adenocarcinoma ausentes (diagnóstico apoiado por achados de colorações): Carcinoma de células não pequenas, favorecendo diagnóstico de adenocarcinoma
Carcinoma Epidermóide (CEC) Papilar Células Claras De Células Pequenas Basalóide	Morfologia de Carcinoma Epidermóide claramente presente: carcinoma epidermóide
Sem Classificação na OMS 2004	Morfologia de Carcinoma Epidermóide ausente (diagnóstico apoiado por achados de colorações): Carcinoma de Células não Pequenas, favorecendo Carcinoma Epidermóide
CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUENAS	Carcinoma de Células Pequenas
CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES	Carcinoma de Células Não Pequenas Não Especificado
Carcinoma Neuro endócrino de Células Grandes	Carcinoma de Células Não Pequenas com Morfologia de Neuroendócrino (marcadores Neuroendócrinos positivos), provável carcinoma neuroendócrino de células grandes
Carcinoma de Células Grandes com Morfologia de Neuroendócrino	Carcinoma de Células Não Pequenas com Morfologia de Neuroendócrino (marcadores Neuroendócrinos negativos) – ver comentário: este é um carcinoma onde se suspeita de carcinoma neuroendócrino de células grandes, porém as colorações especiais falharam na identificação de diferenciação neuroendócrina

Cont/ Quadro 3

Classificação da Organização Mundial de Saúde OMS 2004	PEQUENAS BIÓPSIAS OU CITOLOGIA: IASLC/ ATS/ ERS
CARCINOMA ADENOESCAMOSO	Padrões de morfologia de Carcinoma Epidermóide e Adenocarcinoma Presentes: CCNP com padrão de adenocarcinoma e de carcinoma epidermóide. Pode representar o Carcinoma Adenoescamoso
Sem Classificação na OMS 2004	Morfologia de Adenocarcinoma ou Carcinoma Epidermóide ausentes, mas imuno-histoquímica favorece a separação de componentes glandulares e adenocarcinoma. Carcinoma de Células não Pequenas, não especificado (detalhar interpretação dos achados imunohistoquímicos). Comentário: pode representar carcinoma adenoescamoso
Carcinoma sarcomatóide	Carcinoma de Pulmão de Células Não Pequenas com diferenciação pobre e células gigantes ou fusiformes (mencionar se estão presentes Adenocarcinoma ou Carcinoma Epidermóide)
IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; ATS: American Thoracic Society/ ERS: European Respiratory Society/ OMS: Organização Mundial da Saúde; CCNP: Carcinoma de Células não Pequenas	

Fonte: Adaptado de TRAVIS et al. (2011).

Quadro 4 - Novas categorias de adenocarcinoma onde previamente aparecia o termo “bronquíolo-alveolar”. Equivalência da classificação da WHO 2004 com a Classificação revisada 2011 para pequenas biópsias.

Categorias de Classificação de Novos Adenocarcinomas onde o Conceito de Carcinoma Bronquíolo-alveolar era usado previamente:
1. Adenocarcinoma in situ (AIS), podendo ser não-mucinoso e raramente mucinoso
2. Adenocarcinoma Minimamente Invasivo (AMI) podendo ser não-mucinoso e raramente mucinoso
3. Adenocarcinoma predominantemente lepidico (não-mucinoso)
4. Adenocarcinoma predominantemente invasivo com algumas áreas de componente lepidico (inclui alguns tumores ressecados, anteriormente classificados como subtipos mistos e alguns adenocarcinomas avançados previamente classificados como CBA mucinoso)
5. Adenocarcinoma mucinoso invasivo (previamente CBA mucinoso)
CBA: Carcinoma Bronquíolo-alveolar

Fonte: Adaptado de TRAVIS et al. (2011).

SUN et al. (2006) demonstrou a importância do grau histológico como fator prognóstico independente no câncer de pulmão de células não pequenas através da análise de 5018 pacientes tratados na Mayo Clinic de 1997 a 2003 e de 712 pacientes externos tratados de 1984 a 2003. O risco relativo de morte foi ajustado para os tipos histológicos, idade, sexo, estágio clínico e modalidade terapêutica. Pacientes com tumores moderadamente ou pobremente diferenciados e indiferenciados tiveram risco de morte 80% maior que aqueles com tumores bem diferenciados.

O fator prognóstico do câncer de pulmão mais importante, aceito amplamente e estudado é o estadiamento TNM da *American Joint Committee on Cancer*, AJCC. A atualização da sobrevida global em cinco anos, feita pela AJCC em 1997 revela os seguintes percentuais de acordo com o estadiamento: EC Ia > 70%; EC Ib 60%; EC IIa 50%; EC IIb 30-40%; EC IIIa 10-30%; EC IIIb < 10%; EC IV < 5% (DE VITA et al. 2008).

O estadiamento TNM da AJCC foi revisado e modificado GOLDSTRAW et al. (2006) e RAMI-PORTA et al. (2009), devido diferenças de sobrevida observadas nos componentes T (Tumor) e M (metástase) quando comparados à versão anteriormente publicada em 1997 por Dang et al. citado por SCHRUMP et al. (2008, p.907). As principais mudanças nas categorias do estadiamento do câncer de pulmão são mostradas no Quadro 5.

