

## Estudo comparativo dos fatores prognósticos entre os pacientes com maior e menor sobrevida em portadores de carcinoma broncogênico\*

SÉRGIO JAMNIK<sup>1</sup>, ILKA LOPES SANTORO<sup>1</sup>, CÉSAR UEHARA<sup>2</sup>

Apesar dos avanços no tratamento, há pouca melhora na sobrevida dos pacientes com câncer do pulmão. Atualmente, é importante o conhecimento dos fatores que intervêm na sobrevida.

**Objetivos:** Verificar possíveis diferenças de fatores prognósticos em duas populações de pacientes com câncer de pulmão, uma com pequena sobrevida (menos de seis meses) e outra com maior sobrevida (acima de 24 meses). **Métodos:** De 1997 a 1999 foram estudados 52 pacientes com diagnóstico histopatológico de carcinoma homogêneo, sendo colhidos dados demográficos, clínicos, paramétricos, hábitos tabágicos, índice de Karnofsky, estadiamento da doença e dosagem laboratorial de desidrogenase láctica, fosfatase alcalina, antígeno carcinoembrionário e cálcio. **Resultados:** 29 pacientes tiveram sobrevida menor do que seis meses e 23, superior a 24 meses. Os três fatores mais importantes que influenciaram o tempo curto de sobrevida foram baixo índice de Karnofsky inicial, redução do apetite e alto nível sérico de DHL. **Conclusão:** Os três componentes do prognóstico são o estado físico atual, o estado físico prévio e o estado atual da doença. (*J Pneumol* 2002;28(5):245-9)

### *Comparative study of prognostic factors among longer and shorter survival patients with bronchogenic carcinoma*

*Despite the improvements seen in the treatment of lung cancer, little has improved in the survival of these patients, and a great importance is attributed to the factors that have a role to play in such survival. **Purpose:** To check for possible prognostic factor differences in two populations of lung cancer patients, one of them with short survival (less than six months), and the other with longer survival (more than 24 months). **Methods:** From 1997 to 1999, 52 patients with histopathologic diagnosis of homogenous carcinoma were studied, and demographics, clinical parameters, smoking pattern, Karnofsky's index, disease staging, and laboratory dosing of lactic dehydrogenase, alkaline phosphatase, carcinoembryonic antigen, and calcium data were surveyed. **Results:** 29 patients had less than six month survival, and 23 had more than 24 month survival. The three most important factors for short survival were the low initial Karnofsky's index, loss of appetite, and high serum LDH levels. **Conclusion:** The three prognosis components are: current physical status, prior physical status, and current status of the disease.*

*Descritores* – Carcinoma broncogênico. Neoplasias pulmonares. Carcinoma de células escamosas. Adenocarcinoma. Carcinoma de células pequenas.

*Key words* – Bronchogenic carcinoma. Lung neoplasms. Squamous cell carcinoma. Adenocarcinoma. Small cell carcinoma.

\* Trabalho realizado na Disciplina de Pneumologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/EPM), São Paulo, SP.

1. Doutor em Medicina. Médico da Disciplina.
2. Professor Adjunto.

*Endereço para correspondência* – Rua Jaspe, 32, apto. 121 – 01531-060 – São Paulo, SP.

**Recebido para publicação em 25/6/01. Aprovado, após revisão, em 12/6/02.**

### INTRODUÇÃO

O carcinoma broncogênico, desde o início do século XX, quando era doença incomum, vem apresentando aumento na sua incidência. Nos Estados Unidos, a incidência ultrapassa os 180.000 casos por ano e mais de 150.000 pessoas morrem em um ano, o que faz do carcinoma de pulmão a maior causa de morte por câncer em ambos os sexos. Os homens são mais acometidos que as mulheres, mas esta relação, a cada ano, torna-se menor. O maior responsável pelo câncer de pulmão continua a ser o tabagismo, sendo que mais de 90% dos pacientes portadores desta doença relatam esse hábito. Outros fatores têm menor importância: poluição do ar,

inalação de fumaça, de crômio, níquel, radônio, arsênico e berílio<sup>(1,2)</sup>. A sua incidência é maior na 6<sup>a</sup>, 7<sup>a</sup> e 8<sup>a</sup> décadas de vida, porém o início cada vez mais precoce do hábito de fumar faz com que o câncer de pulmão se manifeste em pessoas mais novas.

