

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS
DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CLÍNICA MÉDICA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

NÓRIS COIMBRA SCAGLIA

**Papel do Gênero Feminino em Relação à Sobrevida de
Pacientes com Carcinoma Brônquico Não-Pequenas
Células Submetidos a Tratamento Cirúrgico com
Intenção Curativa**

**PORTO ALEGRE
2010**

**Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde**

**Papel do Gênero Feminino em Relação à Sobrevida de
Pacientes com Carcinoma Brônquico Não-Pequenas
Células Submetidos a Tratamento Cirúrgico com
Intenção Curativa**

Nóris Coimbra Scaglia

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, no Curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, área de concentração em Clínica Médica, da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. José Miguel Chatkin

Porto Alegre, 2010

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

S278p Scaglia, Nóris Coimbra

Papel do gênero feminino em relação à sobrevida de pacientes com carcinoma brônquico não-pequenas células submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa / Nóris Coimbra Scaglia. Porto Alegre: PUCRS, 2010.

105 f.: gráf. tab.

Orientador: Prof. Dr. José Miguel Chatkin.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Mestrado em Clínica Médica.

1. CARCINOMA PULMONAR DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS/cirurgia. 2. SOBREVIDA. 3. SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE DOENÇA. 4. IDENTIDADE DE GÊNERO. 5. FEMININO. 6. ESTUDOS DE COORTES. 7. ESTUDOS RETROSPECTIVOS. I. Chatkin, José Miguel. II. Título.

C.D.D. 616.99423

C.D.U. 616.24-006.6-055.2(043.3)

N.L.M. WF 658

Rosária Maria Lúcia Prena Geremia
Bibliotecária CRB 10/196

*Dedico essa dissertação à minha família,
a qual, sempre acreditou em mim.
Em especial a minha mãe,
grande responsável por essa conquista.*

AGRADECIMENTOS

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho, em especial:

Ao Prof. Dr. José Miguel Chatkin, pela oportunidade na condição de bolsista no período da graduação, pela constante orientação, pelo incentivo na continuidade da minha trajetória acadêmica e pelo estímulo na realização desta pesquisa.

À Dra. Carolina Mariante Abreu, por me conceder a continuidade da sua linha de pesquisa e pela ajuda oferecida.

Ao Prof. Dr. José Antônio Lopes de Figueiredo Pinto, Chefe do Serviço de Cirurgia Torácica, pelo importante apoio na aquisição dos dados e pelos ensinamentos concedidos.

Ao Prof. Dr. Mário Bernardes Wagner, pelo incansável assessoramento estatístico e por tudo que me ensinou.

A todos os professores da Faculdade de Enfermagem, Fisioterapia e Nutrição da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, que de alguma maneira contribuíram para minha formação. Em especial, à professora Andréia da Silva Gustavo, professora Simone Travi e professora Olga Eidt, pela oportunidade de realização de estágio docente na Disciplina de Pesquisa e Saúde e por todos os valiosos ensinamentos e incentivos.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

À CAPES, pelo auxílio financeiro.

À acadêmica Adriana Falcone Saldanha, pela valiosa colaboração na coleta de dados, pelo constante incentivo e pela grande amizade desde os seis anos de idade.

À colega e amiga Edna Thais Jeremias Martins, pela compreensão e incentivo.

Aos médicos do Serviço de Pneumologia do Hospital São Lucas da PUCRS, em especial à Dra. Jussara Fiterman, ao Dr. Carlos Cezar Fritscher, à Dra. Daniela Cavalet Blanco e à Dra. Fabiane Kahan, pelo apoio e compreensão nas minhas ausências.

Aos Secretários Ernesto Carlos do Amaral e Vanessa Regina do Santos, pela amizade, por acreditarem em mim, por toda dedicação, eficiência e profissionalismo.

A todos os meus verdadeiros amigos, pela admiração.

A todos os meus familiares, em especial, ao meu irmão Lucas, minha mãe e meus avós Maria Helena e Eragô, por me amarem tanto e pelo que representam em minha vida.

À minha mãe, por estar ao meu lado em todas as etapas da realização deste trabalho.

“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende”

Leonardo da Vinci

RESUMO

Introdução: Existem relatos de maior sobrevida em pacientes do gênero feminino, portadoras de carcinoma brônquico não-pequenas células (CBNPC). Trabalho preliminar, realizado no Hospital São Lucas da PUCRS (HSL-PUCRS), mostrou resultados semelhantes. O objetivo deste trabalho foi avaliar do papel do gênero em relação à sobrevida em pacientes com CBNPC.

Metodologia: Em desenho tipo coorte retrospectiva, foi avaliada a sobrevida de 478 pacientes com CBNPC tratados cirurgicamente com intenção curativa, conforme estadiamento, no HSL-PUCRS, entre 1990 e 2009. A sobrevida foi analisada através do método Kaplan-Meier. O modelo de regressão de Cox foi utilizado para avaliar potenciais fatores de confusão.

Resultados: A sobrevida após 5 anos de acompanhamento foi de 55,6% e 38,8% para mulheres e homens, respectivamente, em análise sem censura dos pacientes com perda de acompanhamento ($P=0,005$). Em análise de pior cenário as taxas foram de 25,5% e 19,4% para mulheres e homens, respectivamente. Após ajuste para vários fatores (idade, histologia do tumor, estadiamento, extensão da cirurgia, anemia e complicações pós-operatória), o efeito protetor do gênero feminino persistiu apenas para os pacientes em estágio I. O risco relativo em homens em estágio I foi de 1,95 (IC95%: 1,16 a 3.27, $P=0,012$).

Conclusão: Os resultados aqui encontrados mostram que o gênero feminino foi fator protetor, em relação à mortalidade, em pacientes com CBNPC submetidos à cirurgia com intenção curativa, em estágio I, quando comparado aos homens. Este efeito não se manteve nos pacientes nos estágios \geq II.

ABSTRACT

Background: There are reports showing a better survival rate among females with non-small lung cancer (NSCLC). Preliminary studies conducted at São Lucas da PUCRS Hospital (HSL-PUCRS), has shown similar results. The purpose of this study was to clarify the role of gender in relation to survival in patients with NSCLC.

Methods: In a retrospective cohort study, we examined the survival of 478 NSCLC patients who underwent surgical curative treatment, as staging, at HSL-PUCRS between 1990 and 2009. Survival rates were analysed by Kaplan-Meier plots. Cox proportional hazards analysis was performed to identify potential confounding factors.

Results: The 5-year survival was 55,6% for women and 38,8% for men in analysis of uncensored patients lost to follow (P=0,005). Considering only patients in stage I survival rates was 75,2% and 47,9%, for women and men, respectively (P=0,007). After adjustment for several factors (age, hemoglobin, histology, tumor size, surgical procedure and postoperative complications), female gender protective effect persisted only in stage I. The hazard ratio in men in stage I was 1,95 (IC95%: 1,16 a 3.27, P=0,012), when compared to women.

Conclusion: The results of this study have shown that female gender is a protective factor for mortality in patients with NSCLC submitted to surgery with curative intent in stage I when compared to males. This effect is not observed in patients in stage \geq II.

LISTA DE ABREVIATURAS

CBNPC	Carcinoma Brônquico Não-Pequenas Células
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
EUA	Estados Unidos da América
HSL-PUCRS	Hospital São Lucas da PUCRS
NIS-SES/RS	Núcleo de Informações em Saúde, da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul
SPSS	<i>Statistical Package for The Social Sciences</i>
TNM	Tumor Primário, Metástases em Linfonodos, Metástase à Distância
WCS	<i>Worst Case Scenario</i> – Pior Cenário

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Sistema TNM para o carcinoma brônquico: estadiamento. – Conforme revisão de 2009.....	29
Quadro 2 - Sistema TNM para o carcinoma brônquico: estadiamento. – Conforme revisão de 1997.....	41

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Características dos pacientes com CBNPC que receberam tratamento cirúrgico com intenção curativa, HSL-PUCRS, período de 1990-2009, n=478..... 46
- Tabela 2** – Gênero feminino e histologia dos pacientes com CBNPC que receberam tratamento cirúrgico com intenção curativa, HSL-PUCRS, conforme período de 1990-2000 e 2001-2009, n=478..... 48
- Tabela 3** – Estimativas de taxas de sobrevida por método Kaplan-Meier utilizando duas diferentes abordagens no manejo das observações censuradas 49
- Tabela 4** – Estimativas de taxas de sobrevida aos 60 meses por método Kaplan-Meier conforme sexo, estadiamento da neoplasia e gênero estratificado por estadiamento da neoplasia n=478..... 50
- Tabela 5** – Fatores preditores de mortalidade nos pacientes com CBNPC submetidos à cirurgia com intenção curativa, entre 1990 e 2009, no HSL-PUCRS – Coorte plena n=478..... 57
- Tabela 6** – Fatores preditores de mortalidade nos pacientes com CBNPC submetidos à cirurgia com intenção curativa, entre 1990 e 2009, no HSL-PUCRS - Coorte Pior Cenário n=478 59
-

Tabela 7 – Comparação entre gêneros (sexo feminino como referência), segundo estadiamento, sobre a mortalidade nos pacientes com CBNPC submetidos à cirurgia com intenção curativa, entre de 1990 a 2009, no HSL-PUCRS - n=478 61

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Estimativa das taxas de sobrevida em 60 meses, por décadas, conforme método Klapan-Meier, dos pacientes com CBNPC submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa, no HSL-PUCRS 51
- Figura 2**- Estimativa das taxas de sobrevida em 60 meses, por décadas e gênero, conforme método Klapan-Meier, dos pacientes com CBNPC submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa, no HSL-PUCRS 53
- Figura 3** - Estimativa das taxas de sobrevida em 60 meses, por décadas, gênero e estadiamento I, conforme método Klapan-Meier, dos pacientes com CBNPC submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa, no HSL-PUCRS 55
-

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1 CARCINOMA BRÔNQUICO: MAGNITUDE DO PROBLEMA.....	18
2.1.1 Prevalência.....	18
2.1.2 Incidência.....	19
2.1.3 Mortalidade.....	21
2.2 FATORES DE RISCO PARA DESENVOLVIMENTO DE CARCINOMA BRÔNQUICO.....	23
2.2.1 Tabagismo.....	23
2.2.2 Outros Fatores.....	24
2.2.3 Fatores de Risco Relacionados ao Paciente.....	25
2.3 FATORES PROGNÓSTICOS EM CARCINOMA BRÔNQUICO.....	26
2.3.1 Fatores Relacionados ao Tumor.....	27
2.3.2 Estadiamento TNM.....	28
2.3.3 Terapia.....	30
2.4 GÊNERO ASSOCIADO À SOBREVIDA EM CBNPC.....	30
3 OBJETIVOS.....	34
3.1 OBJETIVO GERAL.....	34
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	34
4 METODOLOGIA.....	35
4.1 DELINEAMENTO.....	35
4.2 AMOSTRA.....	35
4.2.1 Critérios de Inclusão.....	35
4.2.2 Critérios de Exclusão.....	36
4.3 PROCEDIMENTOS.....	36
4.4 VARIÁVEIS ESTUDADAS.....	37
4.4.1 Fatores Relacionados ao Paciente.....	37
4.4.1.1 Gênero e Idade.....	37
4.4.1.2 Hábito Tabágico.....	38
4.4.1.3 Hemoglobina.....	38
4.4.1.4 Tempo de Sobrevida.....	38
4.4.1.5 Status do Paciente.....	39

4.5 FATORES RELACIONADOS AO TUMOR.....	39
4.5.1 Tipo Histológico	39
4.5.2 Tamanho.....	40
4.5.3 Estadiamento.....	40
4.6 FATORES RELACIONADOS AO PROCEDIMENTO CIRÚRGICO	42
4.6.1 Extensão da Ressecção Cirúrgica.....	42
4.6.2 Complicações Pós-Operatórias	42
4.7 ÉTICA.....	43
4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA	43
5 RESULTADOS	45
6 DISCUSSÃO.....	62
6.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS	62
6.2 PAPEL DO GÊNERO EM RELAÇÃO À SOBREVIDA EM PACIENTES COM CBNPC	62
6.3 RELAÇÃO DO GÊNERO COM A SOBREVIDA DE ACORDO COM O ESTADIAMENTO DA NEOPLASIA.....	65
6.4 FATORES RELACIONADOS AO PACIENTE	66
6.5 FATORES RELACIONADOS AO TUMOR.....	67
6.6 FATORES RELACIONADOS AO TRATAMENTO CIRÚRGICO.....	68
6.7 COMPARAÇÃO ENTRE OS PERÍODOS ESTUDADOS	68
7 CONCLUSÕES.....	71
ANEXO 1 – PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO	82
ANEXO 2 – APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA	83
ANEXO 3 - ARTIGO ORIGINAL.....	84

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma brônquico transformou-se de doença rara, no passado, para o tipo de câncer mais mortal em todo o mundo.¹ Esta modificação, na epidemiologia da doença, começou a partir dos anos 50, mantendo-se como uma epidemia mundial, no início do século XXI.² Existem evidências de relação causal entre fumo e carcinoma brônquico desde a década de 50,^{3,4} e, sendo assim, a redução de sua frequência está diretamente ligada ao controle do tabagismo.

A doença apresenta altas taxas de mortalidade, com cerca de 8 a 15% dos pacientes sobrevivendo por período igual ou superior a cinco anos.⁵⁻⁷ Devido a esse percentual de óbitos, seus índices de incidência e prevalência são semelhantes (relação de 0,86).⁸

A implementação de programas estruturados de cessação do tabagismo, que visam diminuir as taxas de fumantes, resulta no declínio dos índices de

incidência da doença mesmo que de forma lenta, devido ao período de latência entre a exposição ao fumo e o surgimento da neoplasia.⁹⁻¹³

Considerando que, de modo geral, os resultados terapêuticos apresentam baixas taxas de sobrevida, faz-se necessário identificar fatores prognósticos que possam contribuir para a melhor análise da evolução da doença, assim reavaliando os tratamentos oferecidos, de acordo com as características diferenciadas dos pacientes.

Estudos anteriores mostraram a possível associação entre gênero e melhor prognóstico em carcinoma brônquico não-pequenas células (CBNPC) em estágio I, com aumento da sobrevida em mulheres.¹⁴⁻¹⁶

O presente trabalho foi desenvolvido com o intuito de revisar o papel do gênero em relação à sobrevida de pacientes com CBNPC em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa, no Hospital São Lucas da PUCRS (HSL-PUCRS).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CARCINOMA BRÔNQUICO: MAGNITUDE DO PROBLEMA

2.1.1 Prevalência

Considerando os dados mundiais, o carcinoma brônquico é a neoplasia maligna mais comum em homens e a quarta mais comum em mulheres,¹ estando em segundo lugar em mulheres nos países em desenvolvimento.⁸

Nos Estados Unidos da América (EUA), o câncer de pulmão representa o segundo tipo mais comum entre homens e mulheres, perdendo somente para o câncer de próstata e de mama, respectivamente.¹⁷

No Brasil, excluindo os tumores de pele não melanoma, o câncer de pulmão, em homens, é o segundo mais frequente nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste, e o terceiro tipo mais comum encontrado nas regiões Nordeste e Norte. Já, para as mulheres, é o quarto mais frequente nas regiões Sul, Sudeste, Centro-Oeste e Norte, e o quinto mais frequente na região Nordeste.¹⁸

2.1.2 Incidência

O câncer de pulmão representa cerca de 12,7% dos novos casos de câncer registrados no mundo, 1,61 milhões por ano.¹⁷

A maioria dos casos de câncer de pulmão ocorre, atualmente, nos países em desenvolvimento (55%). O câncer de pulmão, em homens, representa 16,5% da incidência total de novos casos de câncer, ou seja, 1,1 milhões de novos casos por ano. Atualmente, regiões como o Centro-Leste e o Sul da Europa, a América do norte e a Ásia Oriental apresentam altos índices da doença. A maior taxa de incidência é observada na América do Norte, e a menor, no Médio Oriente.⁸

A incidência é maior em partes da Europa e nos EUA, em virtude de padrões históricos de consumo de tabaco (usado desde antes do ano 1000 A.C. em rituais indígenas e religiosos) e do melhor controle de doenças infecciosas nessas regiões, permitindo que o maior número de indivíduos alcance a faixa etária na qual o carcinoma brônquico ocorre.¹⁹

Estima-se que no ano de 2010, 222.520 novos casos sejam detectados nos EUA, representando 14% dos novos casos femininos e 15% dos novos casos masculinos.²⁰

Na Europa, o carcinoma brônquico corresponde cerca de 12,1% de novos casos, sendo a terceira neoplasia maligna, após o câncer de mama e de

cólon.²¹ No Japão, o câncer de pulmão é responsável pelo segundo tipo mais comum de novos tumores malignos em homens, já para as mulheres representa o quinto tipo mais comum. A incidência tem aumentado nas últimas décadas, devido à alta prevalência de tabagismo em homens (aproximadamente 50%) e ao aumento do consumo entre as mulheres (próxima aos 14%).^{22,23}