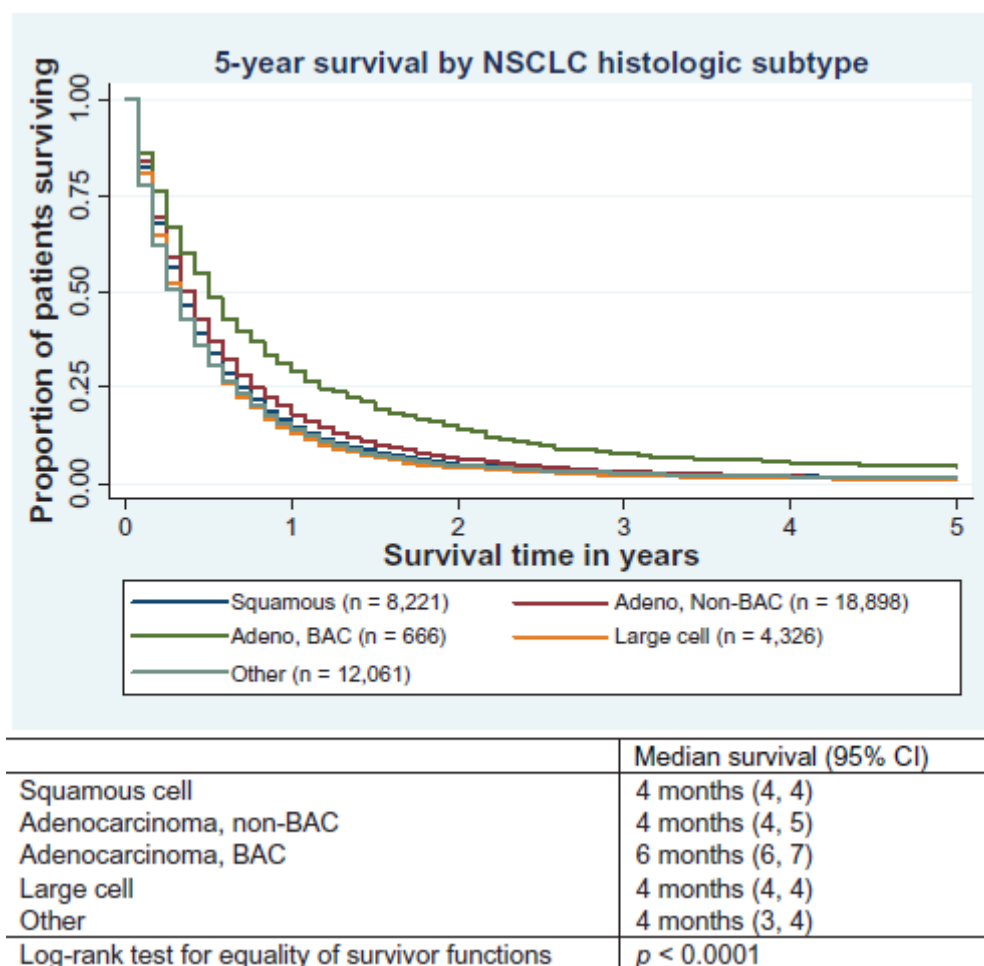
Quadro 5 - Mudanças trazidas pela 7ª edição da classificação TNM do câncer de pulmão.

Componente	Mudanças propostas
T (Tumor)	Subclassificar T1 de acordo com o tamanho em T1a (≤ 2 cm) e T1b (> 2 e ≤ 3 cm)
	Subclassificar T2 de acordo com o tamanho em T2a (> 3 e ≤ 5 cm) e T2b (> 5 e ≤ 7 cm)
	Reclassificar T2 > 7 cm como T3
	Reclassificar T4 pela presença de outro tumor no mesmo lobo do tumor primário como T3
	Reclassificar M1 pela presença de nódulo adicional em lobo ipsilateral ao tumor primário como T4
	Reclassificar T4 por derrame pleural neoplásico como M1a
N (Nódulo Linfático)	Sem mudanças
M (Metástase)	Subclassificar M1
	M1a- nódulos no pulmão contralateral ou derrame pleural e/ou pericárdica neoplásico
	M1b- metástase à distância

Fonte: Adaptado de GOLDSTRAW et al. (2006) e RAMI-PORTA et al. (2009).

O grupo do *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) analisou o banco de dados referente a pacientes com carcinoma de pulmão de células não pequenas estágio clínico IV, registrados no período de 1988 a 2003 pertencentes a nove centros de registro (10% do total registrado nos Estados Unidos). Ao todo, foram incluídos na análise 51.749 pacientes. As histologias foram divididas em Adenocarcinoma tipo bronquíolo-alveolar (BAV), Adenocarcinoma – não BAV, Carcinoma epidermóide, Carcinoma de células grandes e outro não especificado. A sobrevida mediana observada foi pior no carcinoma de tipo não especificado e de células grandes e melhor no adenocarcinoma tipo BAV (CETIN et al. 2011). Os autores descrevem que pela primeira vez um estudo mostrou diferença na evolução da

sobrevida quando analisada por variante histológica. A diferença persistiu mesmo após análise multivariada. Figura 1.



Fonte: CETIN et al. (2011).

Figura 1 - Sobrevida dos pacientes com carcinoma de pulmão estágio clínico IV, de acordo com histologia

2 JUSTIFICATIVA

Diversos fatores prognósticos têm sido avaliados no carcinoma de pulmão de células não pequenas, como grau histológico, estadiamento, perfil de expressão gênica e outros. Apesar de haver crescente interesse no conhecimento detalhado da evolução de subtipos histológicos em diversas neoplasias, em câncer de pulmão, somente agora este ponto parece ter sido focado. Esta informação pode ser de fundamental importância para a particularização do tratamento. Isto nos motivou estudar a correlação entre a sobrevida global e o subtipo histológico em particular o carcinoma de células grandes do pulmão. Achados recentes quanto ao diferente comportamento biológico e resposta a tratamentos específicos de acordo com a histologia (SCAGLIOTTI 2008 e 2009) nos levou a analisar melhor valor prognóstico do tipo histológico carcinoma de células grandes. No atual paradigma da oncologia tem-se descrito variantes histopatológicas e suas respectivas vias metabólicas na tentativa de se descobrir uma possível oportunidade terapêutica no bloqueio de vias *drivers* (NINOMIYA et al. 2009). Estudar os casos de carcinoma de células grandes é o princípio do seu entendimento como entidade própria e não como um diagnóstico de exclusão.

3 OBJETIVOS

Avaliar a série histórica de pacientes com carcinoma de pulmão de células não pequenas, com especial atenção para o carcinoma de células grandes, tratados no Hospital A.C. Camargo no período de 1990 a 2004.

Comparar o valor prognóstico dos casos com classificação histopatológica de carcinomas de células grandes com os outros representantes do grupo “carcinoma de células não pequenas”, a saber: adenocarcinoma, carcinoma epidermóide e carcinoma de células não pequenas, não especificado.

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo de análise retrospectiva tipo coorte histórica.

4.2 LOCAL DO ESTUDO

Coleta de dados efetuada no Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) do Hospital A.C. Camargo.

4.3 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Preenchimento de instrumento de coleta, designado como Ficha de Coleta desenvolvida pelo departamento de Cirurgia Torácica do Hospital A.C. Camargo com vistas à construção de um Banco de dados do serviço e que se encontra em anexo.

4.4 COLETA DE DADOS

Os dados clínicos e dados anatomopatológicos foram obtidos a partir dos prontuários médicos arquivados no SAME, do Hospital do Câncer A.C. Camargo. O levantamento dos dados de prontuário foi realizado no período de fevereiro de 2008 a maio de 2011.

