

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Mestrado Integrado em Medicina

Ano Letivo 2012/2013

Artigo de Investigação Médica

**Estudo Epidemiológico do Cancro do Pulmão
no Hospital de Santo Espírito da Ilha Terceira entre 2002 e 2012**

Isabel Santos Silva Sousa Martins

Orientador

Dr. Franklim Peixoto Marques

Coorientador

Doutor Jácome de Ornelas Bruges Armas

Porto, junho de 2013

Mestrado Integrado em Medicina

Ano letivo 2012/2013

Artigo de Investigação Médica

**Estudo Epidemiológico do Cancro do Pulmão
no Hospital de Santo Espírito da Ilha Terceira entre 2002 e 2012**

Isabel Santos Silva Sousa Martins

Aluna do Mestrado Integrado em Medicina | 6º ano profissionalizante

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar | Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto, PORTUGAL

Franklim Peixoto Marques

Professor Auxiliar Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Assistente Graduado | Hospital de Santo António | Centro Hospitalar do Porto

Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto, PORTUGAL

Jácome de Ornelas Bruges Armas

PhD | Doutoramento em Medicina pela Universidade do Porto

Especialista em Oncologia Médica | Hospital de Santo Espírito da Ilha Terceira

Canada do Breado, 9700-049 Angra do Heroísmo, PORTUGAL

A força do querer não tem limites conhecidos.

Não é previsível o que se consegue quando se quer atingir as coisas.

O querer leva-nos até onde ninguém sabe, nem o próprio.

Professor Nuno Grande

Resumo

Introdução: O cancro do pulmão é uma das neoplasias mais frequentes a nível mundial, um dos mais evitáveis, constituindo um dos principais problemas de saúde. Esta neoplasia constitui a primeira causa de morte por cancro em todo o mundo. O tabagismo é o principal fator etiológico conhecido. Nos Açores, o cancro do pulmão foi a neoplasia mais comum entre 1997 e 2006. Esta região apresenta taxas de tabagismo e mortalidade por esta neoplasia superiores à da média nacional.

Objetivo: Caracterizar os doentes com neoplasia do pulmão e a sua abordagem no Hospital de Santo Espírito da Ilha Terceira entre 2002 e 2012.

Metodologia: Procedeu-se a um estudo retrospectivo baseado numa revisão sistemática dos casos diagnosticados e registados nos processos clínicos dos Serviços de Oncologia e Pneumologia deste hospital.

Resultados: Dos casos estudados, 86,7% eram do sexo masculino com uma média

de idade global ao diagnóstico de 64 anos. A maioria era fumadora (59,1%) ou ex-fumadora (27,4%). O tipo histológico mais frequente foi o espinocelular (34,2%) e na mulher o adenocarcinoma (43,8%). A maioria tinha doença avançada ao diagnóstico (66,7% em estágio IV). A terapêutica inicial predominante foi a quimioterapia (48,2%). A cirurgia foi realizada em 19,8% dos doentes e a radioterapia pouco utilizada (3,9%).

Conclusões: O cancro do pulmão é muito prevalente nos Açores, é diagnosticado em estágio avançado, tem prognóstico reservado e varia de incidência com o sexo e hábitos tabágicos. A radioterapia é pouco utilizada e a quimioterapia é a principal arma terapêutica. É necessário incitar esforços para melhorar os resultados.

Palavras-Chave

Cancro do pulmão, epidemiologia, tabagismo, tratamento, Portugal, Açores.

Abstract

Introduction: Lung cancer is one of the world's most common avoidable tumours, and represents one of the main health problems. It is the most frequent cause of cancer death in the world. Smoking is the main aetiology known. In Azores, lung cancer was the most common cancer between 1997 and 2006. This region has higher smoking and lung cancer mortality rates than national average.

Aim: To characterize lung cancer patients and their management in *Hospital de Santo Espírito da Ilha Terceira* between 2002 and 2012.

Methods: Was performed a retrospective study based on systematic revision of clinical files of Oncology and Pneumology Services of that hospital.

Results: From studied patients, 86,7% were men and the global mean age was 64 years. The majority was smoker

(59,1%) or former smoker (27,4%). The most frequent histologic type was squamous cell carcinoma (34,2%) and among women was adenocarcinoma (43,8%). The majority had advance disease at diagnosis (66,7% on stage IV). The predominant initial treatment was chemotherapy (48,2%). Surgery was performed in 19,8% of the patients and radiotherapy underused (3,9%).

Conclusions: Lung cancer is too prevalent in Azores, is diagnosed in advantage stage, has poor prognosis and the incidence varies with sex and smoking habits. Radiotherapy is underused and chemotherapy is the aim therapeutic weapon. It is necessary to promote efforts to improve results.

Keywords

Lung cancer, epidemiology, smoking, treatment, Portugal, Azores.

Introdução

O cancro do pulmão é uma das neoplasias mais frequentes a nível mundial, primeira causa de morte por cancro e um dos mais evitáveis,¹ constituindo um dos principais problemas de saúde. Segundo estimativas da Globocan,² em 2008 constituiu a primeira causa de morte por neoplasia na Europa, em ambos os sexos, sendo o segundo mais comum no homem e o terceiro na mulher. Em Portugal, o cancro do pulmão é o que tem a taxa de mortalidade mais elevada no sexo masculino, sendo ultrapassado pelo cancro da próstata e colorretal em incidência.

Estima-se que nos Estados Unidos, em 2012,³ foi a segunda causa de novos casos de cancro nos sexos feminino e masculino, ficando atrás apenas do cancro da mama e da próstata, respetivamente, e a principal causa de morte por cancro em ambos os sexos.⁴ No sexo masculino, o número total de mortes atribuídas aos outros 4 tipos de cancro mais comuns (próstata, colo-rectal, pâncreas e fígado e vias biliares intra-hepáticas) não ultrapassaram o número de mortes atribuídas ao cancro do pulmão.³