No Brasil, os coeficientes de incidência de câncer de pulmão foram estimados, para o ano de 2010, em 18/1000.00 para os homens e em 10/100.00 para as mulheres.¹⁸

As estimativas de novos casos de câncer de pulmão no Rio Grande do Sul, para 2010, foram de 34,5/100.00 para homens e de 16,1/100.00 para mulheres. A capital gaúcha deverá representar 12,88% dos novos casos em homens e 17,52% em mulheres. Um possível fator que contribui para as altas taxas de câncer, observadas em Porto Alegre, é a alta prevalência de tabagismo na capital gaúcha.²⁴ O baixo percentual de sub-registro de casos de câncer, nesta região, faz com que os dados existentes estejam mais próximos da realidade.²⁵

2.1.3 Mortalidade

Além das altas taxas de incidência, o carcinoma brônquico está relacionado à elevada mortalidade, com cerca de somente 8% - 15% dos casos sobrevivendo por mais de cinco anos, conforme descrito na seção anterior.⁵⁻⁷

O carcinoma brônquico é responsável por 18,2% da mortalidade devido a neoplasias malignas em todo o mundo, sendo registrados mais de 1,3 milhões de óbitos por ano.⁸

De modo semelhante ao que ocorre em relação à incidência, a mortalidade também é maior na Europa e nos EUA, devido ao elevado número de casos nessas regiões e a população mais idosa.¹⁹

Na Europa, o carcinoma brônquico é responsável por cerca de 22,6% e de 10,9% das mortes relacionadas ao câncer, entre homens e mulheres, respectivamente,²¹ liderando as causas de morte por câncer, especialmente, nas regiões Sul e Leste.⁸

Nos EUA, o câncer de pulmão é responsável pelo maior número de mortes decorrentes do problema. O número estimado de mortes por essa neoplasia, no ano de 2010, está em torno de em 150.000, para ambos os gêneros, representado no gênero feminino com 26% de todas as mortes por câncer e no masculino com 29%.²⁰ Existe a estimativa que mais de 560.000 americanos morram por câncer no ano de 2010, correspondendo a mais de 1.500 mortes por dia.²⁰

No Japão, o aumento da mortalidade por câncer de pulmão, no decorrer do tempo, fez com que o problema atingisse o primeiro lugar em números de óbitos, quando comparado aos demais tipos de câncer.^{8,22} Os números de mortes decorrentes do problema correspondem a aproximadamente 21% e 15% dos óbitos por câncer para homens e mulheres, respectivamente.²²

No Brasil, o câncer de pulmão é a principal causa de morte devido à neoplasia maligna.²⁶ Apesar de haver indícios de que a epidemia de tabagismo esteja estabilizando ou mesmo em declínio,²⁷ a epidemia do câncer de pulmão encontra-se ainda ascendente no país.^{28,29} Em 1980, os coeficientes de mortalidade foram de 8,73/100.000 no gênero masculino, e de 2,57/100.00 no gênero feminino, aumentando para 12,1/100.00 para os homens e 5,3/100.00 para mulheres, no ano de 2000. Em 2007, a taxa bruta de mortalidade foi de 23,8/100.00 e de 13,5/100.00 para homens e para mulheres, respectivamente.³⁰

O Rio Grande do Sul é o estado brasileiro no qual são descritas as maiores taxas de mortalidade por carcinoma brônquico. Em 1980, a taxa de mortalidade foi de 23/100.00, subindo para 33/100.00 em 1999.³¹ Em 2007, os coeficientes de mortalidade foram de 36/100.00 e de 20/100.00, para os indivíduos do gênero masculino e feminino, respectivamente, em valores expressivamente mais altos do que os índices nacionais.³⁰

2.2 FATORES DE RISCO PARA DESENVOLVIMENTO DE CARCINOMA BRÔNQUICO

Tabagismo, principal fator de risco para carcinoma brônquico, e outros fatores (exógenos e endógenos) têm sido estudados quanto a sua associação com o desenvolvimento de câncer de pulmão.

2.2.1 Tabagismo

Apesar da identificação de outros fatores de risco para carcinoma brônquico, o hábito de fumar persiste como o principal, sendo responsável por cerca de 90% dos casos de carcinoma brônquico diagnosticados em homens e de, no mínimo, 80% dos casos em mulheres,³² já foram identificados mais de cinquenta carcinógenos na fumaça do cigarro.³³

A associação entre tabagismo e o desenvolvimento de carcinoma brônquico foi estabelecida há cerca de 50 anos,^{3,4} embora Tylecote, na década de 20, e Fleckseder, na década de 30, já houvessem descrito possível relação entre fumo e câncer de pulmão, conforme citado por Zamboni.³⁴

A reversão do panorama relacionado ao carcinoma brônquico depende, fundamentalmente, do sucesso das políticas de combate ao tabagismo.^{26,35} Após a cessação do fumo, ocorre substancialmente redução do risco de morte,

com evidência de que os indivíduos que param de fumar, antes dos 35 anos de idade, apresentam expectativa de vida semelhante à de não fumantes.³⁶

Devido ao período de latência, entre o início da exposição ao fumo e o desenvolvimento da neoplasia, os resultados da cessação do tabagismo sobre a ocorrência de carcinoma brônquico não são observados em curto prazo. Vários relatos na Europa,^{9,10,37} e nos EUA,^{11,38,39} onde surgiram os primeiros programas efetivos de cessação do tabagismo, comprovam esse achado.

Estágios mais precoces de CBNPC estão associados à cessação do tabagismo, com melhora da sobrevida relacionada ao tempo de abstinência do cigarro, portanto, a cessação do tabagismo não somente diminui o risco para câncer de pulmão, mas, também aumenta a sobrevida.⁴⁰

Além da importante relação entre tabagismo ativo e câncer de pulmão, a exposição ambiental à fumaça do cigarro, também tem sido apontada como fator de risco para carcinoma brônquico, conforme descrito a seguir.⁴¹

2.2.2 Outros Fatores

Existem relatos de que os indivíduos não fumantes, que moram ou trabalham com fumantes, apresentem um maior risco de desenvolver o carcinoma brônquico, com um percentual de 24 a 45% a mais, se comparados a não fumantes, que não moram ou trabalham com fumantes.^{34,41-43}

2.2.3 Fatores de Risco Relacionados ao Paciente

Mesmo que seja obtido sucesso com os programas de cessação de tabagismo e que haja redução da exposição ocupacional aos agentes cancerígenos, há outros fatores de risco intrínsecos ao paciente.

Existem relatos de que existe maior incidência de carcinoma brônquico em afro-americanos, quando comparados aos caucasianos.^{44,45} Um fator de confusão possivelmente relacionado a esse achado é o fato de os afro-descendentes, geralmente, pertencem às classes sociais mais baixas, nas quais há maior prevalência de tabagismo e de uso de cigarros sem filtro e com alto teor de alcatrão. Além disso, alguns autores relatam que há uma grande concentração sérica de cotinina (principal metabólito da nicotina) em indivíduos afro-americanos, o que pode estar associado à maior exposição ao fumo ou à dificuldade em metabolizar os componentes do cigarro.^{46,47}

Em relação à idade, o risco para desenvolver carcinoma brônquico é maior nos idosos, com pico de novos casos da doença entre a 6^a e a 7^a década de vida.⁴⁸

Nos EUA, 2/3 dos pacientes com carcinoma brônquico têm idade igual ou superior a 65 anos.^{49,50} Esses achados devem estar associados à exposição prolongada ao fumo, que geralmente coincide com idade avançada.

O gênero feminino também tem sido apontado como um fator associado ao maior risco para o desenvolvimento de carcinoma brônquico, estando possivelmente relacionado na história natural do CBNPC.⁵¹⁻⁵⁵

2.3 FATORES PROGNÓSTICOS EM CARCINOMA BRÔNQUICO

Pacientes com estágios menos avançados de CBNPC têm melhores chances de sobrevida. Rotineiramente, os pacientes com estadiamento menos avançado são submetidos à ressecção cirúrgica. Entretanto, mesmo depois de presumivelmente curativa, a ressecção apresenta taxas de sobrevida de cinco anos somente para 60-80% dos casos nos pacientes de estágio I e 40-50% dos casos nos pacientes de estágio II.⁵⁶

Em pacientes precocemente tratados cirurgicamente (estágios I e II) de CBNPC, idade, tamanho do tumor, tipo de cirurgia e gênero já são considerados importantes preditores de sobrevida.⁵⁷

Relacionando ao tempo de vida, a cada ano que passa aumenta em 6% o risco de morte por câncer de pulmão associada ao avanço da idade, sendo que, ter idade menor que 67 anos é considerado um bom preditor de sobrevida em cinco anos.^{57,58}

O estado geral dos pacientes também pode interferir na sobrevida e tem sido analisado através de vários índices de desempenho.⁵⁹⁻⁶³

Um método considerado para avaliação do estado geral do pacientes, quando não se dispõe de dados completos ou confiáveis é a verificação de anemia,⁶⁴ considerada presente em indivíduos do gênero masculino e do gênero feminino que apresentem, respectivamente, hemoglobina sérica <13,0 g/dL e 12,0 g/dL.⁶⁵

A relação entre função pulmonar (avaliada através da medida do volume expiratório forçado no primeiro segundo, VEF₁) e sobrevida, a longo prazo, tem sido descrita.⁶⁶ Nos estudos de Ploeg e colaboradores,⁶⁷ e de Bernard e colaboradores,⁶⁸ menores valores de VEF₁ foram associados, também, à mortalidade precoce (no 1º mês após cirurgia). Por outro lado, Cerfolio e colaboradores⁶⁹ avaliaram apenas pacientes com função pulmonar comprometida e descreveram baixo índice de mortalidade operatória (2,4%), apesar de maior frequência de complicações pós-operatórias (49%).

2.3.1 Fatores Relacionados ao Tumor

Em relação ao tamanho do tumor, cada duplicação do seu volume está associada ao aumento de 1,54 (OR 1,54, IC95% 1,24-1,90, P= <0,001) no risco de morte por câncer de pulmão.⁵⁷

Quanto ao tipo cirúrgico, outras cirurgias que não lobectomia estão também associadas com aproximadamente uma vez e meia (OR 1,50, IC95% 1,03-2,19, $P < 0,001$) no aumento do risco de morte.⁵⁷

2.3.2 Estadiamento TNM

O papel do estadiamento como fator prognóstico está bem estabelecido. O sistema de estadiamento TNM para o carcinoma brônquico foi publicado, anteriormente, em 1986⁷⁰ e a revisão mais atual foi realizada no ano de 2009.⁷¹ Esse sistema pode ser baseado em dados clínicos ou anatomopatológicos sobre o tumor primário (T) e de metástase em linfonodos (N) e à distância (M). É atualmente o melhor preditor de sobrevivência e ajuda na orientação do tratamento.⁵⁶

No quadro 1 são apresentadas as características dos tumores classificados em cada estágio, de acordo com a revisão mais atual.

Estágio	T	T	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a, b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1,T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
	T4	N0,N1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	Qualquer T	N3	Mo
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1a,b

Quadro 1- Sistema TNM para o carcinoma brônquico: estadiamento. – Conforme revisão de 2009.

TUMOR PRIMÁRIO (T)

Tx: Tumor primário não pode ser avaliado, ou há presença de células malignas no escarro ou no lavado brônquico, não visualizadas por exame de imagem ou broncoscopia

T0: Não há evidência de tumor primário

Subclassificar T1 de acordo com o tamanho do tumor:

T1a: Tumor ≤ 2 cm

T1b: Tumor > 2 cm mas ≤ 3 cm

Subclassificar T2 de acordo com o tamanho do tumor:

T2a: Tumor > 3 cm mas ≤ 5 cm (ou com outro descritor T2 mas ≤ 5cm)

T2b: Tumor > 5 cm mas ≤ 7 cm

T3: Tumor de qualquer tamanho que invade parede torácica, diafragma, pleura mediastinal, pericárdio parietal; ou tumor no brônquio principal < 2 cm distal à carena (mas sem envolvimento de toda a carena); ou atelectasia associada ou pneumonia obstrutiva de todo o pulmão.

Reclassificar tumores T2 > 7 cm como T3

Reclassificar tumores T4 com nódulos adicionais no mesmo lobo do tumor primário como T3

T4: Tumor de qualquer tamanho que invade mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, esôfago, corpo vertebral, carena; ou tumor com derrame pleural ou pericárdico maligno; ou com nódulos tumorais satélites no lobo ipsilateral do tumor primário.

Reclassificar tumores M1 com nódulos adicionais em outro lobo ipsilateral como T4

LINFONODOS REGIONAIS (N)

Nx: Linfonodos regionais não podem ser avaliados

N0: Ausência de metástases em linfonodos

N1: Metástases para linfonodos peribrônquicos ipsilaterais e/ou hilares ipsilaterais e linfonodos intrapulmonares envolvidos por extensão direta do tumor

N2: Metástases para linfonodos mediastinais ipsilaterais e/ou subcarinais

N3: Metástases para linfonodos mediastinais contralaterais ou hilares contralaterais, escalenos ipsilaterais ou contralaterais ou supraclaviculares

METÁSTASES À DISTÂNCIA (M)

Mx: Presença de metástases à distância não pode ser avaliada

M0: Ausência de metástases à distância

Subclassificar M1:

M1a: Nódulos tumorais separados no pulmão contralateral, tumor com nódulos pleurais ou derrame pleural (ou pericárdio) maligno

M1b: Metástase à distância

2.3.3 Terapia

O tratamento cirúrgico para CBNPC é a única modalidade de tratamento que está associada às mais altas taxas de cura, apesar dos avanços em quimioterapia e radioterapia.^{72,73}

2.4 GÊNERO ASSOCIADO À SOBREVIDA EM CBNPC

Estudos tradicionalmente associam o gênero masculino ao maior risco de morte por câncer de pulmão, podendo estar aumentado em aproximadamente uma vez e meia, quando comparado ao feminino. Com isso, o gênero é considerado um mau preditor de sobrevida em cinco anos,^{14,74} demonstrando que mulheres apresentam melhor sobrevida em cinco anos, em todos os tipos de pacientes.^{14,15}

Ferguson e colaboradores, em 1990⁷⁵ e Ferguson e colaboradores, em 2000,⁷⁶ demonstraram tendência de efeito protetor do gênero feminino, em relação à mortalidade de pacientes com carcinoma brônquico. Achados semelhantes foram descritos por Palomares e colaboradores,⁶³ em 1996, e por Bouchardy e colaboradores⁷⁷ em 1999, que observaram que mulheres com CBNPC apresentavam sobrevida significativamente maior, se comparadas a

dos homens, mesmo após ajuste, conforme estadiamento, idade, índice de desempenho e histologia do tumor.

Radzikowska e colaboradores,⁷⁸ em 2002, também demonstraram efeito protetor do gênero feminino avaliando casos de carcinoma brônquico, cirúrgicos ou não.

Mesmo em trabalhos onde as amostras foram mais homogêneas, como no de Paesmans e colaboradores,⁷⁹ em 1995, no de Johnson e colaboradores,⁸⁰ em 1998, e no de Tanaka e colaboradores,⁸¹ em 2000, também foram observadas maiores taxas de sobrevida entre as pacientes do gênero feminino, comparadas aos do gênero masculino.

No ano de 2004, Chatkin e colaboradores confirmaram os achados prévios de que as mulheres apresentam sobrevida maior do que os homens, após a cirurgia para ressecção de CBNPC em estágio I.¹⁶

Mais recentemente, no ano de 2007, Hanagiri e colaboradores demonstraram em análise multivariada que o aumento nas taxas de sobrevida em pacientes femininas com CBNPC, em relação aos homens, é um fator prognóstico independente.⁸²

Embora a vantagem de sobrevivência para mulheres em relação aos homens com câncer de pulmão venha sendo analisada há mais de 30 anos como prova convincente de verdadeira diferença, os fatores que contribuem para isso ainda não são conclusivos, já que a diferença na mortalidade pós-

cirúrgica de ressecção para CBNPC, entre homens e mulheres, pode estar relacionada a outros itens.^{15,57,82}

Apesar da maioria dos estudos e opiniões observacionais sugerirem benefício de sobrevivência para as mulheres nas análises multivariadas^{14,15,83} os estudos são limitados pela impossibilidade de incluir todos os fatores conhecidos para influenciar o resultado. Diversos trabalhos demonstram nas mulheres com doença em estágio inicial, tratadas com procedimento cirúrgico benefício de sobrevivência bastante consistente quando comparado aos homens.^{11,14-16,82,83} No entanto, a relação entre gênero e as outras fases de estadiamento do tumor tem menor poder significativo, principalmente pelo poder estatístico, devido ao menor tamanho desses estudos e tratamentos variáveis (medicamentoso e cirúrgico).