4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Todos os pacientes incluídos no estudo obedeceram aos seguintes critérios de elegibilidade:

- a) Prontuários de pacientes com carcinoma de pulmão de células não pequenas.
- b) Prontuário com informações mínimas presentes referentes ao diagnóstico, data de admissão na Instituição e início de tratamento, diagnóstico histológico, dados demográficos e data do último contato.

4.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram considerados inelegíveis para o estudo os prontuários de pacientes que:

- a) Apresentavam histologia diferente de células não pequenas.
- b) Prontuários incompletos.

4.7 VARIÁVEIS COLETADAS

As variáveis foram coletadas com a finalidade de permitir descrição da amostra.

- a) Variáveis demográficas, clínicas, tratamento e estado no último contato.
- b) Variáveis anatomopatológicas: tipo histológico.
- c) Os casos externos foram revisados pelo Serviço de Anatomia Patológica do Hospital A.C. Camargo por ocasião da admissão do paciente, como parte da política institucional de atendimento.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram descritas como frequência e as variáveis numéricas como medianas e suas respectivas medidas de dispersão.

Foi utilizado teste do Qui-quadrado ou o teste exato de Fischer para analisar diferenças de variáveis categóricas.

Foi usado o método de curvas de Kaplan-Meier para criar as curvas de sobrevida e para analisar sua diferença estatística recorreu-se ao log-rank teste.

Foi considerado o nível de significância estatística de erro alfa de 0,05.

Os dados coletados foram organizados em banco de dados eletrônico por meio de digitação em planilha do aplicativo Microsoft Excel, que, após a correção foram exportados e analisados no programa estatístico SPSS 10.0.

4.9 CASUÍSTICA

Foram avaliados 1455 prontuários de pacientes com carcinoma de pulmão que foram admitidos no Hospital A.C. Camargo no período de 05/01/1990 a 24/12/2004. Foram excluídos os casos de carcinoma de células pequenas e outras neoplasias que não se enquadravam no grupo de interesse para o estudo (carcinóides, sarcomas) perfazendo um n de 1128.

4.10 DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS

As seguintes variáveis são coletadas dos prontuários (ver anexo-1): sexo, idade, estadiamento clínico, índice de *performance status*, tabagismo, emagrecimento, tipo de tratamento, estado do paciente na última avaliação (vivo e sem evidências de neoplasia; vivo e com neoplasia e morto pela neoplasia e morto por outras causas). A sobrevida global foi calculada a partir da data do diagnóstico até a data da última informação sobre o paciente coletada do prontuário.

4.11 DADOS DE ANATOMIA PATOLÓGICA

Todos os casos considerados na análise tiveram o diagnóstico histopatológico estabelecido e ou revisado pelo Serviço de Anatomia Patológica do Hospital AC Camargo, fato que reduz a ocorrência de variabilidade (CAPELOZZI 2008).

Não foi realizada, entretanto, revisão sistemática de todos os casos especificamente por ocasião do estudo.

5 RESULTADOS

Análise de variáveis epidemiológicas:

A idade variou de 26,6 a 91,9 anos com mediana de 64,8 anos. O gênero mais frequentemente acometido foi o masculino com 896 casos enquanto o gênero feminino foi menos acometido com 289 casos. Em sete prontuários não foi possível identificar o gênero.

Tabela 1 - Distribuição dos casos de CPCNP por sexo.

Sexo	Número de pacientes (percentual)
Masculino	850 (75,5%)
Feminino	273 (24,5%)
Sem informação	5 (0,53%)

O tipo histológico mais comum foi o adenocarcinoma com 510 casos seguido pelo carcinoma epidermóide com 431, carcinoma não especificado com 131 casos e carcinoma de células grandes com 50. Foram excluídos 70 prontuários avaliados por serem de histologia não compatível com primário em pulmão. Até 2001 o subtipo histológico mais frequente era o carcinoma epidermóide e a partir de 2002 o adenocarcinoma passou a ser mais comum, acompanhando a inversão que já havia ocorrido nos países desenvolvidos.

Tabela 2 - Distribuição dos casos de CPCNP por tipo histológico.

Tipo histológico/ N° de pacientes	
Adenocarcinoma	510
Carcinoma Epidermóide	431
Carcinoma Grandes Células	50
CNPC não especificado	131
Excluídos	70
TOTAL	1192

A maior prevalência ocorre no sexo masculino, o quê se constitui em achado concordante com a Estimativa Brasileira de Câncer e nos primeiros anos do período levantado (até 2002) o câncer de pulmão de células não pequenas era uma doença de homens fumantes do subtipo epidermóide predominantemente.

Tabela 3 - Correlação do Sexo com Histologia do Carcinoma de pulmão de células não pequenas. $p < 0,001$. Qui-quadrado.

		CEC	ADENO	CCG	Não Especif	TOTAL
SEXO	Masculino	365(43,0%)	350(41,3%)	35(4,1%)	98(11,5%)	848(100%)
	Feminino	66(24,0%)	160(58,4%)	15(5,5%)	33(12,0%)	274(100%)
TOTAL		431(38,4%)	510(45,4%)	50(4,45%)	131(11,6%)	1122(100%)

O adenocarcinoma foi o tipo histológico mais frequentemente observado nas mulheres. A ocorrência do carcinoma de células grandes no sexo masculino foi de 4,1% e de 5,5% no feminino.

Tabela 4 - Distribuição dos casos de CPCNP por tipo histológico e correlação com estágio clínico inicial. $p < 0,001$.

		HISTOLOGIA				Total
		CEC	ADENO	CCG	OUTRO	
ESTADIO	Ia	8(30,8%)	16(61,5%)	1(3,8%)	1(3,8%)	26(100%)
	Ib	23(37,7%)	28(45,9%)	3(4,9%)	7(11,5%)	6(100%)
	IIa	1(50%)	1(50%)	0(0%)	0(0%)	2(100%)
	IIb	15(50%)	13(43,3%)	0(0%)	2(6,7%)	30(100%)
ADMISSÃO	IIIa	59(57,3%)	32(31,1%)	2(1,9%)	10(9,7%)	103(100%)
	IIIb	92(46,7%)	68(34,5%)	11(5,6%)	26(13,2%)	197(100%)
	IV	152(28,4%)	270(50,5%)	19(3,6%)	94(17,6%)	535(100%)
TOTAL		350(36,7%)	428(44,9%)	36(3,8%)	140(14,7%)	954(100%)

Nota: 168 casos foram excluídos nesta análise por não terem dados completos do estadiamento.