O câncer de pulmão é uma doença que se caracteriza por baixa sobrevida: menos de 15% dos pacientes sobrevivem cinco anos. Além disso, observa-se, em países como o Brasil, aumento de sua incidência em ambos os sexos. Apesar do progresso no tratamento, essa tendência não se modificou ou muito pouco se obteve na melhora da sobrevida. A partir daí, vários fatores que se supunham de risco para a sobrevida passaram a ser estudados, visando-se melhor caracterização do paciente e a escolha do tratamento mais adequado<sup>(3,4)</sup>.

Na população de portadores de câncer de pulmão observamos que alguns pacientes apresentam pequena sobrevida (menos de seis meses), enquanto outros, maior sobrevida (acima de 24 meses). A partir dessa observação, resolvemos estudar essas duas populações, procurando verificar se há alguma diferença dos fatores prognósticos que justificassem esse achado.

## PACIENTES E MÉTODOS

Foram avaliados 131 pacientes portadores de carcinoma broncogênico do Ambulatório de Oncologia da Disciplina de Pneumologia da Unifesp, no período entre 1997 e 1999. Desses, participaram do protocolo 52 pacientes, sendo 29 com sobrevida inferior a seis meses e 23 com sobrevida superior a 24 meses. Considerou-se como data do início da doença a época do surgimento dos primeiros sintomas, para efeito da avaliação da sobrevida; esses pacientes foram acompanhados até o óbito ou até o fim do protocolo, apesar de que a maior parte da existência da doença se apresenta assintomática. Todos os pacientes tiveram o diagnóstico histopatológico de carcinoma broncogênico através de biópsias. Foram submetidos a anamnese para avaliação do sexo, raça, *performance status* (índice de Karnofsky), hábito de fumar e índice anos/maço. Estabelecido o estadiamento, foram considerados doença avançada os estádios IIIb e IV, para carcinoma não pequenas células, e doença disseminada, para carcinoma de pequenas células. Já as doenças localizadas abrangiam os estádios Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa e doença limitada, respectivamente.

Os pacientes foram avaliados nutricionalmente através dos índices antropométricos e classificados em: desnutridos, eutróficos e obesos. Foram avaliados ainda quanto à presença ou ausência de anorexia. Foram utilizados os seguintes índices antropométricos: prega cutânea de tríceps, circunferência braquial e circunferência muscular do braço.

Foram medidos os valores médios dos seguintes exames séricos: desidrogenase láctica (U/L), fosfatase alcalina (U/L), antígeno carcinoembrionário (nanogramas/ml) e cálcio. Todos os pacientes foram informados de que seus dados seriam utilizados em estudo prospectivo. Este trabalho foi submetido à comissão de ética desta instituição, previamente.

Os resultados foram submetidos a análise estatística: teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ) e análise de variância (anova) de acordo com a variável estudada. Em todos os casos, o nível de significância para rejeição da hipótese de nulidade foi sempre igual ou menor do que 0,05 (5%), assinando-se com asterisco (\*) os valores significantes.

## RESULTADOS

Tanto para os pacientes com menor e maior sobrevida, não houve diferença estatisticamente significativa na distribuição quanto ao sexo e a raça (Tabela 1).

**TABELA 1**  
Características gerais dos pacientes

	Sobrevida	
	< 6 meses	> 24 meses
Sexo masculino	19 (65,5%)	17 (77,5%)
Sexo feminino	10 (34,5%)	6 (26,1%)
Cor branca	21	18
Cor negra	6	3
Cor amarela	2	2

As médias de idade entre os dois grupos foram semelhantes. O valor da mediana do índice de Karnofsky foi superior entre os pacientes que tiveram maior sobrevida (83 x 74), com significância estatística.

A percentagem de não fumantes foi maior entre os de menor sobrevida (32% x 22%), apesar de não significante.

Não houve diferença entre a média dos anos/maços e da idade entre os dois grupos (Tabela 2).