Evidencia-se que as diferenças biológicas estão se tornando mais claras com a expansão do arsenal terapêutico para o tratamento da doença, sugerindo que o gênero deva ser considerado como fator de estratificação em novos testes de câncer de pulmão.¹⁵

Além de tentar identificar os fatores de risco para o desenvolvimento de carcinoma brônquico, também é necessário avaliar possíveis fatores prognósticos, no intuito de procurar individualizar o tratamento, com o objetivo de melhorar os índices de morbimortalidade.

Dessa forma, o presente estudo se insere na linha de investigação que busca avaliar o papel do gênero relacionado à sobrevida em pacientes com

CBNPC. Pretende estender-se a análise, anteriormente realizada,¹⁶ incluindo dados de pacientes com CBNPC tratados cirurgicamente com intenção curativa no HSL-PUCRS nos últimos vinte anos.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Estudar a relação do gênero com a sobrevida, em pacientes com CBNPC, tratados cirurgicamente, com intenção curativa.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a presença de fatores de confusão relacionados ao paciente, à neoplasia e ao procedimento cirúrgico, em relação ao gênero sobre a mortalidade dos pacientes estudados;
 - Avaliar a relação do gênero com a mortalidade dos pacientes estudados, de acordo com o estadiamento da neoplasia (estágio I e >II);
 - Estudar eventuais diferenças entre o período anteriormente estudado (1990-2000) e o atual período (2001-2009).
-

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO

Estudo de coorte retrospectiva.

4.2 AMOSTRA

4.2.1 Critérios de Inclusão

Para a inclusão no estudo, o paciente deveria preencher os seguintes critérios:

- Ser portador de CBNPC;
 - Ter recebido tratamento cirúrgico com intenção curativa;
 - Ter realizado cirurgia no período de 1º de janeiro de 1990 a 31 de dezembro de 2009;
-

- Ser paciente do Serviço de Cirurgia Torácica do HSL-PUCRS.

4.2.2 Critérios de Exclusão

Foi excluído do estudo todo paciente que possuía uma ou mais das características a seguir:

- Óbito ocorrido em período menor ou igual a 30 dias após a cirurgia;
- Óbito decorrente de causa não relacionada ao tumor.

4.3 PROCEDIMENTOS

A busca de pacientes foi realizada através dos registros cirúrgicos do Serviço de Cirurgia Torácica do HSL-PUCRS, nos anos de 1990 até 2009.

Informações referentes às características demográficas, clínicas e histopatológicas foram coletadas através de avaliação dos prontuários dos pacientes no HSL-PUCRS e formulários padronizados foram preenchidos - (anexo 1).

A sobrevivência dos pacientes foi avaliada a partir de três fontes:

- a) Prontuários dos pacientes no HSL-PUCRS;
- b) Arquivo do Núcleo de Informações em Saúde, da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul (NIS-SES/RS);
- c) Contatos telefônicos com os pacientes e/ ou seus familiares.

4.4 VARIÁVEIS ESTUDADAS

Foram coletados dados referentes às características do paciente, ao tumor e a cirurgia realizada.

4.4.1 Fatores Relacionados ao Paciente

4.4.1.1 Gênero e Idade

Informações coletadas do prontuário do paciente. A idade foi registrada em anos e calculada para o dia da cirurgia.

4.4.1.2 Hábito Tabágico

Os pacientes foram classificados quanto ao hábito tabágico, de acordo com os critérios do CDC (*Center for Disease Control and Prevention*),⁸⁴ que define os pacientes como não fumantes (aqueles que nunca fumaram) e fumantes, sendo que este grupo inclui fumantes atuais e ex-fumantes.

4.4.1.3 Hemoglobina

O estado geral dos pacientes foi avaliado através da presença ou ausência de anemia.⁶⁴ O valor da hemoglobina foi obtido através do último hemograma realizado antes da cirurgia, registrado em g/dL.

Foram considerados com anemia, os pacientes do gênero masculino e feminino que apresentavam, respectivamente, hemoglobina sérica <13,0 g/dL e 12,0 g/dL.⁶⁵

4.4.1.4 Tempo de Sobrevida

Foi considerado como tempo de sobrevida o período decorrido entre a cirurgia e a data da última reavaliação (óbito ou data final do estudo), registrado em meses.

Para dar continuidade ao padrão utilizado em análise anterior,¹⁶ as estimativas das taxas de sobrevida foram calculadas inicialmente em análise plena, ou seja, os acompanhamentos perdidos foram registrados conforme ocorriam, Uma segunda abordagem foi também usada para registro dos pacientes não localizados: análise de pior cenário: *Worst Case Scenario - WCS*, quando os pacientes com seguimento menor que 60 meses foram registrados como óbito em data 6 meses após o último contato.⁸⁵

4.4.1.5 Status do Paciente

Os pacientes foram classificados em duas categorias: vivo ou morto. Os pacientes não localizados foram considerados como falecidos, conforme descrito na seção 4.4.1.4.

4.5 FATORES RELACIONADOS AO TUMOR

4.5.1 Tipo Histológico

Os tumores foram classificados em três categorias: adenocarcinoma, carcinoma epidermoide e outros. Nesse último grupo, foram incluídos

carcinoma indiferenciado de grandes células, bronquíolo-alveolar e adenoescamoso.⁸⁶

4.5.2 Tamanho

O tamanho do tumor foi definido conforme o seu maior diâmetro descrito no laudo do exame anatomopatológico, sendo registrado em centímetros.

4.5.3 Estadiamento

O estadiamento da neoplasia foi realizado de acordo com o sistema TNM, publicado anteriormente em 1986⁷⁰ e com a revisão mais realizada no ano de 2009,⁸⁷ porém, devido ao fato da coleta de dados ter sido iniciada no período em que a revisão em vigor era a do ano de 1997,⁸⁸ todos os pacientes foram classificados da mesma maneira até o final do estudo, evitando conflitos de dados.

No quadro 2 são apresentadas as características dos tumores classificados em cada estágio, de acordo com a revisão do TNM de 1997.

TNM	ESTÁGIO
T1 N0 M0	IA
T2 N0 M0	IB
T1 N1 M0	IIA
T2 N1 M0 T3 N0 M0	IIB
T3 N1 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N2 M0	IIIA
T4 qualquer N M0 qualquer T N3 M0	IIIB
qualquer T qualquer N M1	IV

Quadro 2 - Sistema TNM para o carcinoma brônquico: estadiamento. – Conforme revisão de 1997.

TUMOR PRIMÁRIO (T)

Tx: Tumor primário não pode ser avaliado, ou há presença de células malignas no escarro ou no lavado brônquico, não visualizadas por exame de imagem ou broncoscopia

T0: Não há evidência de tumor primário

T1: Tumor ≤ 3 cm em sua maior dimensão, rodeado por pulmão ou pleura visceral, sem evidência broncoscópica de invasão proximal ao brônquio lobar

T2: Tumor com sua maior dimensão >3 cm; que envolve o brônquio principal, ≥ 2 cm distal à carena; que invade a pleura visceral; associado à atelectasia ou pneumonia obstrutiva, que se estende a região hilar mas não envolve todo o pulmão

T3: Tumor de qualquer tamanho que invade parede torácica, diafragma, pleura mediastinal, pericárdio parietal; ou tumor no brônquio principal < 2 cm distal à carena (mas sem envolvimento de toda a carena); ou atelectasia associada ou pneumonia obstrutiva de todo o pulmão.

T4: Tumor de qualquer tamanho que invade mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, esôfago, corpo vertebral, carena; ou tumor com derrame pleural ou pericárdico maligno; ou com nódulos tumorais satélites no lobo ipsilateral do tumor primário.

LINFONODOS REGIONAIS (N)

Nx: Linfonodos regionais não podem ser avaliados

N0: Ausência de metástases em linfonodos

N1: Metástases para linfonodos peribrônquicos ipsilaterais e/ ou hilares ipsilaterais e linfonodos intrapulmonares envolvidos por extensão direta do tumor

N2: Metástases para linfonodos mediastinais ipsilaterais e/ ou subcarinais

N3: Metástases para linfonodos mediastinais contralaterais ou hilares contralaterais, escalenos ipsilaterais ou contralaterais ou supraclaviculares

METÁSTASES À DISTÂNCIA (M)

Mx: Presença de metástases à distância não pode ser avaliada

M0: Ausência de metástases à distância

M1: Metástases à distância presentes

4.6 FATORES RELACIONADOS AO PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

Os procedimentos cirúrgicos foram realizados para toda a amostra pela mesma equipe de Cirurgia Torácica, que decidiu sobre o tipo de cirurgia de acordo com o estadiamento da neoplasia, a função cardiorrespiratória e o estado geral do paciente.

4.6.1 Extensão da Ressecção Cirúrgica

Os procedimentos cirúrgicos foram distribuídos em quatro categorias: segmentectomia, lobectomia, bilobectomia e pneumonectomia.

4.6.2 Complicações Pós-Operatórias

Registradas como “presentes” ou “ausentes”, envolvendo os eventos transcorridos nos primeiros 30 dias após a cirurgia, na qual foi realizada a ressecção do carcinoma brônquico.

4.7 ÉTICA

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS através do ofício nº 1259/10.

Foi dispensada a aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, devido ao fato de ser tratar de um estudo retrospectivo.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados quantitativos foram descritos por média e desvio padrão. Dados categóricos por contagens e percentuais. Comparações iniciais foram baseadas no teste do qui-quadrado.

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão e, na presença de assimetria, por mediana e amplitude interquartil (P25 – P75). Na comparação de grupos usamos t de Student ou seu substituto não-paramétrico. As variáveis categóricas foram descritas através de frequência e percentual. Em sua comparação usamos qui-quadrado.

Para descrever a ocorrência de óbito foram utilizadas curvas de sobrevida, baseadas no método de Kaplan-Meier.⁸⁹ As perdas de acompanhamento foram registradas de duas maneiras: Plena - quando as observações foram registradas conforme ocorreram, e Pior cenário - quando os

pacientes com seguimento menor do que 60 meses receberam a atribuição de óbito com data seis meses após último contato.⁸⁵

A medida de força de associação utilizada foi o risco relativo obtido em modelo de azares proporcionais (hazard ratio, HR) com seu respectivo intervalo de confiança de 95%. A comparação de curvas de sobrevida foi baseada no teste de log-rank.

Para avaliar o impacto de potenciais fatores de confusão e ajustar seus efeitos na comparação entre os gêneros, foi utilizado o modelo de regressão de azares proporcionais de Cox.⁹⁰ A inclusão de termos no modelo foi baseada na relevância clínica dos fatores. O nível de significância abordado foi de $\alpha=0,05$.

Na análise multivariada, foi incluído um termo de interação entre gênero e estadiamento, com o intuito de avaliar o efeito prognóstico do gênero feminino para pacientes com CBNPC em estágio I e nos estágios \geq II.

Os dados foram processados e analisados com o auxílio do programa SPSS for Windows versão 17.0 (*Statistical Package for the Social Sciences* - SPSS, Inc, Chicago, IL, EUA).

5 RESULTADOS

Foram realizadas 498 toracotomias com intenção curativa em pacientes com carcinoma brônquico no HSL-PUCRS, entre janeiro de 1990 e dezembro de 2009. Desses pacientes, 20 (4%) foram excluídos do estudo. As causas para as exclusões foram 15 (3,1%) óbitos ocorridos nos primeiros 30 dias após a cirurgia e 05 (1,1%) óbitos decorrentes de causas não relacionadas ao tumor (03 por complicações de DPOC e 02 devido a causas externas). No total foram incluídos 478 participantes no estudo.

As características dos pacientes incluídos estão descritas na tabela 1.

Tabela 1 – Características dos pacientes com CBNPC que receberam tratamento cirúrgico com intenção curativa, HSL-PUCRS, período de 1990-2009, n=478.

Variável	Resultado
Gênero Feminino	137 (28,7)
Idade (anos)	64,7 ±9,8
Tabagismo	
Fumante	362 (75,7)
Ex-fumante	91 (19,0)
Nunca fumou	25 (5,3)
Estágio	
Estágio I	238 (49,8)
Estágio II	126 (26,4)
Estágio ≥ III	114 (23,8)
Histologia	
Adenocarcinoma	209 (43,7)
Epidermóide	216 (45,2)
Outros ^(b)	53 (11,1)
Tamanho do tumor (cm)	4,5 ±2,8
Complicações pós-operatórias	86 (18,0)
Anemia ^(a)	226 (47,3)
Extensão da ressecção cirúrgica	
Lobectomia	359 (75,1)
Bilobectomia	24 (5,0)
Segmentectomia	21 (4,4)
Pneumonectomia	74 (15,5)

Os dados são apresentados como média ± DP ou frequência (%); CBNPC: Carcinoma brônquico não-pequenas células; ^(a) Hemoglobina sérica < 13,0 g/dL para os homens e < 12,0 g/dL para as mulheres; ^(b) Inclui carcinomas adenoescamosos, bronquíolo-alveolares e de grandes células.

Entre os incluídos, a maioria pertence ao sexo masculino (n=341, 71,3%), a média de idade foi de $64,7 \pm 9,8$ anos (variando de 32 a 91 anos).

O nível sérico de hemoglobina indicou anemia em, aproximadamente, metade dos pacientes.

Apenas 25 (5,3%) pacientes não eram fumantes.

Em relação ao estadiamento do tumor, o grupo maior de pacientes foi classificado em estágio I (49,8%), o restante encontrou-se dividido em estágios II e III, em proporções aproximadamente semelhantes.

Quanto ao tipo histológico, a maior parte do grupo se apresentou dividida entre adenocarcinoma e carcinoma epidermoide, a parte restante (11,1%) apresentou outros tipos de histologia.

O percentual de participantes que apresentou complicações pós-operatórias foi de 18%.

Entre os tipos de ressecção cirúrgica, lobectomia é a que apresenta a grande maioria das taxas, seguido de pneumonectomia, bilobectomia e segmentectomia.

A tabela 2 apresenta o gênero e a histologia nos pacientes separados por décadas.

Tabela 2 – Gênero feminino e histologia dos pacientes com CBNPC que receberam tratamento cirúrgico com intenção curativa, HSL-PUCRS, conforme período de 1990-2000 e 2001-2009, n=478.

Variável	1990-2000 n= 253		2001-2009 n= 225		P
	Nº	%	nº	%	
Gênero feminino	62	24,5	75	33,3	0,042
Histologia					
Adenocarcinoma	102	40,3	107	47,6	0,243
Epidermóide	123	48,6	93	41,3	
Outros ^(a)	28	11,1	25	11,1	

^(a) Inclui carcinomas adenoescamosos, bronquíolo-alveolares e de grandes células.

Quando comparadas as características dos pacientes entre as duas décadas de realização dos procedimentos cirúrgicos (de 1990 a 2000 e de 2001 a 2009), houve diferença significativa entre os gêneros, com maior proporção de mulheres na segunda década do estudo.

Não houve diferença entre as características histológicas do tumor nos dois períodos, mesmo quando estratificado por gênero. Não houve, também, diferença estatisticamente significativa quando focados os casos de adenocarcinoma, conforme o gênero.

Para a estimativa das taxas de sobrevida dos pacientes foram utilizadas duas diferentes abordagens: análise de corte plena e análise de corte pior cenário, conforme descrito na seção metodologia.

A estimativa da taxa de sobrevida geral, após cinco anos de seguimento na análise de coorte plena e na análise de coorte pior cenário estão apresentadas na tabela 3.

Tabela 3 – Estimativas de taxas de sobrevida por método Kaplan-Meier utilizando duas diferentes abordagens no manejo das observações censuradas.

Tempo (meses)	Coorte Plena ^(a)		Coorte Pior Cenário ^(b)	
	nº em risco	%	nº em risco	%
0	478	100,0	478	100,0
12	321	67,1	334	69,9
24	233	48,7	251	52,5
36	170	35,6	189	39,5
48	119	24,9	126	24,6
60	93	19,45	101	21,1

^(a) As observações censuradas foram registradas à medida que ocorreram; ^(b) as observações com seguimento menor do que 60 meses foram classificadas como óbito (em data 6 meses após a data da censura).

Percebe-se que a sobrevida apresentou-se sempre menor na coorte pior cenário, com maior diferença a partir de 48 meses.

A tabela 4 apresenta os resultados das estimativas de taxas de sobrevida em cinco anos, conforme gênero, estadiamento da neoplasia e gênero estratificado por estadiamento para as análises de coorte plena e de pior cenário.

Tabela 4 – Estimativas de taxas de sobrevida aos 60 meses por método Kaplan-Meier conforme sexo, estadiamento da neoplasia e gênero estratificado por estadiamento da neoplasia n=478.