O carcinoma epidermóide se relacionou mais frequentemente com estágio clínico IIIa e IIIb (localmente avançado) ao diagnóstico enquanto o adenocarcinoma teve relação com apresentação clínica em estádios de extremos opostos, Ia e Ib ou IV (metastático).

Tabela 5 - Distribuição dos casos de CPCNP por tipo histológico e correlação com emagrecimento. $p = 0,005$. Qui-quadrado.

EMAGRECIMENTO	HISTOLOGIA				TOTAL
	CEC	Adeno	CCG	CCNPNE	
Não	103(33%)	157(50,3%)	13(4,2%)	39(12,5%)	312(100%)
Sim	233(41,7%)	213(38,1%)	23(4,1%)	90(16,1%)	559(100%)

A perda de peso teve relação com o tipo histológico sendo mais frequentemente observada nos casos de carcinoma epidermóide e menos comum nos casos de adenocarcinoma.

Tabela 6 - Distribuição dos casos de CPCNP por tipo histológico comparado com *Performance Status* inicial (ECOG). $P = 0,387$.

ECOG	HISTOLOGIA				TOTAL
	CEC	ADENO	CCG	CCNPNE	
0	32(30,5%)	50(47,6%)	4 (3,8%)	19(18,1%)	105 (100%)
1	145 (38%)	167(43,7%)	13 (3,4%)	57(14,9%)	382 (100%)
2	110(39,9%)	117(42%)	11 (4%)	39(14,1%)	276 (100%)
3	19(26,4%)	32 (44,4%)	5 (6,9%)	16(22,2%)	72 (100%)
4	13(48,1%)	12(44,4%)	0(0%)	2 (7,4%)	27 (100%)
TOTAL	319(37%)	377(43,7%)	33(3,8%)	133(15,4%)	862 (100%)

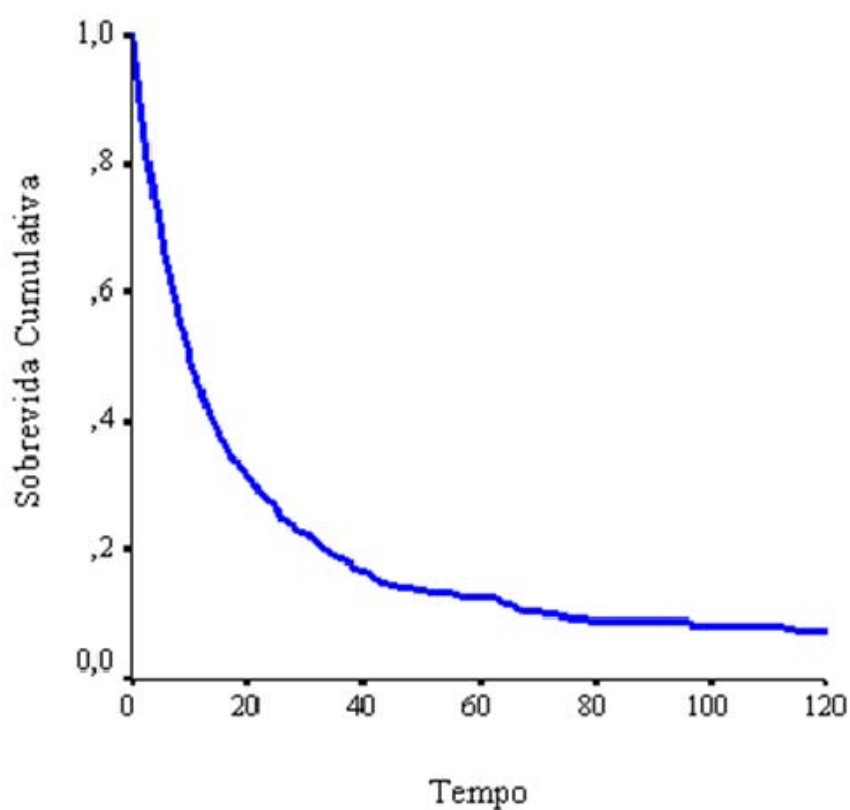
Não houve correlação estaticamente significativa entre a histologia e a performance ao diagnóstico.

Tabela 7 - Distribuição dos casos de CPCNP por status de tabagismo x histologia. $p < 0,001$. Qui-quadrado.

		HISTOLOGIA				TOTAL
		CEC	ADENO	CCG	OUTRO	
Tabagismo	Nunca fumou	27(17,6%)	96(62,7%)	4(2,6%)	26(17,0%)	153(100%)
	Ativo	246(44,3%)	216(38,9%)	17(3,1%)	76(13,7%)	555(100%)
	Ex-tabagista	104(40,3%)	100(38,8%)	12(4,7%)	42(16,3%)	258(100%)
TOTAL		377(39%)	412(42,7%)	33(3,4%)	144(14,9%)	966(100%)

O adenocarcinoma foi o tipo histológico mais frequentemente observado entre os pacientes não fumantes, enquanto o carcinoma epidermóide foi mais comum em tabagistas e ex-tabagistas.

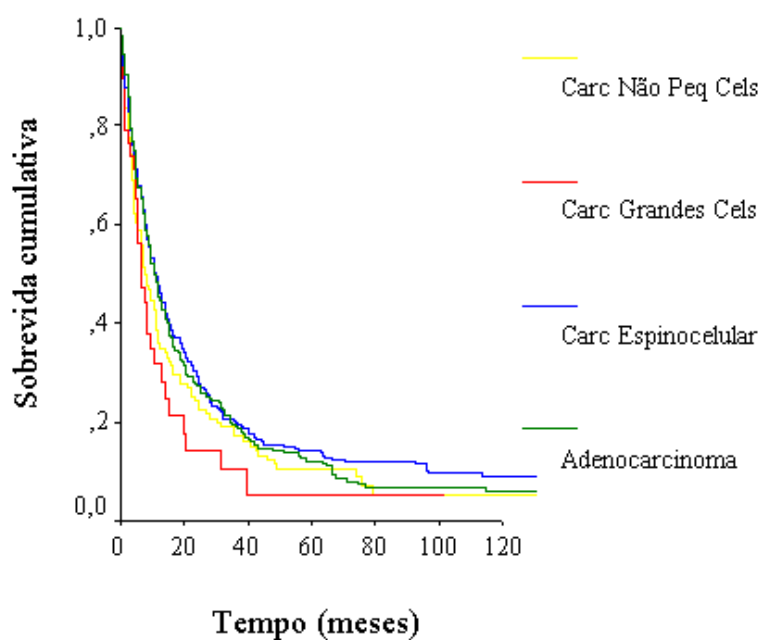
Nota: o grau histológico não foi avaliado como variável prognóstica.