O tabagismo é o principal fator etiológico, sendo responsável por cerca de 85% dos cancros do pulmão,

umentando o risco de todos os tipos histológicos.⁵ As diferenças nos padrões de incidência e mortalidade por cancro do pulmão entre sexos, assim como entre regiões, refletem as diferenças históricas de hábitos tabágicos. Este paralelismo foi modelado em quatro estádios.⁶ No estádio 1, as taxas de tabagismo começam a aumentar no sexo masculino, seguindo-se o estádio 2 com aumento nas taxas de mortalidade por cancro do pulmão. No estádio 3 o tabagismo começa a diminuir no homem, levando a uma diminuição da mortalidade, entrando-se assim no estádio 4. Verifica-se que o pico de prevalência do tabagismo nas mulheres ocorreu 20 anos mais tarde do que nos homens.⁷ São necessárias duas décadas para que as variações no consumo tabágico se reflitam na incidência e três a quatro na mortalidade. Tem sido observada diminuição da taxa de mortalidade nos Estados Unidos e em alguns países da Europa^{3,8-10} nas últimas décadas. Na Europa, as estimativas para 2012 previam uma diminuição de 10% da taxa de mortalidade por cancro do pulmão no homem e um aumento de 7% na mulher, desde 2007.^{2,3,11-14} Nos EUA, em 2012, estimava-se um decréscimo nas taxas de mortalidade de todas as neoplasias no

homem, contribuindo o cancro do pulmão para 40% dessa diminuição.³

Um estudo publicado em 2009 inferiu que Portugal terá avançado para a fase final do estágio 3 da epidemia tabágica na última década.¹⁵ As taxas de mortalidade do cancro do pulmão vinham a aumentar no nosso país desde a década de 50 do século XX.¹⁶ Prevê-se que nos próximos anos se assista ao início do declínio no homem, e que continuemos a observar um aumento importante no sexo feminino, dado que o pico do tabagismo ainda não foi atingido na mulher.¹⁷⁻²⁰ O aumento da mortalidade na mulher pode ser ainda mais expressivo dado a esperança de vida mais elevada.

Apesar dos avanços registados no diagnóstico, estadiamento e tratamento do cancro do pulmão,²¹ mais de metade dos doentes apresenta-se com doença avançada ao diagnóstico e, nas últimas décadas, a sobrevida global não aumentou significativamente,^{3,22,23} permanecendo inferior a 15% aos 5 anos.

Na Região Autónoma dos Açores, entre 1997 e 2006, o cancro do pulmão foi a neoplasia mais frequente em ambos os sexos, correspondendo a 19,6% de novos cancros no homem e a 3,4% na mulher.²⁴ Esta região teve, entre 1998 e 2006, a maior taxa de mortalidade por cancro do pulmão a nível nacional, com

uma média superior ao dobro da taxa observada em Portugal continental. A diferença observada entre o continente e os Açores, que tem vindo a diminuir ao longo dos anos, deve-se à elevada mortalidade no sexo masculino.²⁵⁻³³

Segundo dados do último Inquérito Nacional de Saúde,²⁰ referentes a 2005/2006, que incluiu pela primeira vez as Regiões Autónomas, verificou-se que os Açores têm a maior proporção de fumadores no sexo masculino (36,4% vs 28,9% da média nacional), maior prevalência de fumadores diários, maior quantidade média de cigarros consumidos por fumador por dia e um início mais precoce do hábito de fumar. Uma média de 34,6% dos homens nos Açores contra 23,4% a nível nacional, consome mais de um maço por dia. Cerca de 42% dos fumadores açorianos começaram a fumar com menos de 15 anos contrastando com 26% a nível nacional. Apesar da diferença entre sexos a nível do consumo de tabaco ser transversal a todo o país, esta diferença era maior nos Açores. Embora os Açores não constituam a região com mais fumadoras, 14,5% das açorianas fumavam mais de 20 cigarros por dia contra apenas 4,7% a nível do nacional.

Com este estudo pretende-se caracterizar os doentes com neoplasia do

pulmão seguidos no Hospital de Santo Espírito da Ilha Terceira (HSEIT) na última década. Tem por finalidade aprofundar o conhecimento da realidade do cancro do pulmão na Ilha Terceira e contribuir para a melhoria na prevenção, diagnóstico e tratamento.

Material e Métodos

Amostra

A amostra do estudo é constituída pelos doentes com cancro do pulmão diagnosticados e registados nos processos clínicos dos Serviços de Oncologia e Pneumologia do HSEIT entre 1 de janeiro de 2002 e 31 de dezembro de 2012.

Para obtenção dos dados necessários à realização do estudo foi requerida a autorização à Comissão de Ética do HSEIT, datada de 20.12.2012, consagrando a preservação da identidade dos utentes.

Procedimento

Procedeu-se a um estudo retrospectivo baseado numa revisão sistemática dos dados relativos a características demográficas, hábitos tabágicos e outros fatores de risco, meios de diagnóstico, tipo histológico, estadiamento, estado geral ao diagnóstico, terapêutica, recidiva e morte dos casos identificados.

Análise Estatística

As variáveis foram analisadas utilizando métodos de estatística descritiva, nomeadamente tabelas de frequência e tabelas de contingência para as variáveis categóricas, e média, desvio-padrão, máximos e mínimos para as variáveis contínuas.

Para a análise de associação entre variáveis qualitativas, e uma vez que não foi assumida normalidade populacional, utilizou-se o teste do Qui-Quadrado por simulação de Monte Carlo para um nível de confiança de 99%, rejeitando-se a hipótese nula de independência das variáveis quando o valor de p era inferior a 0,05, assumindo-se assim relação estatisticamente significativa entre elas. Para comparação de valores médios de variáveis contínuas em dois grupos independentes utilizou-se o teste *t-student* para duas amostras independentes, rejeitando-se a hipótese nula do teste t quando o valor de p era inferior a 0,05, assumindo-se assim diferenças estatisticamente significativas.

Para a análise estatística utilizou-se o programa *IBM SPSS Statistics* versão 21.0.0.

Resultados

Foram identificados e analisados registos de 294 processos clínicos de doentes com neoplasia do pulmão

observados nos Serviços de Oncologia (n=146) e/ou Pneumologia (n=265) do HSEIT entre 2002 e 2012.

Caracterização Global

Do total de doentes observados, 86,7% eram do sexo masculino e 13,3% do sexo feminino, com uma média etária global de 64,0 anos e um desvio-padrão de 10,7 anos (Tabela I).

Tabela I | **Caracterização global**
Frequência e média de idade global e por sexo
($p=0,034$)

	Feminino	Masculino	Total
Número de casos	39	255	294
	13,3%	86,7%	
Idade (anos)			
Média	59,7±13,5	64,7±10,0	64,0±10,7
Mínimo	30	25	25
Máximo	90	91	91

Existiam diferenças estatisticamente significativas na média de idade ao diagnóstico segundo o sexo ($p=0,034$), sendo que os homens eram 5 anos mais velhos. Apesar da diferença de médias de idades entre sexos, a variação de idades era relativamente sobreponível.

Fatores de Risco

Dos 252 casos em que foi obtida informação sobre hábitos tabágicos, 13,5% eram não fumadores (Gráfico 1). A maioria eram fumadores (59,1%) ou ex-fumadores (27,4%), verificando-se diferenças estatisticamente significativas entre sexos ($p<0,001$). Foram

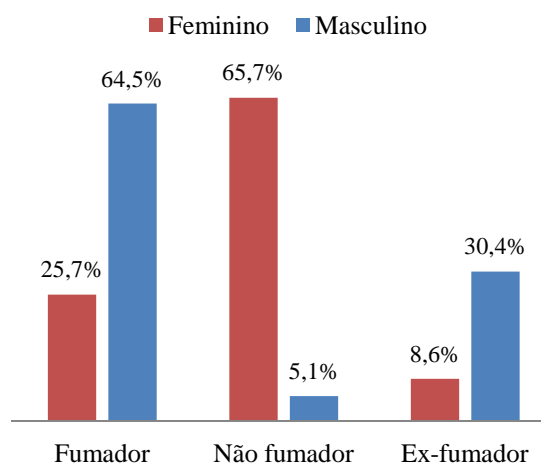


Gráfico 1 | **Hábitos tabágicos por sexo**
(n=252)

Predomínio de fumadores no sexo masculino e não fumadores no feminino ($p<0,001$).

considerados ex-fumadores, indivíduos que tinham cessado hábitos tabágicos há mais de 1 ano.