**TABELA 2**  
Características gerais dos pacientes II

	Sobrevida	
	< 6 meses	> 24 meses
Idade (anos)	64,6 ± 9,2	61,8 ± 8,3
Índice de Karnofsky*	74	83
Não fumantes	9 (32%)	5 (22%)
Anos/maços	56,4 ± 35,0	52,7 ± 28,6

\* p = 0,0367

Entre os pacientes com menor sobrevida houve maior número de portadores de carcinoma espinocelular (41,4%); já entre os de maior sobrevida, houve maior número de portadores de adenocarcinomas (43,5%). Não houve diferença significativa entre os dois grupos (Tabela 3).

**TABELA 3**  
Tipo histológico segundo o tempo de sobrevida

	Sobrevida	
	< 6 meses	> 24 meses
Carcinoma espinocelular	12 (41,4%)	9 (39,1%)
Adenocarcinoma	7 (24,1%)	10 (43,5%)
Carcinoma pequenas células	2 (6,9%)	3 (13,0%)
Outro*	8 (27,5%)	1 (4,3%)

+ Carcinoma espinocelular  
Ca indiferenciado  
TU misto

Observamos neste trabalho que os pacientes com menor sobrevida apresentam maior incidência de desnutrição (65,5% x 43,5%). Já entre os pacientes com maior sobrevida predominaram os obesos e eutróficos (56,5% x 34,5%). Essa diferença, embora não significativa, apresentou um p próximo de 5% (0,095) (Tabela 4). Sessenta e dois por cento dos pacientes com menor sobrevida apresentaram história de anorexia e apenas 21,7% entre os de maior sobrevida (Tabela 5). Essa diferença foi muito significativa (p = 0,0086).

**TABELA 4**  
Avaliação nutricional segundo a sobrevida

	Sobrevida	
	< 6 meses	> 24 meses
Desnutridos	19 (65,5%)	10 (43,5%)
Eutróficos	6 (20,7%)	8 (34,8%)
Obesos	4 (13,8%)	5 (22,7%)

**TABELA 5**  
Avaliação da anorexia segundo a sobrevida

Anorexia*	Sobrevida	
	< 6 meses	> 24 meses
Presente	18 (62,2%)	5 (21,7%)
Ausente	11 (37,8%)	18 (78,3%)

\* p = 0,0086

Em ambos os grupos a incidência de doença avançada predominou sobre a doença localizada (Tabela 6); embora fosse maior nos pacientes com sobrevida menor que seis meses, ela não foi significativa.

**TABELA 6**  
Avaliação do estadiamento segundo a sobrevida

	Sobrevida	
	< 6 meses	> 24 meses
Doença avançada	24 (82,8%)	15 (72,4%)
Doença localizada	6 (17,2%)	6 (28,6%)

Nos exames séricos realizados encontrou-se valor médio maior para desidrogenase lática e antígeno carcinoembrionário entre os portadores de menor sobrevida. Já os valores médios dos outros exames foram semelhantes para os dois grupos (Tabela 7). A diferença dos valores médios de desidrogenase lática entre os dois grupos foi significativa (p = 0,0014).

**TABELA 7**  
Valores médios dos exames subsidiários séricos segundo a sobrevida

	Sobrevida	
	< 6 meses	> 24 meses
DHL*	328,0 ± 176	174,0 ± 34
FA	165,0 ± 101	189,0 ± 92
CEA	16,3 ± 4	6,1 ± 5
Ca	9,0 ± 1,3	8,7 ± 0,8

Entre os pacientes que apresentaram menor sobrevida, 19 (73,1%) foram submetidos a algum tipo de tratamento (cirurgia, quimioterapia e/ou radioterapia) e sete (26,9%), só a tratamento sintomático (paliativo). Dos 19 pacientes citados acima, dois (10,5%) foram submetidos a dois ou mais tratamentos associados. Já entre os pacientes com maior sobrevida, 20 (87,0%) foram submetidos a algum tipo de tratamento (cirurgia, quimioterapia, radioterapia e/ou imunoterapia), sendo 13 (65%) associados a dois ou mais tratamentos. Apenas três (13,0%) pacientes foram submetidos a tratamento sintomático.