Variável	N	Coorte Plena ^(a)			Coorte Pior Cenário ^(b)		
		N	%	P	n	%	P
Gênero							
Feminino	137	76	55,6	0,005	35	25,5	0,017
Masculino	341	132	38,8		66	19,4	
Estágio							
Estágio I	238	135	56,9	<0,001	69	29,0	<0,001
Estágio II	126	43	34,3		19	15,1	
Estágio ≥ III	114	27	23,7		13	11,4	
Estágio I							
Gênero feminino	80	60	75,2	0,007	29	36,2	0,068
Gênero masculino	158	76	47,9		40	25,3	
Estágio II							
Gênero feminino	33	10	29,8	0,847	5	15,2	0,526
Gênero masculino	93	35	37,3		14	15,1	
Estágio ≥ III							
Gênero feminino	24	5	22,6	0,631	1	4,2	0,887
Gênero masculino	90	21	23,4		12	13,3	

Observou-se que quando avaliada, em relação ao gênero, houve diferença significativa na proporção de sobrevida nas duas análises abordadas após cinco anos de seguimento. A sobrevida de pacientes do gênero feminino foi superior à observada aos do gênero masculino (P=0.005 e P=0.017)

Nos pacientes com CBNPC em estágio I, a diferença entre os gêneros tornou-se mais evidente, com sobrevida em cinco anos superior na análise de coorte plena ($P=0,007$). Na análise de coorte pior cenário, a superioridade da sobrevida em cinco anos para mulheres com CBNPC em estágio I, apresentou tendência similar ao da análise de coorte plena, porém, ainda sem significância estatística ($P=0,068$). Nos estágios \geq II, não houve diferença significativa entre os gêneros.

A figura 1 demonstra a estimativa da taxa sobrevida em 60 meses de todos os pacientes, divididos por décadas de realização dos procedimentos nas análises de coorte plena e pior cenário.

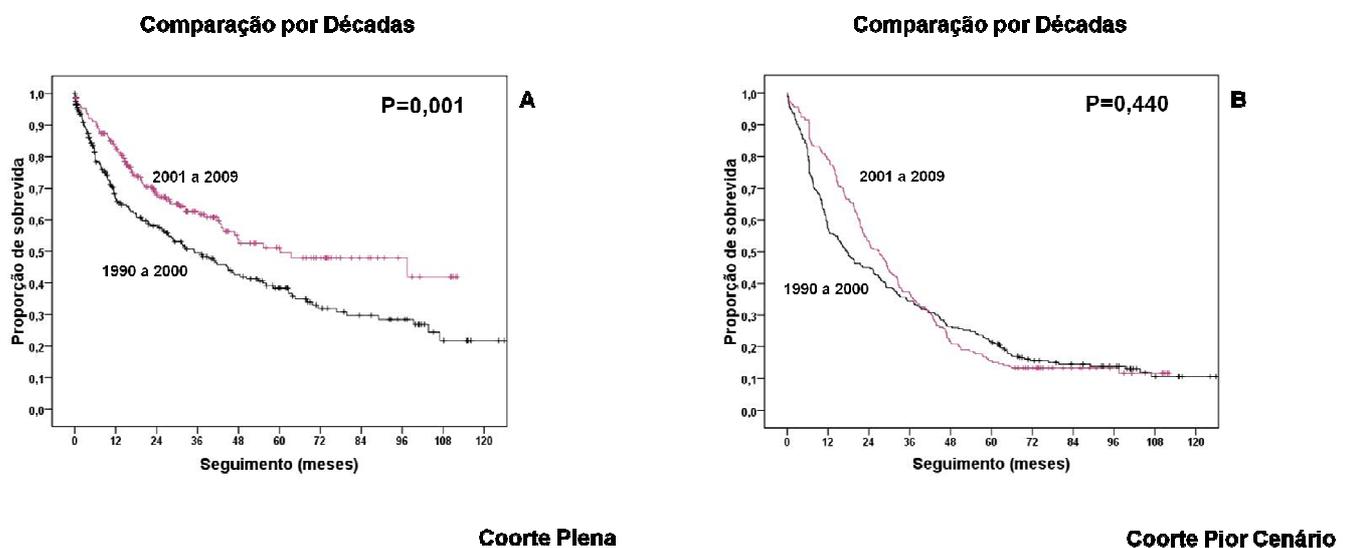


Figura 1 - Estimativa das taxas de sobrevida em 60 meses, por décadas, conforme método Klaplan-Meier dos pacientes com CBNPC submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa, no HSL-PUCRS.

A estimativa da taxa de sobrevivência, após cinco anos de seguimento, foi de 34,4% e 23,6% para a década de 1990 a 2000, nas coortes plena e pior cenário, respectivamente e 51,2% e 21,7% para a década de 2001 a 2009, nas coortes plena e pior cenário, também, respectivamente, apresentando diferença estatística entre as duas décadas somente na coorte plena ($P=0.001$).

A figura 2 apresenta a sobrevivência por gênero, nos dois períodos (de 1990 a 2000 e de 2001 a 2009) nas análises de coorte plena e pior cenário.

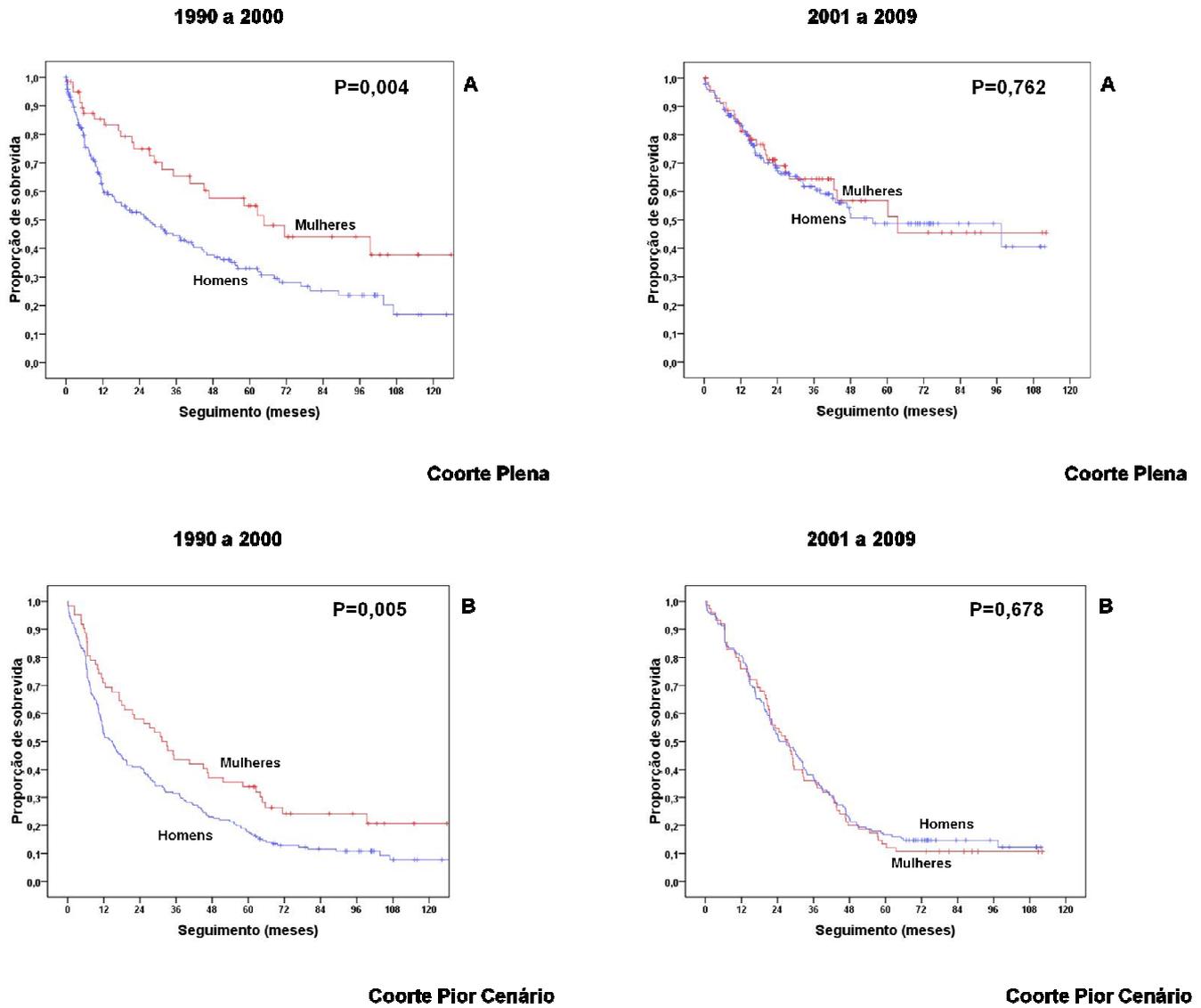


Figura 2- Estimativa das taxas de sobrevida em 60 meses, por décadas e gênero, conforme método Klapan-Meier dos pacientes com CBNPC submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa, no HSL-PUCRS.

Quando avaliada em relação ao gênero, houve diferença significativa em relação à proporção de sobrevida nas mulheres na década de 1990 a 2000, nas duas análises (coorte plena e pior cenário). A sobrevida feminina em cinco anos

foi de 55,0% e 33,0%, respectivamente para análise de coorte plena e pior cenário, e a masculina de 33,9% e 17,8%, também, respectivamente, para os dois métodos.

No período de 2001 a 2009, quando avaliada a sobrevida em relação ao gênero, não houve diferença significativa nas duas coortes.

A figura 3 apresenta a estimativa da taxa de sobrevida por gênero e estadiamento I, nos dois períodos (de 1990 a 2000 e de 2001 a 2009), nas análises de coorte plena e pior cenário.

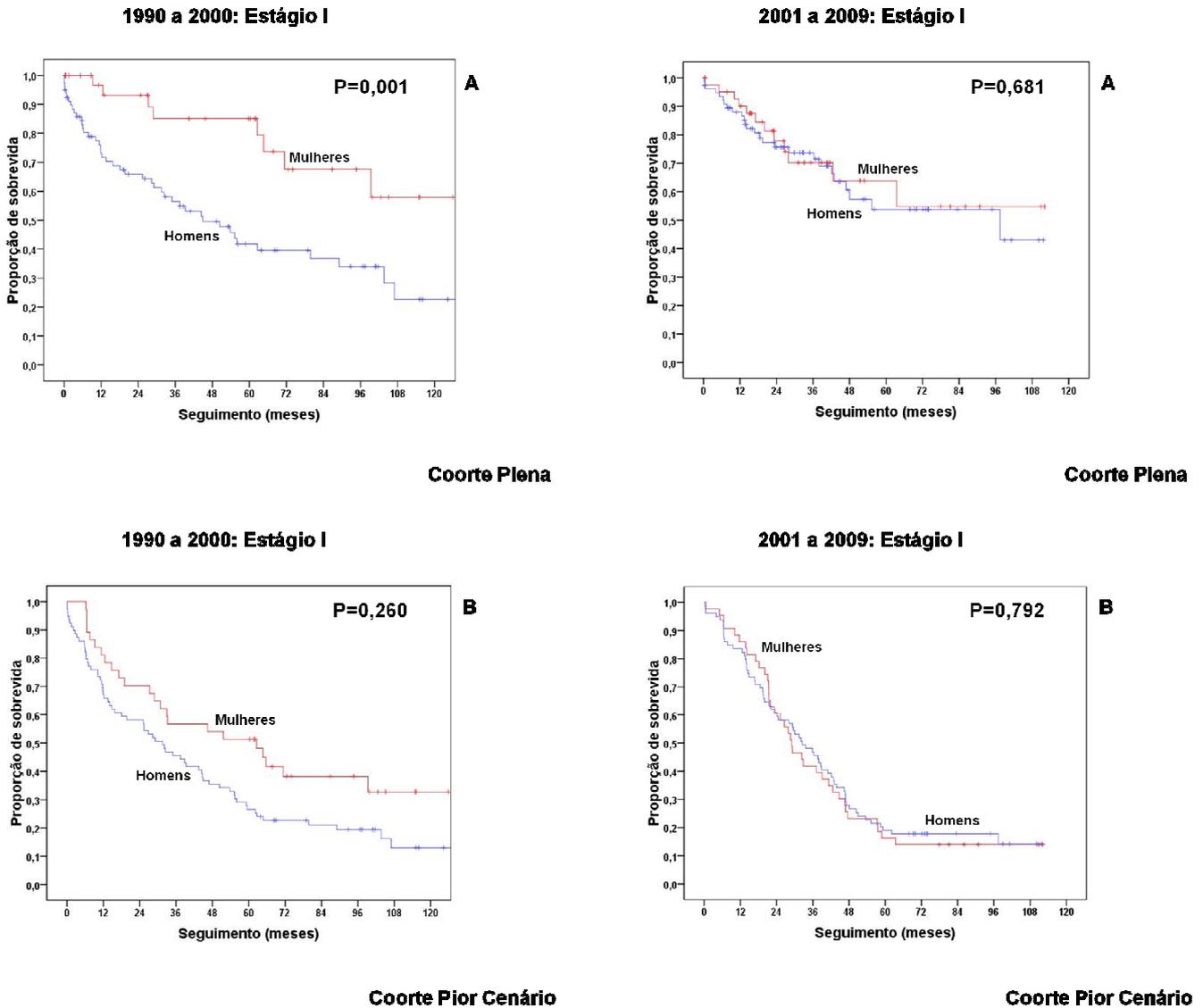


Figura 3 - Estimativa das taxas de sobrevivência em 60 meses, por décadas, gênero e estadiamento I, conforme método Kaplan-Meier dos pacientes com CBNPC submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa, no HSL-PUCRS.

Quando estratificado por gênero, mulheres pertencentes à década de 1990 a 2001, em estágio I da neoplasia, apresentaram melhores taxas de sobrevivência em cinco anos em relação aos homens pertencentes ao mesmo estadiamento e período, com significância estatística somente para a coorte

plena - 85,1% para mulheres e 41,8% nos homens. As taxas de pior cenário são 51,4% e 26,6%, para mulheres e homens, respectivamente.

No período de 2001 a 2009 não foram significativas as diferenças entre homens e mulheres em estágio I. Na análise de coorte plena foram apresentadas estimativas das taxas de sobrevida em cinco anos de 63,0% e 53,8% para mulheres e homens, respectivamente, e na coorte pior cenário de 19,0% e 21,3%, na mesma ordem.

Os demais estágios não apresentaram diferenças nas taxas de sobrevida em cinco anos, conforme o sexo e o período. (estágio II, coorte plena, de 1990 a 2000: $P=0,611$; estágio II, pior cenário, de 1990 a 2000: $P=0,264$; estágio II, de 2001 a 2009, coorte plena: $P=0,709$, estágio II, de 2001 a 2009, pior cenário, $P=0,684$; estágio III, coorte plena, de 1990 a 2000: $P=0,648$; estágio III, pior cenário, de 1990 a 2000: $P=0,722$; estágio III, de 2001 a 2009, coorte plena: $P=0,913$, estágio III, de 2001 a 2009, pior cenário, $P=0,659$).

Na análise multivariada foram introduzidas variáveis de relevância clínica, como: sexo, idade, tabagismo, estadiamento, histologia do tumor, anemia, complicações pós-operatórias e extensão da ressecção cirúrgica. As variáveis estão apresentadas na tabela 5 para análise de coorte plena, através de análise não ajustada e ajustada para todos os fatores.

Tabela 5 – Fatores preditores de mortalidade nos pacientes com CBNPC submetidos à cirurgia com intenção curativa, entre 1990 e 2009, no HSL-PUCRS - Coorte Plena^(a) n=478.

Variável	Não Ajustadas			Ajustadas		
	HR	IC 95%	P	HR	IC 95%	P
Gênero Masculino	1,52	1,13 a 2,05	0,006	1,17	0,85 a 1,63	0,329
Idade (anos)	1,23	1,07 a 1,40	0,003	1,34	1,16 a 1,55	<0,001
Anemia ^(b)	1,83	1,41 a 2,38	<0,001	1,46	1,11 a 1,91	0,007
Tabagismo						
Fumante atual	1,59	0,86 a 2,92	0,135	1,35	0,72 a 2,55	0,354
Ex-fumante	1,13	0,57 a 2,23	0,724	0,81	0,40 a 1,66	0,580
Nunca fumou	1		0,076	1		0,031
Estágio						
Estágio I	1		<0,001	1		<0,001
Estágio II	1,78	1,29 a 2,45	<0,001	1,70	1,23 a 2,38	0,002
Estágio ≥ III	2,71	1,20 a 3,67	0,009	2,06	1,49 a 2,86	<0,001
Tamanho do Tumor (cm)	1,09	1,04 a 1,13	<0,001	1,03	0,99 a 1,09	0,128
Histologia						
Adenocarcinoma	1		0,233	1		0,899
Epidermoide	1,25	0,96 a 1,65	0,095	0,98	0,74 a 1,30	0,904
Outros ^(c)	1,05	0,67 a 1,64	0,830	0,88	0,57 a 1,42	0,645
Complicações pós-operatórias	3,11	2,25 a 4,13	<0,001	2,68	1,99 a 3,64	<0,001
Extensão da ressecção cirúrgica						
Lobectomia	1		<0,001	1		0,310
Bilobectomia	1,10	0,61 a 1,98	0,743	1,05	0,58 a 1,91	0,873
Segmentectomia	0,85	0,40 a 1,82	0,683	0,89	0,41 a 1,92	0,768
Pneumonectomia	1,94	1,41 a 2,67	<0,001	1,38	0,98 a 1,94	0,065

^(a) As observações censuradas foram registradas conforme ocorrem; ^(b) hemoglobina sérica < 13,0 g/dL para os homens e < 12,0 g/dL para as mulheres; ^(c) inclui carcinomas adenoescamosos, bronquíolo-alveolares e de grandes células.