Dos 156 casos em que havia registo, 77,6% tinha critérios clínicos ou diagnóstico de Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC), 95,9% destes eram do sexo masculino, com uma diferença estatisticamente significativa entre sexos ($p<0,001$) (Gráfico 2).

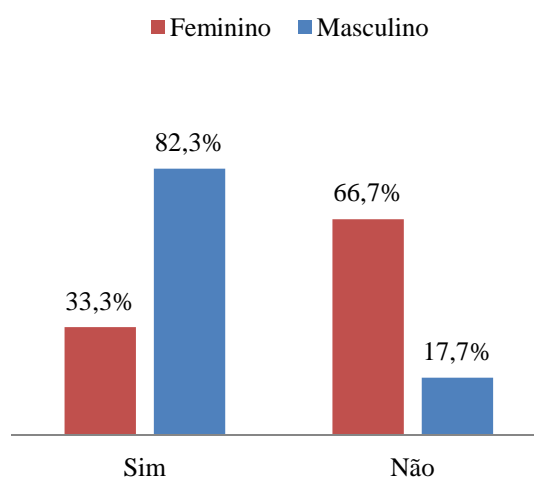


Gráfico 2 | **Critérios clínicos ou diagnóstico de DPOC por Sexo**
(n=156)

Predomínio de DPOC no sexo masculino ($p<0,001$).

Dos 156 casos em que foi possível obter informação de antecedentes de tuberculose, 9% tinha história de infeção pelo bacilo de Koch, correspondendo a um total de 14 casos.

Dos 81 casos em que constava história familiar de neoplasia nos registos, 16 (19,8%) tinham familiares de 1º ou 2º grau com cancro do pulmão.

Dos 29 casos em que foi pesquisada a mutação EGFR, apenas 3 (10%) tinham a mutação.

Diagnóstico

Dos 165 casos em que foi possível obter informação acerca da sintomatologia ao diagnóstico, 85,5% tinham sintomas respiratórios e 34,0% sintomas constitucionais (Gráfico 3).

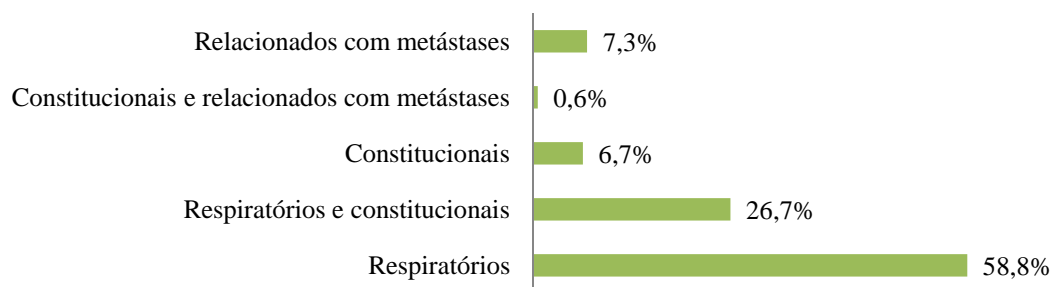


Gráfico 3 | **Sintomatologia ao Diagnóstico** (n=165)

A maioria dos doentes apresentava sintomas respiratórios ou constitucionais.

A grande maioria dos diagnósticos foi confirmada por estudo histológico (93,7%). Dos 259 casos em que foi obtida informação sobre o meio utilizado para o diagnóstico histológico, em 69,9% o resultado foi obtido por *core* biópsia,

21,2% por citologia, e em 8,9% dos casos através da peça operatória.

Dos 229 casos em que foi possível saber qual o método de diagnóstico clínico, em 90,8% o primeiro exame em que foram detetadas alterações foi a radiografia simples do tórax.

Nos casos em que foi possível obter uma data de início dos sintomas, de diagnóstico imagiológico e histológico, obteve-se uma média de cerca de 3 meses (2,9) entre o início dos sintomas e o diagnóstico (n=131), um mês e meio entre o início da sintomatologia e o exame imagiológico (n=30) e menos de um mês (0,6) entre o exame imagiológico e o histológico, com um tempo máximo de 9 meses (n=44).

Histologia

Dos 269 casos em que foi possível obter um resultado histológico, 16% correspondiam a não especificados (Gráfico 4). O tipo histológico mais frequentemente identificado foi o

espinocelular (34%), seguido do adenocarcinoma (28%) e do carcinoma de pequenas células (CPPC) (16%).

Existia uma relação estatisticamente significativa entre o tipo histológico e o sexo ($p=0,009$), no sexo feminino

predominou o adenocarcinoma (43,8%) e no masculino o espinocelular (36,7%).

Nos grupos etários mais jovens (até aos 50 anos), o tipo histológico mais frequente foi o adenocarcinoma (32%), entre os 50 e 80 anos o espinocelular