**TABELA 8**  
**Tratamento segundo a sobrevida**

	Sobrevida	
	< 6 meses	> 24 meses
Algum tratamento*	19 (73,1%)	20 (87,0%)
Tratamento sintomático	7 (26,9%)	3 (13,0%)

\* Quimioterapia  
Radioterapia  
Cirurgia  
Imunoterapia

**TABELA 9**  
**Tratamento associado\* segundo a sobrevida**

	Sobrevida	
	< 6 meses	> 24 meses
Cirurgia + quimioterapia	1	0
Cirurgia + radioterapia	1	2
Quimioterapia + radioterapia	0	6
Radioterapia + imunoterapia	0	1
Quimioterapia + radioterapia + imunoterapia	0	1
Cirurgia + imunoterapia	0	1

p = 0,003

## DISCUSSÃO

A grande maioria dos autores considera que são estes os fatores de prognóstico: a *performance status* (índice de Karnofsky e outros), extensão da doença, tipo histológico, raça, sexo, idade, estado nutricional, os níveis da desidrogenase lática e antígeno carcinoembrionário<sup>(5-8)</sup>.

Em relação ao sexo, a literatura é bastante controversa, alguns trabalhos considerando o feminino como fator positivo determinante para a sobrevida e outros não confirmando esse achado. Os que consideram um fator determinante positivo para a sobrevida explicam isso devido à presença de receptores esteróides nas pacientes com câncer de pulmão<sup>(9-12)</sup>. Tadokoro<sup>(3)</sup>, em nosso meio, não mostrou diferença na sobrevida entre os sexos. Neste trabalho não houve diferença entre os dois grupos.

No nosso trabalho não houve diferença entre a incidência racial entre os pacientes com maior e menor sobrevida. A literatura norte-americana refere aumento na incidência de câncer de pulmão na raça negra em relação à branca. Não há citações se a sobrevida é maior ou não entre os vários tipos raciais<sup>(13)</sup>.

Em relação à extensão da doença, há tendência de maior sobrevida entre os pacientes com doença localiza-

da. Esta tendência é considerada como o principal fator prognóstico em alguns trabalhos<sup>(3,4,11,12)</sup>.

Não houve diferença entre a média de idade entre os dois grupos (Tabela 2), embora alguns autores considerem que a sobrevida diminua com o avançar da idade<sup>(11,12)</sup>.

Neste trabalho, os pacientes com maior sobrevida mostraram valores superiores e significantes em relação àqueles com menor sobrevida. Em vários trabalhos na literatura o *performance status* (índice de Karnofsky) se mostrou sempre entre os principais determinantes de sobrevida<sup>(3,4,14,15)</sup>, sendo, então, imprescindível para análise do paciente portador de carcinoma de pulmão. O único fator desfavorável é que sua análise é subjetiva. Trabalho recente mostra a grande relação entre avaliação nutricional e o índice de Karnofsky, sendo o primeiro uma análise objetiva<sup>(4,15)</sup>. No nosso trabalho, embora os valores na análise estatística não fossem significantes (p = 0,095), observamos maior incidência de desnutridos entre os pacientes com menor sobrevida, justificados pela presença de tumores mais agressivos. Talvez, se o número de pacientes estudados fosse maior, essa diferença se tornasse significativa.

A anorexia, em vários trabalhos e teses, mostrou estar freqüentemente presente entre os pacientes com pior sobrevida<sup>(3,4,16)</sup> e neste trabalho não foi diferente; os valores entre os pacientes com menor sobrevida se mostraram bastante significantes (Tabela 5). Na literatura não se encontra uma explicação, mas possivelmente é devida à maior agressividade dos tumores nesses pacientes.

Em vários trabalhos, como no nosso, não houve diferença na sobrevida entre os vários tipos histológicos<sup>(3,4,17,18)</sup>. Nakayama *et al.*<sup>(19)</sup> mostraram que nos pacientes que sobreviveram menos de dois anos não houve diferença dos tipos histológicos; após dois anos, a sobrevida é maior para os pacientes portadores de carcinoma espinocelular, e, quanto menos diferenciados, menor a sobrevida.

Entre os exames bioquímicos, observamos que a desidrogenase lática e o antígeno carcinoembrionário apresentam valores médios maiores, sendo estatisticamente significantes entre os pacientes de menor sobrevida, como observado na literatura mundial<sup>(3,4,8,9,20)</sup>.