Kaplan-Meier. Sobrevida mediana: 10 meses (0 a 209).

Figura 2 - Curva de Sobrevida Global dos pacientes com Carcinoma de Células Não Pequenas (todas as histologias), tratados no Hospital A.C. Camargo no Período de Jan/1990 a Dez/2004.

Considerando-se todos os tipos histológicos, sem distinção de estágio clínico (adenocarcinoma, carcinoma epidermóide, carcinoma não pequenas células não especificado e carcinoma de células grandes) a sobrevida mediana foi de 10 meses atingindo 12,29% aos 5 anos.



$p = 0,0632$ (log rank teste).

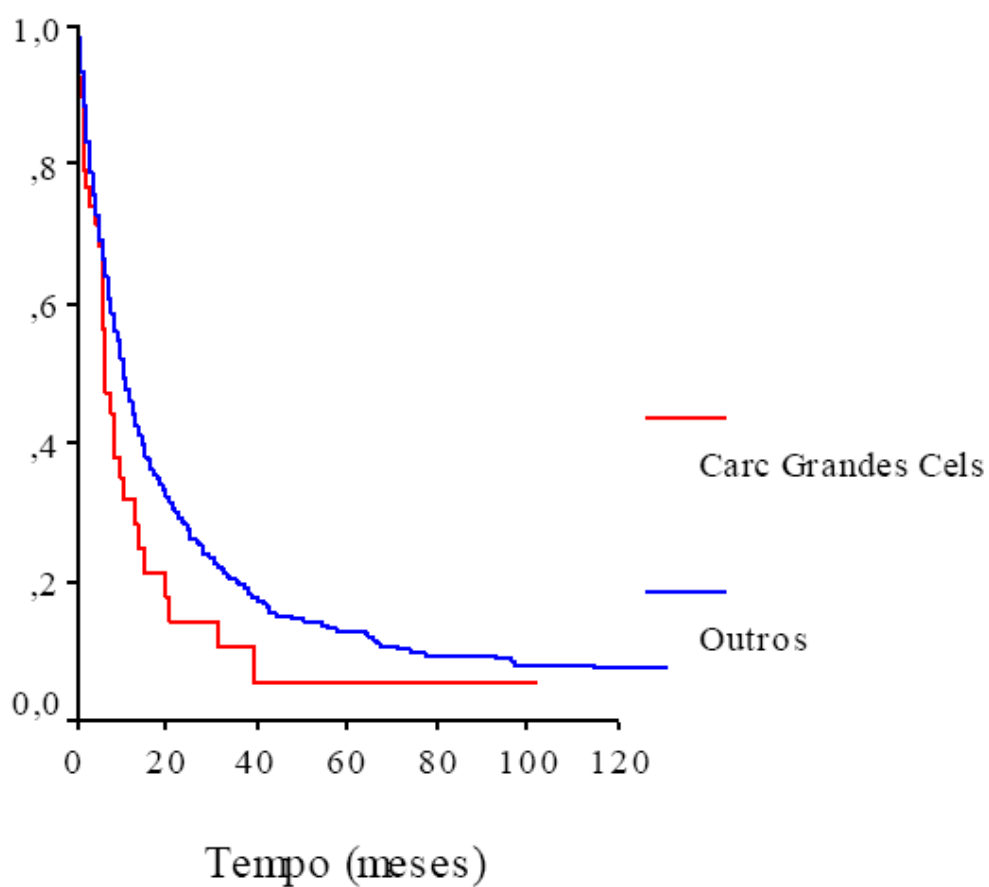
Sobrevida mediana por tipo histológico em 986 pacientes avaliáveis:

- Carcinoma Epidermóide: 10 meses (0 a 191)
- Adenocarcinoma: 11 meses (0 a 209)
- Carcinoma de Grandes Células: 6 meses (0 a 102)
- Não Pequenas Células não especificado: 8 meses (0 a 187)

Figura 3 - Curva de Sobrevida Global por Tipo Histológico dos pacientes com Carcinoma de Células Não Pequenas tratados no Hospital A.C. Camargo no Período de Jan/1990 a Dez/2004.

Quando os quatro tipos histológicos foram avaliados ao mesmo tempo as curvas de Kaplan Meier não mostram diferença estatisticamente significativa com $p=0,0632$ (log rank teste).

Entretanto quando se agrupa os carcinomas não do tipo células grandes em um grande subtipo e se compara com o carcinoma de células grandes, a diferença estatística passa a ser significativa com $p= 0,0480$ como pode ser observado na Figura 4.



$p = 0,480$ (log rank teste).

Figura 4 - Curva de Sobrevida Global dos pacientes com Carcinoma de Células Não Pequenas (Todos os tipos histológicos) versus Carcinoma de Grandes Células tratados no Hospital A.C. Camargo no Período de Jan/1990 a Dez/2004.

O tipo histológico carcinoma de células grandes teve pior evolução quando comparado aos outros subtipos agrupados, com $p=0,0480$

6 DISCUSSÃO

O câncer de pulmão é uma neoplasia muito prevalente e de elevada mortalidade. A importância de se estudar as populações com câncer de pulmão tratadas de maneira usual e não somente sob uma condição controlada como em um ensaio clínico tem sido justificada pelo fato de ser esta a realidade da prática clínica diária e não a dos ensaios de pesquisa rigorosamente controlados.

O grupo americano SEER tem se destacado neste tipo de estudo, onde avalia dados populacionais de toda uma comunidade de forma a representarem, estes dados, a verdadeira análise crítica do paradigma de uma prática em câncer de pulmão (CETIN et al. 2011).

As dificuldades em se sistematizar e homogeneizar uma grande amostra não invalidam sua apreciação crítica, uma vez que os próprios vieses de diagnósticos são de amplo conhecimento na análise histopatológica do carcinoma de pulmão, ocorrendo na prática médica rotineira. De forma geral estima-se que 30% dos pacientes que tiveram o diagnóstico histológico de carcinoma de pulmão de células não pequenas através da análise de material obtido por punção com agulha ou por biópsia transbrônquica sejam classificados como “carcinoma de células não pequenas tipo não especificado” (FIELD et al. 2004). A imuno-histoquímica e a adoção de padronização de análise servem para mitigar esta cifra (TRAVIS et al. 2011; MUKHOPADHAYAY et al. 2011).