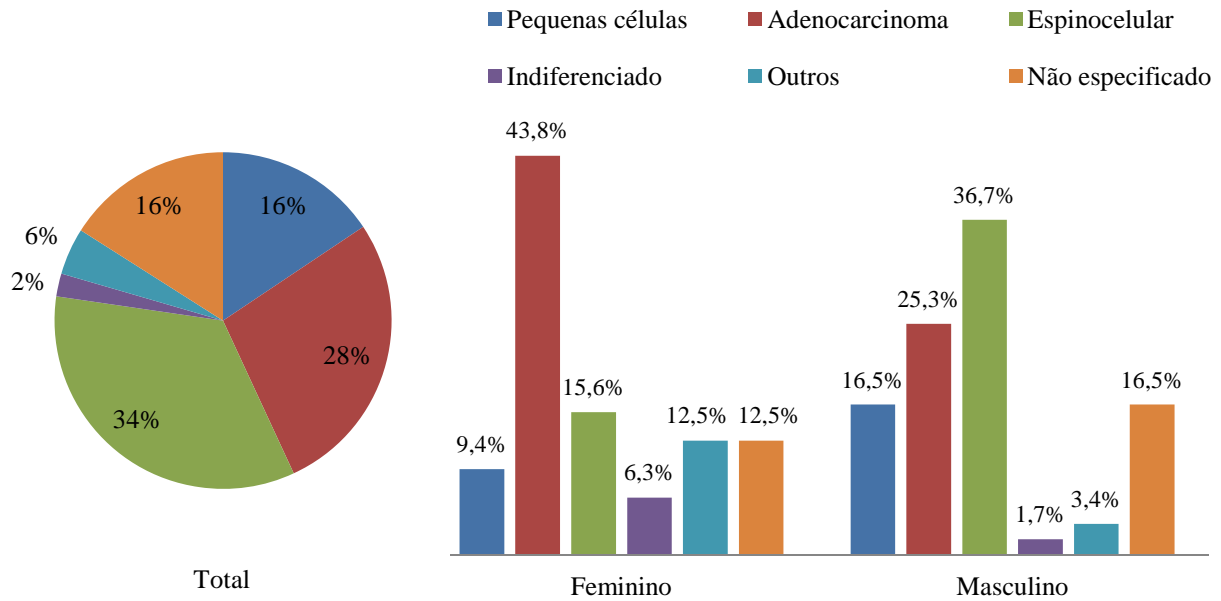


Gráfico 4 | Tipo Histológico no total e por sexo (n=269)

O espinocelular foi o tipo mais frequente. No homem predominou o espinocelular e na mulher o adenocarcinoma ($p=0,009$).

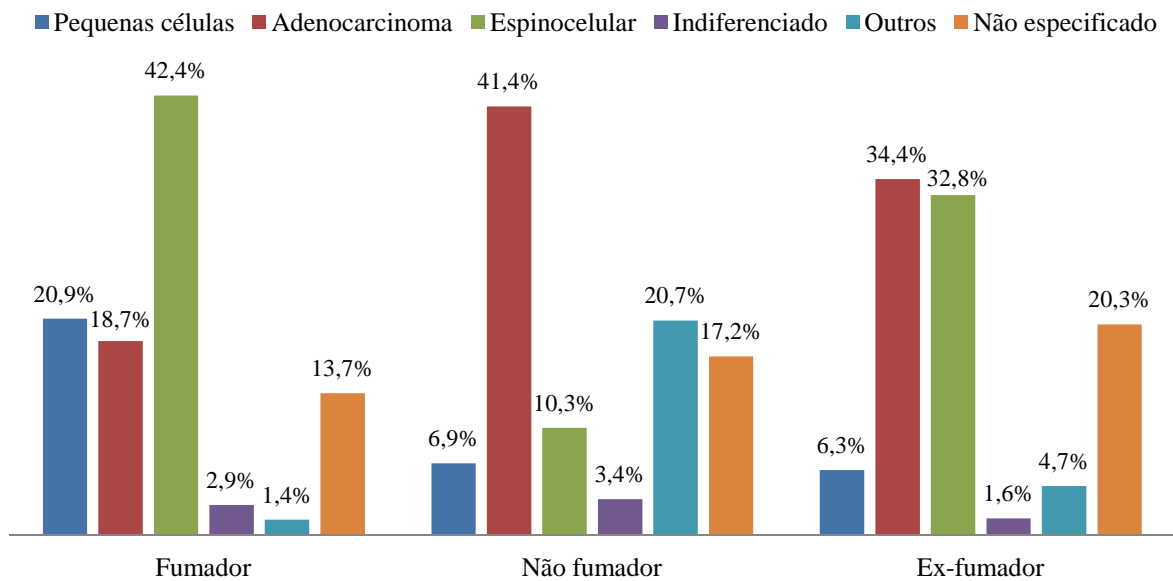


Gráfico 5 | Tipo histológico por hábitos tabágicos (n=232)

O espinocelular foi o mais frequente nos fumadores e o adenocarcinoma nos não fumadores. Nos ex-fumadores predominaram o adenocarcinoma e o espinocelular ($p<0,001$).

(38%) e o CPPC predominou depois dos 80 anos (27,3%).

Tal como para o sexo, também com os hábitos tabágicos foi possível estabelecer uma relação estatisticamente significativa com o tipo histológico ($p < 0,001$) (Gráfico 6). O tipo histológico mais frequente nos fumadores foi o espinocelular (42,4%), nos não fumadores o adenocarcinoma (41,4%), e nos ex-fumadores o adenocarcinoma (34,4%) imediatamente seguido pelo espinocelular (32,8%). Todos os tipos histológicos foram mais frequentes nos fumadores, com exceção da categoria *outros* tipos histológicos, mais frequente nos não fumadores (54,5%). Na mulher, o adenocarcinoma predominou nas não fumadoras (76,9%), o que não aconteceu no sexo masculino.

Estado Geral

Dos 103 casos em que foi possível obter informação acerca do estado geral ao diagnóstico, segundo a escala de *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), a maioria era classificado como ECOG 1 ou 0 (38,3% e 34,0%), e ECOG 2 em 19,4%. A maioria dos fumadores (41,5%) e ex-fumadores (41,4%) era ECOG 1 enquanto a maioria dos não fumadores (50,0%) era ECOG 0.

Estadiamento

Dos 213 casos em que foi possível obter informação acerca do estadiamento, predominou o estágio IV (Tabela II), independentemente da idade ou sexo. O segundo estágio mais frequente, no caso das mulheres, foi o grupo I enquanto nos homens o III. Cerca de 72% dos doentes encontravam-se em estágio avançado não operável (estádio IIIB e IV) e apenas 27% em estágio potencialmente cirúrgico (estádio I, II e IIIA).

Tabela II | **Estadiamento ao diagnóstico**
(n=213)

IA	8 3,8%	17 8,0%
IB	9 4,2%	
IIA	11 5,2%	24 11,3%
IIIB	13 6,1%	
IIIA	18 8,5%	30 14,1%
IIIB	12 5,6%	
IV		142 66,7%

Na população estudada existia relação estatisticamente significativa entre o tipo histológico e o estadiamento dos tumores ($p = 0,006$). O estágio IV foi o mais frequente independentemente do tipo histológico. Neste estágio predominou o adenocarcinoma seguido pelo espinocelular e pelo CPPC, o que também sucede no estágio I. Nos estádios II e III o tipo histológico mais comum foi o espinocelular.

Carcinoma de Pequenas Células

Dos 42 CPPC, obteve-se informação sobre estadiamento em 33 casos. Destes, 96,9% tinham doença extensa (DE), e 90,6% eram do sexo masculino.

Tratamento

Dos 228 casos em que foi obtida informação acerca da terapêutica inicial, 102 foram tratados com quimioterapia (QT) (44,7%) e 61 receberam tratamento sintomático (26,8%) (Tabela III). A cirurgia foi realizada em 45 casos (19,8%) e a radioterapia (RT) apenas em 9 casos (3,9%).