Isso ocorre uma vez que os pacientes com menor sobrevida apresentam doença em estágio mais avançado e, como demonstrado em outros trabalhos<sup>(8,9,20)</sup>, mostram, em conseqüência, a maior produção de desidrogenase lática e antígeno carcinoembrionário.

No nosso trabalho observamos que os pacientes com maior sobrevida foram mais submetidos a algum tipo de tratamento (87,0%) quando se comparam com aqueles com menor sobrevida (79,1%). Isso ocorre, pois maior número de pacientes no grupo de maior sobrevida apresenta valores de índice de Karnofsky superiores a 70. A

literatura mostra que os pacientes que apresentam associação de tratamento, principalmente radioterapia e quimioterapia, tiveram maior sobrevida<sup>(21)</sup>.

Concluimos que os pacientes com menor sobrevida em maior porcentagem tendem a apresentar menor índice de Karnofsky, anorexia, doença mais avançada, maiores valores da desidrogenase lática e antígeno carcinoembrionário e são menos tratados.

## REFERÊNCIAS

1. Bekett WS. Epidemiology and etiology of lung cancer. *Clin Chest Med* 1993;14:1-15.
2. Uehara C, Jamnik S, Santoro IL. Câncer de pulmão. *Revista Medicina Ribeirão Preto* 1998;31:266-76.
3. Tadokoro H. Câncer de pulmão. Consideração sobre 300 casos [tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, 1992.
4. Jamnik S. Avaliação nutricional em portadores de carcinoma broncogênico [tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, 1995.
5. Tamura M, Ueoka H, Tabata M. Prognostic factors of small-cell lung cancer in Okayama lung cancer study group trials. *Acta Med Okayama* 1998;52:105-11.
6. Vansteenkiste JF, De Leyn PR, Deneffe GJ. Survival and prognostic in resected N<sub>2</sub> non-small cell lung cancer: a study of 140 cases. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1441-50.
7. Padilla J, Calvo V, Penãlves JC. Surgical results and prognostic factors in early non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1997;63:324-6.
8. Paesmans M. Prognostic factors. *Rev Mal Respir* 1998;15:420-7.
9. Finkelstein D, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Long-term survival in metastatic non small cell cancer: an eastern cooperative oncology group study. *J Clin Oncol* 1986;4:702-9.
10. Spiegelman D, Maurer LH, Warro JH, Perry MC, Clahinian AP. Prognostic factors in small cell carcinoma of the lung: an analysis of 1,521 patients. *J Clin Oncol* 1989;7:344-54.
11. Vercelli M, Quaglia A, Casella C, Mangone L. Cancer patient survival in the elderly in Italy. *Tumori* 1997;83:490-6.
12. Thomas P, Piraux M, Jacques LF, Grégore J. Clinical patterns and trends of outcome of elderly patients with bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:266-74.
13. Wu LY, Semanya KA, Hardy RE, Hargreaves MK, Robinson SD, Pederson L. Cancer rate differentials between blacks and whites in three metropolitan areas: a 10-year comparison. *J Natl Med Assoc* 1998;90:410-6.
14. Pater JL, Loeb M. Nonanatomic prognostic factors in carcinoma of the lung. A multivariate analysis. *Cancer* 1982;50:326-31.
15. Perng RP. Impact of nutritional status on the survival of lung cancer patients. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)* 1998;61:134-40.
16. Stanby KE. Prognostic factors in lung cancer. In: Aisner J. *Lung cancer*. New York: Churchill-Livingstone, 1985;41-66.
17. Lanzotti VJ, Thomas DR, Boyle LE, Smith TL. Survive with inoperable lung cancer. *Cancer* 1977;39:303-13.
18. Charloux A, Hedelin G, Dietermann A. Prognostic value of histology in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997;17:123-34.
19. Nakayama Y, Hayakawa K, Mitsushashi N, Saito Y, Niibe H. Long-term survivors of non-small cell lung cancer after radiation therapy: the significance of histological type. *Anticancer Res* 1997;17:2769-73.
20. Maestu I, Gomez CJ, Aparicio J, Oltra A. Pretreatment prognostic factors for survival in small cell lung cancer: indices on 341 patients. *Ann Oncol* 1997;8:547-53.
21. Rath JA, Cox JD, Hong WK. *Lung cancer*. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1998.