Desta forma a não revisão de lâminas dos 1455 casos por um grupo central de patologistas não parece causar prejuízo à análise, além do que constituir-se-ia em um trabalho com alto investimento em capital humano e em emprego de tempo que talvez não fosse concluído por ocasião do término desta dissertação. Outro fator que corrobora a boa qualidade da amostra com relação à patologia é que é política da instituição que todos os pacientes que tiveram o diagnóstico histológico estabelecido em laboratório externo, tenham seu exame anatomopatológico revisado pelo serviço de anatomia patológica do Hospital A.C. Camargo. Ou seja, a maciça maioria dos pacientes teve seu diagnóstico histológico estabelecido pelo Serviço de Patologia do próprio Hospital, o que reforça a legitimidade da análise de uma população tratada em uma só instituição com características de abordagem diagnósticas e semiotécnicas semelhantes.

Admitindo-se então que a amostra analisada seja representativa de como se trata o câncer de pulmão de células não pequenas no dia a dia, faremos as considerações quanto aos resultados obtidos e as comparações mais relevantes com dados de literatura.

Com relação às variáveis epidemiológicas observadas, verifica-se que a idade mediana observada no grupo de pacientes (todas as etiologias) ao diagnóstico foi de 64,8 anos o que está muito próximo ao observado no levantamento do SEER que foi de 65,6 anos (CETIN et al. 2011). O gênero mais acometido foi o masculino com 896 casos versus 290 casos femininos e 7 casos não avaliáveis ($p < 0,001$). Esta relação homem/mulher de 3,08/1 sugere que o tabagismo, principal fator de risco relacionado ao câncer de

pulmão, foi mais prevalente no sexo masculino nas décadas que antecederam o levantamento.

O tipo histológico mais comumente observado foi o adenocarcinoma com 478 (44,25%) casos, seguido pelo carcinoma epidermóide com 441 casos (40,83%), carcinoma não especificado com 111 casos (10,27%) e carcinoma de células grandes com 50 casos (4,62%). Até 2001 o tipo histológico mais incidente era o carcinoma epidermóide, porém a partir de 2002 o adenocarcinoma passou a ter maior incidência. Esta inversão ocorreu na população americana cerca de dez anos antes e se tem relação com uso de formas mais industrializadas do tabaco, sobretudo ao uso de filtro (JEMAL et al. 2009, 2011; CETIN et al. 2011).

Assim, podemos verificar que o câncer de pulmão nos pacientes tratados no Hospital A.C. Camargo no período de 1990 a 2004 era uma doença predominantemente de fumantes e do sexo masculino, o que está de acordo com Estimativa Brasileira de Câncer para 2010 quanto à incidência maior em homens cuja previsão foi de 27.630 casos, sendo 17.800 em homens e 9.830 em mulheres.

Quando analisamos o status tabágico atrelado ao gênero e tipo histológico observamos relação mais forte entre uso do tabaco e o carcinoma epidermóide. Enquanto no sexo masculino o subtipo carcinoma epidermóide foi o mais comum com 41,9% (n=351) dos casos, no feminino acometeu apenas 22,8% (n=57). O tipo histológico adenocarcinoma foi mais comum nas mulheres com 57,6% (n=114) e acometendo 40% (n=335) dos casos de CPCNP nos homens. O carcinoma de células grandes acometeu

3,9% (n=33) dos homens e 4% (n=10) das mulheres. O CPCNP de tipo não especificado foi verificado em 14,2% (n=119) dos homens e 15,6% (n=39) das mulheres (Tabela 6). Enquanto 44,3% dos pacientes tabagistas ativos foram acometidos por carcinoma epidermóide, 40,3% dos ex-tabagistas e apenas 17,6% de não tabagistas tiveram este subtipo histológico sugerindo a maior associação deste subtipo com a exposição ao tabaco, o que já foi observado e relatado previamente na literatura (BARDONE et al. 1997). No grupo de não tabagistas, 62,7% tinham adenocarcinoma enquanto que 38,9% dos tabagistas ativos e 38,9% dos ex-tabagistas tiveram este subtipo histológico. Podemos relacionar desta forma de maneira mais intensa o tabagismo com o carcinoma epidermóide na amostra avaliada e chamamos atenção para o adenocarcinoma como o subtipo mais frequente no grupo de não tabagistas e no gênero feminino, o que está de acordo com achados de estudos anteriores (BARDONE et al. 1997; RADZIKOWSKA et al. 2002).

Com relação ao estadiamento clínico, observou-se que o carcinoma epidermóide foi mais frequentemente associado com estágio clínico IIIa e IIIb (localmente avançado) ao diagnóstico, enquanto o adenocarcinoma teve relação mais frequente com a apresentação clínica nos estádios Ia e Ib ou IV (metastático). Dos pacientes com estágio clínico IV, 50,5% tinham adenocarcinoma e daqueles com estágio clínico Ia o percentual foi 61,5%. Embora não se possa concluir, esta distribuição extrema não passou despercebida e merece melhor acompanhamento no banco de dados.

Sabe-se que o adenocarcinoma quando em estágio clínico inicial com menos de 3 cm tem uma sobrevida excepcionalmente boa e pode ser este

um grupo específico de tumores com alterações genéticas favoráveis. A distribuição dos casos de adenocarcinoma em dois extremos do estadiamento seria compatível com uma evolução bifásica com uma fase lenta e posterior deterioração com rápido surgimento de metástases ou seriam dois grupos de doença com expressão fenotípica semelhante, um tipo pouco agressivo e de prognóstico favorável e outro com alta capacidade de metastatização?

O emagrecimento foi mais relacionado ao tipo histológico CEC do que ao adenocarcinoma.

Não houve associação estatisticamente significativa entre estágio clínico na apresentação e *performance status*. Tabela 5, $p=0,38$.

A Sobrevida mediana da população total analisada foi de 10 meses com sobrevida em cinco anos de 12,29% que é bem próxima do observado por BRENNER et al. (2007). A curva de sobrevida de acordo com o tipo histológico mostra resultados aparentemente melhores para o adenocarcinoma (11 meses) seguida pelo carcinoma epidermóide (10 meses), carcinoma tipo não especificado (8 meses) e carcinoma de células grandes (6 meses). Apesar da clara diferença nos números, o valor de p não se mostrou estatisticamente significativo ($p=0,1443$).