Tabela III | **Terapêutica inicial** (n=228)

Cirurgia	28 12,3%
Cirurgia e terapêutica adjuvante	17 7,5%
Radioterapia	1 0,4%
Quimio e radioterapia	8 3,5%
Quimioterapia	102 44,7%
Terapêutica de suporte	61 26,8%
Nenhuma	11 4,8%

A QT foi a terapêutica inicial mais comum em todos os grupos etários com exceção dos com mais de 70 anos. O uso da terapêutica de suporte, como única medida desde início, aumentou com a idade, existindo uma relação de

dependência entre estas duas variáveis ($p < 0,001$).

Todos os casos submetidos a cirurgia foram estadiados como N0 ou N1 e nenhum como N2 ou N3. A maioria dos N2 e N3 fez QT como terapêutica inicial. Houve uma relação estatisticamente significativa entre os grupos de doentes estadiados como N0 ou N1 e N2 ou N3 e a terapêutica inicial ($p < 0,001$).

Dos 45 casos que foram submetidos a cirurgia, foi possível obter informação acerca das margens cirúrgicas em 37 casos, sendo que em 88,9% destes as margens não tinham evidência de tumor (R0).

Havia uma relação estatisticamente significativa entre a terapêutica inicial e o estadiamento do tumor ($p < 0,001$). Nos estádios I e II a terapêutica mais comum foi a cirurgia (73,7%). Nos estádios III e IV a terapêutica inicial mais frequente foi a QT.

A grande maioria dos doentes com carcinoma de não pequenas células (CPNPC) em estágio I ou II (73,7%) fez cirurgia, e destes 18% fez tratamento adjuvante com QT e/ou RT (Gráfico 6).

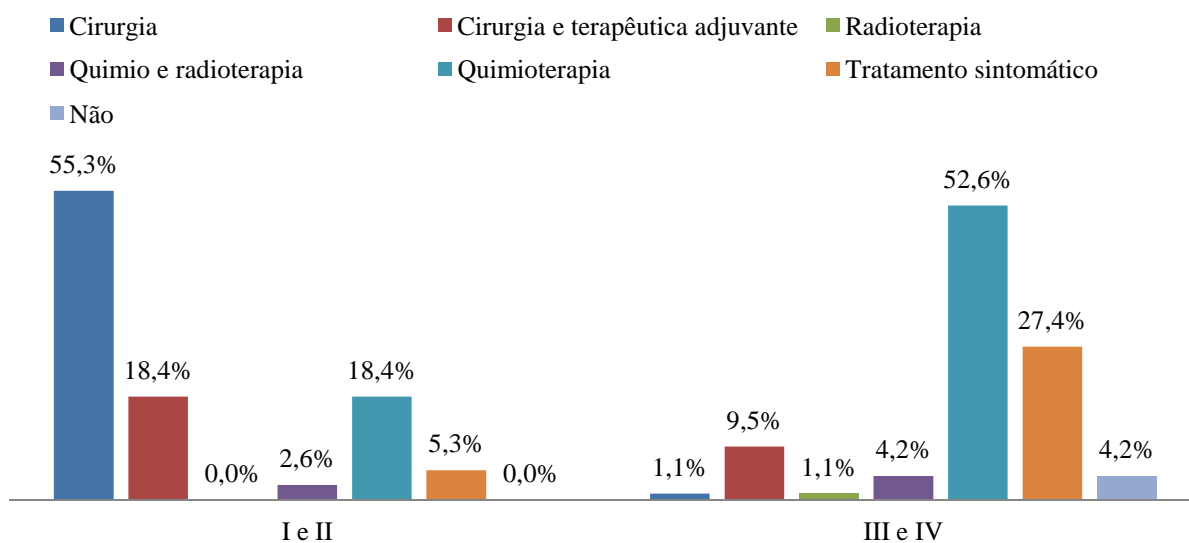


Gráfico 6 | **Tratamento de carcinoma de não pequenas células por estádios** (n=133)
Nos estádios I e II predominou a cirurgia e no III e IV a quimioterapia ($p<0,001$).

A maioria dos doentes com CPNPC em estágio avançado (III e IV) foi tratada com QT (52,6%), e um pequeno número com RT (1,1%) ou terapia combinada (4,2%).

A maioria dos doentes submetidos a QT tinha um bom estado geral, classificado em ECOG 0 (30,6%) ou 1 (44,4%) e os tratados apenas com terapêutica de suporte um ECOG 3 (33,3%) e 4 (16,7%).

Dos 149 casos em que foi possível calcular o tempo decorrido entre o diagnóstico e o início do tratamento, foi obtida uma média de cerca de um mês.

Dos 80 casos em que foi obtida informação acerca de resposta à terapêutica inicial, 24 tiveram uma resposta completa (RC) ou parcial (RP) (30,1%), 47 uma RC ou RP ou

estabilização da doença (ED) (58,9%) e 33 progressão (41,3%) (Tabela IV).

Tabela IV | **Resposta à terapêutica inicial**
(n=80)

Resposta completa	15 18,8%
Resposta parcial	9 11,3%
Estabilização	23 28,8%
Progressão	33 41,3%

Dos 15 doentes que obtiveram uma RC, 77,6% foram operados. Dos submetidos a QT, 54,9% responderam (RC+RP+ED) assim como 60% dos submetidos a QT-RT. Foi estabelecida uma relação estatisticamente significativa entre a terapêutica inicial e a resposta à mesma ($p<0,001$).

As terapêuticas de 2ª linha mais frequentes foram a QT em 37% dos casos e terapêutica dirigida em 26,1%.

Dos 46 doentes submetidos a terapêutica de 2ª linha, em que foi obtida informação sobre resposta à terapêutica,

78,9% (n=15) entraram em progressão, 5,3% (n=1) tiveram RC, e 15,8% (n=3) ED.

Dos 27 casos em que foi obtida informação sobre terapêutica de 3ª linha, 63% foram submetidos a nova QT.

Recidiva

Dos 15 doentes que entraram em RC, 13 recidivaram (86%). Dos 13 casos, 12 fizeram terapêutica. Metade fez QT, 4 tratamento sintomático, 1 QT-RT e 1 terapêutica dirigida. Nos 12 casos que recidivaram, o tempo médio entre o diagnóstico e a recidiva foi de 2 anos, sendo que em metade esta recidiva ocorreu nos primeiros 18 meses. O tempo mínimo para a recidiva foi de 3 meses e o máximo de 4 anos e 7 meses.

Morte

Nos 60 casos em que foi possível obter a data de morte, a idade média foi de 62,2 anos e um desvio padrão de 9,9 anos, com uma variação de 40 a 83 anos. Em média as mulheres morreram mais cedo com uma média de 51,2 anos contra os 63 anos nos homens.

Dos 56 casos em que foi possível calcular um tempo médio entre diagnóstico e morte, o tempo médio foi de cerca de 7 meses, com uma variação de menos de um mês a 2 anos e 3 meses.

O tempo de sobrevida segundo o estágio diminuiu de uma média 11,0 e 12,3 meses nos estádios II e III para 7,1 meses no estágio IV.