Observou-se que o gênero masculino apresentou pior prognóstico em relação à mortalidade na análise não ajustada, utilizando o sexo feminino como referência. Porém, quando ajustada para todos os demais fatores, a variável não apresentou associação significativa com a mortalidade, assim como aumento no tamanho do tumor em centímetros, e pneumonectomia como extensão da ressecção cirúrgica, que apresentaram significância estatística somente na análise não ajustada.

Maior idade foi o fator associado a pior prognóstico, principalmente, na análise ajustada, assim como a presença de anemia e estadiamento da neoplasia em estágio II.

Observa-se que a progressão do estadiamento da neoplasia aumenta também a associação com o risco de mortalidade, já que para pacientes com estágio \geq III o estudo apresentou RR=2,71, IC95%: 1,20 a 3,67, P=0,009 e RR=2,06, IC95%: 1,49 a 2,86, P=<0,001, respectivamente, para as duas análises.

Presença de complicações pós-operatórias foi associado a pior prognóstico, com significância estatística igualmente encontrada entre as análises não ajustada e ajustada (P<0,001).

Os demais fatores avaliados na coorte não foram estatisticamente significativos.

As mesmas variáveis foram introduzidas na análise multivariada, para análise de coorte pior cenário demonstradas na tabela 6, através de análise não ajustada e ajustada, para todos os fatores.

Tabela 6 – Fatores preditores de mortalidade nos pacientes com CBNPC submetidos à cirurgia com intenção curativa, entre 1990 e 2009, no HSL-PUCRS - Coorte Pior Cenário^(a)

Variável	Não ajustadas			Ajustadas		
	HR	IC 95%	P	HR	IC 95%	p
Gênero Masculino	1,30	1,05 a 1,62	0,017	1,09	0,86 a 1,38	0,471
Idade (anos)	1,19	1,07 a 1,31	0,001	1,27	1,14 a 1,42	<0,001
Anemia ^(b)	1,32	1,09 a 1,60	0,005	1,10	0,90 a 1,35	0,356
Tabagismo						
Fumante	1,74	1,07 a 2,84	0,026	1,65	1,00 a 2,73	0,052
Ex-fumante	1,49	0,88 a 2,53	0,138	1,20	0,70 a 2,09	0,499
Nunca fumou	1		0,051	1		0,019
Estágio						
Estágio I	1		<0,001	1		<0,001
Estágio II	1,66	1,31 a 2,09	<0,001	1,55	1,21 a 1,97	<0,001
Estágio ≥ III	2,04	1,60 a 2,59	<0,001	1,75	1,35 a 2,27	<0,001
Tamanho do Tumor (cm)	1,08	1,04 a 1,12	<0,001	1,05	1,01 a 1,09	0,014
Histologia						
Adenocarcinoma	1		0,671	1		0,553
Epidermoide	1,09	0,89 a 1,33	0,419	0,89	0,72 a 1,10	0,277
Outros ^c	0,98	0,70 a 1,37	0,917	0,96	0,68 a 1,35	0,807
Complicações pós-operatórias	1,91	1,49 a 2,44	<0,001	1,65	1,27 a 2,15	0,001
Extensão da ressecção cirúrgica						
Lobectomia	1		0,004	1		0,276
Bilobectomia	1,02	0,64 a 1,63	0,920	0,99	0,62 a 1,58	0,960
Segmentectomia	1,31	0,83 a 2,06	0,242	1,40	0,88 a 2,22	0,155
Pneumonectomia	1,60	1,24 a 2,08	<0,001	1,23	0,92 a 1,63	0,161

^(a) As observações com seguimento menor do que 60 meses foram classificadas como óbito (em data 6 meses após a data da censura).; ^(b) hemoglobina sérica < 13,0 g/dL para os homens e < 12,0 g/dL para as mulheres; ^(c) inclui carcinomas adenoescamosos, bronquíolo-alveolares e de grandes células.

Assim como na análise de coorte plena, na análise de coorte pior cenário, o gênero masculino apresentou pior prognóstico em relação à mortalidade somente na análise não ajustada, utilizando o sexo feminino como referência ($P=0,017$). Quando ajustada para todos os demais fatores, as taxas não permaneceram com poder estatístico significativo. A mesma observação foi feita para pneumonectomia como extensão da ressecção cirúrgica que apresentou poder estatístico somente na análise não ajustada ($P<0,001$).

Maior idade também foi fator associado a pior prognóstico, principalmente, na análise ajustada ($P<0,001$).

Diferentemente da análise de coorte plena, a presença de anemia apresentou associação com a mortalidade, estatisticamente significativa somente na análise não ajustada ($P=0,005$). Já, o estadiamento da neoplasia em estágio II mantém concordância com a coorte plena, apresentando associação com a mortalidade com significância estatística nas duas análises ($P<0,001$), assim como aumento do tamanho do tumor em centímetros ($P<0,001$ e $P=0,014$).

Nessa análise de coorte se mantém a observação de que a progressão do estadiamento da neoplasia fortalece a associação com o risco de mortalidade, pois para pacientes com estágio \geq III temos $RR=2,04$, $IC95\%: 1,60$ a $2,59$, $P=<0,001$ e $RR=1,75$, $IC95\%: 1,35$ a $2,27$, $P=<0,001$, respectivamente, para as duas análises.

Presença de complicações pós-operatórias se mantém associado a pior prognóstico, com significância estatística igualmente encontrada entre as análises não ajustada e ajustada também nessa análise de coorte ($P < 0,001$ e $P = 0,001$, respectivamente para análise não ajustada e ajustada).

Os demais fatores avaliados na análise de coorte pior cenário não foram estatisticamente significativos.

Para avaliar o efeito prognóstico do sexo feminino, em relação à sobrevida, nos diferentes estágios, foi utilizado um teste de comparação para as duas análises de coorte, estando representadas na tabela 7.

Tabela 7 – Comparação entre gêneros (sexo feminino como referência), segundo estadiamento, sobre a mortalidade nos pacientes com CBNPC submetidos à cirurgia com intenção curativa, entre de 1990 a 2009, no HSL-PUCRS - n=478.

Variável	Coorte Plena ^(a)			Coorte Pior Cenário ^(b)		
	HR	IC 95%	P	HR	IC 95%	P
Estágio						
Estágio I	1,95	1,16 a 3,27	0,012	1,29	0,92 a 1,82	0,137
Estágio II	0,94	0,49 a 1,79	0,852	0,96	0,59 a 1,57	0,881
Estágio ≥ III	0,95	0,48 a 1,87	0,881	0,91	0,51 a 1,62	0,756

^(a) As observações censuradas foram registradas à medida que ocorreram; ^(b) as observações com seguimento menor do que 60 meses foram classificadas como óbito (em data 6 meses após a data da censura).

Observa-se que a comparação do gênero apresentou associação significativa somente em estágio I para análise de coorte plena ($P = 0,012$).

Na análise de coorte pior cenário não foram apresentados dados significativamente estatísticos em nenhum estágio.

6 DISCUSSÃO

6.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

O atual trabalho estudou o papel do gênero em relação à sobrevida de pacientes com CBNPC submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa.

6.2 PAPEL DO GÊNERO EM RELAÇÃO À SOBREVIDA EM PACIENTES COM CBNPC

Este trabalho confirmou a vantagem na sobrevida de mulheres em relação a homens na análise de sobrevida geral, tanto na análise de coorte plena quanto na análise de coorte pior cenário

Anteriormente, em análise de 253 casos de carcinoma brônquico tratados cirurgicamente pelo grupo médico no HSL-PUCRS, no período de 1990 a 2000, foi demonstrada maior sobrevida entre as mulheres (RR=0,54, IC95%: 0,31 - 0,94, P=0,03).¹⁶

No atual trabalho, o papel do gênero em relação à sobrevida em paciente com CBNPC foi pesquisado ampliando o período de estudo. Os resultados apresentados são semelhantes aos descritos em estudos anteriores.^{14-16,57,63,74-}

82

Ferguson e colaboradores,⁷⁵ em 1990, analisaram retrospectivamente 772 casos de CBNPC. As pacientes do gênero feminino apresentaram melhores índices de sobrevida, mesmo após ajustes para possíveis fatores de confusão (estadiamento, idade e tipo histológico). No ano de 2000, o mesmo pesquisador⁷⁶ confirmou tendência de efeito protetor do gênero feminino, avaliando 451 casos de carcinoma brônquico (RR=0,67, IC95%: 0,35 - 1,29). Entretanto, nessa publicação, tal diferença não foi significativa (P=0,23).

Palomares e colaboradores,⁶³ em 1996, verificaram que mulheres com CBNPC apresentavam sobrevida mediana significativamente maior, se comparada a dos homens (78 e 40 semanas, respectivamente, P<0,01). Os resultados foram observados, tanto em estágios precoces quanto nos avançados. Além disso, após ajuste conforme gênero e estadiamento, idade, índice de desempenho, tabagismo e histologia do tumor não foram preditores de sobrevida.

Achados semelhantes foram descritos por Bouchardy e colaboradores⁷⁷ que avaliaram sobrevida de dez anos de seguimento de 428 pacientes com carcinoma brônquico. Encontram melhores resultados para as mulheres, na

análise multivariada, com ajuste para a idade, condição sócio-econômica, extensão da ressecção cirúrgica e histologia do tumor.

O efeito protetor do gênero feminino também foi descrito por Radzikowska e colaboradores em 2002,⁷⁷ analisando 20.561 casos de carcinoma brônquico (sexo feminino: 14%), cirúrgicos ou não. Além do gênero feminino, outros fatores relacionados a um melhor prognóstico foram à neoplasia em estágio precoce, melhores índices de desempenho, idade menor de 50 anos e tratamento cirúrgico.

No ano de 2004, Chatkin e colaboradores,¹⁶ descreveram o gênero como fator prognóstico de sobrevida em mulheres com CBNPC, em análise de 253 pacientes, persistindo a significância mesmo depois de ajustados para fatores clinicamente importantes (RR=0,23, IC95%: 0,09 - 0,59, P<0,01).

Em análise multivariada, realizada em 2007, com 713 pacientes, Hanagiri e colaboradores,⁸² demonstraram maiores taxas de sobrevida de mulheres com CBNPC em relação aos homens e é um fator prognóstico independente (RR=0,72, IC95%: 0,53 - 0,07, P= 0,03).

Esses achados foram confirmados em 2009 por Chang e colaboradores,¹⁴ que realizaram análise retrospectiva com 2770 pacientes com CBNP, relatando sobrevida superior em mulheres (P<0,01).

No ano de 2010, Agarwal e colaboradores⁵⁷ apresentaram dados de análise em 519 pacientes, onde, novamente, a sobrevida em homens foi pior em relação às mulheres (RR=1.45, P=0,03).

Alguns autores têm descrito este efeito protetor do gênero feminino, conforme estadiamento do CBNPC.^{16,40,57,74,82,91}

6.3 RELAÇÃO DO GÊNERO COM A SOBREVIDA DE ACORDO COM O ESTADIAMENTO DA NEOPLASIA

Neste trabalho, a utilização do termo de interação entre gêneros e estadiamento da neoplasia permitiu observar a existência de dois fenômenos distintos em relação ao papel do gênero como fator prognóstico: enquanto no estágio I o gênero feminino exerceu efeito protetor entre as pacientes, ($P < 0,001$) nos estágios \geq II não houve diferença quanto à sobrevida entre homens e mulheres, nas duas análises de coorte analisadas (tabela 4).

Estes achados foram semelhantes aos obtidos por Perrot e colaboradores,⁹² no qual, embora o efeito protetor tenha sido verificado na análise da amostra geral ($RR=0,72$, $IC95\%: 0,56 - 0,92$, $P=<0,01$), quando os pacientes foram classificados conforme o estágio da neoplasia, foi possível observar que esse efeito existia apenas nos estágios I e II ($RR=0,59$, $IC95\%: 0,43 - 0,83$, $P=0,04$). O efeito protetor do sexo feminino nessas fases precoces era tão intenso que refletiu nos resultados da análise de todo o grupo.

Dados semelhantes foram obtidos por Alexiou e colaboradores,⁹¹ em cuja análise univariada, o percentual de sobrevida em cinco anos foi maior entre as mulheres, se comparadas aos homens ($47,5\% \pm 4,2\%$ vs. $34,2\% \pm 2,6\%$, $P=0,01$). Na análise multivariada, apenas no estágio I houve melhor prognóstico para as mulheres ($P=<0,01$).

Chatkin e colaboradores,¹⁶ apresentaram dados de melhor prognóstico em mulheres apenas com estadiamento I em relação aos demais estadiamentos (RR=0,38, IC95%: 0,19 - 0,76, P<0,01).

Para avaliar o efeito prognóstico do sexo feminino, em relação à sobrevida nos diferentes estágios, foi utilizado neste trabalho um termo de comparação para as duas análises de coorte (plena e pior cenário), onde confirmou-se que a comparação do gênero feminino apresenta associação significativa somente em estágio I e somente na análise tipo coorte plena.

Para análise de possíveis fatores de confusão em relação à sobrevida em CBNPC, alguns fatores relacionados ao paciente, ao tumor e ao tratamento cirúrgico foram estudados.

6.4 FATORES RELACIONADOS AO PACIENTE

Neste trabalho, pacientes com idade mais avançada apresentaram pior prognóstico, coincidindo com vários relatos na literatura.^{57,58,74}

Graus de desempenho são eficientes avaliadores prognósticos em período pré-operatório de portadores de CBNPC,⁶⁴ porém nem sempre são registrados para todos os pacientes, como nesta análise retrospectiva. Portanto, na tentativa de obtenção de informação que pudesse substituir tais escalas de desempenho, foram coletados dados sobre o nível de hemoglobina como

preditor pré-operatório, conforme sugerido por Jazieh⁶⁴ A presença de anemia no período pré-operatório mostrou ser fator de pior prognóstico na amostra geral. Este achado está em conformidade com os resultados obtidos por outros autores.^{58,64}

Em relação ao tabagismo, o pequeno número de ex-fumantes pode ter contribuído para que não fosse detectada diferença na sobrevida em relação aos fumantes atuais.

6.5 FATORES RELACIONADOS AO TUMOR

Na amostra geral, o estadiamento demonstrou ter valor prognóstico com pior sobrevida nas fases mais avançadas da neoplasia, como era de se esperar.^{56,57,74}

O estadiamento da neoplasia, baseado nas várias revisões, inclusive na de 2009 do sistema TNM,⁷¹ é fator prognóstico bem conhecido e tem sido estudado de forma mais detalhada, orientando a própria escolha do tratamento a ser instituído.

Tamanhos maiores dos tumores, analisados como variável contínua relacionou-se a pior prognóstico na amostra geral, confirmando os dados de associação de aumento de tamanho com risco de morte por câncer de pulmão.⁵⁷

Em relação ao tipo histológico, na amostra geral, não houve relação com pior sobrevida; entretanto, como o adenocarcinoma usualmente é associado a maior sobrevida,⁷⁶ dados adicionais são necessários para esclarecer esta discrepância.

6.6 FATORES RELACIONADOS AO TRATAMENTO CIRÚRGICO

A extensão da ressecção cirúrgica e a presença de complicações pós-operatórias foram avaliadas em relação ao procedimento cirúrgico.

Quanto à extensão da ressecção cirúrgica, a pneumonectomia foi fator de pior prognóstico somente nas análises não ajustadas, sendo assim, quando ajustada para demais fatores não manteve significância estatística.⁵⁷

A presença de complicação pós-operatória foi fator associado a pior prognóstico nos pacientes com CBNPC, na amostra geral.

6.7 COMPARAÇÃO ENTRE OS PERÍODOS ESTUDADOS

Quanto às diferenças nos dois períodos avaliados (de 1990 a 2000 e de 2001 a 2009) houve aumento da porcentagem de pacientes do gênero feminino, no segundo período. Esta tendência também se observa no Brasil,¹⁸ provavelmente em consequência a que o hábito do tabagismo entre as mulheres vem crescendo cada vez mais.

O gênero feminino tem sido apontado como fator de risco para desenvolvimento de carcinoma brônquico, explicado pelo crescimento do tabagismo entre as mulheres e possível pré-disposição biológica para o desenvolvimento da doença.⁵¹⁻⁵⁵

As diferenças de gênero associadas ao fator de desenvolvimento do câncer de pulmão e também aos índices de sobrevida, não são bem compreendidos. As mulheres parecem ser mais suscetíveis ao desenvolvimento de câncer de pulmão, apesar de em geral, fumarem menos e começarem mais tarde que os homens.⁹³ Fatores hormonais podem estar envolvidos, sugerindo que o crescimento de células tumorais possam depender de hormônios reprodutivos.⁹² Esta hipótese é reforçada pela constatação de que CBNPC têm receptores de estrogênio em quantidade abundante, que diferem entre os vários tipos de carcinoma do pulmão e os estágios da doença.⁵²

Em relação ao tipo histológico, a comparação entre os dois períodos do estudo não apresentou diferença estatisticamente significativa, apesar de ter sido notado aumento no número de adenocarcinomas. (P=0,243)

Quanto à sobrevida geral dos pacientes, houve aumento significativamente estatístico no período de 2001 a 2009 em relação ao período de 1990 a 2000 para a coorte plena. O efeito não permaneceu após atribuição de óbito para os pacientes censurados na coorte pior cenário.

Fator de proteção de sobrevida em gênero feminino não foi observado no período de 2001 a 2009. Entretanto, devido ao grande poder estatístico no período de 1990 a 2001, nas duas análises coortes, o efeito permanece na amostra geral.

A mesma situação é explicada para o gênero feminino em estágio I, onde a diferença entre os gêneros pertencentes a este estágio tem poder estatístico somente na coorte plena, do período de 1990 a 2000, permanecendo na amostra geral também, somente para esta coorte.

7 CONCLUSÕES

A partir do presente estudo, pode-se concluir que:

1. no grupo total de casos de CBNPC tratados cirurgicamente com intenção curativa, o gênero feminino esteve relacionado a maior sobrevida.
 2. o efeito do gênero feminino em relação à mortalidade dos portadores de CBNPC, tratados cirurgicamente com intenção curativa, persistiu após ajuste para possíveis fatores de confusão (idade, tabagismo, anemia, estadiamento, tipo histológico da neoplasia, extensão da cirurgia e complicações pós-operatórias).
 3. quando avaliados, conforme o estadiamento da neoplasia, a maior sobrevida do gênero feminino foi fator independente, apenas para pacientes em estágio I. Nos pacientes em estágio \geq II, tal efeito não foi demonstrado.
 4. houve aumento da porcentagem de mulheres tratadas cirurgicamente para CBNPC, no período de 2001 a 2009, em relação ao período de 1990 a 2000.
-

5. no segundo período de estudo (de 2001 a 2009), não houve diferença na estimativa das taxas de sobrevivência entre os gêneros, tanto na amostra geral quanto para mulheres em estadiamento I.

REFERÊNCIAS

1. WHO. National Cancer Control Programmes. Policies and Managerial Guidelines - The Global Burden of Disease. www.who.int 2004 (update 2008).
 2. WHO. Cancer in developed countries: assessing the trends.: WHO Chronicle; 1985. p. 109-15.
 3. DOLL R, HILL A. Lung cancer and other causes of death in relation to smoking; a second report on the mortality of British doctors. Br Med J. 1956 Nov;2(5001):1071-81.
 4. DOLL R, HILL A. The mortality of doctors in relation to their smoking habits; a preliminary report. Br Med J. 1954 Jun;1(4877):1451-5.
 5. Parkin D, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 1999 1999 Jan-Feb;49(1):33-64, 1.
 6. Reif M, Socinski M, Rivera M. Evidence-based medicine in the treatment of non-small-cell lung cancer. Clin Chest Med. 2000 Mar;21(1):107-20, ix.
 7. Alberg A, Ford J, Samet J, Physicians ACoC. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007 Sep;132(3 Suppl):29S-55S.
 8. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. Ann Oncol. 2005 Mar;16(3):481-8.
 9. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. BMJ. 2000 Aug;321(7257):323-9.
 10. Brennan P, Bray I. Recent trends and future directions for lung cancer mortality in Europe. Br J Cancer. 2002 Jul;87(1):43-8.
 11. Andersen L, Remington P, Trentham-Dietz A, Reeves M. Assessing a decade of progress in cancer control. Oncologist. 2002;7(3):200-4.
 12. Treasure T, Treasure J. Smoking cessation. BMJ. 2010;340:b5630.
 13. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. BMJ. 2010;340:b5569.
-

14. Chang J, Asamura H, Kawachi R, Watanabe S. Gender difference in survival of resected non-small cell lung cancer: histology-related phenomenon? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Apr;137(4):807-12.
 15. Shafer D, Albain K. Lung cancer outcomes in women. *Semin Oncol.* 2009 Dec;36(6):532-41.
 16. Chatkin J, Abreu C, Fritscher C, Wagner M, Pinto J. Is there a gender difference in non-small cell lung cancer survival? *Gend Med.* 2004 Aug;1(1):41-7.
 17. IARC. GLOBOCAN - Section of Cancer Information. globonc.iarc.fr 2008.
 18. INCA. Estimativas 2010: Incidência de Câncer no Brasil. 2009.
 19. Billello K, Murin S, Matthay R. Epidemiology, etiology, and prevention of lung cancer. *Clin Chest Med.* 2002 Mar;23(1):1-25.
 20. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010 2010 Sep-Oct;60(5):277-300.
 21. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol.* 2007 Mar;18(3):581-92.
 22. Kaneko S, Ishikawa K, Yoshimi I, Marugame T, Hamashima C, Kamo K, et al. Projection of lung cancer mortality in Japan. *Cancer Sci.* 2003 Oct;94(10):919-23.
 23. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 1995: estimates based on data from nine population-based cancer registries. The Research Group for Population-based Cancer Registration in Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 2000 Jul;30(7):318-21.
 24. Moreira L, Fuchs F, Moraes R, Bredemeir M, Cardozo S. [Prevalence of smoking and associated factors in a metropolitan area in the southern region of Brazil]. *Rev Saude Publica.* 1995 Feb;29(1):46-51.
 25. Algranti E, Menezes A, Achutti A. Lung cancer in Brazil. *Semin Oncol.* 2001 Apr;28(2):143-52.
 26. INCA. Atlas de Mortalidade por Câncer - Vigilância do Câncer e Fatores de Risco. Acessado em 2010 em <http://www1.inca.gov.br/vigilancia/mortalidade.html>.
-

27. Lopez AD CN, Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. *Tob Control*; 1994. p. 242-7.
 28. Boing A, Rossi T. Temporal trend in and spatial distribution of lung cancer mortality in Brazil between 1979 and 2004: magnitude, regional patterns, and gender-related differences. *J Bras Pneumol*. 2007 Oct;33(5):544-51.
 29. Malta D, Moura L, Souza MF, Curado M, Alencar A, Alencar G. Lung cancer, cancer of the trachea, and bronchial cancer: mortality trends in Brazil, 1980-2003. *J Bras Pneumol*. 2007 Oct;33(5):536-43.
 30. Saúde Md. Informações em Saúde: Indcadores e Dados Básicos. www.datasus.gov.br 2010.
 31. Menezes AMB GP, Curado MP. Câncer de pulmão no Rio Grande do Sul e em Goiânia. *Rio de Janeiro: Epidemiologia das Doenças Respiratórias*; 2001. p. 112-8.
 32. Baldini E, Strauss G. Women and lung cancer: waiting to exhale. *Chest*. 1997 Oct;112(4 Suppl):229S-34S.
 33. Hecht S. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Jul;91(14):1194-210.
 34. M Z. *Epidemiologia do câncer de pulmão*. Rio de Janeiro: *Epidemiologia das doenças respiratórias*; 2001. p. 104-11.
 35. Haugen A. Women who smoke: are women more susceptible to tobacco-induced lung cancer? *Carcinogenesis*. 2002 Feb;23(2):227-9.
 36. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 1994 Oct;309(6959):901-11.
 37. Borràs J, Fernandez E, Gonzalez J, Negri E, Lucchini F, La Vecchia C, et al. Lung cancer mortality in European regions (1955-1997). *Ann Oncol*. 2003 Jan;14(1):159-61.
 38. Weiss W. Cigarette smoking and lung cancer trends. A light at the end of the tunnel? *Chest*. 1997 May;111(5):1414-6.
 39. Tanoue L. Cigarette smoking and women's respiratory health. *Clin Chest Med*. 2000 Mar;21(1):47-65.
-

40. Zhou W, Heist R, Liu G, Park S, Neuberg D, Asomaning K, et al. Smoking cessation before diagnosis and survival in early stage non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2006 Sep;53(3):375-80.
 41. Stayner L, Bena J, Sasco A, Smith R, Steenland K, Kreuzer M, et al. Lung cancer risk and workplace exposure to environmental tobacco smoke. *Am J Public Health*. 2007 Mar;97(3):545-51.
 42. Brownson R, Figgs L, Caisley L. Epidemiology of environmental tobacco smoke exposure. *Oncogene*. 2002 Oct;21(48):7341-8.
 43. Hackshaw A, Law M, Wald N. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ*. 1997 Oct;315(7114):980-8.
 44. Amr S, Wolpert B, Loffredo C, Zheng Y, Shields P, Jones R, et al. Occupation, gender, race, and lung cancer. *J Occup Environ Med*. 2008 Oct;50(10):1167-75.
 45. Gadgeel S, Severson R, Kau Y, Graff J, Weiss L, Kalemkerian G. Impact of race in lung cancer: analysis of temporal trends from a surveillance, epidemiology, and end results database. *Chest*. 2001 Jul;120(1):55-63.
 46. Caraballo R, Giovino G, Pechacek T, Mowery P, Richter P, Strauss W, et al. Racial and ethnic differences in serum cotinine levels of cigarette smokers: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *JAMA*. 1998 Jul;280(2):135-9.
 47. Pérez-Stable E, Herrera B, Jacob Pr, Benowitz N. Nicotine metabolism and intake in black and white smokers. *JAMA*. 1998 Jul;280(2):152-6.
 48. Jaklitsch M, Bueno R, Swanson S, Mentzer S, Lukanich J, Sugarbaker D. New surgical options for elderly lung cancer patients. *Chest*. 1999 Dec;116(6 Suppl):480S-5S.
 49. Hurria A, Kris M. Management of lung cancer in older adults. *CA Cancer J Clin*. 2003 Nov-Dec;53(6):325-41.
 50. Society BT, Party SoCSoGBaIW. BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax*. 2001 Feb;56(2):89-108.
 51. Henschke CI, Miettinen OS. Women's susceptibility to tobacco carcinogens. *Lung Cancer*. 2004 Jan;43(1):1-5.
-

-
52. Canver CC, Memoli VA, Vanderveer PL, Dingivan CA, Mentzer RM. Sex hormone receptors in non-small-cell lung cancer in human beings. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994 Jul;108(1):153-7.
 53. Dabbs DJ, Landreneau RJ, Liu Y, Raab SS, Maley RH, Tung MY, et al. Detection of estrogen receptor by immunohistochemistry in pulmonary adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2002 Feb;73(2):403-5; discussion 6.
 54. Risch HA, Howe GR, Jain M, Burch JD, Holowaty EJ, Miller AB. Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers? A case-control analysis by histologic type. *Am J Epidemiol.* 1993 Sep;138(5):281-93.
 55. Zang EA, Wynder EL. Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. *J Natl Cancer Inst.* 1996 Feb;88(3-4):183-92.
 56. Scott W, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K, Physicians ACoC. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007 Sep;132(3 Suppl):234S-42S.
 57. Agarwal M, Brahmanday G, Chmielewski G, Welsh R, Ravikrishnan K. Age, tumor size, type of surgery, and gender predict survival in early stage (stage I and II) non-small cell lung cancer after surgical resection. *Lung Cancer.* 2010 Jun;68(3):398-402.
 58. Albain K, Crowley J, LeBlanc M, Livingston R. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol.* 1991 Sep;9(9):1618-26.
 59. Sorensen J, Badsberg J. Prognostic factors in resected stages I and II adenocarcinoma of the lung. A multivariate regression analysis of 137 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990 Feb;99(2):218-26.
 60. Gullón J, Fernández R, Rubinos G, Medina A, Suárez I, González I. [Non-small cell bronchogenic carcinoma in advanced stages: prognostic value of weight loss and clinical implications]. *Arch Bronconeumol.* 2001 Dec;37(11):477-81.
 61. Rowell N, Williams C. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax.* 2001 Aug;56(8):628-38.
-

-
62. Scott H, McMillan D, Forrest L, Brown D, McArdle C, Milroy R. The systemic inflammatory response, weight loss, performance status and survival in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2002 Jul;87(3):264-7.
 63. Palomares M, Sayre J, Shekar K, Lillington L, Chlebowski R. Gender influence on weight-loss pattern and survival of nonsmall cell lung carcinoma patients. *Cancer*. 1996 Nov;78(10):2119-26.
 64. Jazieh AR, Hussain M, Howington JA, Spencer HJ, Husain M, Grismer JT, et al. Prognostic factors in patients with surgically resected stages I and II non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2000 Oct;70(4):1168-71.
 65. Prevention CfDCa. Current trend CDC criteria for anemia in children and child bearing-age women. 1989. p. 400-4.
 66. Hole D, Watt G, Davey-Smith G, Hart C, Gillis C, Hawthorne V. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ*. 1996 Sep;313(7059):711-5; discussion 5-6.
 67. Ploeg A, Kappetein A, van Tongeren R, Pahlplatz P, Kastelein G, Breslau P. Factors associated with perioperative complications and long-term results after pulmonary resection for primary carcinoma of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003 Jan;23(1):26-9.
 68. Bernard A, Ferrand L, Hagry O, Benoit L, Cheynel N, Favre J. Identification of prognostic factors determining risk groups for lung resection. *Ann Thorac Surg*. 2000 Oct;70(4):1161-7.
 69. Cerfolio R, Allen M, Trastek V, Deschamps C, Scanlon P, Pairolero P. Lung resection in patients with compromised pulmonary function. *Ann Thorac Surg*. 1996 Aug;62(2):348-51.
 70. Mountain C. A new international staging system for lung cancer. *Chest*. 1986 Apr;89(4 Suppl):225S-33S.
 71. Rami-Porta R, Chansky K, Goldstraw P. Updated lung cancer staging system. *Future Oncol*. 2009 Dec;5(10):1545-53.
 72. Spira A, Ettinger D. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jan;350(4):379-92.
 73. Laskin J, Sandler A. State of the art in therapy for non-small cell lung cancer. *Cancer Invest*. 2005;23(5):427-42.
-

-
74. Chang M, Mentzer S, Colson Y, Linden P, Jaklitsch M, Lipsitz S, et al. Factors predicting poor survival after resection of stage IA non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Oct;134(4):850-6.
 75. Ferguson MK, Skosey C, Hoffman PC, Golomb HM. Sex-associated differences in presentation and survival in patients with lung cancer. *J Clin Oncol.* 1990 Aug;8(8):1402-7.
 76. Ferguson MK, Wang J, Hoffman PC, Haraf DJ, Olak J, Masters GA, et al. Sex-associated differences in survival of patients undergoing resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2000 Jan;69(1):245-9; discussion 9-50.
 77. Bouchardy C, Fioretta G, De Perrot M, Obradovic M, Spiliopoulos A. Determinants of long term survival after surgery for cancer of the lung: A population-based study. *Cancer.* 1999 Dec;86(11):2229-37.
 78. Radzikowska E, Głaz P, Roszkowski K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases. *Ann Oncol.* 2002 Jul;13(7):1087-93.
 79. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol.* 1995 May;13(5):1221-30.
 80. Johnson BE, Steinberg SM, Phelps R, Edison M, Veach SR, Ihde DC. Female patients with small cell lung cancer live longer than male patients. *Am J Med.* 1988 Aug;85(2):194-6.
 81. Tanaka F, Yanagihara K, Otake Y, Miyahara R, Kawano Y, Nakagawa T, et al. Surgery for non-small cell lung cancer: postoperative survival based on the revised tumor-node-metastasis classification and its time trend. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000 Aug;18(2):147-55.
 82. Hanagiri T, Sugio K, Uramoto H, So T, Ichiki Y, Sugaya M, et al. Gender difference as a prognostic factor in patients undergoing resection of non-small cell lung cancer. *Surg Today.* 2007;37(7):546-51.
 83. Båtevik R, Grong K, Segadal L, Stangeland L. The female gender has a positive effect on survival independent of background life expectancy following surgical resection of primary non-small cell lung cancer: a study of absolute and relative survival over 15 years. *Lung Cancer.* 2005 Feb;47(2):173-81.
-

-
84. Prevention CfDCa. Cigarette smoking among adults - United States, 2007. MMWR; 2008. p. 1221-6.
 85. Haynes BR, Sackett D, Guyatt G, Tugwell P. Epidemiologia Clínica. 3° ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.
 86. Ramzi C, Vinay K, Collins T. Robbins - Patologia Estrutural e Funcional. 6°ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
 87. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. 1986. Chest. 2009 Nov;136(5 Suppl):e25.
 88. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest. 1997 Jun;111(6):1710-7.
 89. Kaplan EL Mp. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Statist Assoc; 1958. p. 457-81.
 90. Cox R. Regression models and life tables. J Roy Stat Soc B; 1972. p. 205-7.
 91. Alexiou C, Onyeaka CV, Beggs D, Akar R, Beggs L, Salama FD, et al. Do women live longer following lung resection for carcinoma? Eur J Cardiothorac Surg. 2002 Feb;21(2):319-25.
 92. de Perrot M, Licker M, Bouchardy C, Usel M, Robert J, Spiliopoulos A. Sex differences in presentation, management, and prognosis of patients with non-small cell lung carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg. 2000 Jan;119(1):21-6.
 93. Ulrick C. Smoking and mortality in women: smoke like a man, die (at least) like a man. In: Buist S, Mapp CE. 1° ed: UK: ERS Journals Ltd; 2003. p. 103-17.
-

ANEXOS

ANEXO 1 – PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO

Nº PACIENTE: _____ REGISTRO HSL: _____ LAUDO AP Nº _____

NOME: _____

SEXO: _____ DATA DE NASC: ____/____/____ IDADE: _____

END: _____ CIDADE: _____

TELEFONE: (____) _____ INFORMAÇÕES FORNECIDAS POR: _____

TABAGISMO: () SIM _____ () NÃO () EX-FUMANTE

DATA CIRURGIA: ____/____/____ () SEGMENTECTOMIA _____ () BILOBECTOMIA

() LOBECTOMIA _____ () PNEUMONECTOMIA

DESCRIÇÃO _____

AP (anexar laudo): _____

T____ N____ M____ ESTADIAMENTO PÓS-CIRURGIA: _____

T: _____

N: _____

M (descrever local): _____

HEMOGLOBINA PRÉ-OP: _____ g/dL

COMPLICAÇÕES PO: () NÃO () SIM – Descrever: _____

REAVALIAÇÃO DATA: ____/____/____

STATUS: () VIVO () MORTO – CAUSA DO ÓBITO: _____

ANEXO 2 – APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF.CEP-1259/10

Porto Alegre, 29 de outubro de 2010.

Senhor Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou que as atividades referentes ao seu protocolo de pesquisa intitulado **"Fatores prognósticos em pacientes com carcinoma brônquico não-pequenas células submetidos a tratamento cirúrgico"** sejam retomadas pela mestrandia Nôris Coimbra Scaglia, sob sua orientação.

Informamos também que todas as alterações realizadas no referido estudo devem ser notificadas a este CEP.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Rodolfo Herberto Schneider
Coordenador do CEP-PUCRS

Ilmo. Sr.
Dr. José Miguel Chatkin
Nesta Universidade

PUCRS

Campus Central
Av. Ipiranga, 6690 – 3º andar – CEP: 90610-000
Sala 314 – Fone/Fax: (51) 3320-3345
E-mail: prp@pucrs.br
www.pucrs.br/prppg/cep

ANEXO 3 – ARTIGO ORIGINAL

Papel do Gênero Feminino em Relação à Sobrevida de Pacientes com Carcinoma Brônquico Não-Pequenas Células Submetidos a Tratamento Cirúrgico com Intenção Curativa

Agradecimentos:

À CAPES pelo financiamento parcial deste projeto.

Ao Prof. Dr. Mario Bernardes Wagner pelo auxílio no assessoramento estatístico.

RESUMO

Introdução: Existem relatos de maior sobrevida em pacientes do gênero feminino, portadoras de carcinoma brônquico não-pequenas células (CBNPC). Trabalho preliminar, realizado no Hospital São Lucas da PUCRS (HSL-PUCRS), mostrou resultados semelhantes. O objetivo deste trabalho foi avaliar o papel do gênero em relação à sobrevida em pacientes com CBNPC.

Metodologia: Em desenho tipo retrospectiva, foi avaliada a sobrevida de 478 pacientes com CBNPC tratados cirurgicamente com intenção curativa, conforme estadiamento, no HSL-PUCRS, entre 1990 e 2009. A sobrevida foi analisada através do método Kaplan-Meier. O modelo de regressão de Cox foi utilizado para avaliar potenciais fatores de confusão.

Resultados: A sobrevida após cinco anos de acompanhamento foi de 55,6% e 38,8% para mulheres e homens, respectivamente ($P=0,005$). Considerando apenas pacientes em estágio I, com ajuste para os demais fatores (idade, histologia do tumor, estadiamento, extensão da cirurgia, anemia e complicações pós-operatória), as taxas de sobrevida foram de 36,2% e 25,3% para mulheres e homens, respectivamente ($P=0,068$).

Conclusão: Os resultados aqui encontrados mostram que o gênero feminino foi fator protetor em relação à mortalidade em pacientes com CBNPC submetidos à cirurgia com intenção curativa, com tendência a efeito maior em estágio I, quando comparado aos homens. Esta tendência não se manteve nos pacientes nos estágios \geq II.

ABSTRACT

Background: There are reports showing a better survival rate among females with non-small lung cancer (NSCLC). Preliminary studies conducted at São Lucas da PUCRS Hospital (HSL-PUCRS), has shown similar results. The purpose of this study was to clarify the role of gender in relation to survival in patients with NSCLC.

Methods: In a retrospective cohort study, we examined the survival of 478 NSCLC patients who underwent surgical curative treatment, as staging, at HSL-PUCRS between 1990 and 2009. Survival rates were analysed by Kaplan-Meier plots. Cox proportional hazards analysis was performed to identify potential confounding factors.

Results: The 5-year survival was 55,6% for women and 38,8% for men in analysis of uncensored patients lost to follow (P=0,005). Considering only patients in stage I survival rates was 75,2% and 47,9%, for women and men, respectively (P=0,007). After adjustment for several factors (age, hemoglobin, histology, tumor size, surgical procedure and postoperative complications), female gender protective effect persisted only in stage I. The hazard ratio in men in stage I was 1,95 (IC95%: 1,16 a 3.27, P=0,012), when compared to women.

Conclusion: The results of this study have shown that female gender is a protective factor for mortality in patients with NSCLC submitted to surgery with curative intent in stage I when compared to males. This effect is not observed in patients in stage \geq II.

INTRODUÇÃO

O carcinoma brônquico transformou-se de doença rara, no passado, para o tipo de câncer mais mortal em todo o mundo.¹

Considerando dados mundiais, o carcinoma brônquico é a neoplasia maligna mais comum em homens e a quarta em mulheres, estando em 2º lugar em mulheres nos países em desenvolvimento.¹

No Brasil, os coeficientes de incidência de câncer de pulmão foram estimados, para o ano de 2010, em 18/1000.00 para os homens e em 10/100.00 para as mulheres.²

Além das altas taxas de incidência, o carcinoma brônquico está relacionado à elevada mortalidade, com cerca de somente 8% - 15% dos casos sobrevivendo por mais de cinco anos.³

No Brasil, o câncer de pulmão é a principal causa de morte devido à neoplasia maligna. Apesar de haver indícios de que a epidemia de tabagismo esteja estabilizando ou mesmo em declínio, a epidemia do câncer de pulmão encontra-se ainda ascendente no país.⁴

Pacientes com estágios menos avançados de carcinoma brônquico não-pequenas células (CBNPC) têm melhores chances de sobrevida, quando submetidos à ressecção cirúrgica. Entretanto, mesmo presumivelmente curativa, a ressecção apresenta taxas de sobrevida de cinco anos de 60-80%

dos casos nos pacientes de estágio I e 40-50% dos casos nos pacientes de estágio II.⁵

Alguns estudos tem associado mulheres com CBNPC a maior sobrevida, podendo estar aumentada em até aproximadamente uma vez e meia, quando comparado ao masculino. Com isso, gênero feminino é considerado um bom preditor de melhor sobrevida em cinco anos, em todos os tipos de pacientes com CBNPC.^{6,7}

Em 2004, também havíamos detectado diferenças na sobrevida em longo prazo conforme gênero em pacientes com carcinoma brônquico não-pequenas células em estágio I, com melhores índices entre as mulheres, efeito que permaneceu mesmo com a correção para outros fatores (idade, tipo histológico, tamanho do tumor, hemoglobina sérica e complicações pós-operatórias).⁸

No presente se pretende estender aquela análise, incluindo dados de pacientes com CBNPC tratados cirurgicamente com intenção curativa no Hospital São Lucas da PUCRS (HSL-PUCRS) nos últimos vinte anos.

MÉTODOS

Foram incluídos os pacientes portadores de CBNPC submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa entre janeiro de 2000 e dezembro de 2009, no HSL-PUCRS, em Porto Alegre (RS). Os pacientes com óbito decorrente de causas não relacionadas ao tumor foram excluídos do estudo. As características demográficas dos pacientes foram revisadas, incluindo gênero, idade, histologia, estadiamento TNM, tipo de cirurgia, concentração de hemoglobina, hábito tabágico, tamanho do tumor e complicações pós-operatórias. Os dados foram coletados dos prontuários dos pacientes.

Confirmação histológica foi obtida em todos os pacientes. O estadiamento da neoplasia foi realizado de acordo com o sistema TNM.⁹

Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados pela mesma equipe de cirurgia torácica, que decidia pelo tipo de cirurgia de acordo com a extensão local e estado geral do paciente.

As informações de seguimento dos pacientes foram obtidas mediante busca de óbitos no Núcleo de Informações de Saúde da Secretaria da Saúde do estado do Rio Grande do Sul, ou através de busca ativa mediante contatos telefônicos com pacientes ou familiares.

O tempo de sobrevida foi calculado como o período decorrido desde a data da cirurgia até a data do óbito ou final do período do estudo. Os pacientes

com seguimento menor do que 60 meses receberam a atribuição de óbito com data seis meses após a última informação obtida.¹⁰

A sobrevida em cinco anos dos pacientes com CBNPC foi calculada primeiramente de uma maneira geral e posteriormente estratificada por períodos de realização do procedimento cirúrgico (1990 a 2000 e 2001 a 2009).

A estimativa da taxa de sobrevida foi realizada através do método de Kaplan-Meier.¹¹ A medida de força de associação utilizada foi o risco relativo obtido em modelo de azares proporcionais (*Hazard Ratio*, HR) com seu respectivo intervalo de confiança de 95%. A comparação de curvas de sobrevida foi baseada no teste de log-rank.

Para avaliar o impacto de potenciais fatores de confusão e ajustar seus efeitos na comparação entre os gêneros, foi utilizado o modelo de regressão de azares proporcionais de Cox.¹² A inclusão de termos no modelo foi baseada na relevância clínica dos fatores. O nível de significância abordado foi de $\alpha=0,05$.

Os dados foram processados e analisados com o auxílio do programa SPSS for Windows versão 17.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL, EUA).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da PUCRS, através do ofício nº 1259/10.

RESULTADOS

Foram realizadas 498 toracotomias com intenção curativa em pacientes com carcinoma brônquico no HSL-PUCRS, entre janeiro de 1990 e dezembro de 2009. Desses pacientes, 20 (4%) foram excluídos do estudo. As causas para as exclusões foram 15 (3,1%) óbitos ocorridos nos primeiros 30 dias após a cirurgia e 05 (1,1%) óbitos decorrentes de causas não relacionadas ao tumor (03 por complicações de DPOC e 02 devido a causas externas). No total foram incluídos 478 participantes no estudo.

A maioria dos pacientes pertencia ao sexo masculino (n=341, 71,3%), a média de idade de 64,7 ± 9,8 anos (variando de 32 a 91 anos). O nível sérico de hemoglobina indicou anemia em, aproximadamente, metade dos participantes. Apenas 25 (5,3%) pacientes não eram fumantes. A extensão da ressecção cirúrgica foi lobectomia em 359 (75,1%) dos casos. As principais características dos pacientes estão listadas na tabela 1.

Quando comparadas as características dos pacientes entre as duas décadas de realização dos procedimentos cirúrgicos (de 1990 a 2000 e de 2001 a 2009), houve apenas diferença significativa entre os gêneros, com maior proporção de mulheres na segunda década do estudo (P=0,042).

Ao final de cinco anos de seguimento após a cirurgia, considerando todo o grupo, 35 (25,5%) das mulheres e 66 (19,4%) homens estavam vivos (P=0,017). Considerando apenas os pacientes em estágio I, a sobrevida em

cinco anos foi nas mulheres de 36,2% (n=29) e nos homens de 25,3% (n=40), $P=0,068$. Para os pacientes em estágio \geq II, a diferença não foi estatisticamente significativamente (tabela 2).

A figura 1 mostra que o efeito protetor do gênero feminino ocorreu com mais força naquelas pacientes que realizaram o procedimento cirúrgico no primeiro período (1990 a 2000), $P=0,005$. No período de 2001 a 2009 não houve diferença significativa, $P=0,678$.

Na figura 2, mostra-se que quando estratificadas por gênero, mulheres operadas na década de 1990 a 2000, em estágio I da neoplasia, apresentaram tendência a melhor sobrevida em cinco anos (51,4%) em relação aos homens pertencentes ao mesmo estadiamento e período (26,6%), entretanto significância estatística não foi encontrada ($P=0,260$). No período de 2001 a 2009 as taxas de sobrevida em cinco anos foram de 19,0% para as mulheres e 21,3% para os homens ($P=0,792$).

Nos demais estágios, não houve diferenças na sobrevida, conforme o sexo e o período.

Na análise multivariada, observou-se que o gênero masculino apresentou pior prognóstico em relação à mortalidade ($P=0,017$). Porém, quando ajustada para os demais fatores, o gênero não apresentou associação significativa com mortalidade. Outros fator associados à menor sobrevida somente na análise não ajustada foram presença de anemia ($P=0,005$) e pneumonectomia como extensão da ressecção cirúrgica ($P<0,001$).

Idade mais avançada, avaliada como variável contínua ($P < 0,001$), maior tamanho do tumor ($P = 0,014$), estadiamento da neoplasia em estágio II ($P < 0,001$), estadiamento da neoplasia em estágio III ($P < 0,001$) e presença de complicações pós-operatórias ($P = 0,001$), foram fatores associados a pior prognóstico mesmo na análise ajustada.

Os demais fatores avaliados não foram estatisticamente significativos.

DISCUSSÃO

O atual trabalho estudou o papel do gênero em relação à sobrevida de pacientes com CBNPC submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa. Confirmou-se a vantagem na sobrevida de mulheres em relação a homens na sobrevida geral.

Anteriormente, em análise de 253 casos de carcinoma brônquico tratados cirurgicamente pelo grupo médico no HSL-PUCRS, no período de 1990 a 2000, foi demonstrada maior sobrevida entre as mulheres (RR=0,54, IC95%: 0,31 - 0,94, P=0,03).⁸ No atual trabalho, estendeu-se o período de seguimento para vinte anos.

Os resultados apresentados foram semelhantes. Tais achados também estão de acordo com outros estudos.^{6-8,14-22}

Ferguson e colaboradores,¹⁶ relataram que em 772 casos de CBNPC, as pacientes femininas apresentaram melhores índices de sobrevida, mesmo após ajustes para possíveis fatores de confusão (estadiamento, idade e tipo histológico). Em 2000, o mesmo pesquisador¹⁷ confirmou tais achados, embora nessa publicação tal diferença não tenha sido significativa (P=0,23).

Bouchardy e colaboradores¹⁸ ao avaliarem a sobrevida em dez anos de seguimento de 428 pacientes com carcinoma brônquico, encontram melhores resultados para as mulheres, na análise multivariada, com ajuste para a idade,

condição sócio-econômica, extensão da ressecção cirúrgica e histologia do tumor.

Em 2004, Chatkin e colaboradores⁸ descreveram o gênero como fator prognóstico de sobrevida em mulheres com CBNPC, em análise de 253 pacientes, persistindo a significância mesmo depois de ajustados para fatores considerados então clinicamente relevantes (RR=0,23, IC95%: 0,09 - 0,59, P<0,01).

Em 2010, Agarwal e colaboradores¹⁴ apresentaram a análise de 519 pacientes, onde, novamente, a sobrevida em homens foi pior em relação às mulheres (RR=1.45, P=0,03).

Alguns autores têm descrito este efeito protetor do gênero feminino, mesmo após ajuste conforme estadiamento do CBNPC.^{8,14,23-25}

Neste trabalho, a utilização do termo de interação entre gêneros e estadiamento da neoplasia permitiu observar a existência de fenômenos distintos em relação ao papel do gênero como fator prognóstico: enquanto na amostra geral gênero feminino foi associado a melhor sobrevida, nos casos em estágio I, o gênero feminino exerceu tendência ao efeito protetor entre as pacientes, (P<0,068), nos estágios \geq II não houve diferença significativa quanto à sobrevida entre homens e mulheres.

Estes achados foram semelhantes aos obtidos por Perrot e colaboradores,²⁵ no qual, embora o efeito protetor tenha sido verificado na análise da amostra geral (RR=0,72, IC95%: 0,56 - 0,92, P=<0,01), quando os

pacientes foram classificados conforme o estágio da neoplasia, observaram que o efeito existia apenas nos estágios I e II (RR=0,59, IC95%: 0,43 - 0,83, P=0,04).

Esta mesma situação foi descrita por Chatkin e colaboradores,⁸ que verificaram melhor sobrevida em mulheres no estágio I, (RR=0,38, IC95%: 0,19 - 0,76, P<0,01), mas com tal poder que interferia na análise global da amostra.

Graus de desempenho são eficientes avaliadores prognósticos em período pré-operatório de portadores de CBNPC,²⁶ porém nem sempre são registrados para todos os pacientes, como nesta análise retrospectiva. Portanto, na tentativa de obtenção de informação que pudesse substituir tais escalas de desempenho, foram coletados dados sobre o nível de hemoglobina como preditor pré-operatório, conforme sugerido por Jazieh.²⁶ A presença de anemia no período pré-operatório mostrou ser fator de pior prognóstico na amostra geral. Este achado está em conformidade com os resultados obtidos por outros autores.^{26,27}

Na amostra geral, o estadiamento demonstrou pior prognóstico em relação à sobrevida nas fases mais avançadas da neoplasia, como era de se esperar.^{5,14,15}

Tamanhos maiores dos tumores, um dos itens considerados no sistema TNM (referência) analisados como variável contínua, relacionaram-se a pior prognóstico na amostra geral.

Em relação ao tipo histológico, na amostra geral, não houve relação com pior sobrevida; entretanto, como o adenocarcinoma usualmente é associado a maior sobrevida,¹⁷ dados adicionais são necessários para esclarecer essa discrepância.

Quanto à extensão da ressecção cirúrgica, pneumonectomia foi fator de pior prognóstico somente na análise não ajustadas, sendo assim, quando ajustada para demais fatores não manteve significância estatística.¹⁴

Presença de complicação pós-operatória foi fator associado a pior prognóstico nos pacientes com CBNPC, na amostra geral.

Quanto às diferenças nos dois períodos avaliados (de 1990 a 2000 e de 2001 a 2009) houve aumento da porcentagem de pacientes do gênero feminino, no primeiro período. Tendência que se observa no Brasil.² Deve-se observar também o maior tempo de latência no segundo período, já que o hábito do tabagismo entre as mulheres vem crescendo cada vez mais.

As diferenças de gênero associadas ao fator de desenvolvimento do câncer de pulmão e também aos índices de sobrevida, não são bem compreendidos. As mulheres parecem ser mais suscetíveis ao desenvolvimento de câncer de pulmão, apesar de em geral, fumarem menos e começarem mais tarde que os homens.²⁸ Fatores hormonais podem estar envolvidos, sugerindo que o crescimento de células tumorais possam depender de hormônios reprodutivos.²⁵ Esta hipótese é reforçada pela constatação de que CBNPC têm

receptores de estrogênio em quantidade abundante, que diferem entre os vários tipos de carcinoma do pulmão e os estágios da doença.²⁹

Em relação ao tipo histológico, a comparação entre os dois períodos do estudo não apresentou diferença estatisticamente significativa, apesar de ter sido notado aumento no número de adenocarcinomas. (P=0,243).

Fator de proteção de sobrevida em gênero feminino não foi observado no período de 2001 a 2009. Entretanto, devido ao grande poder estatístico no período de 1990 a 2001 o efeito permanece na amostra geral.

Este estudo mostrou que no grupo total de casos de CBNPC tratados cirurgicamente com intenção curativa, o gênero feminino esteve relacionado à maior sobrevida. O efeito do gênero feminino em relação à mortalidade dos portadores de CBNPC, tratados cirurgicamente com intenção curativa, persistiu após ajuste para possíveis fatores de confusão (idade, tabagismo, anemia, estadiamento, tipo histológico da neoplasia, extensão da cirurgia e complicações pós-operatórias). Quando o gênero foi avaliado conforme o estadiamento da neoplasia existiu tendência a maior sobrevida do gênero feminino apenas para pacientes em estágio I. Nos pacientes em estágio \geq II, tal efeito não foi demonstrado.

REFERÊNCIAS

1. WHO. National Cancer Control Programmes. Policies and Managerial Guidelines - The Global Burden of Disease. www.who.int 2004 (update 2008).
 2. INCA. Estimativas 2010: Incidência de Câncer no Brasil. 2009.
 3. Alberg A, Ford J, Samet J, Physicians ACoC. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007 Sep;132(3 Suppl):29S-55S.
 4. Malta D, Moura L, Souza MF, Curado M, Alencar A, Alencar G. Lung cancer, cancer of the trachea, and bronchial cancer: mortality trends in Brazil, 1980-2003. J Bras Pneumol. 2007 Oct;33(5):536-43.
 5. Scott W, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K, Physicians ACoC. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007 Sep;132(3 Suppl):234S-42S.
 6. Chang J, Asamura H, Kawachi R, Watanabe S. Gender difference in survival of resected non-small cell lung cancer: histology-related phenomenon? J Thorac Cardiovasc Surg. 2009 Apr;137(4):807-12.
 7. Shafer D, Albain K. Lung cancer outcomes in women. Semin Oncol. 2009 Dec;36(6):532-41.
 8. Chatkin J, Abreu C, Fritscher C, Wagner M, Pinto J. Is there a gender difference in non-small cell lung cancer survival? Gend Med. 2004 Aug;1(1):41-7.
 9. Rami-Porta R, Chansky K, Goldstraw P. Updated lung cancer staging system. Future Oncol. 2009 Dec;5(10):1545-53.
 10. Haynes BR, Sackett D, Guyatt G, Tugwell P. Epidemiologia Clínica. 3º ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.
 11. Kaplan EL Mp. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Statist Assoc; 1958. p. 457-81.
 12. Cox R. Regression models and life tables. J Roy Stat Soc B; 1972. p. 205-7.
 13. Båtevik R, Grong K, Segadal L, Stangeland L. The female gender has a positive effect on survival independent of background life expectancy
-

- following surgical resection of primary non-small cell lung cancer: a study of absolute and relative survival over 15 years. *Lung Cancer*. 2005 Feb;47(2):173-81.
14. Agarwal M, Brahmanday G, Chmielewski G, Welsh R, Ravikrishnan K. Age, tumor size, type of surgery, and gender predict survival in early stage (stage I and II) non-small cell lung cancer after surgical resection. *Lung Cancer*. 2010 Jun;68(3):398-402.
 15. Chang M, Mentzer S, Colson Y, Linden P, Jaklitsch M, Lipsitz S, et al. Factors predicting poor survival after resection of stage IA non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Oct;134(4):850-6.
 16. Ferguson MK, Skosey C, Hoffman PC, Golomb HM. Sex-associated differences in presentation and survival in patients with lung cancer. *J Clin Oncol*. 1990 Aug;8(8):1402-7.
 17. Ferguson MK, Wang J, Hoffman PC, Haraf DJ, Olak J, Masters GA, et al. Sex-associated differences in survival of patients undergoing resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2000 Jan;69(1):245-9; discussion 9-50.
 18. Bouchardy C, Fioretta G, De Perrot M, Obradovic M, Spiliopoulos A. Determinants of long term survival after surgery for cancer of the lung: A population-based study. *Cancer*. 1999 Dec;86(11):2229-37.
 19. Radzikowska E, Głaz P, Roszkowski K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases. *Ann Oncol*. 2002 Jul;13(7):1087-93.
 20. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol*. 1995 May;13(5):1221-30.
 21. Johnson BE, Steinberg SM, Phelps R, Edison M, Veach SR, Ihde DC. Female patients with small cell lung cancer live longer than male patients. *Am J Med*. 1988 Aug;85(2):194-6.
 22. Tanaka F, Yanagihara K, Otake Y, Miyahara R, Kawano Y, Nakagawa T, et al. Surgery for non-small cell lung cancer: postoperative survival based on the revised tumor-node-metastasis classification and its time trend. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000 Aug;18(2):147-55.
-

-
23. Hanagiri T, Sugio K, Uramoto H, So T, Ichiki Y, Sugaya M, et al. Gender difference as a prognostic factor in patients undergoing resection of non-small cell lung cancer. *Surg Today*. 2007;37(7):546-51.
 24. Alexiou C, Onyeaka CV, Beggs D, Akar R, Beggs L, Salama FD, et al. Do women live longer following lung resection for carcinoma? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002 Feb;21(2):319-25.
 25. de Perrot M, Licker M, Bouchardy C, Usel M, Robert J, Spiliopoulos A. Sex differences in presentation, management, and prognosis of patients with non-small cell lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000 Jan;119(1):21-6.
 26. Jazieh AR, Hussain M, Howington JA, Spencer HJ, Husain M, Grismer JT, et al. Prognostic factors in patients with surgically resected stages I and II non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2000 Oct;70(4):1168-71.
 27. Albain K, Crowley J, LeBlanc M, Livingston R. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol*. 1991 Sep;9(9):1618-26.
 28. Ulrick C. Smoking and mortality in women: smoke like a man, die (at least) like a man. In: Buist S, Mapp CE. 1° ed: UK: ERS Journals Ltd; 2003. p. 103-17.
 29. Canver CC, Memoli VA, Vanderveer PL, Dingivan CA, Mentzer RM. Sex hormone receptors in non-small-cell lung cancer in human beings. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994 Jul;108(1):153-7.
-

Tabela 1 – Características dos pacientes com CBNPC que receberam tratamento cirúrgico com intenção curativa, HSL-PUCRS, período de 1990-2009, n=478.

Variável	Resultado
Gênero Feminino	137 (28,7)
Idade (anos)	64,7 ±9,8
Tabagismo	
Fumante	362 (75,7)
Ex-fumante	91 (19,0)
Nunca fumou	25 (5,3)
Estágio	
Estágio I	238 (49,8)
Estágio II	126 (26,4)
Estágio ≥ III	114 (23,8)
Histologia	
Adenocarcinoma	209 (43,7)
Epidermóide	216 (45,2)
Outros ^(b)	53 (11,1)
Tamanho do tumor (cm)	4,5 ±2,8
Complicações pós-operatórias	86 (18,0)
Anemia ^(a)	226 (47,3)
Extensão da ressecção cirúrgica	
Lobectomia	359 (75,1)
Bilobectomia	24 (5,0)
Segmentectomia	21 (4,4)
Pneumonectomia	74 (15,5)

Os dados são apresentados como média ± DP ou frequência (%); CBNPC: Carcinoma brônquico não-pequenas células; ^(a) Hemoglobina sérica < 13,0 g/dL para os homens e < 12,0 g/dL para as mulheres; ^(b) Inclui carcinomas adenoescamosos, bronquíolo-alveolares e de grandes células.

Tabela 2 – Estimativas de taxas de sobrevida aos 60 meses por método Kaplan-Meier conforme sexo, estadiamento da neoplasia e gênero estratificado por estadiamento da neoplasia n=478.

Variável	Coorte Plena ^(a)			Coorte Pior Cenário ^(b)		
	n	%	P	n	%	P
Gênero						
Feminino	76	55,6	0,005	35	25,5	0,017
Masculino	132	38,8		66	19,4	
Estágio						
Estágio I	135	56,9	<0,001	69	29,0	<0,001
Estágio II	43	34,3		19	15,1	
Estágio ≥ III	27	23,7		13	11,4	
Estágio I						
Gênero feminino	60	75,2	0,007	29	36,2	0,068
Gênero masculino	76	47,9		40	25,3	
Estágio II						
Gênero feminino	10	29,8	0,847	5	15,2	0,526
Gênero masculino	35	37,3		14	15,1	
Estágio ≥ III						
Gênero feminino	5	22,6	0,631	1	4,2	0,887
Gênero masculino	21	23,4		12	13,3	

^(a)As observações censuradas foram registradas à medida que ocorreram; ^(b) as observações com seguimento menor do que 60 meses foram classificadas como óbito (em data 6 meses após a data da censura).

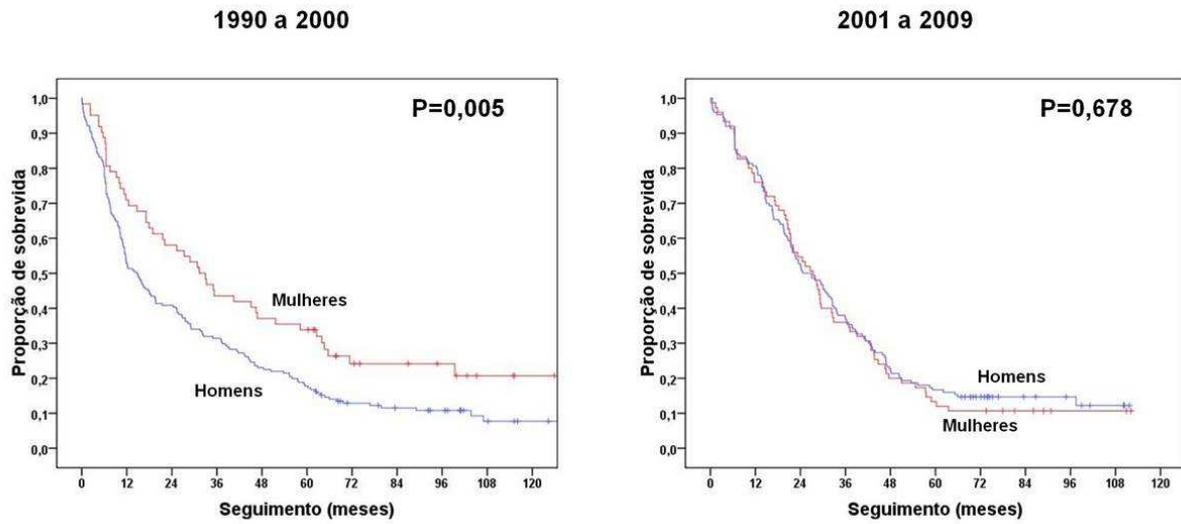


Figura 1: Estimativa das taxas de sobrevida em 60 meses, por década, gênero, conforme método Klapan-Meier dos pacientes com CBNPC submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa, no HSL-PUCRS.

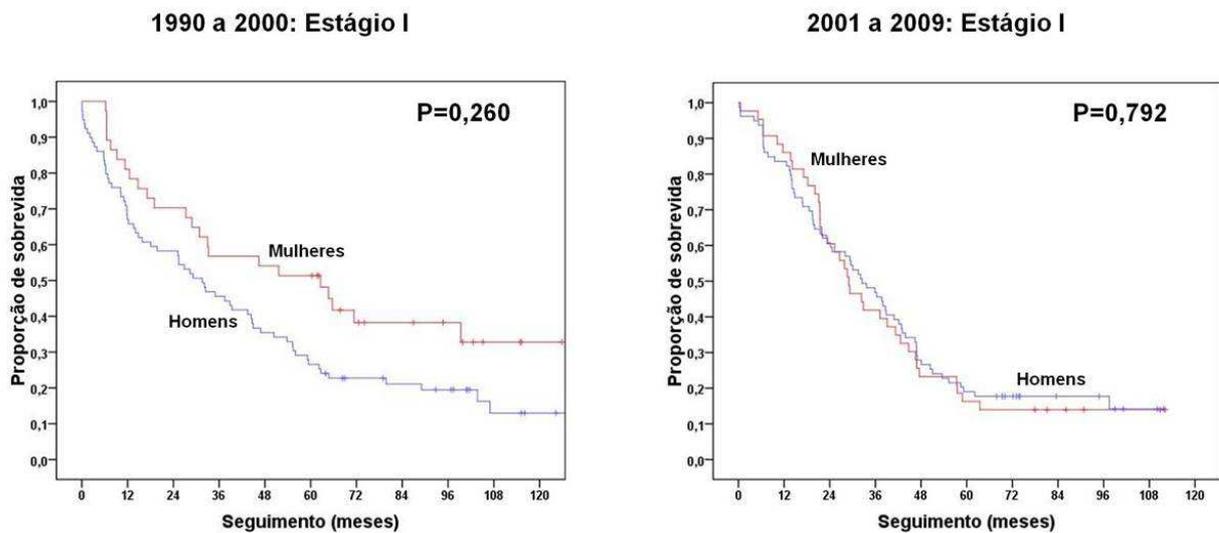


Figura 2: Estimativa das taxas de sobrevida em 60 meses, por décadas, gênero e estadiamento I, conforme método Klapan-Meier dos pacientes com CBNPC submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa, no HSL-PUCRS.

CARTA DE ENVIO DO ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO

Jornal Brasileiro de Pneumologia

Secretaria do Jornal Brasileiro de Pneumologia
SEPS 714/914 - Bloco E - Sala 220/223
Asa Sul - Brasília/DF - 70390-145
Fone/Fax: 0800 61 6218, email: jpneumo@jornaldepneumologia.com.br

Brasília, terça-feira, 21 de dezembro de 2010

Ilmo(a) Sr.(a)

Nóris Coimbra Scaglia

Referente ao código de fluxo: 2709
Classificação: Artigo Original

Informamos que recebe mos o manuscrito Papel do Gênero Feminino e Outros Fatores em Relação à Sobrevida de Pacientes com Carcinoma Brônquico Não-Pequenas Células Submetidos a Tratamento Cirúrgico com Intenção Curativa será enviado para apreciação dos revisores para possível publicação/participação na(o) Jornal Brasileiro de Pneumologia. Por favor, para qualquer comunicação futura sobre o referido manuscrito cite o número de referência apresentado acima.

Obrigado por submeter seu trabalho a(o) Jornal Brasileiro de Pneumologia.

Atenciosamente,

Dr. Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho
Editor