Quando se dividiu, entretanto, os pacientes em dois grupos com carcinoma de células grandes e CPCNP agrupados (adenocarcinoma + carcinoma epidermóide + carcinoma não especificado) as curvas apresentaram diferença estatisticamente significativa com sobrevida mediana de 6 meses para o carcinoma de células grandes e de 10 meses

para o grupo CPCNP não células grandes ($p=0,0387$). Este achado somente foi relatado na literatura muito recentemente por CETIN et al. (2011) e os autores chamam atenção para este fato. Portanto, podemos considerar o subtipo carcinoma de células grandes como uma histologia desfavorável na análise univariada. Não foi feita análise multivariada. Há que se levar em consideração, entretanto o fato de que o CCG muitas vezes tem seu diagnóstico estabelecido por exclusão e, portanto este grupo de neoplasias pode tender a ter um grau histológico mais elevado, mais indiferenciado. Como já demonstrado por SUN et al. (2006), o grau histológico é um fator prognóstico desfavorável e pode ter se constituído em um viés de confusão nesta análise.

SILVA (2011) demonstrou que após análise multivariada o único fator prognóstico importante em CPCNP em uma população que envolvia pacientes da instituição onde este estudo foi feito, era o estágio clínico, quando previamente havia encontrado a expressão da proteína CD 74 como fator prognóstico positivo na evolução de casos de CPCNP operados. Portanto o achado de que a histologia de células grandes no levantamento foi relacionada com pior evolução pode não se confirmar em análise multivariada.

7 CONCLUSÕES

O Carcinoma de pulmão de células não pequenas na população avaliada foi mais frequente em homens, indivíduos tabagistas e ex-tabagistas com mediana de idade de 64,8 anos, portanto uma doença de idosos.

O tipo histológico mais frequente até o ano de 2001 foi o CEC e a partir de 2002 passou a ser o adenocarcinoma, seguindo a inversão de incidência de tipo histológico mundial. Na população analisada esta inversão ocorreu uma década mais tarde.

O tipo histológico carcinoma epidermóide teve relação mais forte com o tabagismo que o adenocarcinoma. O adenocarcinoma foi o tipo histológico mais frequente em não tabagistas e foi mais frequente em mulheres.

Finalmente e mais importante, o subtipo histológico Carcinoma de Células Grandes apresentou pior sobrevida em que pese as ressalvas já feitas com relação à não realização da análise multivariada e da possível interferência de um grau histológico elevado (grau 3).

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Barbone F, Bovenzi M, Cavallieri F, Stanta G. Cigarette smoking and histologic type of lung cancer in men. **Chest** 1997; 112:1474-9.

Brenner H, Gondos A, Arndt V. Recent major progress in long term cancer patient survival disclosed by modeled period analysis. **J Clin Oncol** 2007; 25:3274-80.

Capelozzi VL. Anatomia patológica. In: Younes RN, Katz A, Buzaid AC, editores. **Câncer de pulmão: tratamento multidisciplinar**. 2ª ed. São Paulo: Dendrix; 2008. p.4-18.

Cetin K, Ettinger DS, Hei YJ, O'Malley CD. Survival by histologic subtype in stage IV non small cell lung cancer based on data from the Surveillance, Epidemiology and En Results Program. **Clin Epidemiol** 2011; 3:140-7.

Cohen MH, Gootenberg J, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumabe (Avastin) plus carboplatine and paclitaxel as first line treatment of advanced/ metastatic recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer. **Oncologist** 2007; 12:713-8.

Field RW, Smith BJ, Platz CE, et al. Lung cancer histologic type in the surveillance, epidemiology, and end results versus independent review. **J Natl Cancer Inst** 2004; 96:1105-7.

Gazdar AF. Should we continue to use the term non-small-cell-lung-cancer? **Ann Oncol** 2010; 21(Supp 7): 225-9.

Goldstraw P, Crowley JJ. The international association for the study of lung cancer. International Staging Project on Lung Cancer. **J Thorac Oncol** 2006; 1:281–6.

Hage R, Seldenrijk K, de Bruin P, van Swieten H, van den Bosch J. Pulmonary neuroendocrine carcinoma (LCNEC). **Eur J Cardiothorac Surg.** 2003; 23:457-60.

Iyoda A, Hiroshima K, Toyozaki T, et al. Clinical characterization of pulmonary large cell neuroendocrine and large cell carcinoma with neuroendocrine morphology. **Cancer** 2001; 91:1992-2000.

Iyoda A, Hiroshima K, Nakatani Y, Fujisawa T. Pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: its place in the spectrum of pulmonary carcinoma. **Ann Thorac Surg** 2007; 84:702-7.

Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, et al. Postoperative recurrence and the role of adjuvant chemotherapy in patients with pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. **J Thorac Cardiovasc Surg** 2009; 138:446-53.

Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. **CA Cancer J Clin** 2009; 59:225-49.

Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. **Ca Cancer J Clin** 2011; 61:69-90.

Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatine and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell-lung-cancer. **J Clin Oncol** 2004; 22:2184-91.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa/2010 Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2009.

Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, Napsin A, p63 e CK 5/6. **Am J Surg Pathol** 2011; 35:15-25.

Ninomiya H, Hiramatsu M, Inamura K, et al. Correlation between morphology and egfr mutations in lung adenocarcinomas significance of the micropapillary pattern and the hobnail cell type. **Lung Cancer** 2009; 63:235-40.

Radzikowska E, Glaz P, Roszkowski K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Populational-based study of 20.561 cases. **Ann Oncol** 2002; 13:1087-93.

Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. **Ann Thorac Cardiovasc Surg** 2009; 15:4-9.

Righi L, Volante M, Rapa I, Scagliotti GV, Papotti M. Neuroendocrine tumors of the lung. A review of relevant pathological and molecular data. **Virchows Arch** 2007; 451 (Suppl 1):S51-9.

Scagliotti G, Parikh P, von Pawel J, et al: Phase III study comparing cisplatin plus gencitabine with cisplatine plus pemetrexed in chemotherapy naïve patients with advanced non-small-cell-lung-cancer. **J ClinOncol** 2008; 26:3542-51.

Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two phase III studies. **Oncologist** 2009; 14:253 -63.

Schrump DS, Giaccone G, Kelsey CR, Marks LB. Non-small-cell lung cancer. In: De Vita Jr V, Lawrence TS, Rosenberg AS, editors. **De Vita, Hellman, Rosenberg's Cancer principles e practice of oncology**. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. p.896-946.