A diferença de sobrevida entre CPPC (DE) e CPNPC foi de cerca de 2 meses e meio (5,3 vs 7,9 meses).

As diferenças de tempos de sobrevida consoante a terapêutica inicial foram de 9 meses no grupo submetido a QT comparado com cerca de 4 meses com medidas de suporte.

Nos doentes que fizeram terapêutica de segunda linha houve uma diferença significativa, com uma média de 9,8 meses no grupo submetido a QT comparado com 13,3 meses no grupo tratado com terapêutica dirigida.

Nos 67 casos em que foi possível aferir a causa de morte, a maioria (95,5%) estava relacionada com o tumor, 3,0% com o tratamento 1,5% não estava relacionada com nenhum destas.

Segunda Neoplasia

A maioria dos doentes (93,2%) não tinha história de neoplasias síncronas ou metácronas. Dos 21 que tinham história de outra neoplasia, 85,7% eram homens com uma idade média ao diagnóstico de 67,0 anos e um desvio padrão de 9,2 anos. A grande maioria era fumadora (44,4%) ou ex-fumadora (44,4%). Dos 5 casos em que havia registo, 3 tinham

história familiar de neoplasia. Um dos casos foi neoplasia síncrona, nos restantes casos o cancro do pulmão constituiu a segunda neoplasia. Dos 20 casos com história de neoplasia pregressa, apenas 1 era do pulmão. As restantes neoplasias foram 6 da próstata, 6 da cabeça e pescoço (5 da laringe e 1 da língua) e 2 do estômago. O intervalo médio entre o diagnóstico das neoplasias metácronas foi de 9 anos e 6 meses com um mínimo de 19 meses e um máximo de 31 anos. Nestes doentes, o tipo histológico de cancro do pulmão seguiu a tendência dos doentes da população do estudo, com 42,9% de espinocelular, 33,3% de adenocarcinoma e 14,3% de CPPC. A grande maioria dos casos foi diagnosticada em estágio avançado, com 64,7% (n=11) dos doentes em estágio IV. Oito doentes (42,0%) fizeram QT e 4 (21,1%) cirurgia. A sobrevida média destes doentes foi de 6,0 meses e um desvio padrão de 5,4 meses.

Discussão dos Resultados

Apesar de ter sido analisado um número elevado de casos (n=294), o estudo tem algumas limitações. A incerteza de que tenham sido identificados todos os casos do hospital, no período em estudo, por falta de base de dados. Uma vez que se trata de um estudo retrospectivo com base em

processos clínicos não foi possível obter dados completos sobre todas as variáveis. Tendo em conta que o HSEIT é o único hospital da Ilha Terceira e o de referência para outras ilhas é de prever que sejam muito poucos os casos perdidos.

A população analisada tinha uma alta percentagem de homens, valor de magnitude semelhante à de estudos epidemiológicos do cancro do pulmão em Portugal.³⁴ Este dado correlaciona-se com o facto de os homens estarem mais expostos ao principal fator de risco conhecido para o cancro do pulmão.

A média de idades dos casos analisados foi semelhante à obtida no *Estudo epidemiológico do cancro do pulmão em Portugal nos anos de 2000/2002*.³⁴ Apesar da idade mediana, 65 anos nos homens e 60 nas mulheres, ser concordante com os dados nacionais disponíveis, foi mais baixa que nos EUA (70 anos nos homens e 71 nas mulheres).³⁵

Comparando com outros estudos nacionais, a percentagem de cancro do pulmão em mulheres foi inferior neste estudo. A razão de homem para mulher foi de 9 que contrastou com 4 no continente.³⁴ Na Europa, na década de 1990, a razão entre homem e mulher variou entre 1,3 e 1,8 na Europa do Norte e 10 em Espanha.^{17,36} Na Europa, como

referido em 2009 por Micheli, A. *et al*³⁷, a mulher contribui para 30% de todos os cancros do pulmão, um valor superior ao dobro do observado (13,3%).

Tanto no continente³⁴ como nos Açores, a maioria dos doentes do sexo masculino era fumador. Enquanto a maioria das mulheres açorianas eram não fumadoras, no continente eram ex-fumadoras, sendo as não fumadoras uma minoria a nível continental.

O carcinoma espinocelular era o mais prevalente a nível nacional entre 1988/1990³⁸, coincidindo com pico epidemiológico do tabagismo. Atualmente o adenocarcinoma predomina a nível nacional³⁴, na Europa e resto do mundo³⁹.

O facto de a maioria dos cancros do pulmão nos doentes do estudo ser espinocelular, divergindo destes estudos^{34,38,39}, poderá ser explicado pela maior percentagem de fumadores ou ex-fumadores. A percentagem de CPPC foi semelhante neste estudo (15,6%), em Portugal continental (12,5%)³⁴ e nos EUA (14%).⁴

Neste estudo, os casos histologicamente não especificados correspondiam a uma percentagem bastante significativa (16,0%) e muito superior à observada a nível nacional (1,8%)³⁴, provavelmente por falta de

estudos imunohistoquímicos mais específicos.

Encontrou-se uma relação estatisticamente significativa da histologia entre sexo e hábitos tabágicos, os adenocarcinomas predominaram na mulher e no não fumador e o espinocelular no homem e no fumador.

Todos os tipos histológicos eram mais frequentes nos fumadores, tal como a nível continental³⁴ e nos estudos internacionais.⁵

Tal como nos EUA³⁵ e em Portugal continental³⁴ a maioria dos cancros do pulmão foram diagnosticados em estágio avançado. Observou-se uma maior percentagem de tumores em estágio IV (66,7%) em relação à observada no continente (46,9%) e nos EUA (56%).

Nas mulheres, 71,9% estavam em estágio IV, enquanto no continente³⁴ este estágio correspondia a 51,2%.

Como a maioria dos doentes tinha DPOC, os sintomas iniciais podem ter sido desvalorizados levando a diagnóstico tardio.

A QT, tal como verificado no estudo nacional,³⁴ foi a terapêutica mais comum, o que está de acordo com o estágio avançado ao diagnóstico.

A opção por apenas cuidados de suporte, como esperado, aumentou com o estágio e a idade do doente.

Apenas 19,8% dos doentes foram submetidos a cirurgia o que está de acordo com o estágio avançado ao diagnóstico. No estágio I e II esta percentagem foi de 73,7%, no estágio III e IV 10,6%. Estes resultados estão de acordo com os referidos por Siegel R, *et al*⁴ em 2012.

Comparado com o estudo nacional,³⁴ verificou-se uma maior percentagem de doentes submetidos a cirurgia, contudo está de acordo com resultados internacionais.⁴ A radioterapia foi menos utilizada do que o descrito noutros estudos nacionais e internacionais enquanto a quimioterapia foi mais utilizada. Esta diferença poderá estar relacionada com o facto de os Açores não possuírem um centro de RT, com a necessidade de deslocação ao continente.

Num estudo realizado em Inglaterra, entre 2004 e 2006,⁴⁰ que avaliou o número de mortes evitáveis se fossem eliminadas as desigualdades socioeconómicas foi observado uma diferença de aproximadamente 2% nos doentes com cancro do pulmão. Apesar da baixa percentagem de excesso de morte evitáveis, o impacto na saúde pública é substancial, uma vez que o cancro do pulmão é muito comum.

No geral, os doentes com diagnóstico de cancro, qualquer que seja a sua

localização, têm risco acrescido de desenvolver um segundo tumor, por fatores de risco comuns a várias neoplasias, predisposição genéticas ou outros fatores ainda não conhecidos.

Nos doentes com segunda neoplasia, à semelhança do que ocorreu na população total do estudo, predominavam os homens, e um número significativo era fumador com igual percentagem de ex-fumadores.

A segunda neoplasia correspondia às mais frequentes na população geral (próstata) e às consideradas com os mesmos fatores de risco (cabeça e pescoço, estômago, bexiga).^{2,41-45} Neste estudo, o cancro da cabeça e pescoço, em igualdade com o da próstata, seguido pelo da bexiga e estômago foram as segundas neoplasias mais frequentes. Isto está de acordo com os estudos epidemiológicos em que as neoplasias da cabeça e do pescoço, doenças intimamente relacionadas com o tabagismo, têm um risco de ocorrência de cancro do pulmão quatro vezes maior do que na população fumadora da mesma idade⁴⁶.

De facto, o tabagismo, para além de ser um fator de risco para neoplasia do pulmão, é também para outras neoplasias.^{2,10,43}

Dada a maior sobrevivência dos doentes com cancro, a incidência de segundas

neoplasias, síncronas e metácrônicas, tem vindo a aumentar nas últimas décadas.^{12,45,47,48} No universo dos doentes com diagnóstico de neoplasia, a sobrevivência aos cinco anos é de 66%, enquanto nos doentes com cancro do pulmão é de 16%.^{35,43,44,49} Estes dados justificam a observação que a segunda neoplasia precedeu o diagnóstico do cancro do pulmão.

Tal como noutros estudos,⁵⁰ o diagnóstico da segunda neoplasia foi feito numa fase avançada da doença e após um longo intervalo livre de doença. Estes dados poderão justificar uma reflexão sobre se estes doentes devem ser incluídos num plano de rastreio do cancro do pulmão para doentes de alto risco, à luz dos dados promissores do estudo *The National Lung Screening Trial (NLST)*, publicados em *Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening*,⁵¹ que mostrou uma diminuição de 20% na mortalidade.

Embora os resultados, relativamente a segunda neoplasia, sejam concordantes com os observados noutros estudos nacionais,⁵⁰ é necessária precaução na sua leitura pelo pequeno tamanho da amostra (n=20).

Neste estudo observaram-se algumas diferenças na apresentação clínica entre sexos, nomeadamente idade média de

diagnóstico inferior na mulher, menos comorbilidades e mais casos de estágio IV do que no homem. Diferenças também observadas noutros estudos.⁵²

Foram encontradas relações estatisticamente significativas entre sexo na idade ao diagnóstico ($p=0,034$), hábitos tabágicos ($p<0,001$), presença de critérios ou diagnóstico de DPOC ($p<0,001$), e na histologia do tumor ($p=0,006$). Os homens com neoplasia do pulmão eram mais velhos, fumavam mais, tinham mais bronquite crónica e o tipo histológico mais comum foi o espinocelular. O adenocarcinoma foi o tipo histológico mais frequente na mulher (43,8%) e nos não fumadores (41,4%). Estes resultados estão de acordo com outros estudos.⁵³ Uma possível explicação para estes achados poderá ser a diferença de tabagismo entre sexos.

Apesar de grande parte das diferenças epidemiológicas entre sexos poder ser atribuída aos padrões tabágicos, outros fatores poderão ser responsáveis, como predisposição genética.^{14,54}

Conclusões

De uma forma geral, pode-se dizer que a população estudada era predominantemente constituída por homens, a maioria fumadora ou ex-fumadora e grande parte tinha critérios clínicos de DPOC. O tipo histológico

mais comum foi o carcinoma espinocelular. Estes resultados podem estar associados às altas taxas de tabagismo na região. Verificou-se um diagnóstico tardio na grande maioria dos doentes e conseqüentemente um menor número de tumores operáveis, o único tratamento potencialmente curativo.

Apesar das dificuldades encontradas na elaboração deste trabalho e das suas limitações, esta será a melhor forma de contribuir para o conhecimento da realidade do diagnóstico e tratamento do cancro do pulmão nos Açores, região com elevadas taxas de tabagismo e mortalidade por cancro do pulmão, e onde não existiam estudos epidemiológicos nesta patologia. Pensamos que este trabalho merece ter continuidade, vencendo barreiras, alterando e aperfeiçoando o que for necessário, nomeadamente a recolha de dados. Um estudo prospetivo, adequadamente planeado, com introdução de dados numa base de dados, permitirá obter resultados mais fiéis e completos.

Podemos concluir que o cancro do pulmão é muito prevalente nos Açores, é diagnosticado em estágio avançado, tem prognóstico reservado, varia de incidência com o sexo e hábitos tabágicos. A radioterapia é pouco

utilizada e a quimioterapia é a principal arma terapêutica.

Os resultados observados neste estudo vêm reforçar a necessidade da luta contra o tabagismo, como a principal medida de prevenção do cancro do pulmão. Reforçam também a necessidade de continuar a investigação e de implementar um plano de rastreio em doentes de alto risco.

Agradecimentos

Ao meu Orientador, Dr. Franklim Marques, por toda a disponibilidade e empenho.

Ao meu Coorientador, Doutor Jácome Armas, por ter tornado possível este estudo, pelo apoio e conselhos.

À Chefe de Serviço de Pneumologia do HSEIT, Dra. Olga Freitas, por me ter orientado na recolha de dados.

À Sra. D. Otilia Martins, do Serviço de Oncologia, pela preciosa ajuda e boa disposição.

À Sra. D. Alice Mota, do Serviço de Pneumologia, pela colaboração no acesso aos registos.

À minha família, pelo apoio incondicional.

Aos meus amigos, por me acompanharem neste percurso.

A todos, muito obrigada.

Referências

1. Rachet B, Ellis L, Maringe C, et al. Socioeconomic inequalities in cancer survival in England after the NHS cancer plan. *British journal of cancer* 2010;103:446-53.
2. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *European journal of cancer* 2010;46:765-81.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians* 2012;62:10-29.
4. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians* 2012;62:220-41.
5. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung cancer* 2001;31:139-48.
6. Amos A. Women and smoking. *British medical bulletin* 1996;52:74-89.
7. Weiss W. Cigarette smoking and lung cancer trends. A light at the end of the tunnel? *Chest* 1997;111:1414-6.
8. Jemal A, Thun MJ, Ries LA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *Journal of the National Cancer Institute* 2008;100:1672-94.
9. Proctor RN. The global smoking epidemic: a history and status report. *Clinical lung cancer* 2004;5:371-6.
10. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *Bmj* 1994;309:901-11.
11. Patel JD, Bach PB, Kris MG. Lung cancer in US women: a contemporary epidemic. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2004;291:1763-8.
12. Liu YY, Chen YM, Yen SH, Tsai CM, Perng RP. Multiple primary malignancies involving lung cancer-clinical characteristics and prognosis. *Lung cancer* 2002;35:189-94.
13. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2012. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2012;23:1044-52.
14. Patel JD. Lung cancer in women. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005;23:3212-8.
15. Alves L, Bastos J, Lunet N. Evolução da mortalidade por cancro do pulmão em Portugal (1955-2005). *Revista Portuguesa de Pneumologia* 2009;15:575-87.
16. Bray F, Tyczynski JE, Parkin DM. Going up or coming down? The changing phases of the lung cancer epidemic from 1967 to 1999 in the 15 European Union countries. *European journal of cancer* 2004;40:96-125.
17. Bosetti C, Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Lung cancer mortality in European women: recent

- trends and perspectives. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2005;16:1597-604.
- 18.** Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge IP. Inquérito Nacional de Saúde 1987: Ministério da Saúde; 1987.
- 19.** Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge IP. Inquérito Nacional de Saúde 1998-1999: Ministério da Saúde; 2001.
- 20.** Instituto Nacional de Estatística IP, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge IP. Inquérito Nacional de Saúde 2005-2006: Ministério da Saúde; 2009.
- 21.** Ozols RF, Herbst RS, Colson YL, et al. Clinical cancer advances 2006: major research advances in cancer treatment, prevention, and screening--a report from the American Society of Clinical Oncology. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007;25:146-62.
- 22.** Verdecchia A, Guzzinati S, Francisci S, et al. Survival trends in European cancer patients diagnosed from 1988 to 1999. *European journal of cancer* 2009;45:1042-66.
- 23.** Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global cancer statistics, 2002*. CA: a cancer journal for clinicians 2005;55:74-108.
- 24.** Açores RORd. Incidência do Cancro na Região Autónoma dos Açores 1997-2006: Centro de Oncologia dos Açores Prof. Doutor José Conde; 2011.
- 25.** Saúde D-Gd. Risco de Morrer em Portugal, 1998. Lisboa: Ministério da Saúde; 2000.
- 26.** Saúde D-Gd. Risco de Morrer em Portugal, 1999. Lisboa: Ministério da Saúde; 2001.
- 27.** Saúde D-Gd. Risco de Morrer em Portugal, 2000. Lisboa: Ministério da Saúde; 2002.
- 28.** Saúde D-Gd. Risco de Morrer em Portugal, 2001. Lisboa: Ministério da Saúde; 2003.
- 29.** Saúde D-Gd. Risco de Morrer em Portugal, 2002. Lisboa: Ministério da Saúde; 2004.
- 30.** Saúde D-Gd. Risco de Morrer em Portugal, 2003. Lisboa: Ministério da Saúde; 2006.
- 31.** Saúde D-Gd. Risco de Morrer em Portugal, 2004. Lisboa: Ministério da Saúde; 2006.
- 32.** Saúde D-Gd. Risco de Morrer em Portugal, 2005. Lisboa: Ministério da Saúde; 2008.
- 33.** Saúde D-Gd. Risco de Morrer em Portugal, 2006. Lisboa: Ministério da Saúde; 2006.
- 34.** Parente B, Queiroga H, Teixeira E, et al. Estudo epidemiológico do cancro do pulmão em Portugal nos anos de 2000/2002. *Revista Portuguesa de Pneumologia* 2007;13:255-65.
- 35.** N H, AM N, M K, al. E. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008: National Cancer Institute; 2011.
- 36.** Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling

- S, Coebergh JW. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *European journal of cancer* 2008;44:1345-89.
- 37.** Micheli A, Ciampichini R, Oberaigner W, et al. The advantage of women in cancer survival: an analysis of EURO CARE-4 data. *European journal of cancer* 2009;45:1017-27.
- 38.** Queiroga H, Parente B. Dados estatísticos de 10 serviços hospitalares. *Arq S P P R* 1993;X:177-84.
- 39.** Shepherd FA, Bunn PA, Paz-Ares L. Lung cancer in 2013. *American Society of Clinical Oncology educational book / ASCO American Society of Clinical Oncology Meeting* 2013;2013:339-46.
- 40.** Ellis L, Coleman MP, Rachet B. How many deaths would be avoidable if socioeconomic inequalities in cancer survival in England were eliminated? A national population-based study, 1996-2006. *European journal of cancer* 2012;48:270-8.
- 41.** Boyle P, Veronesi U, Tubiana M, et al. European School of Oncology Advisory report to the European Commission for the "Europe Against Cancer Programme" European Code Against Cancer. *European journal of cancer* 1995;31A:1395-405.
- 42.** Boyle P. Cancer, cigarette smoking and premature death in Europe: a review including the Recommendations of European Cancer Experts Consensus Meeting, Helsinki, October 1996. *Lung cancer* 1997;17:1-60.
- 43.** Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2007;18:581-92.
- 44.** Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA: a cancer journal for clinicians* 2008;58:71-96.
- 45.** Travis LB. The epidemiology of second primary cancers. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2006;15:2020-6.
- 46.** Day GL, Blot WJ. Second primary tumors in patients with oral cancer. *Cancer* 1992;70:14-9.
- 47.** Yi SZ, Zhang DC, Wang YG, Sun KL. [Clinical features and prognosis of multiple primary tumors of lung combined with other organs--report of 281 cases]. *Ai zheng = Aizheng = Chinese journal of cancer* 2006;25:731-5.
- 48.** Travis LB. Therapy-associated solid tumors. *Acta oncologica* 2002;41:323-33.
- 49.** Cancer survivors: living longer, and now, better. *Lancet* 2004;364:2153-4.
- 50.** Luís IV, Macedo R, Teixeira E, Sotto-Mayor R, Almeida ABd. Características clínicas de doentes com neoplasia do pulmão e neoplasias primárias síncronas ou metácrônicas com outras localizações. *Revista Portuguesa de Pneumologia* 2010;16:391-405.

51. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *The New England journal of medicine* 2011;365:395-409.

52. Sotto-Mayor R. Cancro do pulmão na mulher: Uma entidade diferente? *Revista Portuguesa de Pneumologia* 2006;12:545-61.

53. Schwartz AG, Yang P, Swanson GM. Familial risk of lung cancer among nonsmokers and their relatives. *American journal of epidemiology* 1996;144:554-62.

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