Silva MJB. **Avaliação da expressão das proteínas CD74, TGFB1 e TGFB2 em tumores de pulmão de células não-pequenas operados e correlação com evolução clínica**. São Paulo; 2011. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Sun Z, Aubry MC, Deschamps C, et al. Histologic grade is an independent prognostic factor for survival in non-small cell lung cancer: analysis of 5018 hospital-and 712 population-based cases. **J Thorac Cardiovasc Surg** 2006; 131:1014-20.

[WHO] World Health Organization. **The GLOBOCAN 2002 database**. Available from: <URL:<http://www-dep.iarc.fr/globocan/database.htm>>. [2010 maio 12]

Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. **Hystological typing of lung and pelural tumours**. 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1999.

Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK et al: **Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart**. Lyon: IARC Press; 2004. (WHO Classification of Tumours, Volume 10 IARC WHO Classification of Tumours, nº 10)

Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/ American Thoracic Society/ European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. **J Thorac Oncol** 2011; 6:244-85.

Anexo 1 - Ficha de coleta

FICHA CÂNCER de PULMÃO

Nome:

RGH:

Data de nascimento:..... / /

Sexo:(1)M (2)F

Data admissão no Tórax:..... / /

Medico responsável:

Hospital:

Manifestações iniciais: (1)Assintomático (2)Tabagismo: (1)Nunca fumou (2)Passivo (3)Ativo. Maços/ano:(4)Ex-fumante. Tempo de abandono: _____ anos.

ECOG na admissão: (0)0 (1)1 (2)2 (3)3

Karnofsky na admissão:..... %.

Emagrecimento (1)Não (2)Sim. Qtos kg/meses

Modo diagnóstico histológico: (1)broncoscopia (2)punção guiada por TC (3)Biópsia de linfonodo cervical/FSC (4)VATS (5)Toracotomia (6)Outros:

Exames de imagem realizados na avaliação do paciente (qualquer tempo)(1)Não (2)Sim

Mapeamento com FDGPET (1)Não (2)Sim

Indicação do PET: (1)Estadiamento (2)Aval. Resposta (3)Seguimento

Tipo histológico (biópsia): (1)CEC (2)Adenoca (3)Bronquioloalveolar (4)Grandes células (5)Carc. não pequenas cels (6)Carc. de pequenas cels (7)Neuroendócrino (carcinóide) (8)Outro. Qual:

Número do AP da biópsia: _____ .

Estadio Clínico na Admissão: T () N () M () : Local de metas.

Estadio Clínico na Admissão: (1)IA (2)IB (3)IIA (4)IIB (5)IIIA (6)IIIB (7)IV

Tratamento principal inicial: Cirurgia(1)Sim (2)Não QT(1)Sim (2)Não

RXT(1)Sim (2)Não QT+RXT(1)Sim (2)Não

Tratamentos oncológicos realizados neste paciente (qualquer tempo)()sim ()não

Cirurgia(1)Não (2)Sim **Radioterapia externa** (1)Não (2)Sim

Braquiterapia (1)Não (2)Sim **Quimioterapia 1ª linha** (1)Não (2)Sim

Tratamento neoadjuvante(1)Não (2)Sim **Qual:** (1)QT (2)RXT

Cirurgia(0)N (1)S Data da cirurgia:/...../.....

Tipo de Cirurgia:(0)ToracotExpl (1)Cunha (2)Segment (3)Lobectomia

(4)Bilobectomia (5)Pnnectomia (6) VATS (7) Outras

Ressecção Completa (1)Não (2)Sim **Irressecável** (1)Não (2)Sim

Motivo da irressecabilidade:.....

Número do AP da peça

Tipo Histológico: (1) CEC (2) Adenoca (3) Grandes Células (4) Pequenas células
(5) outro, qual

Tamanho do tumor:.....cm **Lado do pulmão:** (1)direito (2)esquerdo

Localização do tumor primário: (1)lobo superior (2)lobo médio (3)lobo inferior

Margem brônquica(1)positiva (2)negativa (3)ca “in situ”

Inv vascular (0)Não (1)Sim **Inv. linfática** (0)Não (1)Sim

Inv neural(0)Não (1)Sim **Inv pleura visceral** (0)N (1)S

Inv de estruturas adjacentes: (1)Não (2)Sim Qual:

Número de LN mediastinais:Dissecados: Comprometidos:

Localização dos LNmediast comprometidos: (0)mediastsup (1)subcarinal (2)mediastinf
(3) Outro:.....

Número de LN hilares: Dissecados: Comprometidos:

Estadio Cirúrgico:T cir() Ncir () M cir ()

Estad Cirúrgico(1) IA (2) IB (3) IIA (4) IIB (5) IIIA (6) IIIB (7) IV

Tratamento adjuvante (1)Não (2)Sim. Data do inícioAdjuvância: / /

Tipo de tratamento adjuvante: (1)QT (2)RXT

Data do final da adjuvância: / /

RXT como tratamento principal (1)Não (2)Sim. Dose:Gy

Data início RXT: / / Data fim RXT / /

QT como tto principal: (1)Não (2)Sim

Tipo de QT de primeira linha: platino (1)Não (2)Sim taxano(1)Não (2)Sim

gemcitabina (1)Não (2)Sim vinorelbina(1)Não (2)Sim VP16(1)Não (2)Sim

Irinotecano (1)Não (2)Sim Outro:

Data início QT primeira linha: / / Data fim QT primeira linha: / /

Tipo de QT de segunda linha: platino(1)Não (2)Sim paclitaxel(1)Não (2)Sim

docetaxel(1)Não (2)Sim gemcitabina(1)Não (2)Sim vinorelbina(1)Não (2)Sim

VP16(1)Não (2)Sim pemetrexato(1)Não (2)Sim inibidor de EGFR(1)Não

(2)SimIrinotecano(1)Não (2)Sim

Outro:

Recorrência pós tratamento: (1)Não (2)Sim

Local da recorrência: (1)Local (2)Distância.

Sítio da recorrência sistêmica: (1)Ossos (2)Cérebro (3)Pulmão (4)Fígado

(5)Adrenal (6)Outros:

Tratamento da recorrência: (1)QT (2)RXT (3)Cirurgia (4)Sem ttooncológico

Data da última informação sobre o paciente:..... / / **Estado na última avaliação:**

(1)Vivo sem evidência de tumor

(2)Vivo com evidência de tumor

(3)Morto por câncer

(4)Morto por outras causas. Qual:

Segunda neoplasia primária: (1)Não (2)Sim. Data seg. primário: / /

Local da segunda neoplasia primária:

Nome de quem preencheu a ficha: