

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PNEUMOLOGIA
NÍVEL MESTRADO

DISSERTAÇÃO

**RADIOTERAPIA RADICAL NOS CARCINOMAS
BRÔNQUICOS DE TIPO NÃO DE PEQUENAS CÉLULAS
ESTUDO DE 263 CASOS.**

NEIRO WAECHTER DA MOTTA
MESTRANDO

Dr. JOSÉ DA SILVA MOREIRA
ORIENTADOR

Porto Alegre, dezembro de 1992.



DEDICATÓRIAS

Aos meus pais, Adão e Vera e aos meus filhos, Cristina e Eduardo, eles de uma mesma corrente, à qual tenho procurado honrar com o meu desempenho.

À minha mulher Maria Regina, que comigo compartilhou este sonho e fez-me acreditar que um dia ele se tornaria realidade.

AGRADECIMENTOS

Seria impossível citar todas as pessoas e instituições que contribuíram decisivamente para a realização deste trabalho. Há no entanto, algumas entre todas que, quer por eu estar diretamente envolvido com elas, quer por estar afetivamente comprometido, devo nomeá-las de modo individual.

Ao Serviço de Radioterapia do Hospital Santa Rita da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, personificado nos Drs. Aroldo de Paiva Ferreira Braga e Paulo Roberto Vauthier de Souza, instituição essa que me acolheu e complementou minha formação.

Ao Dr. Antonio Barletta o qual me despertou para a radioterapia e que, com sua amizade, segurança e caráter exemplar, tem me ajudado a desempenhá-la.

Aos meus colegas, Dr. Aroldo de Paiva Ferreira Braga Filho, Dra. Aurea Terezinha Sandri e Dr. Gilberto Vauthier, com os quais divido o trabalho diuturno do tratamento de pacientes cancerosos.

Aos médicos e funcionários do Hospital Santa Rita e do Pavilhão Pereira Filho, que sempre me proporcionaram as melhores condições possíveis para o desenvolvimento de minha atividade.

Ao Dr. Gilberto Fossatti, da FFFCMPA e ao Dr. Sotero Ferrati Mengue, da Assessoria Científica da UFRGS, que me auxiliaram na análise estatística dos dados.

Aos alunos da Disciplina de Radiodiagnóstico, Radioterapia e Medicina Nuclear II e do Curso de Especialização em Oncologia da FFFCMPA, com os quais tive o privilégio de conviver num aprendizado mútuo e constante.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao Prof. Dr. José da Silva Moreira, meu caro Professor-Orientador, seguro e constante no apoio a todas etapas do trabalho, que teve o engenho e a arte de me ensinar parte muito valiosa de sua cultura e a cuja pertinácia e talento devo a feitura desta dissertação.

À minha família, pela compreensão das horas roubadas ao seu convívio.

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 - RESUMO | 13 |
| 2 - SUMMARY | 14 |
| 3 - INTRODUÇÃO | 15 |
| 4 - DADOS HISTÓRICOS | 19 |
| 4.1 - Radioterapia no Brasil | 21 |
| 4.2 - Radioterapia no Rio Grande do Sul | 25 |
| 5 - FUNDAMENTOS DA RADIOTERAPIA | 33 |
| 5.1 - Aspectos Físicos | 33 |
| 5.2 - Aspectos Radiobiológicos | 34 |
| 5.3 - Aspectos Clínicos | 35 |
| 6 - EFEITOS DA RADIAÇÃO SOBRE O PULMÃO NORMAL | 46 |
| 6.1 - Achados Histopatológicos | 46 |
| 6.2 - Achados Radiológicos | 47 |
| 6.3 - Achados Clínico-funcionais | 48 |

| | |
|-------------------------------------|----|
| 7 - OBJETIVOS | 50 |
| 8 - MATERIAIS E MÉTODOS | 51 |
| 9 - RESULTADOS | 62 |
| 10 - DISCUSSÃO | 71 |
| 10.1 - Sobrevida Absoluta | 71 |
| 10.2 - Sexo | 72 |
| 10.3 - Tipo Histológico | 72 |
| 10.4 - Condição de Desempenho | 73 |
| 10.5 - Estádio Clínico | 73 |
| 10.6 - Idade | 75 |
| 11 - CONCLUSÕES | 76 |
| BIBLIOGRAFIA | 77 |
| APÊNDICE I | 89 |
| APÊNDICE II | 90 |
| APÊNDICE III | 91 |

SUMÁRIO DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| FIGURA 1 - Aparelho BOMBIX (220 KV e 20 mA), fabricado pela Siemens, para radioterapia profunda, instalado na Clínica de Câncer do Hospital São Francisco da ISCMPA, na década de 40. | 26 |
| FIGURA 2 - Aparelho MONOPAN, fabricado pela Siemens, para contatoterapia, utilizado no tratamento de lesões superficiais. | 27 |
| FIGURA 3 - Certificado do "National Bureau of Standards" dos Estados Unidos, descrevendo a atividade de um tubo de Radium adquirido pelo Dr. Antonio Saint Pastous de Freitas, em 1939. | 28 |
| FIGURA 4 - Unidade de telecobaltoterapia GAMMATRON I, fabricada pela Siemens. | 29 |
| FIGURA 5 - Acelerador linear CLINAC VI, fabricado pela Varian, instalado no Hospital Santa Rita da ISCMPA. | 31 |
| FIGURA 6 - Radiograma em projeção A-P, de paciente portador de carcinoma brônquico, para demarcação da área a ser irradiada. | 56 |
| FIGURA 7 - Disposição dos campos de de irradiação para tratamento de um tumor central e do mediastino. | 57 |
| FIGURA 8 - Disposição dos campos de irradiação de um carcinoma brônquico do lobo superior. | 58 |

| | |
|--|----|
| FIGURA 9 - Disposição dos campos de irradiação, de um carcinoma brônquico do lobo inferior, com comprometimento maciço do mediastino. | 58 |
| FIGURA 10 - Radiograma de verificação da acuidade dos campos de irradiação, realizada no acelerador linear. | 59 |
| FIGURA 11 - Distribuição de isodoses recebidas pelo paciente pela utilização de campos angulados entre si. | 60 |
| FIGURA 12 - Sobrevida cumulativa geral de pacientes com carcinoma brônquico do tipo não de pequenas células, tratados com radioterapia radical. | 62 |
| FIGURA 13 - Sobrevida cumulativa de pacientes com carcinoma brônquico do tipo não de pequenas células, tratados com radioterapia radical, em relação ao sexo. | 63 |
| FIGURA 14 - Sobrevida cumulativa de pacientes com carcinoma brônquico do tipo não de pequenas células, tratados com radioterapia radical, segundo o tipo histológico. | 65 |
| FIGURA 15 - Sobrevida cumulativa de pacientes com carcinoma brônquico do tipo não de pequenas células, tratados com radioterapia radical em relação à condição de desempenho. | 66 |
| FIGURA 16 - Sobrevida cumulativa de pacientes com carcinoma brônquico do tipo não de pequenas células, tratados com radioterapia radical, segundo o estágio clínico. | 68 |
| FIGURA 17 - Sobrevida cumulativa de pacientes com carcinoma brônquico do tipo não de pequenas células, tratados com radioterapia radical, segundo a idade. | 70 |

SUMÁRIO DE TABELAS

| | | |
|---------------|--|----|
| TABELA I - | Sobrevida em cinco anos de pacientes portadores de carcinoma brônquico irressecável tratados com radioterapia exclusiva. | 17 |
| TABELA II - | Distribuição dos pacientes com carcinoma brônquico do tipo não de pequenas células, segundo a faixa etária e o sexo. | 52 |
| TABELA III - | Distribuição dos pacientes com carcinoma brônquico do tipo não de pequenas células, segundo a histologia e o sexo. | 53 |
| TABELA IV - | Distribuição dos pacientes com carcinoma brônquico do tipo não de pequenas células, segundo a condição de desempenho (ZUBROD) e o sexo. | 54 |
| TABELA V - | Distribuição dos pacientes com carcinoma brônquico do tipo não de pequenas células, segundo o estágio clínico (TNM) e o sexo. | 55 |
| TABELA VI - | Sobrevida absoluta dos pacientes com carcinoma brônquico do tipo não de pequenas células, segundo o sexo. | 63 |
| TABELA VII - | Sobrevida absoluta dos pacientes com carcinoma brônquico do tipo não de pequenas células, segundo os diferentes tipos histológicos. | 64 |
| TABELA VIII - | Sobrevida absoluta dos pacientes com carcinoma brônquico do tipo não de pequenas células, segundo a condição de desempenho. | 66 |

| | | |
|-------------|--|----|
| TABELA IX - | Sobrevida absoluta dos pacientes com carcinoma brônquico do tipo não de pequenas células, segundo os diversos estádios clínicos. | 67 |
| TABELA X - | Sobrevida absoluta dos pacientes com carcinoma brônquico do tipo não de pequenas células, em estádios I e II (lesões, em princípio, ressecáveis) e III (lesões irresssecáveis). | 68 |
| TABELA XI - | Sobrevida absoluta dos pacientes com carcinoma brônquico do tipo não de pequenas células, segundo a idade. | 69 |

**RADIOTERAPIA RADICAL NOS
CARCINOMAS BRÔNQUICOS DE TIPO
NÃO DE PEQUENAS CÉLULAS
ESTUDO DE 263 CASOS.**

1 - RESUMO

No presente estudo são mostrados os resultados da radioterapia externa de megavoltagem (acelerador linear de 6 Mev e unidade de telecobaltoterapia), em caráter radical, de 263 pacientes com carcinoma brônquico de tipo não de pequenas células, tendo sido o tratamento efetuado no período de julho de 1975 a julho de 1985, e o seguimento feito até julho de 1990. Dos 263 pacientes, 238 (90,49%) eram homens e 25 (9,51%) mulheres, com idades entre 33 e 83 anos (média de 60,04 anos). Havia 171 (65,02%) casos de carcinomas epidermóides, 64 (24,33%) de adenocarcinomas e 28 (10,65%) de carcinomas indiferenciados (não de pequenas células). Pela escala de Zubrod, 147 (61,76%) pacientes apresentaram-se com uma condição de desempenho de grau 0 e 1, 72 (27,38%) de grau 2, 26 (10,08%) de grau 3 e 4. Pela Classificação TNM, 33 (12,55%) encontravam-se no estágio clínico I, 27 (10,27%) no estágio II, 133 (50,57%) no IIIa e 70 (26,57%) no IIIb. Todos os pacientes completaram o tratamento, recebendo uma dose total de 60 Gy.

A sobrevida dos 263 pacientes foi de 34,98% no primeiro ano, 19,01% em dois anos e de 6,46% em cinco anos. Os 60 pacientes nos estádios clínicos I e II apresentaram índice de sobrevida em cinco anos de 16,67%, significativamente maior ($p < 0.001$) que aqueles nos estádios III, nos quais foi de 3,45%. A condição de desempenho também mostrou se tratar de fator prognóstico confiável, com menor sobrevida nos grupos de pacientes que apresentavam os maiores graus na Escala de Zubrod.

2 - SUMMARY

From July 1975 to July 1985, 263 non-small cell lung cancer patients, referred from the Pavilhão Pereira Filho for radical treatment to the Radiation Therapy Department of the Hospital Santa Rita - Porto Alegre, completed their treatment with megavoltage (Linear Accelerator-6Mev or Cobalt Unit) with a continuous course to a total dose of 60 Gy in 6 weeks. Two hundred and thirty eight patients were men (90.49%) and twenty five (9.51%) were women. The cell type distribution was: squamous cell cancer 171 (65.02%); adenocarcinoma 64 (24.33%) and large cell undifferentiated carcinoma 28 (10.65%). According to performance status (ZUBROD) the patients were stratified as follows: 147 (61.76%) grade 0 and 1; 72 (27.38%) grade 2 and 26 (10.08%) grade 3 and 4. The TNM Classification of Malignant Tumours (UICC) was used. Thirty three (12.55%) were stage I, 27 (10.27%) stage II, 133 (50.57%) stage IIIa and 70 (26.57%) stage IIIb.

The overall survival was 34.9%, 19.01% and 6.46% at 1, 2 and 5 years, respectively. The 60 patients stage I and II had a survival of 16.67%, significantly better than those 203 stage III patients ($p < 0.001$). Using Cox regression analysis to compare survival curves, the performance status showed to be a prognostic factor statistically significant ($p < 0.05$).

3 - INTRODUÇÃO

Há 100 anos, o câncer de pulmão era praticamente desconhecido (2). Há 50 anos era uma doença rara e, atualmente, ele é a principal causa de morte por câncer no mundo (95). Em Porto Alegre, no ano de 1987, a incidência desta neoplasia, padronizada para a população mundial, foi de 75,9 e 15,2 casos para os sexos masculino e feminino, respectivamente, para cada 100.000 habitantes (64). A sua terapêutica, até o início do século XX, era somente sintomática, e as medidas empregadas tinham muito pouca utilidade.

A primeira pneumonectomia por câncer de pulmão foi realizada por Kummell, em 1911, na Alemanha (54); todavia, este tipo de cirurgia foi efetuado, com sucesso, somente vinte e dois anos mais tarde, por Graham, nos Estados Unidos (40).

Os pacientes portadores de carcinoma brônquico não de pequenas células têm, na cirurgia, o seu tratamento de escolha. Ocorre que, somente em torno de 25 a 30% deles são selecionados para essa modalidade terapêutica (18), e o restante é encaminhado para outros tipos de tratamento que incluem radioterapia. A sobrevida média, em cinco anos, dos pacientes operados, é de aproximadamente 30% (6); entretanto, quando os doentes se encontram no estágio I (T1N0 e T2N0), tem sido de 53 a 70%, e no estágio II (T1N1 e T2N1), de 48 a 56% (6) (66).

A despeito do conhecimento dos efeitos cancericidas das radiações ionizantes desde o início deste século, as técnicas e a aparelhagem disponíveis, até 1930, eram

tão primitivas, que tornavam a radioterapia inadequada no combate ao câncer de pulmão. Com o surgimento de novos equipamentos e técnicas, que permitiam o tratamento de tumores profundos, como o câncer brônquico, mais e mais pacientes foram submetidos a essa modalidade terapêutica. Os primeiros resultados foram, todavia, questionados. Alguns acreditavam que a radioterapia prolongava a sobrevida dos pacientes, enquanto que outros achavam que essa forma de tratamento abreviava a vida dos mesmos (100). Nos principais hospitais de tratamento do câncer, no mundo, eram instaladas máquinas com energias cada vez maiores. No começo da década de 40, iniciava-se o uso, no Memorial Hospital de Nova Iorque, de braquiterapia intersticial, com "sementes" de Radônio, por ocasião da toracotomia, nos tumores de pulmão considerados irressecáveis (10). Nas décadas de 50 e 60, começaram a surgir, na literatura, os resultados da utilização dos equipamentos de megavoltagem (aceleradores lineares e bombas de cobalto) no tratamento dos cânceres de pulmão. Com a moderna radioterapia, a sobrevida em cinco anos, para pacientes com tumores irressecáveis, varia de 5 a 10 % (82).

A TABELA I mostra os resultados da radioterapia exclusiva no tratamento de carcinoma brônquico, irressecável, do tipo não de pequenas células.

Poucos relatos se referem ao uso de radioterapia externa, com finalidade curativa, em pacientes tecnicamente operáveis, com câncer brônquico, em estádios iniciais (tumores considerados ressecáveis); seu verdadeiro valor curativo, entretanto, é de difícil determinação, pois a ressecabilidade só pode ser avaliada, com certeza, durante a cirurgia.

Smart, em 1966, publicou os resultados referentes a 40 pacientes selecionados para tratamento radioterápico exclusivo. Os critérios de seleção eram: paciente em bom estado geral; tumor localizado e situado em uma posição na qual pudesse ser ressecado; ausência de evidências clínicas, radiológicas ou endoscópicas de linfonodos comprometidos. A sobrevida, em cinco, anos foi de 22,5% e, em dez anos, de 7,5% (88). Mais recentemente, outros autores (44)(68)(103) publicaram os resultados obtidos com radioterapia exclusiva em pacientes com tumores pequenos, tecnicamente operáveis, referindo sobrevida, em cinco anos, de 16 a 32%.

TABELA I

Sobrevida em cinco anos de pacientes portadores de carcinoma brônquico irressecável, tratados com radioterapia exclusiva (*).

| Autor | | Ano | Nº de pacientes | Sobrevida (5 anos) |
|----------------------|------|------|-----------------|--------------------|
| Paterson | (70) | 1950 | 254 | 2,8 % |
| Hilton | (47) | 1955 | 203 | 3,9 % |
| Smithers | (89) | 1955 | 171 | 4,0 % |
| Schulz | (85) | 1957 | 385 | 1,0 % |
| Deeley & Singh | (29) | 1967 | 136 | 6,0 % |
| Caldwell & Bagshaw | (14) | 1968 | 284 | 6,0 % |
| Guttman | (43) | 1968 | 103 | 8,7 % |
| Abramson & Cavanaugh | (1) | 1970 | 347 | 6,0 % |
| Lee et alli. | (58) | 1976 | 188 | 3,0 % |
| Holsti & Mattson | (50) | 1980 | 158 | 6,0 % |
| Barletta et alli. | (5) | 1981 | 52 | 5,8 % |
| Choi & Doucette | (17) | 1981 | 108 | 7,5 % |
| Katz & Alberts | (52) | 1983 | 171 | 6,0 % |
| Komaki, Cox & Hartz | (53) | 1985 | 410 | 8,0 % |
| Perez et alli. | (73) | 1987 | 551 | 6,0 % |

(*) Radioterapia realizada com diversos tipos de radiação e diferentes doses totais.

Como a maioria dos cânceres de pulmão, por ocasião do diagnóstico, já se apresenta fora de possibilidade cirúrgica, o tratamento de escolha, para uma percentagem apreciável de pacientes com essa neoplasia, tem sido a radioterapia externa. Tal modalidade terapêutica é, também, uma alternativa à cirurgia, para pacientes que apresentem problemas pulmonares ou outros problemas médicos, para os quais a cirurgia está contra-indicada (94). Além disto, a radioterapia radical é utilizada como forma exclusiva de tratamento em pacientes que se recusam a ser submetidos à terapêutica cirúrgica .

Nos últimos anos, tem-se tentado a utilização de quimioterapia nos cânceres de pulmão não de pequenas células, associada à cirurgia e/ou radioterapia, em caráter neo-adjuvante ou adjuvante, buscando-se somação de benefícios das modalidades combinadas. Os protocolos dessas condutas terapêuticas encontram-se, a maioria deles, sob investigação clínica, com alguns resultados preliminares, sugerindo que podem ser vantajosos (48)(59)(96).

4 - DADOS HISTÓRICOS

A radioterapia ainda não completou um século. Se levarmos em conta que esse tempo, em relação aos padrões históricos, não representa muito, podemos considerá-la como uma especialidade jovem.

A descoberta dos Raios-x foi anunciada por Wilhelm C. Röntgen no final de 1895 (78). Embora o fenômeno da radioatividade tenha sido descoberto por Becquerel, aproximadamente na mesma época do descobrimento dos Raios-x, essa forma de radiação permaneceu como objeto de pesquisa até o descobrimento do Radium, pelo casal Curie, em 1898 (24).

A radioterapia teve sua origem no reconhecimento dos efeitos das radiações sobre os próprios radiologistas e em seus pacientes. O efeito na pele humana foi registrado para a posteridade, no próprio Becquerel, quando ele, inadvertidamente, conduziu um tubo de Radium no bolso de seu colete (7). A "queimadura" resultante levou um mês para cicatrizar. Pierre Curie, intencionalmente, produziu reação similar em seu antebraço. Essas demonstrações iniciaram uma série de experiências em animais, com o Radium, bem como deram início ao tratamento de algumas doenças da pele.

Oitenta e três dias após o anúncio da descoberta dos Raios-x, Grubbé, um alemão que vivia em Chicago, tratou sua primeira paciente com este, então novo, método terapêutico (42).

O primeiro uso clínico da radiação, proveniente do Radium, foi publicado em 1901, por Danlos, um dermatologista que tratou quatro casos de Lupus, no Hospital Saint Louis, em Paris (26).

Em 1905, Bergonie e Tribondeau enunciaram a lei da sensibilidade celular: "A radiosensibilidade é diretamente proporcional à atividade reprodutora da célula e inversamente proporcional ao seu grau de diferenciação"(9).

Após esse início da radioterapia, um longo e difícil período de crescimento ocorreu até os primeiros anos da década de 20. Avanços foram alcançados nessa fase; as técnicas, no entanto, por serem inconsistentes, freqüentemente não eram reprodutíveis. Nessa época, os avanços tecnológicos se acumulavam mais rapidamente que os conhecimentos biológicos básicos.

O campo da radioterapia clínica se iniciou em 1922, quando Regaud, Coutard e Hautant apresentaram, no Congresso Internacional de Otologia, em Paris, seis casos de carcinoma avançado de laringe, tratados pela radioterapia, mostrando a possibilidade de cura sem as seqüelas do tratamento cirúrgico (76).

Pelo desenvolvimento da física e da radiobiologia, grande impulso se deu à radioterapia. Em 1934, Coutard desenvolveu um esquema protraído e fracionado, que permaneceu como base da radioterapia atual (21).

Com o passar do tempo, o emprego das radiações ionizantes tornou-se mais precisamente definido. O planejamento terapêutico e a liberação da radiação, com novos equipamentos, é que permitiram essa maior exatidão. A partir da introdução da megavoltagem, com os aceleradores de partículas, na década de 40, e da instalação da primeira unidade de telecobaltoterapia, em 1951, e o surgimento de isótopos, produzidos em laboratório, a radioterapia, paulatinamente, assumiu seu verdadeiro papel no armamento terapêutico do câncer.

Hoje, a oncologia radioterápica é um procedimento clínico e científico, voltado para o tratamento de pacientes com câncer, pelas radiações ionizantes, para a pesquisa das aplicações da radioterapia e para o treinamento de pessoal nesse campo.

4.1 - Radioterapia no Brasil

A literatura sobre a história da radioterapia, em nosso país, é bastante limitada, havendo artigos esparsos sobre episódios da vida de alguns radioterapeutas, e alguns fatos do passado (79).

Em 1914, o Prof. Eduardo Rabello fundou, no **Rio de Janeiro**, o Instituto de Radium e Eletrologia da Faculdade de Medicina, anexo à cadeira de dermatologia. Em seu regresso de Paris, onde estudara com o Prof. Degrais, trouxe tubos de Radium.

Em 1918, iniciou o funcionamento do primeiro aparelho de roentgenerapia profunda, no consultório do Dr. Arnaldo Campelo. Em 1923, o Prof. Armando Aguinaga inicia o tratamento do câncer ginecológico na 8a. Enfermaria do Hospital São Francisco de Assis. Em 1925, ele publica uma monografia "Câncer do Colo Uterino - Diagnóstico e Tratamento", revelando a sua experiência. Estudando o efeito das radiações do Radium no aparelho genital de cadelas, o Prof. Aguinaga dava os primeiros passos na pesquisa em radiobiologia no Brasil. Somente em 1931 o Serviço passou a contar com uma aparelhagem de roentgenerapia profunda, sob a orientação do Dr. Lauro de Sá e Silva. Em 1929, é criado no Hospital Gaffré-Guinle, um serviço de roentgenerapia e, nele, o Prof. Miguel Osório de Almeida idealizou e pesquisou a aplicação de oxigênio, como radiosensibilizador dos tecidos; assunto de radiobiologia que só seria ventilado 20 anos depois na literatura mundial.

Em 1938, foi fundado o Instituto Nacional do Câncer - INCa, no Hospital Gaffré-Guinle, sendo a roentgenerapia dirigida pelo Prof. Manoel de Abreu, e onde foi trabalhar o Dr. Ozolando Judice Machado, tornando-se o chefe da radioterapia alguns anos após. Em 1954, foi inaugurada a primeira unidade de telecobaltoterapia do Brasil e da America Latina, na Clínica do Dr. Ozolando Judice Machado, que se localizava no Hospital São Sebastião. A seguir, foi instalada uma bomba de cobalto no Instituto Nacional do Câncer. No final da década de 50, o Dr. Elvio Fuser planejou e fabricou uma unidade de

telecobaltoterapia, instalada em 1959, no Hospital Gaffré-Guinle. Poucos anos após, ele completou a fabricação de uma outra bomba de cobalto, que colocou em sua Clínica (São Carlos), onde mais tarde (1972) foi instalado um acelerador linear, o segundo do Brasil.

Em 1921, foi criado em **São Paulo**, o Instituto Arnaldo Vieira de Carvalho, na Santa Casa de Misericórdia, sob a orientação do Dr. Osvaldo Portugal e dedicado ao tratamento do câncer por Radium. Posteriormente, os casos ginecológicos ficaram a cargo do Dr. Alberto Francia Martins. Em 1930 foi inaugurada uma aparelhagem de 180 KV, que ficou a cargo do Dr. Carlos de Campos Pagliucci. Em 1927 inaugurou-se o Serviço de Roentgenterapia do Hospital Alemão (Hospital Samaritano), sob a chefia do Dr. Müller Carioba. Em 1932, o Dr. Mathias Octavio Roxo Nobre iniciou a sua carreira de radioterapeuta, indo trabalhar com o Dr. Carlos Pagliucci no Instituto Arnaldo Vieira de Carvalho, onde permaneceu por longos anos. Vários outros radioterapeutas paulistas formaram-se nesse Instituto, como os Drs. Livramento Barreto, Zwinglio Maranhense, Temudo Lessa e Oscar Von Pfuhl. Em 1940, o Professor Antonio Prudente reuniu um grupo de colegas interessados em fundar o Instituto de Câncer de São Paulo, hoje Hospital A.C.Camargo, onde, no setor de radioterapia, integraram-se, sob a liderança de Roxo Nobre, os Drs. Carlos Pagliucci, Raul de Almeida Braga, Renato Cintra, Adelino Amaral e Oscar Von Pfuhl. Na década de 50, existia, no Hospital A.C.Camargo, uma pequena bomba de Radium, usada para tratamento de tumores de cabeça e pescoço. Ainda, nos anos 50, foi instalada uma unidade de telecobaltoterapia, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo, no Serviço do Prof. Costa Pinto. Em 1958 foi inaugurada a bomba de cobalto do Hospital A.C.Camargo. Em 1972, foi instalado o primeiro acelerador linear do Brasil, no Hospital Osvaldo Cruz, pelos Drs. José Barreto Lins, Marcos Lederman e Vivaldino Franciosi.

Em **Minas Gerais**, o Prof. Eduardo Borges da Costa, em 1921, fundou o Instituto de Radium do Estado de Minas Gerais, na cidade de Belo Horizonte, recebendo, em 1926, pelas mãos da Madame Curie - que fora àquela cidade com sua filha Irene e seu genro, Frédéric Joliot - os tubos de Radium para o seu funcionamento. A parte de Radiumimplante foi iniciada, mais tarde, pelo Dr. Osvaldo Borges da Costa. Em 1931, o

Dr. José Ferolla inaugura a aparelhagem de roentgenterapia profunda no Hospital Militar da Polícia de Minas Gerais. Mais tarde, foram inauguradas as instalações de roentgenterapia profunda e de Radium dos Drs. Eurico Carteia Prado e Nodje Maia, e as do Dr. Armando Grecco, o qual, também, chefiou o Serviço de Roentgenterapia do Instituto Borges da Costa, de 1947 a 1951, quando passou o cargo ao Dr. Pedro Batista. No Serviço de Ginecologia do Hospital da Cruz Vermelha, o Dr. Werneck utiliza a técnica de Heyman-Kottmeier do Radiumhemmet-Stockolm, e publica seus resultados de câncer do colo do útero no "Annual Report" do Radiumhemmet. O Dr. Pedro Batista instalou no Hospital Renascença, também em Belo Horizonte, a primeira bomba de cobalto do estado, na década de 60, quando os Drs. Antonio Monte e Armando Greco criaram o Serviço de Radioterapia do Hospital Santa Mônica.

Em 1922, um médico alemão, o Dr. Ernesto Roesler, que havia trabalhado em serviços de radiologia e oncologia, resolveu fixar-se no Brasil e, ao revalidar seu diploma, na Faculdade de Medicina da Bahia, defendeu tese sobre "Tratamento dos Carcinomas e Sarcomas Uterinos", demonstrando os resultados obtidos com a radioterapia. Em 1924, ele inaugurou, em **Pernambuco** (Recife), o Instituto de Radium e Radiologia. Em 1950, havia, nesse estado, três serviços de radioterapia: na Casa de Saúde São Marcos, dirigido pelo Dr. Waldenir Miranda, na clínica do Dr. José Renda e no Instituto de Radium, dirigido pelo Dr. Ivo Roesler. Em 1952, foi fundado o Hospital do Câncer de Pernambuco, cujo Setor de Radioterapia foi dirigido, no início, pelo Dr. José Renda, e mais tarde, pelo Dr. Ivo Roesler. Em 1958, foi instalada, no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, uma unidade de telecobaltoterapia.

Na **Bahia**, entre 1927 e 1928, o Dr. Domingos Portela Lima adquiriu, na França, tubos de Radium, que tinham certificados assinados pela Mme. Curie e, em 1930, instalou um aparelho de roentgenterapia de 200 KV. Em 1942, sob sua direção, foi criado o Serviço de Radioterapia do Hospital Aristides Maltez. Em outubro de 1957, no Hospital Português, em Salvador, foi instalada uma bomba de cobalto, sob a direção do Dr. Walter Affonso de Carvalho.

Em 1939, no **Paraná**, por iniciativa do Professor Erasto Gaertner, foi instalado no Instituto de Medicina e Cirurgia, em Curitiba, um Serviço de Roentgenterapia, com os Drs. Orlando de Oliveira Melo e Antero Sadi Pizzatto. Em 1945, foi adquirido um estoque de Radium para esse Serviço.

No **Pará**, em 1947, foi criado, sob a direção do Dr. Otávio Lobo, o Serviço de Radioterapia do Instituto Ofir Loyola, com equipamento de radioterapia externa e Radium.

No **Ceará**, existia, desde 1948, um serviço de radioterapia, de propriedade do Dr. Andrade Lima. Em 1969, foi criado o Instituto do Câncer do Ceará, cuja radioterapia passou a ser dirigida pelo Dr. Bolivar Sobreira Pimentel.

Na Irmandade Senhor Jesus dos Passos, em 1947, foi inaugurado o primeiro Serviço de Radioterapia de **Santa Catarina**, em Florianópolis, chefiado pelo radiologista, Dr. Antonio Modesto Primo. Em 1957, foram adquiridos tubos de Radium e, em 1968, já sob a orientação do Dr. Ivanir Luiz Perin, instalaram-se uma bomba de cobalto e novos aparelhos de radioterapia superficial e profunda.

Com a fundação, em 1954, da Clínica de Câncer do Hospital Santa Rita de Cássia, da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, teve início a radioterapia no **Espírito Santo**, com o Dr. Jacy Ribeiro de Souza Aguiar. Em 1970 foi adquirida uma unidade de telecobaltoterapia para essa Clínica.

Em 1947, em **Alagoas**, foi criado, juntamente com o Núcleo de Combate ao Câncer, da Santa Casa de Misericórdia, o Serviço de Radioterapia, sob a responsabilidade do Dr. José Reyes. No início da década de 60, quando, ali já atuavam os Drs. Ivaldo Gatto e Isaac Carvalho Nascimento, foi instalada uma bomba de cobalto.

Na **Paraíba**, em 1962, foi fundado o Hospital Napoleão Laureano, cujo Serviço de Radioterapia era dirigido pelos Drs. Adilson Gomes Cavalcante e Antonio Batista Ramos.

4.2 - Radioterapia no Rio Grande do Sul

"Em 1901, Becker Pinto iniciou a radioterapia no Rio Grande do Sul. Foi ele o primeiro médico a utilizar um aparelho de Raios-x, para tratamento de tumores de pele, em nosso meio. Em 1903, o professor Nogueira Flores curou, com radioterapia, um tumor maligno na pele do nariz. Em 1909, um competente médico da cidade de Rio Grande, o Dr. Silvestre Guahyba Rasche, introduziu o Radium em nosso estado e, talvez, no Brasil. Recebeu dois tubos, aplicou-os em um doente de sua clínica, descrevendo o procedimento em um trabalho que mandou a um Congresso em Buenos Aires. Renato Barbosa, em 1914, já possuía um aparelho de radioterapia, com que tratava tumores malignos e benignos. Em 1921, o Dr. Moisés Menezes começou a estudar os efeitos do Radium, na Santa Casa de Porto Alegre. Entusiasmado com os resultados obtidos durante quatro anos, adquiriu, em 1926, novos tubos de Radium. Em 09 de novembro de 1926, fez uma aplicação numa paciente que apresentava um tumor na face, e esta, até o presente momento, permanece curada". Isto é uma transcrição de uma publicação de 1941 (62).

Em 1923, o Dr. Arthur Grecco, que vivera na Europa durante a Primeira Guerra Mundial e, por seis anos, trabalhara na Assistência Pública de Paris, trouxe para Porto Alegre um aparelho de radioterapia e com ele iniciou a realização de tratamentos baseados nos ensinamentos que recebera no exterior. Em 1927, importou novo equipamento, de corrente contínua, vendido pela precursora da atual Companhia Geral de Radiologia, da França (69).

Na década de 30, os Drs. Clóvis Bopp e Armin Niemayer, dermatologistas, iniciaram o uso da radioterapia para tratamento de várias afecções cutâneas. Em 1937, o Dr. Antônio Saint Pastous de Freitas, juntamente com o Dr. Lindolfo Dorneles, instalaram, no Hospital Alemão (hoje Hospital Moinhos de Vento de Porto Alegre), um Serviço de Roentgenerapia Profunda e de Radiumterapia (98).

Foi o professor Saint Pastous o mentor, em nosso meio, da idéia do tratamento multidisciplinar que era preconizado pelo Colégio Americano de Cirurgiões. Em seguimento, foi fundada, em 19 de agosto de 1941, em Porto Alegre, a Sociedade

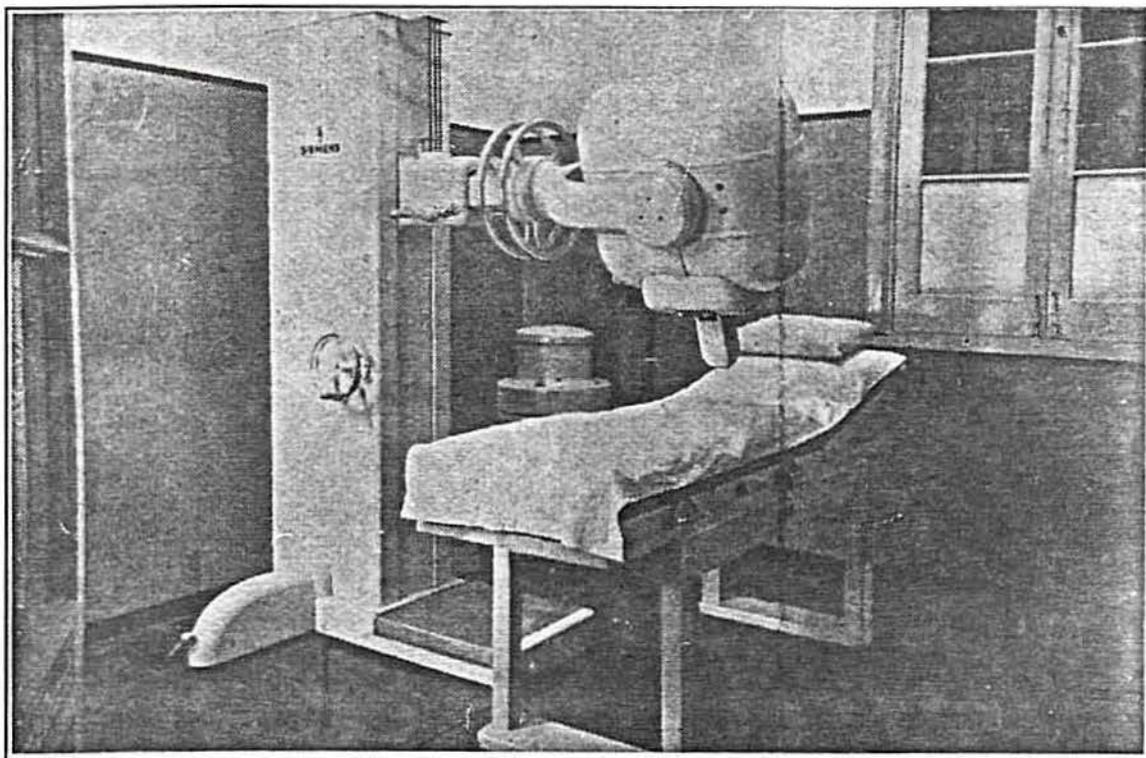


FIGURA 1 - Aparelho BOMBIX (220 KV e 20 mA), fabricado pela Siemens, para radioterapia profunda, instalado na Clínica de Câncer do Hospital São Francisco da ISCMPA, na década de 40.

Médica de Combate ao Câncer. No dia 30 de dezembro de 1941, foi firmado um contrato entre a Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e essa Sociedade, que resultou na criação, no Hospital São Francisco, da Clínica de Câncer. Foi ali, então instalado o Serviço de Radioterapia, o qual possuía um aparelho Bombix (220 KV e 20 mA), para roentgente-
rapia profunda (FIGURA 1) e um aparelho Monopan para contatoterapia (FIGURA 2), fabricados pela Siemens, e um estoque de Radium (FIGURA 3) (3). Esse Serviço de Radioterapia foi o precursor do atual Serviço de Radioterapia do Hospital Santa Rita, da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

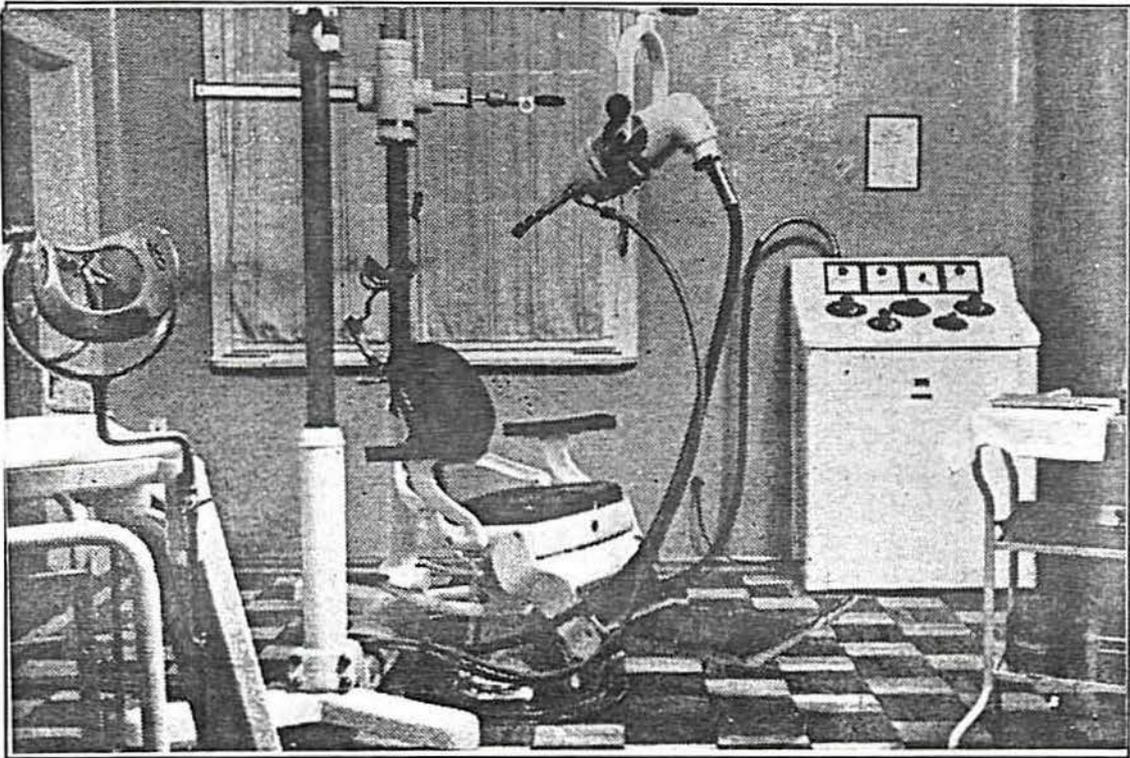


FIGURA 2. - Aparelho MONOPAN, fabricado pela Siemens, para contatoterapia, utilizado no tratamento de lesões superficiais.

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
WASHINGTON

National Bureau of Standards

Certificate

FOR

ONE SPECIMEN OF RADIUM SALT
NBS No. 6918

SUBMITTED BY

Radium Chemical Company, Inc.,
for
Prof. Antonio Saint Pastous de Freitas
Porto-Alegre
Rio Grande do Sul, Brazil

DESCRIPTION.—The material is contained in a metal tube 22.6 mm long and 2.92 mm in external diameter. The specimen and container weigh 2.82 gm. The Bureau is informed that the material is a compound of radium. After the measurements had been completed the specimen with a card bearing the number of this certificate was enclosed in a package suitably inscribed and secured by a seal of this Bureau.

THIS CERTIFIES that the specimen described in the preceding paragraph has been compared with the Radium Standard of this Bureau and has been found to have a gamma radiation equivalent to that from

13.61 milligrams of radium

in radioactive equilibrium and contained in a tube of Thüringian glass 0.27 mm thick. The uncertainty in this value does not exceed 0.7 percent. Observations extending over 6 days indicate that the radium contained in the specimen is in radioactive equilibrium.

Test No. Tpx 87545 - 50
December 1, 1939

L. J. Briggs
Lyman J. Briggs, Director

NOTE.—The Bureau is informed that the tube is of platinum iridium having a density of 21.5 and has walls 1.0 mm thick. On this basis if the radioactive material were contained in a glass tube of the kind specified above, the gamma radiation from the specimen when in equilibrium would be approximately 9.0 percent greater than the value named in the body of this certificate.

The observations upon which this certificate is based do not serve to distinguish between radium preparations and those containing mesothorium or radiothorium.

FIGURA 3 - Certificado do "National Bureau of Standards" dos Estados Unidos, descrevendo a atividade de um tubo de Radium adquirido pelo Dr. Antonio Saint Pastous de Freitas, em 1939.

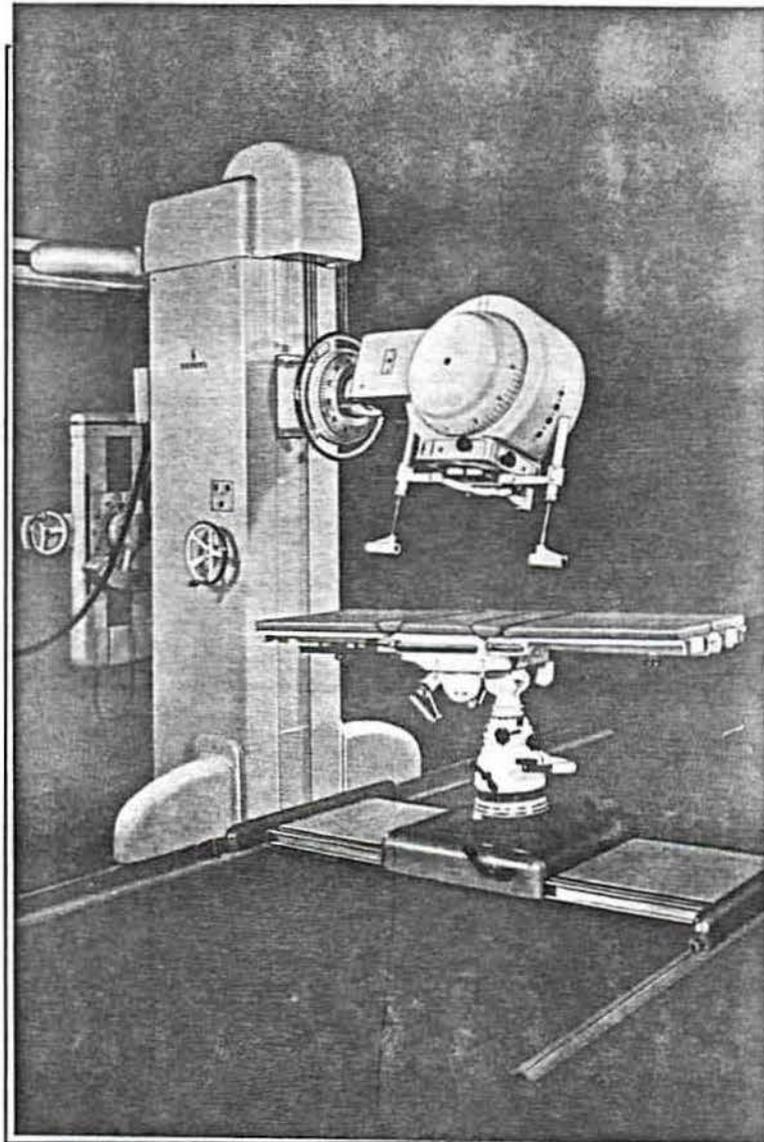


FIGURA 4. Unidade de telecobaltoterapia GAMMATRON I, fabricada pela Siemens.

Em 1942, foram inauguradas Clínicas de Câncer em Santa Maria, no Hospital de Caridade, onde o Serviço de radioterapia era dirigido por Francisco A. Pereira, na Santa Casa de Misericórdia de Pelotas, sob a direção de Guilherme Souza Soares e Sigfried Kronfeld, e no Centro de Cancerologia de Bagé, este instalado na Casa de Saúde Dr. Mário Araújo, sob a direção de Joaquim de Freitas Medeiros (83).

Na década de 40, juntou-se ao grupo de radioterapia do Hospital São Francisco, o Dr. Paulo Roberto Vauthier de Souza, e nos anos 50, a Dra. Gerda Goldammer, o Dr. Severino Fim, o Dr. Carlos Osório Lopes, o Dr. Aroldo Braga e, por último, o Dr. Antônio Barletta.

Em 1958, foi inaugurada a primeira unidade de telecobaltoterapia no Rio Grande do Sul. Uma bomba de cobalto da marca Picker, cuja pastilha possuía uma atividade de 1000 Rhm, foi adquirida pelo Dr. José Belardinelli e instalada em Caxias do Sul. A sua duração foi efêmera e, já em 1962, era desativada (8).

Em 1961, por iniciativa dos Drs. Aroldo Braga, Carlos Osório Lopes e Paulo Roberto Vauthier de Souza, foi instalada no Hospital São Francisco, de Porto Alegre, uma unidade de telecobaltoterapia, marca Siemens, modelo Gammatron I (FIGURA 4).

No dia 2 de janeiro de 1965, com a transferência dos equipamentos do Serviço de Radioterapia do Hospital São Francisco, inaugurou-se o Hospital Santa Rita, Instituto do Câncer, da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Nessa ocasião, o Serviço estava equipado com uma unidade de telecobaltoterapia, uma unidade de roentgenterapia profunda, uma unidade de contatoterapia, e um estoque de Radium.

Em 1973, o Hospital Santa Rita adquiriu o primeiro acelerador linear do Sul do Brasil, da "Applied Radiation" modelo Mevatron VI-E.

Atualmente o Serviço de Radioterapia do Hospital Santa Rita da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, em termos de teleradioterapia, está equipado com dois aceleradores lineares (FIGURA 5), duas unidades de telecobaltoterapia, e uma unidade de ortovoltagem.

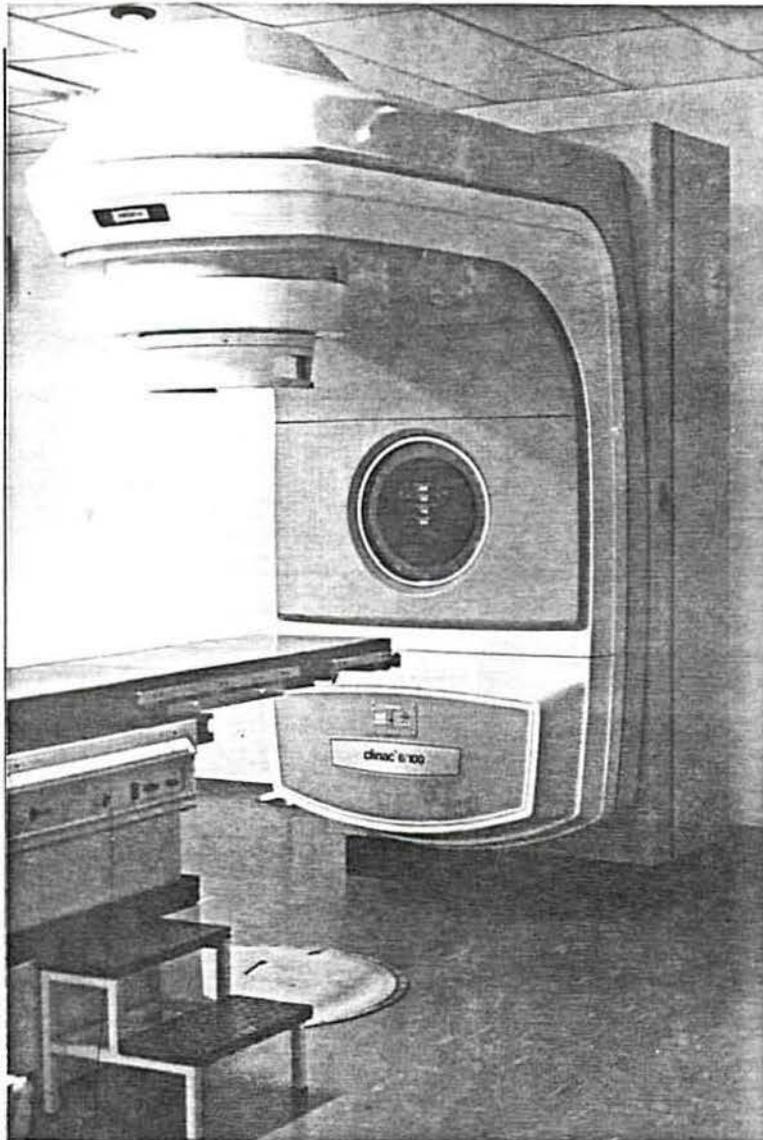


FIGURA 5 - Acelerador linear CLINAC 6/100, fabricado pela Varian, instalado no Hospital Santa Rita da ISCMPA.

Após a década de 60, vários equipamentos foram incorporados aos Serviços já existentes, bem como surgiram, no Brasil, muitos e novos Serviços de Radioterapia. Em levantamento realizado pelo Colégio Brasileiro de Radiologia, em 1983, foram catalogadas 86 unidades integradas de radioterapia, sendo 23 em São Paulo, 13 no Rio de Janeiro, 7 em Minas Gerais, 6 na Bahia, 5 em Pernambuco, 5 no Rio Grande do Sul e o restante espalhado pelos outros estados da Federação. Nesse levantamento, existiam 41 aceleradores lineares, 94 unidades de telecobaltoterapia e 171 aparelhos de radioterapia convencional (20).

No Rio Grande do Sul existem, atualmente (1992), oito Serviços de Radioterapia, em seis cidades.

5 - FUNDAMENTOS DA RADIOTERAPIA

A radioterapia é uma forma de tratamento que se utiliza de radiações ionizantes para pacientes com neoplasias malignas e, ocasionalmente, para pacientes com doenças benignas.

5.1 - Aspectos físicos

As radiações ionizantes podem ser de natureza eletromagnética ou particulada. Os Raios-x e os raios gama são, ambos, tipos de radiações eletromagnéticas. Eles são, intrinsecamente, a mesma coisa, mas produzidos de maneiras diferentes: os Raios-x são obtidos por processos extranucleares, e os Raios gama por processos intra-nucleares.

Os elétrons são as partículas atômicas mais comumente utilizadas em radioterapia. Devido a sua carga e baixa massa, podem ser acelerados até altas energias. Os elétrons podem, também, ser produzidos pelo decaimento do núcleo, sendo chamados de partículas beta.

A interação da radiação com a matéria ocorre por três processos principais: pelo efeito fotoelétrico, pelo efeito Compton e pela produção de pares de elétrons. O efeito Compton é o modo mais importante de absorção das radiações ionizantes da radioterapia.

Devido ao seu pequeníssimo comprimento de onda, os Raios-x e os Raios gama produzem uma ionização, isto é, a remoção de elétrons do átomo ou molécula sobre o qual incidem.

A dose dessa radiação absorvida pelos tecidos é a energia liberada pelo feixe incidente, quando ele passa através de um determinado meio. Para medir essa absorção, utilizou-se, a partir de 1953, o rad. Em 1975 passou a ser empregado o Gray (Gy), o qual vale 1 J/Kg, e equivale a 100 rad (51).

5.2 - Aspectos radiobiológicos

Os danos causados pela radiação às moléculas críticas podem resultar em importantes alterações no comportamento biológico da célula. O dano a uma molécula-alvo pode ocorrer por efeito direto da sua ionização ou através do efeito indireto, no qual a ionização inicial ocorre em outra molécula, mas a energia é, em seguida, transferida à molécula-alvo. O efeito indireto é, provavelmente, o responsável pela maioria do dano causado pela radiação. A água age como mediador no efeito indireto, através da formação de radicais livres altamente reativos e da difusão dos mesmos, até a molécula-alvo.

O DNA é a molécula-alvo mais importante. O dano sobre o DNA pode se dar de muitas formas, tais como a modificação ou perda de uma base, quebra de pontes de hidrogênio entre as hélices, dimerização e outros. Isto pode resultar na modificação da estrutura molecular e de sua função.

As células que morrem, devido à irradiação, apresentam-se, histopatologicamente, aumentadas de volume e vacuolizadas, com perda da capacidade de coloração, com picnose nuclear e cariólise. Observam-se células com tamanho 25 a 200 vezes maior que o normal. As duas principais conseqüências da radiação sobre a célula são as perdas da função e da capacidade de reprodução, sendo esta última a mais importante. Há vários fatores que podem modificar a curva de sobrevivência de uma determinada linhagem de célula quando esta é irradiada.

A resposta dos tecidos à radiação representa um somatório dos efeitos sobre as células parenquimatosas e sobre as células do estroma vascular. Nos tecidos com uma população de células parenquimatosas, que pouco se dividem, o dano crítico do fracionamento convencional ocorre no compartimento vascular. Nos tecidos com células parenquimatosas, que se dividem sob o controle homeostático, o dano significativo se dá sobre o parênquima. A radiosensibilidade dos tecidos ou órgãos tem definida importância clínica e, em relação aos tumores, essa é variável, na dependência de seu tipo histológico e de outros fatores.

A radiocurabilidade de um tumor depende não só de sua radiosensibilidade como, também, da radiotolerância do tecido normal. Daí, surge o conceito da Relação Terapêutica.

5.3 - Aspectos Clínicos

A radioterapia pode ser utilizada de modo exclusivo, com finalidade radical ou paliativa, ou em combinação com outros tipos de tratamento, como a cirurgia e/ou quimioterapia.

A radioterapia é dita radical, quando a dose liberada aos tecidos comprometidos pela neoplasia é considerada suficientemente adequada para controlar a doença macro e microscópica.

A maioria dos pacientes portadores de câncer de pulmão, por ocasião do diagnóstico, já se apresenta com tumores irresssecáveis. Em muitos desses pacientes, não se constata - através dos métodos atualmente disponíveis - metástases a distância, e esses pacientes, juntamente com os que são inoperáveis por problemas médicos e com aqueles que rejeitam a cirurgia, são os candidatos à radioterapia com finalidade curativa.

O estado geral do paciente deve ser suficientemente bom, para tolerar o curso de radioterapia que dura seis a sete semanas (33). O emagrecimento, quando

apresentado pelo paciente, não deveria, idealmente, ser superior a 6% do peso corporal inicial (4).

Quando houver derrame pleural ou pericárdico, a radioterapia não deve ser considerada radical, pela dificuldade de se liberar uma dose adequada a toda cavidade pleural ou a toda cavidade pericárdica, sem dano excessivo ao tecido normal.

O comprometimento metastático, de pequenos linfonodos da fossa supraclavicular homolateral, pode ser esterilizado pela radioterapia (57).

Pacientes com doença broncopulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca congestiva ou infarto agudo recente do miocárdio podem ser submetidos à radioterapia, mas o planejamento terapêutico, em termos de fracionamento de dose e volume-alvo, deve ser cuidadoso. A comunicação entre o radioterapeuta e o clínico assistente deve ser estreita, quando se tem por objetivo a cura desses pacientes, devido ao alto risco de complicações que se fazem presentes.

A infecção pulmonar distal à obstrução causada pelo câncer não é uma contra-indicação à radioterapia, porquanto é fundamental desfazer-se a oclusão, o que, definitivamente, favorece o controle da broncopneumonia obstrutiva. Pacientes portadores de pneumonia ou tuberculose sincrônicas com o câncer de pulmão devem receber a medicação apropriada e a radioterapia pode ser então iniciada (30)(39). Choi recomenda o uso de tuberculostáticos durante a radioterapia, mesmo em casos de tuberculose inativa (18).

O paciente deve, preferencialmente, ter uma concentração de hemoglobina superior a 10 g/dl e ser capaz de subir um lance de escadaria sem apresentar dispnéia acentuada. Deve ter um VEF1 de 700 ml ou mais e a capacidade vital maior que 50% do valor previsto (57).

Em resumo, a radioterapia curativa no câncer brônquico deve ser planejada para aqueles pacientes com a doença confinada a um pulmão, com comprometimento ou não do mediastino e/ou da fossa supraclavicular homolateral. Quando o paciente não

apresentar boas condições clínicas, ou houver doença disseminada, não há indicação para a radioterapia radical.

A radioterapia paliativa não visa à cura. É realizada única e exclusivamente para aliviar determinados sintomas ou prevenir a ocorrência de situações de difícil manejo.

No tratamento irradiante, procura-se liberar uma dose homogênea de radiação a um determinado volume tumoral, com um efeito mínimo sobre os tecidos normais adjacentes.

A razão fundamental para a falha no controle tumoral pela radioterapia é uma dose menor do que a necessária. Não há tumores absolutamente radiorresistentes. A subdosagem pode ocorrer por variadas razões, classificadas do seguinte modo:

1. relacionadas ao tumor;
2. relacionadas ao paciente;
3. relacionadas à técnica;
4. relacionadas à aleatoriedade da irradiação

A proporção de células clonogênicas nos vários tumores é variada. Para um determinado tumor, o número de células no compartimento proliferativo está relacionado com o volume tumoral. Embora haja uma tendência em se afirmar que todos os tumores grandes são refratários e que os pequenos são sensíveis à radioterapia, isto nem sempre é verdade, uma vez que a probabilidade de controle depende do número absoluto de células capazes de se reproduzir presentes na lesão.

A hipóxia celular, variável em maior ou menor grau nos tumores, é outro fator limitante da curabilidade da neoplasia. Em tumores de crescimento rápido, pode haver, durante o tratamento, a regeneração de células clonogênicas. Esta regeneração é uma função do tempo total do tratamento. Felizmente, a maioria dos tumores humanos apresenta um tempo de duplicação celular relativamente longo, de forma que se espera que ocorra apenas uma a duas duplicações durante as seis a oito semanas do tratamento convencional.

A resposta das células normais à radiação varia de tecido para tecido e imagina-se que variabilidade similar deva ocorrer, também, nos tecidos neoplásicos. Essa variabilidade pode estar relacionada a diferenças na capacidade de acumular e reparar danos subletais ou potencialmente letais à célula.

A dose total que pode ser liberada a um tumor é limitada pela inevitável irradiação dos tecidos normais, incluídos dentro do volume de tratamento. Os diversos tipos de tecidos normais, levando em conta sua importância funcional, ditam as diferentes doses totais, pois danos, às vezes inaceitáveis, podem ocorrer, se tais doses forem ultrapassadas. Assim, tumores localizados junto à medula espinhal devem ser tratados com doses menores do que os localizados em outros locais.

Aspectos fisiopatológicos que dificultam a resposta tumoral e/ou a reparação do tecido normal irradiado, diminuindo, desta forma, a Relação Terapêutica, devem ser evitados; entre eles, encontra-se a hipoxemia associada à anemia (36), e o excesso de carboxihemoglobina no fumante (87), que aumenta a hipóxia celular.

É muito importante que se englobe todo o tumor no volume a ser tratado. Se apenas um milímetro cúbico de células tumorais de uma lesão de cinco centímetros de diâmetro (que possui 65.000 milímetros cúbicos de células) não for tratado, a fração sobrevivente de células desse tumor será de aproximadamente $1,53 \times 10^{-5}$. Clinicamente, todo o tratamento foi inútil pois o tumor irá recidivar (102).

A perfeita e freqüente calibração dos equipamentos, bem como a atenção redobrada nos cálculos e na execução do tratamento diminuem a possibilidade de subdosagem.

O choque aleatório da radiação com o volume-alvo faz com que o controle tumoral também se dê ao acaso. Assim, sempre existe uma probabilidade finita de que o tumor não seja controlado, deste modo, o prognóstico individual nunca deverá ser absoluto.

O volume a ser tratado é definido pelo exame clínico, achados operatórios e resultados de exames complementares, que incluem radiogramas com ou sem contraste, cintilogramas, ultra-sonogramas e tomogramas axiais computadorizados - todos eles com

uma resolução limitada, que permite somente demonstrar doença macroscópica. O volume deve ser definido com acuidade, embora possa ele, também, ser presumido por outros fatores, tais como o conhecimento da história natural da doença e dos padrões de disseminação da mesma, pelo objetivo do tratamento, se radical ou paliativo, e pela tolerância dos tecidos normais adjacentes.

O planejamento da radioterapia inclui o posicionamento do paciente, a localização do tumor e dos órgãos críticos, a elaboração de um plano com dosimetria adequada e as instruções para a sua implementação.

A administração da radiação ao paciente pode ser externa, dita telerradioterapia (fonte colocada fora do corpo) ou interna, dita braquiterapia (fontes radioativas, como agulhas, fios e sementes, inseridas diretamente no tumor).

A liberação da radiação nos tecidos é feita através de frações diárias, durante um determinado período. Diferentes esquemas de fracionamento influem no resultado terapêutico, tanto no que diz respeito à resposta tumoral, como ao efeito sobre os tecidos normais. O fracionamento padrão foi desenvolvido empiricamente. Em geral se utilizam 1,8 a 2 Gy ao dia, cinco dias por semana. Em determinadas situações clínicas, esse fracionamento é certamente inapropriado, e vários fatores biológicos sugerem as devidas modificações.

Há quatro modos de se modificar a relação dose X tempo: O tamanho da fração da dose pode ser diminuído ou aumentado, e o tempo total de duração do tratamento pode ser prolongado ou encurtado.

A melhor dose de radiação para os carcinomas de pulmão não de pequenas células, com a qual se obteria o máximo de controle local, com mínimas complicações no tecido normal, não é claramente definida. A dose total ótima, baseada nos dados atualmente disponíveis é de 56 a 64 Gy (18). Alguns autores (28) (80) demonstraram que pacientes tratados com doses moderadas de radiação não apresentam melhora na sobrevivência em relação aos que não foram tratados. Tendo em vista que os pacientes que são encaminhados para radioterapia radical se apresentam, em geral, com tumores localmente avançados, doses de 40 a 50 Gy são inadequadas para o controle da doença. Fletcher (37) constatou

que a dose necessária para esterilizar tais tumores estaria na faixa de 80 a 100 Gy. Desse modo, o controle local do tumor é, por certo, proporcional à dose de radiação.

Eisert e col (32) relataram 27% de controle local nos pacientes que receberam 1450 rets* e 51% nos tratados com doses mais altas.

Os estudos das peças operatórias de pacientes que foram submetidos à radioterapia antes da cirurgia mostraram que as doses que variam de 55 a 60 Gy em cinco a seis semanas conseguem esterilizar de 29 a 54% dos tumores (11)(45)(77). A maioria dos resultados disponíveis na literatura foram obtidos com doses que variam de 40 a 65 Gy (18). O estudo clássico de RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), com seleção aleatória, que avaliou o resultado do tratamento de pacientes que haviam sido submetidos a doses de 60 Gy e a doses menores, evidenciou que, em três anos, os primeiros apresentaram um insucesso terapêutico intratorácico de 33%, enquanto que os últimos, em média, de 46% (99).

O controle local do tumor aumenta a sobrevida. Nesse mesmo estudo (RTOG), os pacientes tratados com 50 a 60 Gy, e que apresentaram controle local da doença, mostraram sobrevida, em três anos, de 22% e, dentre os que não tiveram controle local, apenas 10% estavam vivos após esse período.

Todas essas observações conduzem à conclusão de que doses maiores de radiação resultam num número maior de respostas completas, com um melhor controle do tumor intratorácico e, portanto, com maior sobrevida dos pacientes com tumores pulmonares do tipo não de pequenas células, inoperáveis.

O tamanho do tumor primário é outro fator importante a considerar. Tumores com menos de 3 cm de diâmetro são mais facilmente controlados que tumores maiores (70). Desta forma, concluímos, também, que se quisermos controlar um maior

* Ret: Unidade da NSD (Nominal Single Dose) - conceito desenvolvido para expressar os efeitos produzidos por um dado curso de tratamento, relacionado ao mesmo efeito produzido por uma dose única.

número de tumores grandes, deveremos utilizar doses maiores. Entretanto, isto deve ser contrabalançado pelo efeito sobre o tecido normal circunvizinho, conseqüente ao aumento de dose de radiação.

Através da utilização de tomografia axial computadorizada, no planejamento do tratamento, estão sendo realizados estudos, nos quais se liberam 75 Gy em 28 frações no volume tumoral macroscópico e 50,4 Gy, no mesmo número de frações, dirigidos às áreas de linfonodos hilares e mediastinais potencialmente comprometidas (34).

Em grande parte das instituições, a dose dirigida ao volume-alvo é calculada sem a correção para a inhomogeneidade tecidual. Especialmente, na região torácica, a distribuição da dose será afetada pela presença de diferentes tecidos, com diferentes graus de absorção da radiação. Van't Riet e col (97) demonstraram que a dose de 60 Gy, sem correção, pode corresponder a 69 Gy, quando corrigida. Não há, no entanto, indicação, na literatura, em que extensão os resultados do tratamento são influenciados pela variação da dose real.

A dose total, liberada sobre o câncer do pulmão, pode ser administrada através de curso contínuo, ou através de um curso interrompido. Esse último foi proposto por Scanlon (84), em 1959, embora os mecanismos radiobiológicos exatos sejam ainda desconhecidos, várias teorias dão suporte ao uso desse tipo de fracionamento. Sob o ponto de vista clínico, o curso interrompido causa uma regressão tumoral na primeira fase, que tem, como conseqüência, uma redução do volume-alvo na segunda fase do tratamento, minimizando as complicações (58). O curso interrompido é, também, mais econômico para o paciente que tem que comparecer menos vezes para o tratamento. Em geral, são liberadas doses de 20 a 30 Gy em uma a três semanas, numa primeira fase, com períodos de repouso de duas a quatro semanas, repetindo-se a mesma dose na segunda fase. O curso contínuo é realizado com doses diárias, de 1,8 a 2 Gy, cinco dias por semana.

Nenhum estudo, no entanto, conseguiu mostrar superioridade dos resultados de um regime de fracionamento sobre o outro. Holsti (49) não evidenciou diferenças nas taxas de sobrevida em pacientes portadores de câncer de pulmão, tratados quer pelo regime contínuo, quer pelo regime interrompido. Levitt (60) mostrou não haver diferenças

nem no alívio sintomático, nem na sobrevida, entre os dois grupos. Lee (58), comparando os dois regimes de fracionamento, obteve resultados similares, no que diz respeito à resposta objetiva, sobrevida em cinco anos e parefeitos.

Numerosos estudos retrospectivos, sem seleção aleatória, têm sido publicados, mostrando os resultados da radioterapia com vários regimes em pacientes com câncer de pulmão não de pequenas células, com a dose total variando de 40 a 60 Gy. Fracionamentos que utilizam doses diárias maiores, liberadas em uma ou duas sessões semanais, mostraram um maior número de pacientes com tumor viável nos espécimes cirúrgicos de lesões pequenas, em comparação com o encontrado em pacientes que foram submetidos a fracionamento contínuo com doses diárias menores que 2,5 Gy. Em casos inoperáveis, dentre os pacientes com tumores grandes, submetidos à radiação com fracionamento convencional, 29% não mostraram doença residual. Pacientes tratados com 59 Gy liberados em uma fração semanal, até um total de 65 Gy, somente 18% estavam livres de tumor à necrópsia (31).

O volume tecidual a ser tratado, bem como a configuração dos campos de radiação devem ser determinados pelo tamanho e localização do tumor primário, assim como pelo conhecimento de sua história natural, para que sejam incluídas as áreas de drenagem linfática, macroscópica ou potencialmente comprometidas. O tumor primário, avaliado pela imagem radiográfica, deve ser englobado pelo campo de radiação, enquanto que as áreas de drenagem linfática exigem margens de, pelo menos, 1 cm. Os tecidos normais devem ter a máxima proteção possível, disso resultando campos com formato não necessariamente regulares.

O insucesso da radioterapia radical, em pacientes portadores de carcinomas brônquicos não de pequenas células, foi estudado por Perez e col (73). A recidiva tumoral variou com a dose empregada e com as características de apresentação da doença. Dos 551 casos avaliados, tratados com diversos regimes de radioterapia, 64% apresentaram recidiva intratorácica, como primeira manifestação do reaparecimento do tumor, muitas vezes, sem evidência sincrônica de doença à distância. Isto reforça a opinião de que há necessidade de doses maiores para aumentar o controle do tumor intratorácico e, desta forma, diminuir a

possibilidade de metástases a distância. A incidência de metástases a distância, nesses pacientes, foi de 75 a 80%, o que também sugere a necessidade de se encontrar um tratamento adjuvante sistêmico efetivo.

Pela análise dos padrões das metástases sistêmicas, verifica-se que a metástase cerebral ocorre em 16% dos pacientes com carcinoma epidermóide e em 30% dos pacientes com adenocarcinoma e carcinoma indiferenciado de grandes células (73). Tal frequência talvez indique a necessidade de se utilizar a radioterapia eletiva no cérebro, como nos carcinomas de pequenas células, se não com a finalidade de prolongar a sobrevida, pelo menos com a intenção de melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Devido às altas doses de irradiação necessárias para o tratamento efetivo da doença, por um lado, e à radiosensibilidade dos tecidos normais, incluídos no campo de irradiação, por outro, é provável que ocorram parefeitos em pacientes com carcinoma brônquico submetidos à radioterapia.

Tais efeitos indesejáveis e os fatores que os potencializam devem ser antecipados ao paciente, com esclarecimentos de como proceder no caso da instalação dos mesmos. A maioria dos indivíduos, sob tratamento, queixa-se de astenia; náuseas e vômitos também podem ocorrer, mas menos freqüentemente. A esofagite e a pneumonite (broncopneumonia intersticial) são parefeitos importantes e freqüentes. A mielopatia, a plexopatia braquial e as alterações cardíacas também podem ocorrer, embora mais raramente. A esofagite actínica aguda começa, usualmente, durante a terceira semana de irradiação, quando a dose atinge aproximadamente 30 Gy (81). Certos agentes quimioterápicos, como a a ciclofosfamida e a doxorrubicina potencializam a radioterapia na indução da esofagite. Com o uso desses fármacos, o dano esofágico já pode surgir com doses de radiação menores do que 25 Gy (41)(67). Estenose, ulceração e formação de fístulas esofágicas secundárias à irradiação são de rara ocorrência.

O conjunto das estruturas pulmonares são medianamente radiosensíveis, iniciando-se o comprometimento do órgão pelo dano à vasculatura mais fina. A dose de radiação, a partir da qual começa a surgir pneumonite actínica é de 20 a 25 Gy e depende do volume de pulmão a ser incluído no campo de irradiação, da dose total, da fração diária,

da energia da radiação e de fatores decorrentes da heterogeneidade das estruturas torácicas. O surgimento e a intensidade dos sintomas (tosse, febre, e especialmente dispnéia) relacionam-se, por seu turno, com a extensão da broncopneumonia e com o estado da reserva funcional prévia dos pulmões. Em pacientes, cuja função respiratória não se encontra comprometida, o volume máximo de pulmão que pode ser incluído numa zona de alta dose é de 25 a 30% do total. Acima disto, a probabilidade de aparecimento de sintomas significativos começa a aumentar (81). Radiograficamente, os achados são aqueles encontrados em uma broncopneumonia intersticial, que evolui, com o tempo, para uma área de retração fibrótica.

O tratamento da fase aguda da broncopneumonia pós-irradiação pode requerer desde apenas sedação da tosse, uso de corticosteróides, até a administração de oxigênio, além de repouso e cuidados gerais.

A mielopatia é complicação grave. É um risco a que estão sujeitos 1 a 5% dos pacientes cuja medula espinhal recebe dose de 50 Gy em 25 frações (81). Quanto maiores a dose total e a extensão da medula irradiada, e quanto menor o número de frações (doses diárias mais elevadas) maior será a probabilidade de ocorrência do dano. As manifestações clínicas da mielopatia, entretanto, usualmente só se tornam aparentes após decorrer um ano da radioterapia (75). Desse modo, como não existe um indicador clínico contemporâneo, e sendo a lesão irreversível, torna-se crucial a proteção profilática da medula durante a administração da radiação. Presume-se que o limiar de dose para o aparecimento da mielopatia, com fracionamento convencional, (2 Gy/dia, cinco dias por semana), e com um comprimento de medula dentro do campo de irradiação igual ou menor que 10 centímetros, é de 45 Gy.

O comprometimento cardíaco, causado pela radioterapia em câncer de pulmão, é relativamente incomum. A pericardite é a complicação mais vezes encontrada. O volume do órgão exposto e altas doses de radiação são os fatores mais importantes envolvidos nessa situação. Steward e Fajardo, em 1971 (91), definiram a tolerância pericárdica à irradiação como sendo de 15 Gy, para grandes volumes (mais de 50% do coração no campo de tratamento), e encontraram incidência de 6,6% de complicações cardíacas, em

geral, para uma dose média de 42,81 Gy, com o que concordam alguns outros autores (33)(81). Agentes quimioterápicos, como a adriamicina, além de cardiotoxicos, quando usados isoladamente, têm essa toxicidade potencializada pela radioterapia, devendo, pois, essa combinação ser empregada com redobrada cautela.

A plexopatia braquial é efeito colateral raro. Pode ser encontrada em casos de carcinoma do terço superior do pulmão. Sua ocorrência é incomum, com doses inferiores a 50 Gy (81).

6 - EFEITOS DA RADIAÇÃO SOBRE O PULMÃO NORMAL

A irradiação do pulmão traz como conseqüência alterações que podem ser verificadas a níveis histopatológico, radiológico e clínico. A frequência das mesmas não é bem-definida; mas, certamente, elas podem ocorrer de forma independente uma das outras. Dos pacientes sintomáticos, 22% apresentam também alterações radiológicas compatíveis com broncopneumonia pós-irradiação (27). McIntosh e Spitz (60) seguiram sessenta pacientes que tiveram seus pulmões irradiados e encontraram, em 60% dos casos, evidências radiológicas de broncopneumonia. Onze desses pacientes (18,5%) apresentavam sintomas. McPhee (61) revisou 119 casos de pulmões irradiados; dos quarenta e quatro que apresentaram pneumonia no seguimento radiológico, nove progrediram para fibrose pulmonar.

6.1 - Achados Histopatológicos

Em 1934, Engelstad (35) descreveu a reação de pulmões de coelhos à radiação X: Consistia no aumento da secreção de muco nos brônquios, hiperemia e infiltração de linfócitos, além da degeneração de linfonodos, seguida de um período de latência de duas a três semanas. Na sua série, o fastígio da reação ocorreu dois a três meses após a irradiação, quando foram verificadas modificações degenerativas no epitélio brônquico e no estroma, acompanhadas de inflamação aguda peribrônquica, perivascular e infiltração broncopneumônica. Finalmente, aconteceu um período de regeneração com a

proliferação do tecido conjuntivo e processos escleróticos, freqüentemente, com a formação de osso e pequena proliferação do epitélio brônquico. Nessa fase as alterações degenerativas eram disseminadas. Em 1940, Warren e Spencer (99) descreveram, em detalhes, as modificações histopatológicas ocorridas após a irradiação do pulmão: elas caracterizavam uma broncopneumonia por irradiação. Em quase todos os cortes estudados, havia a formação de uma "membrana hialina", com depósito de material fibrinóide nos alvéolos, com congestão e, às vezes, destruição das células que revestem os alvéolos e com o surgimento de células alongadas e, freqüentemente, multinucleadas. Nos estádios tardios dessa reação, ocorreram modificações vasculares com estreitamento da luz de grandes vasos e separação de capilares alveolares, devido à fibrose hialina e, mais raramente, a focos de colágeno necrosado. Essas mesmas alterações podem ocorrer nas broncopneumonias por Influenza e por gás Mostarda. A idade e a arteriosclerose são fatores que aumentariam a gravidade da broncopneumonia (19). Em geral, após seis meses, as alterações pulmonares desaparecem, a não ser em casos graves, quando o processo inflamatório torna-se crônico e pode persistir por vários meses ou anos.

6.2 - Achados Radiológicos

O diagnóstico radiológico da broncopneumonia por irradiação depende da história clínica, do estado prévio dos pulmões e do aparecimento de uma área com densidade aumentada na zona irradiada (19). Radiogramas obtidos após a radioterapia de pacientes portadores de câncer de pulmão, comparados com os exames anteriores ao tratamento, podem mostrar dois quadros radiológicos distintos:

.Aumento no tamanho da opacidade no pulmão tratado.

.Evidências de fibrose e redução de volume pulmonares.

No grupo estudado por Deeley (27), 44% dos pacientes mostraram aumento do tamanho da opacidade que é, freqüentemente, irregular na sua aparência, mas pode-se apresentar como áreas isoladas de consolidação, as quais, por sua vez, podem coalescer,

formando sombra densa. A lesão tende a iniciar junto ao hilo pulmonar e alastrar-se, daí, para a periferia, onde tem limite definido. Esse achado ocorre entre três e oito meses, após completado o tratamento. Nos casos mais leves a imagem costuma desaparecer em algumas semanas. Embora a maioria dos pacientes mostre evidências de retração pulmonar, sem um aumento inicial da opacidade, com as doses habitualmente utilizadas para o tratamento do câncer de pulmão, o dano é, em geral, mais grave e a opacidade se torna mais irregular e extensa, podendo surgir, com o tempo, deslocamento do mediastino para o lado afetado e elevação do diafragma. A diminuição do volume pulmonar é encontrada em todos os pacientes que sobrevivem mais do que catorze meses (27), devido à fibrose no local do tumor primário ou no tecido pulmonar normal, que é danificado pela irradiação. O processo pode regredir em meses, ou perdurar por um ou dois anos, quando a aparência pulmonar volta ao normal; em outros casos, a fibrose residual persiste, mostrando-se no radiograma como áreas de densidades lineares, com retração e enfisema compensatório dos tecidos vizinhos.

6.3 - Achados Clínico-funcionais

As manifestações da broncopneumonia por irradiação variam desde uma tosse ocasional ou um pequeno mal-estar, até uma síndrome aguda, febril, com dor torácica, tosse persistente e dispnéia intensa (61). O período de febre é usualmente efêmero, mas a dor, a tosse e a dispnéia podem perdurar por várias semanas e, nos casos mais graves, tornarem-se crônicas. Freid e Goldberg (38) relataram a possibilidade de ocorrência de "cor pulmonale" e morte, após vários anos de pneumonia crônica progressiva.

O paciente com pneumonia crônica por irradiação apresenta frequência respiratória aumentada, uma redução da capacidade vital e, freqüentemente, também da saturação arterial de oxigênio. A partir do quarto ou quinto mês, após concluída a radioterapia, a capacidade vital diminui, chegando, ao final do primeiro ano, a cerca de 75%

do que era antes do tratamento (27). Após a irradiação, a complacência pulmonar, a capacidade de difusão e o volume residual diminuem progressivamente (94).

Whitfield, Bond e Arnott (101) relataram sinais de hipertensão pulmonar durante o exercício em pacientes irradiados. Estudos realizados em cães, entretantes, mostraram que a resistência vascular pulmonar, nos primeiros meses, após a irradiação, permanecia normal.

Nos pacientes com tumores volumosos, que causem estreitamento da porção inferior da traquéia ou de ambos os brônquios principais, a irradiação causa, nos primeiros dias, uma obstrução quase que completa das vias aéreas, com conseqüente agravamento dos sintomas. A medida do VEF1 corrobora essa observação, evidenciando redução de seus valores após as primeiras sessões. O processo ocorre pelo edema intra e extracelular, que aumenta o volume tumoral, aumento este que é efêmero, pois a ação das radiações sobre as células malignas acaba por causar a morte destas, com ulterior diminuição do tamanho do tumor. Todavia, enquanto essa redução de volume não ocorre, sugere-se - no sentido de evitar a falência respiratória - uma série de medidas relacionadas ao fracionamento de dose ou outras atitudes terapêuticas associadas à radioterapia, como o uso de corticosteróide e/ou diuréticos (16).

A fibrose e a retração pulmonares, resultantes do tratamento pelas irradiações, causam redução na reserva respiratória que, na maioria das vezes, não é tão importante, podendo ser tolerada pelos pacientes. Com freqüência, os pulmões fibrosados podem se infectar, agravando-se os sintomas. Tal infecção deve ser prontamente tratada com antibióticos.

7 - OBJETIVOS

O presente estudo tem por objetivos:

- 1- Verificar o índice de sobrevida de pacientes portadores de carcinoma brônquico do tipo histológico não de pequenas células, tratados com radioterapia externa radical;
- 2- Avaliar os fatores prognóstico como o tipo histológico, estágio clínico, sexo, idade e condição de desempenho, no sentido de verificar a sua influência na sobrevida desses pacientes submetidos à radioterapia.

8 - MATERIAIS E MÉTODOS

De julho de 1975 a dezembro de 1985, 263 pacientes com o diagnóstico histopatológico e/ou citopatológico de carcinoma brônquico do tipo não de pequenas células, avaliados no Pavilhão Pereira Filho, completaram radioterapia radical no Hospital Santa Rita (ambos da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre).

Os prontuários desses pacientes foram revisados retrospectivamente.

Duzentos e trinta e oito pacientes (90,49%) eram do sexo masculino e vinte e cinco (9,51%) do feminino. O paciente mais jovem tinha 33 anos, e o mais idoso 83 (média 60,04 anos). A distribuição dos pacientes de acordo com a idade e sexo, pode ser vista na TABELA II.

TABELA II

Distribuição dos pacientes com carcinoma brônquico do tipo não de pequenas células, segundo a faixa etária e sexo.

| SEXO FAIXA ETÁRIA | SEXO | | Total |
|----------------------|--------------|-------------|--------------|
| | Masculino | Feminino | |
| 30 — 40 anos | 8 (3,36%) | 1 (4,00%) | 9 (3,42%) |
| 40 — 50 anos | 30 (12,61%) | 4 (16,00%) | 34(12,93%) |
| 50 — 60 anos | 83 (34,87%) | 10 (40,00%) | 93 (35,36%) |
| 60 — 70 anos | 79 (33,19%) | 5 (20,00%) | 84 (31,94%) |
| 70 — 80 anos | 33 (13,87%) | 4 (16,00%) | 37 (14,07%) |
| 80 — 90 anos | 5 (2,10%) | 1 (4,00%) | 6 (2,28%) |
| TOTAL | 238 (90,49%) | 25 (9,51%) | 263 (100,0%) |

O tipo histológico mais freqüente foi o carcinoma epidermóide com 171 casos (65,02%), seguido do adenocarcinoma com 64 casos (24,33%) e do carcinoma indiferenciado (não de pequenas células) com 28 casos (10,65%), conforme pode ser visto na TABELA III.

TABELA III

Distribuição dos pacientes com carcinoma brônquico do tipo não de pequenas células, segundo a histologia e sexo.

| HISTOLOGIA | SEXO | | Total |
|--------------------|---------------------|-------------------|---------------------|
| | Masculino | Feminino | |
| Ca Epidermóide | 162 (68,07%) | 9 (36,00%) | 171 (65,02%) |
| Adenocarcinoma | 50 (21,01%) | 14 (56,00%) | 64 (24,33%) |
| Ca Indifer. (NPC)* | 26 (10,92%) | 2 (8,00%) | 28 (10,65%) |
| TOTAL | 238 (90,49%) | 25 (9,51%) | 263 (100,0%) |

(*) Carcinoma Indiferenciado não de pequenas células.

Todos os pacientes tiveram sua doença diagnosticada e estadiada no Pavilhão Pereira Filho (Serviço de Doenças Pulmonares, da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre) percorrendo a seguinte rotina:

História Clínica, exame físico, estudos radiológicos do tórax, abdômen e esqueleto, exame citopatológico do escarro, avaliação funcional respiratória, exames hematológicos e bioquímicos de sangue e urina e de agosto de 1983 em diante, estudo ultra-sonográfico do abdome superior. Quando indicados, eram também realizados estudos cintilográficos ósseo, cerebral e hepático, endoscopia brônquica, punção biópsia pulmonar, biópsias incisionais ou excisionais, toracocentese, toracotomia mínima anterior, mediastinoscopia. A partir de maio de 1990, estudos com tomografia axial computadorizada, tem sido utilizados para completar a avaliação oncológica.

A distribuição dos pacientes, segundo sua condição de desempenho, de acordo com a escala de Zubrod (104) (APÊNDICE I), mostrou que cinco pacientes (1,90%) pertenciam ao grau 0, cento e sessenta pacientes (60,84%) pertenciam ao grau 1, setenta e

dois pacientes (27,38%) ao grau 2, vinte e três pacientes (8,75%) ao grau 3, e, somente, três (1,14%) ao grau 4. Devido ao pequeno número de pacientes nos graus 0 e 4, eles foram agrupados com os pacientes de graus 1 e 3, respectivamente, conforme a TABELA IV.

TABELA IV

Distribuição dos pacientes portadores de carcinoma brônquico do tipo não de pequenas células, segundo a condição de desempenho (Zubrod) e sexo.

| GRAU | SEXO | | Total |
|-------|--------------|------------|---------------|
| | Masculino | Feminino | |
| 0 e 1 | 147 (61,76%) | 18 (7,20%) | 165 (62,74%) |
| 2 | 67 (28,15%) | 5 (20,00%) | 72 (27,38%) |
| 3 e 4 | 24 (10,08%) | 2 (8,00%) | 26 (9,89%) |
| TOTAL | 238 (90,49%) | 25 (9,51%) | 263 (100,00%) |

Todos o pacientes foram classificados e grupados em Estádios Clínicos pelo Sistema TNM para Tumores Malignos da UICC, edição 1988 (APÊNDICES II e III). Trinta e três pacientes (12,55%) encontravam-se no estágio I, e vinte e sete (10,27%) no estágio II, os quais foram encaminhados para radioterapia, por não apresentarem condições clínicas para serem submetidos à cirurgia (em geral DBPOC ou doença cardiovascular associada), ou por não aceitarem tal procedimento terapêutico. Cento e trinta e três (50,57%) foram classificados no estágio IIIa e setenta (26,62%) como estágio IIIb, conforme TABELA V.

TABELA V

Distribuição dos pacientes portadores de carcinoma brônquico não de pequenas células, segundo o estágio clínico (TNM) e o sexo.

| EST. CLÍNICO \ SEXO | SEXO | | Total |
|---------------------|--------------|-------------|---------------|
| | Masculino | Feminino | |
| I | 32 (13,45%) | 1 (4,00%) | 33 (12,55%) |
| II | 24 (10,08%) | 3 (12,00%) | 27 (10,27%) |
| IIIa | 121(50,84%) | 12 (48,00%) | 133 (50,57%) |
| IIIb | 61 (25,63%) | 9 (36,00%) | 70 (26,62%) |
| TOTAL | 238 (90,49%) | 25 (9,51%) | 263 (100,00%) |

Todos os pacientes foram tratados, exclusivamente, com radioterapia externa de megavoltagem, utilizando-se acelerador linear de 6 MeV (modelo MEVATRON VI-E, marca SIEMENS) ou unidade de telecobaltoterapia (modelo GAMMATRON I ou GAMMATRON S-180, marca SIEMENS).

O volume tratado e a configuração dos campos de irradiação foram determinados pelo tamanho e localização do tumor primário e pelas áreas de drenagem linfática no hilo mediastino e fossas supraclaviculares.

Utilizou-se margem de segurança de 2,0 cm ao redor do tumor primário e de 1,0 cm ao redor das áreas de drenagem linfática, margens estas identificadas em radiogramas de tórax em projeções AP e PA realizadas com o paciente assumindo a posição de tratamento e com distância foco-pele igual a dos equipamentos de tratamento (FIGURA 6).

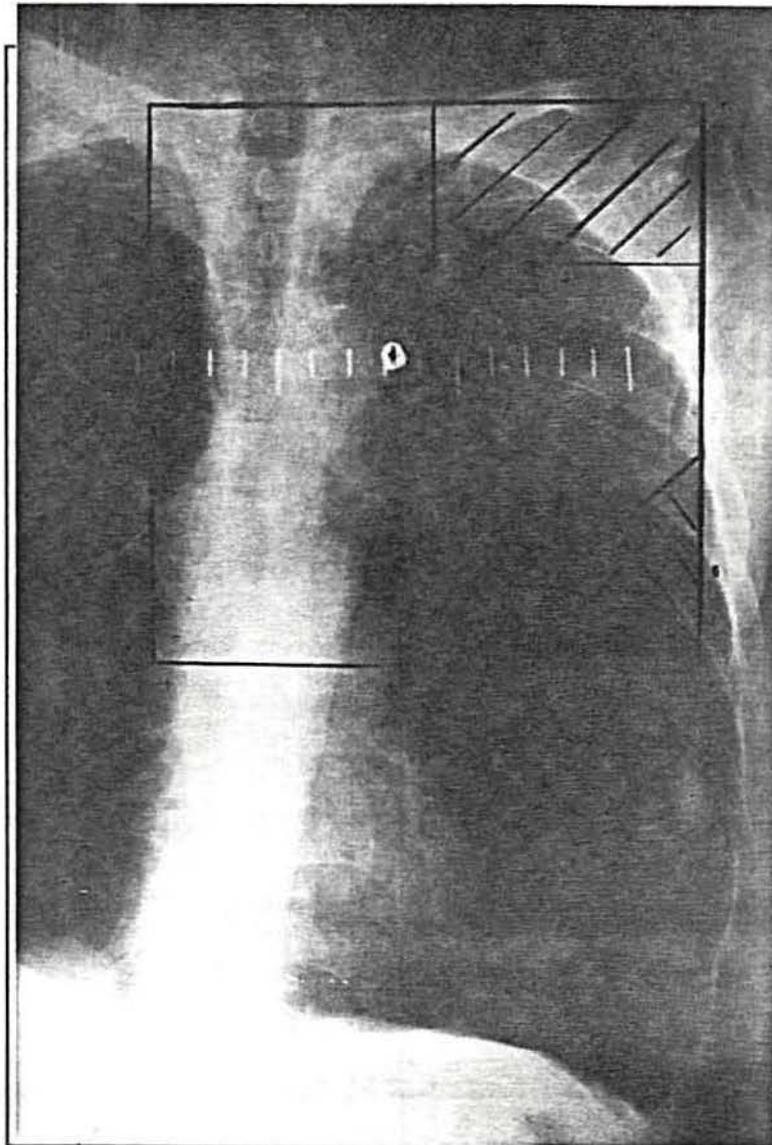


FIGURA 6. Radiograma em projeção A-P, de paciente portador de carcinoma brônquico, para demarcação da área a ser irradiada.

As áreas de drenagem linfática, potencialmente comprometidas, foram tratadas usando-se como normas alguns princípios:

- Se o tumor primário se localizava nos lobos superiores, a margem inferior dos campos de irradiação situava-se de 5 a 6 cm abaixo da carena traqueal, e ambas as fossas supraclaviculares também eram tratadas;

- Se o tumor primário se localizava no lobo médio ou inferior, a irradiação das fossas era indicada quando havia comprometimento maciço do mediastino;

- Se o tumor primário estivesse localizado nos lobos inferiores, o mediastino era tratado em toda sua extensão, até o nível do diafragma.

Sempre que necessário, para proteção da maior quantidade possível de tecido normal, usaram-se campos irregulares.

Grande cuidado era tomado para que não se excedessem as doses máximas de tolerância das estruturas intratorácicas sensíveis à radiação, como o pulmão, medula espinhal e coração.

Numa primeira fase, através de campos anterior e posterior (paralelos e opostos), eram tratados o tumor primário e as áreas de drenagem linfática do hilo e mediastino com uma dose de 40 - 45 Gy em 4 - 5 semana (FIGURA 7).

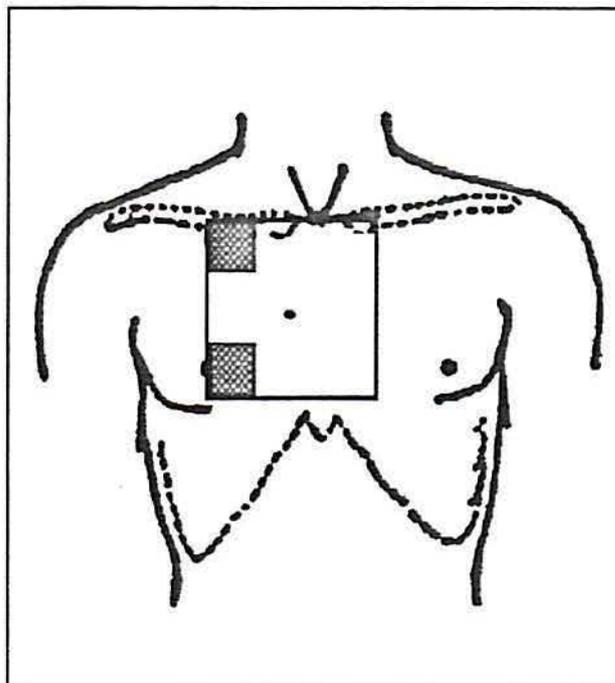


FIGURA 7. Disposição dos campos de irradiação para tratamento de um tumor central e do mediastino.

As fossas supraclaviculares eram tratadas, quando indicado, com os mesmos campos que tratavam o tumor primário e mediastino (quando o tumor primário

se localizava nos lobos superiores)(FIGURA 8), ou com campo direto (nos outros casos), na dose de 45 - 50 Gy em 5 semanas (FIGURA 9).

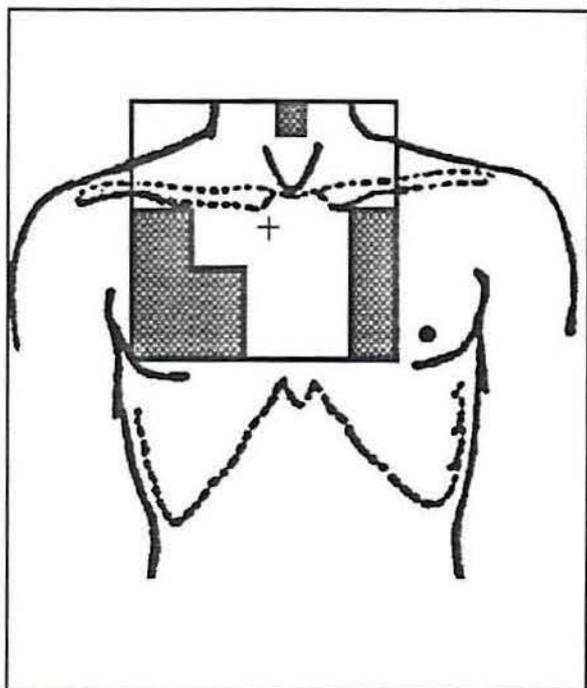


FIGURA 8. Disposição dos campos de irradiação., de um carcinoma brônquico do lobo superior.

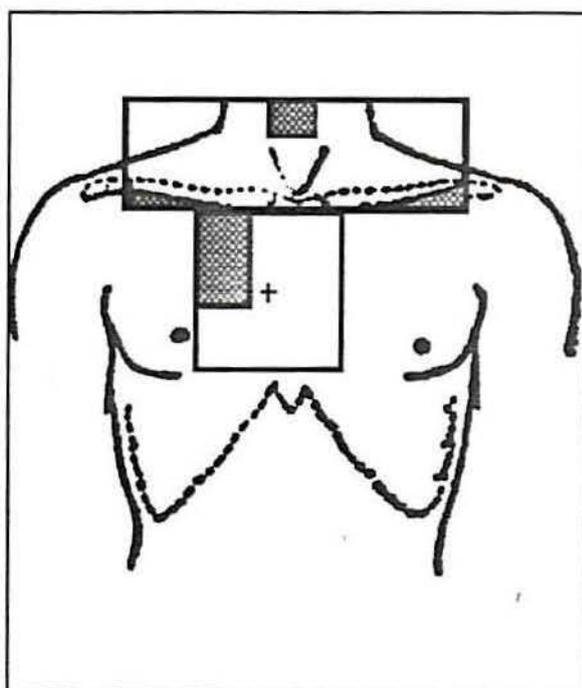


FIGURA 9. Disposição dos campos de irradiação, de um carcinoma brônquico do lobo inferior, com comprometimento maciço do mediastino.

Antes de iniciar o tratamento, era obtida uma radiografia no próprio aparelho de terapia, com a finalidade de conferir o planejamento realizado (FIGURA 10).

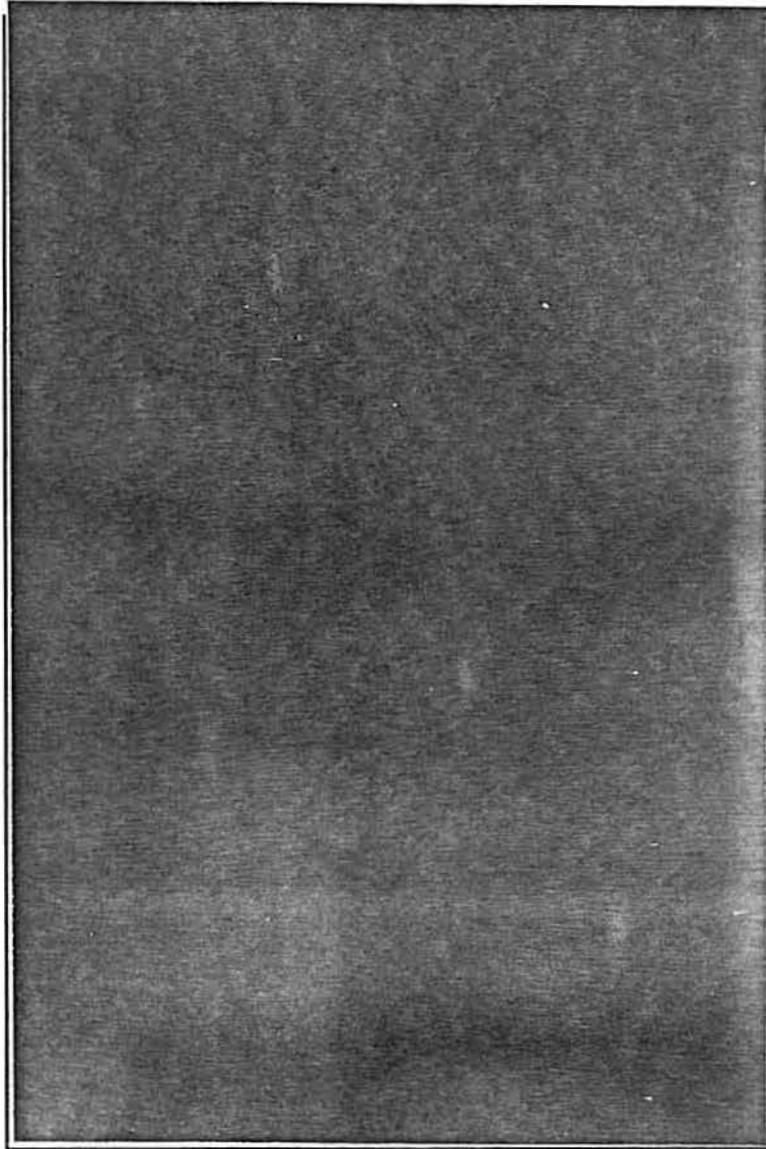


FIGURA 10. Radiograma de verificação da acuidade dos campos de irradiação, realizada no acelerador linear.

Após, através de campos reduzidos, e em geral angulados entre si, era liberada uma complementação de dose de mais 15 - 20 Gy em duas semanas sobre o volume residual da doença (FIGURA 11).

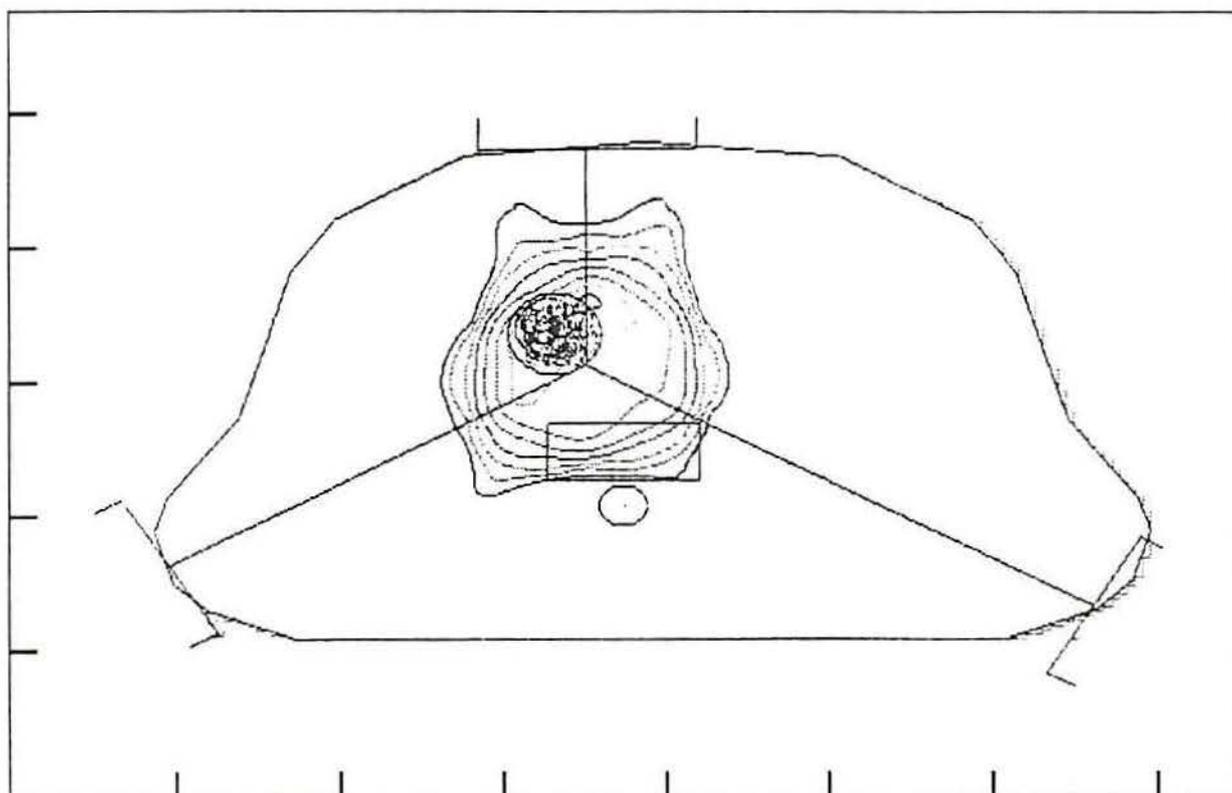


FIGURA 11. Distribuição de isodoses recebidas pelo paciente pela utilização de campos angulados entre si.

A rotina para seguimento dos pacientes incluía revisões periódicas. A primeira delas era agendada para três meses após o término do tratamento; as duas seguintes eram semestrais e, a seguir, o paciente consultava anualmente.

A revisão dos prontuários, entretanto, mostrou que um grande número de pacientes não retornou para consulta dentro dos prazos estabelecidos. Dos 263, 31,55% nunca retornaram, após completarem o tratamento, e 39,16% o fizeram de maneira irregular.

Foi, então, realizada uma busca ativa dos pacientes, a fim de se constatar os resultados do tratamento, através de correspondência encaminhada aos mesmos ou aos seus familiares, ou através de telefonemas.

Ainda assim, não se obtiveram informações, ou somente informações parciais de um número apreciável de pacientes. De sessenta e um pacientes (23,19%), não se teve nenhuma informação após o término do tratamento.

Para a análise estatística dos dados foram utilizados o teste do chi-quadrado (χ^2), pelo programa ROMA-88 (12). Os pacientes que não compareceram por período adicional, igual ao período decorrido da última até a data marcada para a próxima revisão, foram considerados falecidos pela doença. A sobrevida cumulativa nos diferentes grupos foi calculada a partir do método de Kaplan-Meier, censurando-se os pacientes que não voltaram para revisão e os que foram considerados perdidos de seguimento, pelo programa KMSURV (15). Em ambos os métodos considerou-se um $p < 0,05$.

A análise univariada apresenta vários aspectos criticáveis, que limitam a sua utilidade no estudo de fatores prognósticos. Devido a isto, a avaliação dos fatores prognóstico foi complementarmente realizada pelos Modelos de Regressão, método proposto por Cox (22).

9 - RESULTADOS

A sobrevida dos pacientes pode ser observada na FIGURA 12.

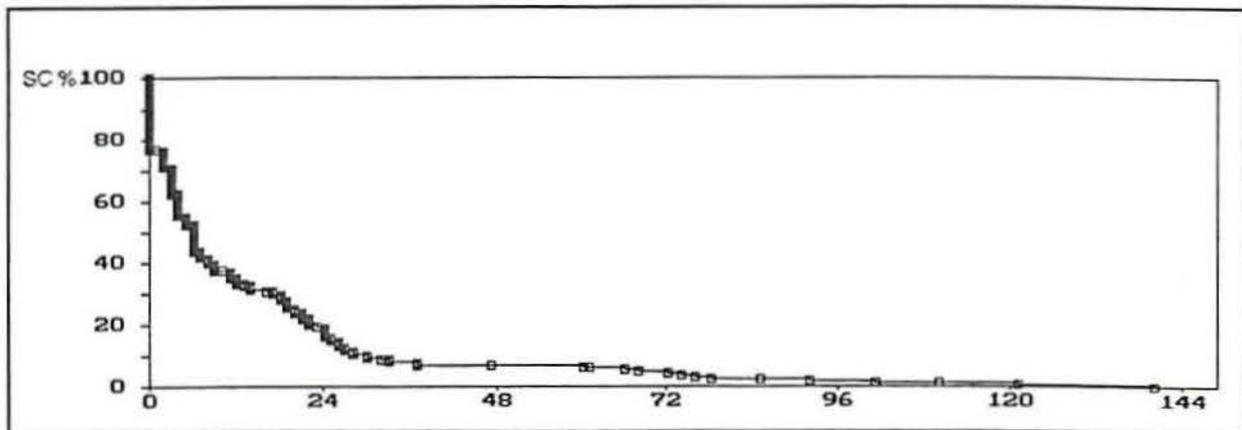


FIGURA 12. Sobrevida cumulativa geral de pacientes com carcinoma brônquico do tipo não de pequenas células, tratados com radioterapia radical.

Dos 263 pacientes tratados com radioterapia radical e exclusiva, cento e dois foram ao óbito dentro do primeiro ano, após concluído o tratamento; 92 (34,98%) sobreviveram 1 ano, 50 (19,01%) sobreviveram 2 anos, 17 (6,46%) estavam vivos após 5 anos, e 2 (0,76%) após 10 anos.

Em relação ao sexo, (TABELA VI), não houve diferença significativa quanto à sobrevida. Os 238 pacientes do sexo masculino sobreviveram 34,03%, 17,65%, 6,30% e 0,84%, enquanto que os do sexo feminino sobreviveram 44%, 32%, 8% e 0%, em 1, 2, 5 e 10 anos, respectivamente.

TABELA VI

Sobrevida absoluta dos pacientes com carcinoma brônquico do tipo não de pequenas células, segundo o sexo.

| SEXO | SOBREVIDA | | 1 Ano | 2 Anos | 5 Anos | 10 Anos |
|-----------|-----------|-----------|----------------|----------------|---------------|--------------|
| | Número | Pacientes | | | | |
| Masculino | 238 | | 81 (34,03%) | 42 (17,65%) | 15 (6,30%) | 2 (0,84%) |
| Feminino | 25 | | 11 (44,00%) | 8 (32,00%) | 2 (8,00%) | 0 |
| TOTAL | 263 | | 92 (34,98%) | 50 (19,01%) | 17 (6,46%) | 2 (0,76%) |

A curva da sobrevida cumulativa em relação ao sexo pode ser observada na FIGURA 13.

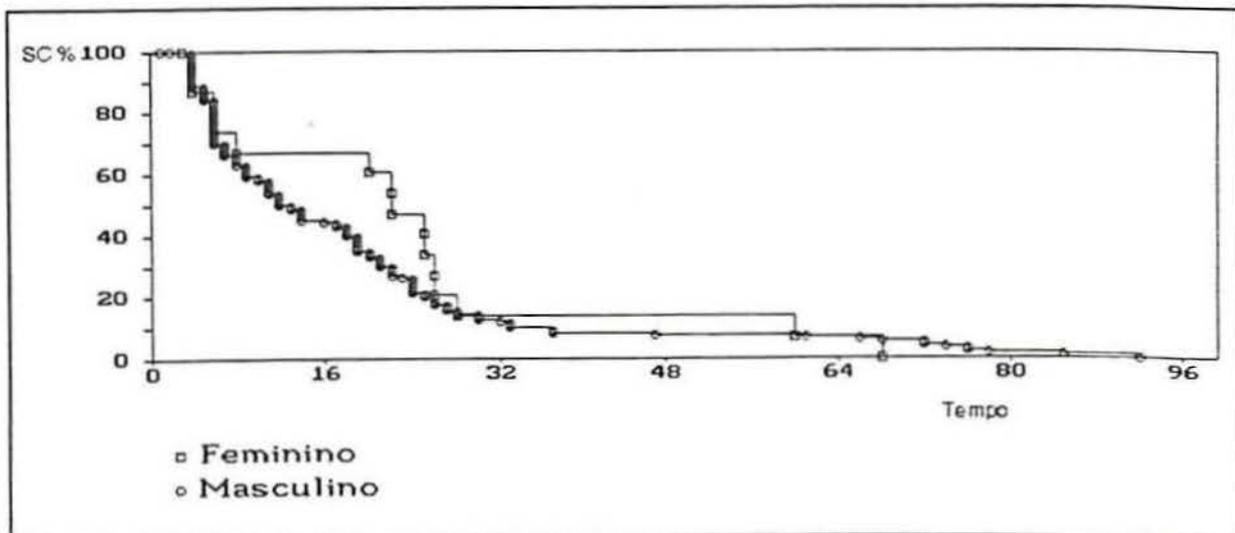


FIGURA 13. Sobrevida cumulativa de pacientes com carcinoma brônquico do tipo não de pequenas células, tratados com radioterapia radical, em relação ao sexo.

A sobrevida dos pacientes em relação ao tipo histológico é resumida na TABELA VII.

TABELA VII

Sobrevida absoluta dos pacientes com carcinoma brônquico do tipo não de pequenas células, segundo os diferentes tipos histológicos.

| TIPO HISTOL. \ SOBREVIDA | Número Pacientes | 1 Ano | 2 Anos | 5 Anos | 10 Anos |
|------------------------------|------------------|----------------|----------------|---------------|--------------|
| Carcinoma Epidermóide | 171 | 66 (38,60%) | 33 (19,30%) | 10 (5,85%) | 0 |
| Adenocarcinoma | 64 | 17 (26,56%) | 11 (17,19%) | 3 (4,69%) | 1 (1,56%) |
| Ca Indifer (Não de Peq.Cel.) | 28 | 9 (32,14%) | 6 (21,43%) | 4 (14,29%) | 1 (3,57%) |
| TOTAL | 263 | 92 (34,98%) | 50 (19,01%) | 17 (6,46%) | 2 (0,76%) |

Os pacientes portadores de carcinoma epidermóide, o tipo histológico mais freqüente, apresentaram sobrevida em 1 ano de 38,60% (66/171) e de 5,85% (10/171) em cinco anos. Nenhum paciente com este tipo histológico sobreviveu dez anos.

Dentre os portadores de adenocarcinoma, os resultados mostraram sobrevida em um ano de 26,56% (17/64), enquanto que 4,69% (3/64) sobreviveram cinco anos. Um paciente sobreviveu mais do que dez anos (1,56%).

Aqueles que apresentavam carcinomas indiferenciados (não de pequenas células) sobreviveram 32,14% (9/28) e 14,29% (4/28) em um e cinco anos, respectivamente. Um paciente (3,57%) sobreviveu mais do que dez anos.

A curva da sobrevida cumulativa em relação ao tipo histológico pode ser observada na FIGURA 14.

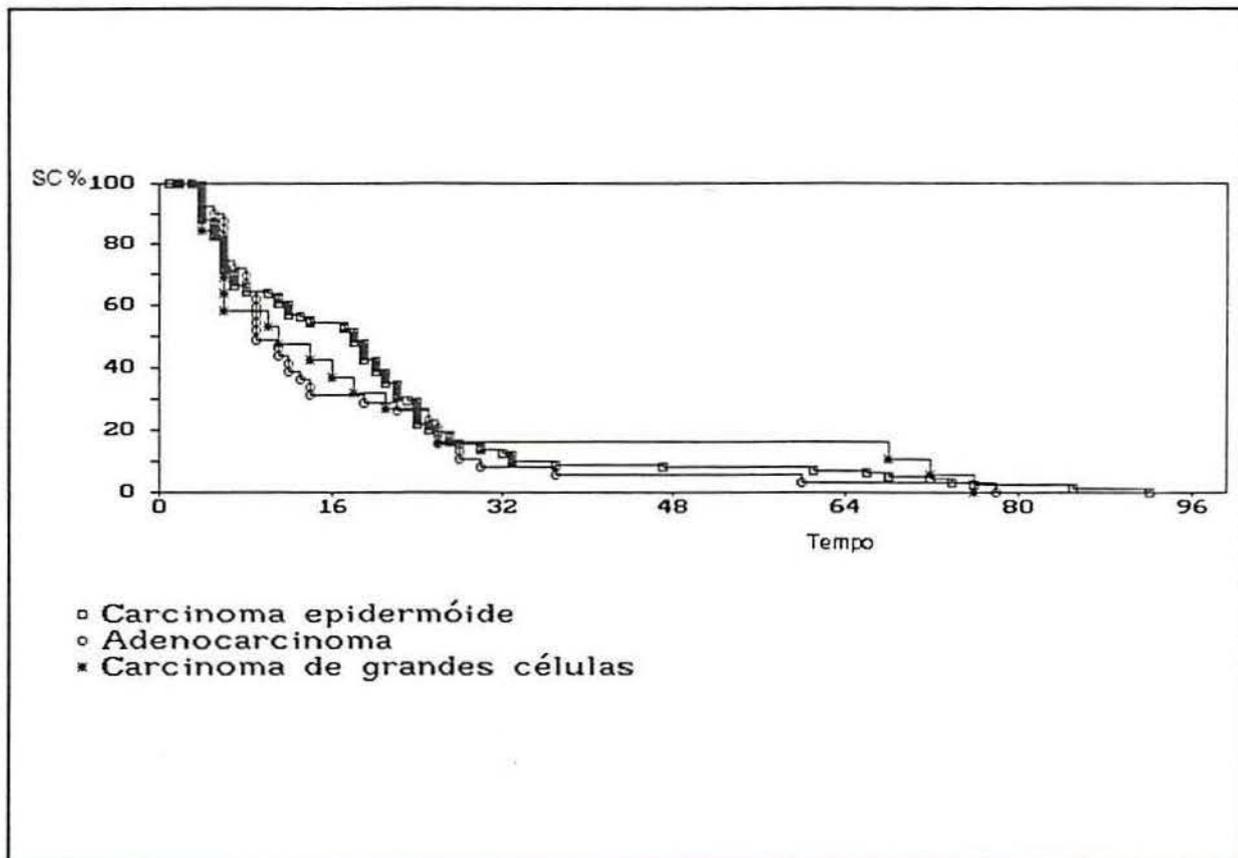


FIGURA 14. Sobrevida cumulativa de pacientes com carcinoma brônquico do tipo não de pequenas células, tratados com radioterapia radical, segundo o tipo histológico.

A análise da sobrevida em relação à condição de desempenho, conforme a escala de Zubrod, mostrou sobrevida de um, dois e cinco anos, respectivamente, de 46,06% (76/165), 23,64% (39/165) e 7,27% (12/165), para os graus 0 e 1; de 19,44% (14/72), 13,89% (10/72) e 5,56% (4/72 para o grau 2; e, de 7,69% (2/26), 3,85% (1/26%) e 3,85% (1/26) para os graus 3 e 4 (TABELA VIII).

TABELA VIII

Sobrevida absoluta dos pacientes com carcinoma brônquico do tipo não de pequenas células, segundo a condição de desempenho.

| COND.DESEMP. | SOBREVIDA | Número Pacientes | 1 Ano | 2 Anos | 5 Anos | 10 Anos |
|--------------|-----------|------------------|----------------|----------------|---------------|--------------|
| Graus 0 e 1 | | 165 | 76 (46,06%) | 39 (23,64%) | 12 (7,27%) | 1 (0,61%) |
| Grau 2 | | 72 | 14 (19,44%) | 10 (13,89%) | 4 (5,56%) | 1 (1,39%) |
| Graus 3 e 4 | | 26 | 2 (7,69%) | 1 (3,85%) | 1 (3,85%) | 0 |
| TOTAL | | 263 | 92 (34,98%) | 50 (19,01%) | 17 (6,46%) | 2 (0,76%) |

A curva da sobrevida cumulativa em relação à condição de desempenho pode ser observada na FIGURA 15.

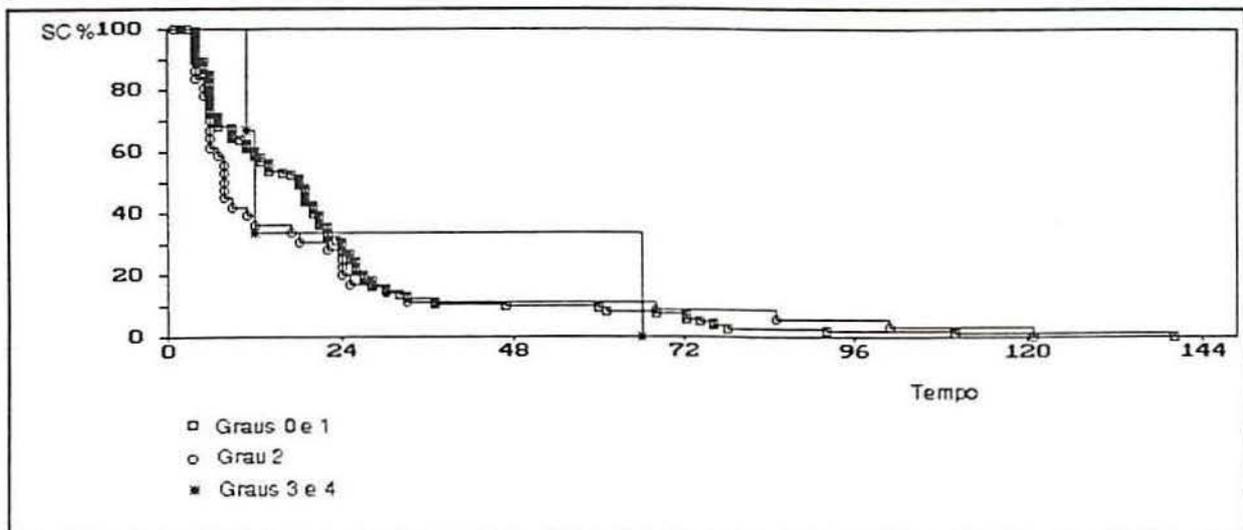


FIGURA 15. Sobrevida cumulativa de pacientes com carcinoma brônquico do tipo não de pequenas células, tratados com radioterapia radical em relação à condição de desempenho.

No que diz respeito ao estágio clínico (TABELA IX) observou-se que os pacientes em estádios mais precoces apresentaram melhor sobrevida que aqueles em estádios avançados. Assim (ver TABELA X), os 60 pacientes portadores de tumores nos estádios I e II - casos que quando apresentam condições clínicas são em geral operados - mostraram sobrevida de 16,67% (10/60) em cinco anos, enquanto que os pacientes grupados no estágio III, apresentaram sobrevida em cinco anos de 3,45% (7/203).

TABELA IX

Sobrevida absoluta dos pacientes com carcinoma brônquico do tipo não de pequenas células, segundo os diversos estádios clínicos.

| EST.CLÍNICO | SOBREVIDA | | | | |
|-------------|------------------|----------------|----------------|---------------|--------------|
| | Número Pacientes | 1 Ano | 2 Anos | 5 Anos | 10 Anos |
| I | 33 | 22 (66,67%) | 12 (36,36%) | 6 (18,18%) | 0 |
| II | 27 | 15 (55,56%) | 10 (37,03%) | 4 (14,81%) | 0 |
| IIIa | 133 | 32 (24,06%) | 18 (13,59%) | 6 (4,51%) | 1 (0,75%) |
| IIIb | 70 | 23 (32,86%) | 10 (14,29%) | 1 (1,43%) | 1 (1,43%) |
| TOTAL | 263 | 92 (34,98%) | 50 (19,01%) | 17 (6,46%) | 2 (0,76%) |

TABELA X

Sobrevida absoluta dos pacientes com carcinoma brônquico do tipo não de pequenas células em estádios I e II (lesões, em princípio, ressecáveis) e III (lesões irressecáveis).

| EST.CLÍN. | SOBREVIDA | Número Pacientes | 1 Ano | 2 Anos | 5 Anos | 10 Anos |
|-----------------|-----------|------------------|----------------|----------------|----------------|--------------|
| Estádios I e II | | 60 | 37 (61,67%) | 22 (36,67%) | 10 (16,67%) | 0 |
| Estádios III | | 203 | 55 (27,09%) | 28 (13,79%) | 7 (3,45%) | 2 (0,98%) |
| TOTAL | | 263 | 92 (34,98%) | 50 (19,01%) | 17 (6,46%) | 2 (0,76%) |

A curva da sobrevida cumulativa em relação ao estágio clínico, pode ser observada na FIGURA 16.

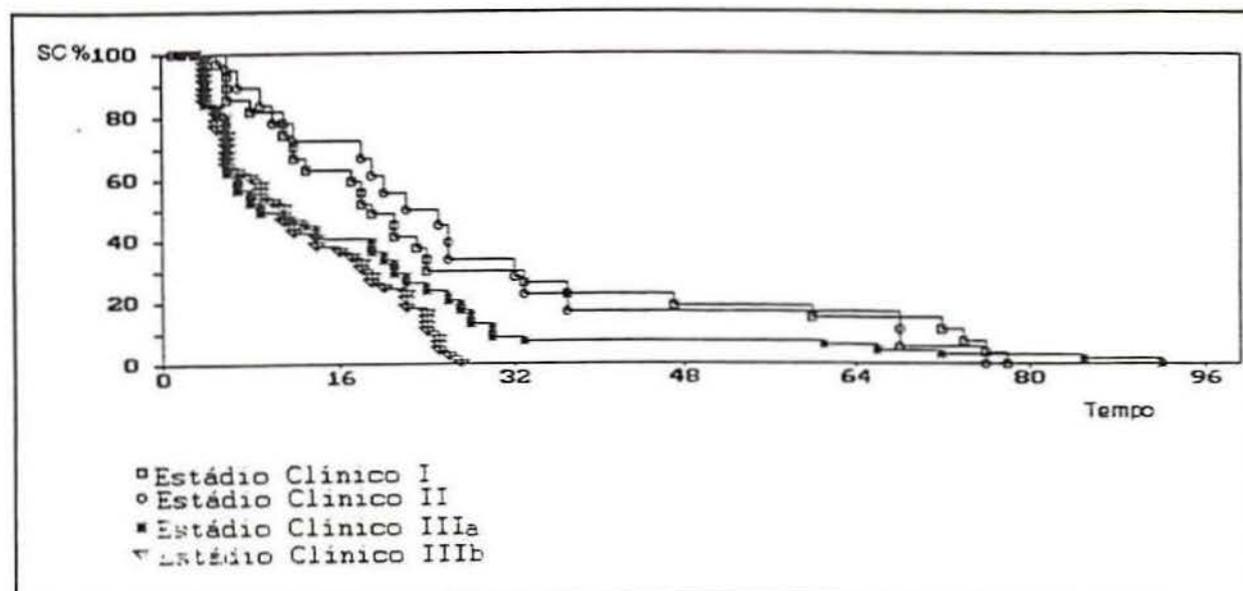


FIGURA 16. Sobrevida cumulativa de pacientes com carcinoma brônquico do tipo não de pequenas células, tratados com radioterapia radical, segundo o estágio clínico.

A sobrevida em relação à idade dos pacientes é mostrada na TABELA XI.

TABELA XI

Sobrevida dos pacientes com carcinoma brônquico do tipo não de pequenas células, segundo a idade.

| IDADE \ SOBREVIDA | Número Pacientes | 1 Ano | 2 Anos | 5 Anos | 10 Anos |
|---------------------|------------------|----------------|----------------|---------------|--------------|
| Até 50 Anos | 43 | 15 (34,88%) | 10 (23,26%) | 5 (11,62%) | 2 (4,65%) |
| Mais do que 50 Anos | 220 | 77 (35,00%) | 40 (18,18%) | 12 (5,45%) | 0 |
| TOTAL | 263 | 92 (34,98%) | 50 (19,01%) | 17 (6,46%) | 2 (0,76%) |

Os pacientes com idade inferior a 50 anos, apresentaram sobrevida em um, dois e cinco anos respectivamente, de 34,88% (15/43), 23,26% (10/43) e 11,62% (5/43), enquanto que os pacientes com idade superior a 50 anos tiveram, nos mesmos períodos, sobrevida de 35,00% (77/220), 18,18% (40/220) e 5,45% (12/220). Aqueles dois pacientes que sobreviveram mais do que dez anos, possuíam idade inferior a 50 anos.

A curva da sobrevida cumulativa em relação à idade pode ser observada na FIGURA 17.

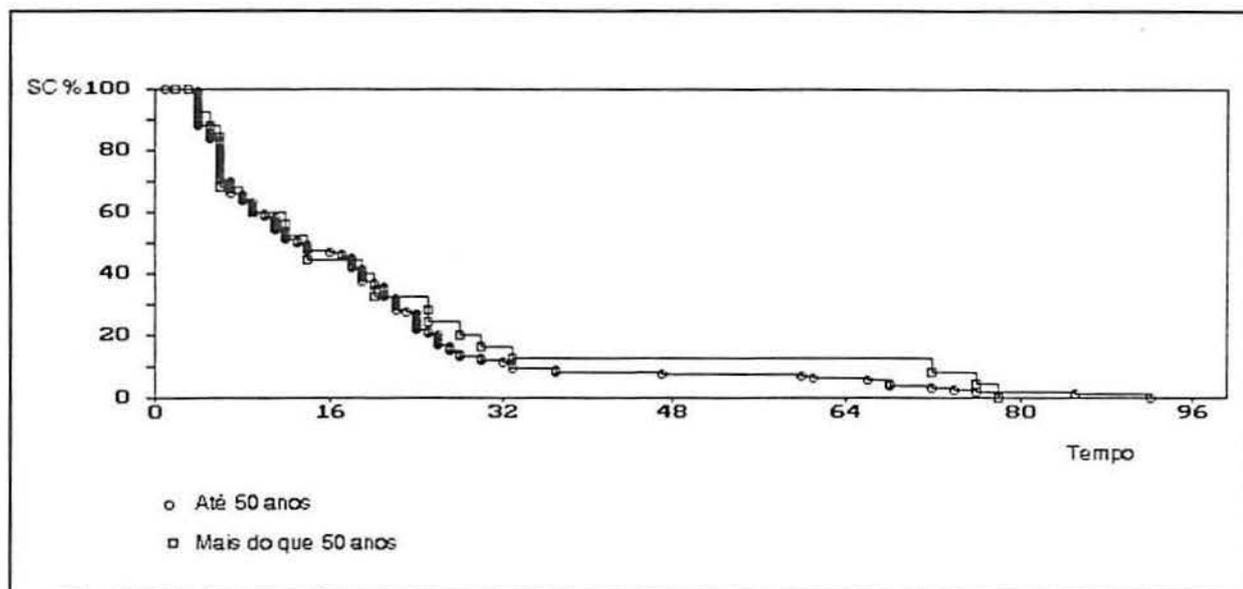


FIGURA 17. Sobrevivência cumulativa de pacientes com carcinoma brônquico do tipo não de pequenas células, tratados com radioterapia radical, segundo a idade.

10 - DISCUSSÃO

10.1 - Sobrevida Absoluta

A radioterapia é o tratamento de escolha para os carcinomas brônquicos do tipo não de pequenas células que não apresentem metástases a distância e que sejam considerados inoperáveis ou irrissecáveis (57). Não obstante, sabe-se, há varios anos, que uma pequena proporção de pacientes pode ser curada pela radioterapia (23). O presente estudo mostra que 6,46% dos pacientes sobreviveram 5 anos, dado este que concorda com o que tem sido referido na literatura. Embora seja pequena esta percentagem, se for levada em conta a alta incidência do carcinoma brônquico, em termos absolutos, um número apreciável de indivíduos acaba se beneficiando dessa modalidade terapêutica.

Esses resultados, no entanto, muito provavelmente poderiam ser melhorados através de um cuidadoso planejamento da radioterapia, com um aumento judicioso das doses, com esquemas alternativos de fracionamento ou com o uso concomitante da quimioterapia. Seria prudente que se envidassem esforços nessa direção.

10.2 - Sexo

O fator sexo, provavelmente, não apresenta impacto significativo no prognóstico para pacientes com câncer de pulmão (18).

No presente estudo a curva de sobrevida cumulativa do sexo masculino foi semelhante à curva de toda a população, por representar, o sexo masculino, a subtotalidade (90,49%) dos pacientes avaliados. Aos cinco anos, a probabilidade da sobrevida em ambos os sexos foi estatisticamente igual. Em um e dois anos, a sobrevida no sexo feminino foi percentualmente maior, sem, no entanto, atingir significância estatística (FIGURA 13).

10.3 - Tipo Histológico

O termo carcinoma não de pequenas células do pulmão apareceu na literatura médica na década de 70. Trata-se de um conceito que, do ponto de vista terapêutico, surgiu do reconhecimento de que o carcinoma de pequenas células mostrava-se bastante responsivo aos agentes quimioterápicos, em contraste com todos os outros tipos de carcinoma brônquico. Existem claras evidências de que os carcinomas não de pequenas células compõem um grupo heterogêneo, com o carcinoma epidermóide distinto do adenocarcinoma e do carcinoma de grandes células (23).

Lanzotti et al. (55) não observaram relação entre o tipo histológico e a sobrevida. Lee et al.(58) também não evidenciaram diferenças significativas na sobrevida, em cinco anos entre os pacientes com carcinomas epidermóides e os com adenocarcinomas, enquanto que - para os carcinomas indiferenciados de grandes células - os resultados, após o curso interrompido, a sobrevida foi significativamente maior.

O presente estudo não mostrou diferença significativa na sobrevida em relação aos tipos histológicos.

10.4 - Condição de Desempenho

A condição de desempenho é um fator prognóstico importante, servindo inclusive para selecionar pacientes para tratamento radical. Vários autores (17)(55)(74)(90) relacionam-na com os resultados terapêuticos. Esta dissertação utilizou a Escala de Zubrod (104), por sua simplicidade. A análise de sobrevida em relação à condição de desempenho mostrou significância estatística em um e dois anos, enquanto que, aos cinco anos a diferença de sobrevida foi estatisticamente igual para os vários graus de condição de desempenho. Pelo uso do método proposto por Cox (22) para análise estatística, a condição de desempenho mostrou-se tratar de fator prognóstico, estatisticamente significante.

10.5 - Estádio Clínico

No presente estudo, o estágio clínico foi o fator prognóstico que mais se correlacionou com a sobrevida, em qualquer forma de análise estatística.

O câncer brônquico, tecnicamente ressecável, num paciente com outros problemas que contra-indicam a cirurgia, é um desafio para os radioterapeutas. Como em outras séries, a doença broncopulmonar obstrutiva crônica ou a doença cardiovascular associadas foram responsáveis pela maioria das contra-indicações médicas à cirurgia (44)(68)(88)(103).

A sobrevida dos pacientes com carcinomas brônquicos do tipo não de pequenas células em estádios I e II é estatisticamente maior do que em estágio III, ou seja,

os primeiros têm maior probabilidade de sobreviver do que os últimos em um, dois e cinco anos.

Desde 1966, quando Smart e Hilton (88) publicaram os resultados de um grupo selecionado de pacientes portadores de carcinoma brônquico, tratados com radioterapia de supervoltagem, em que a sobrevida em cinco anos foi de 23%, poucos autores forneceram informações sobre a validade da radioterapia, como tratamento curativo para tumores em estádios ressecáveis (44) (68) (103). Isso pode ser devido ao fato de que houve um estudo prospectivo, conduzido por Morrison, Deeley e Cleland, em 1963, e que mostrou sobrevida, em quatro anos de 22,5% para o grupo cirúrgico e de apenas 7% para o grupo tratado com radioterapia (65). O papel da radioterapia radical, nesses tipos de tumores, foi, então, praticamente descartado. Deve ser ressaltado, no entanto, que os pacientes submetidos à radioterapia receberam dose somente de 45 Gy em quatro semanas, o que é considerada pequena, para esse tipo de tumor, e isto pode ter levado a essa baixa porcentagem de sobrevida no grupo da radioterapia.

A sobrevida média em cinco anos, nos vários relatos da literatura, para pacientes tratados por câncer brônquico, medicamente inoperável, varia de 10 a 32% (44)(68)(94)(103). As variações nesses resultados são explicados pelos diferentes critérios de seleção.

Os resultados de sobrevida em cinco anos, no presente estudo, para tumores em estádios I e II, de 16,66%, são comparáveis com os de Stout e Hancock (92) que relataram 114 pacientes para os quais foi indicada a cirurgia mas que acabaram sendo tratados com radioterapia, na dose de 50 a 55 Gy em 16 frações, num período de 22 dias, e com os resultados de Noordijk et al.(68), cujos 50 pacientes, tratados com radioterapia curativa na dose de 60 Gy em 6 semanas, tiveram sobrevida de 16% em 5 anos, mas inferiores aos resultados de Zhang et al. (103). Esses últimos autores obtiveram sobrevida de 32%, em 5 anos, para pacientes irradiados com doses de 55 a 70 Gy, portadores de tumores teoricamente ressecáveis e que não foram operados por condições médicas diversas; eles consideraram a radioterapia como uma conduta alternativa satisfatória para carcinomas brônquicos não de pequenas células em estádios iniciais.

10.6 -Idade

Choi (18) afirmou que a idade dos pacientes portadores de carcinoma brônquico não de pequenas células, provavelmente, não produz um impacto no prognóstico. Sealy et al.(86) relataram que a radioterapia dos pacientes mais idosos (60 anos ou mais) tende a falhar como resultado da progressão local do tumor ou da morte por intercorrência, enquanto que os pacientes mais jovens tendem a morrer por metástases após radioterapia radical. Herbert et al.(46) referiram que os pacientes com menos de 50 anos, tratados com radioterapia radical, apresentam uma menor sobrevida que os pacientes mais velhos tratados da mesma maneira. Essa diferença era mais evidente entre os pacientes com condição de desempenho igual ou maior do que grau 2 (ZUBROD) e uma perda de peso maior do que 5%.O presente estudo concorda com a afirmação de Choi, mostrando que não há diferença estatística na sobrevida dos pacientes até 50 anos e os com mais de 50 anos, em um, dois e cinco anos.

Noordjik et al.(68), avaliando pacientes acima de 70 anos, portadores de carcinoma brônquico, submetidos à radioterapia radical e comparando-os com os que foram operados, concluíram que a radioterapia pode desempenhar um papel curativo para os esses pacientes, com tumores periféricos, menores do que 4 cm, operáveis.

11 - CONCLUSÕES

Na presente série estudada, os resultados obtidos permitem as seguintes conclusões:

. O índice de sobrevida absoluta, em pacientes portadores de carcinoma brônquico do tipo não de pequenas células, submetidos à radioterapia radical, foi de 34,98% no primeiro ano, 19,01% em dois anos e de 6,46% em cinco anos.

. O fator prognóstico, que mais importantemente influenciou a sobrevida, foi o estágio clínico ($p < 0,001$).

. A radioterapia pode desempenhar um papel curativo em pacientes portadores de carcinomas brônquicos não de pequenas células, em estádios iniciais, que apresentem contra-indicação médica à cirurgia ou que não desejem ser operados.

. Outro fator que mostrou influência na sobrevida foi a condição de desempenho ($p < 0,05$).

. O seguimento dos pacientes para análise dos resultados de tratamento é tarefa árdua, em nosso meio, devido às dificuldades encontradas pelo paciente para retornar à consulta, por problemas sócio-econômicos que incluem a falta de numerário para virem ao ambulatório e eventualmente, para permanecerem em Porto Alegre (pacientes do interior), a falta de uma adequada informação sobre a importância da revisão periódica, bem como pela mudança frequente de endereço ou pelas migrações internas.

BIBLIOGRAFIA:

- 01 - ABRAMSON, N.; CAVANAUGH, P.J. Short-course radiation therapy in carcinoma of the lung. **Radiology** 96: 627- 630, 1970.
- 02 - ADLER, I. **Primary malignant growths of the lungs and bronchi**. New York: Longmans, Green & Co., 1912.
- 03 - **Anais da Sociedade Médica de Combate ao Câncer no Rio Grande do Sul**. 1, 1943.
- 04 - BARKLEY Jr, H.T. In Fletcher G, ed. **Textbook of Radiotherapy**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1980: 664 - 688.
05. BARLETTA, A.; MOREIRA, J.S.; PORTO, N.S. et alli. Radioterapia do câncer brônquico. **Revista da AMRIGS** 25: 171-176, 1981.
06. BEATTIE, E.J.; RASKIN, N.M. Progress in lung cancer: Non-oat cell (non-small cell lung cancer). **Jpn J Surg** 17: 313-322, 1987.
07. BECQUEREL, H.; CURIE, P. Action physiologique des rayons de radium. **Comptes Rendus Acad de Sciences, Paris**, 132: 1289-1291, 1901.

- 08 - BELARDINELLI, J. Comunicação Pessoal, 1990.
- 09 - BERGONIÉ, J.; TRIBONDEAU, L. Action des rayons X sur le testicule du rat blanc. **Comptes Rendus Soc de Biol** 58: 284-286, 1905.
- 10 - BINKLEY, J.S. Role of surgery and interstitial radon therapy in cancer of superior sulcus of lung. **Acta Un Int Cancer** 6: 1200-1203, 1950.
- 11 - BLOEDORN, F.G.; COWLEY, R.A.; CUCCIA, C.A. et alli. Combined therapy: Irradiation and surgery in the treatment of broncogenic carcinoma. **Am J Roentgenol Rad Ther Nucl Med** 85: 175-181, 1961.
- 12 - BUYSE, M.; FIRKET, P. Data analysis in clinical medicine: The quantitative approach to patient care. EORTC. Brussels: International University Press, 1988.
- 13 - BUSH, R.S.; JENKIN, D.T.; ALLT, W.E.C. et alli. Definitive evidence for hypoxic cells influencing cure in cancer therapy. **Br J Cancer (Suppl. III)** 37: 302-306, 1978.
- 14 - CALDWELL, W.L.; BAGSHAW, M.A. Indications for and results of irradiation of carcinoma of the lung. **Cancer** 22: 999-1001, 1968.
- 15 - CAMPOS FILHO, N.; FRANCO, E.L.F. Microcomputer-assisted univariate survival data analysis using Kaplan-Meier life table estimators. **Computers Methods and Programs in Biomedicine** 27: 223-228, 1988.
- 16 - CAMERON, S.J.; GRANT, I.W.B.; LUTZ, W.; PEARSON, J.G. The early effect of irradiation on ventilatory function in bronchial carcinoma. **Clin Radiol** 20: 12-18, 1969.

- 17 - CHOI, N.C.H.; DOUCETTE, J.A. Improved survival of patients with unresectable non-small-cell bronchogenic carcinoma by an innovated high-dose en-bloc radiotherapeutic approach. **Cancer** 48: 101-109, 1981.
- 18 - CHOI, N.C.H. Curative radiation therapy for unresectable non-small-cell carcinoma of the lung: Indications, techniques, results. In Choi, N.C.; Grillo, H.C. eds. **Thoracic Oncology**. New York: Raven Press, 1983: 163-199.
- 19 - CHU, F.C.H.; PHILLIPS, R.; NICKSON, J.J.; McPHEE, J.G. Pneumonitis following radiation therapy of cancer of the breast by tangencial technic. **Am J Roentgenol** 64: 642-654, 1955.
- 20 - COLÉGIO BRASILEIRO DE RADIOLOGIA. Levantamento dos Serviços de Radioterapia no Brasil. São Paulo, 1983.
- 21- COUTARD, H. Roentgen therapy of epiteliomas of the tonsilar region, hypopharinx and larinx from 1920 to 1926. **Am J Roentgenol** 28: 313-331, 1922.
- 22 - COX, D.R. Regression models and life tables (with discussion). **J R Statistic Soc B** 34: 187-220, 1972.
- 23 - COX, J.D.; KOMAKI, R.; BYHARDT, R.W. Radiotherapy for "non small-cell" cancer of the lung. In Aisner, J. ed. **Lung Cancer**. Edimburgh: Churchill Livingstone, 1985: 131-154.
- 24 - CURIE, P.; CURIE, M. Sur une substance nouvelle radioactive contenu dans la plechblende. **Comptes Rendus Acad de Sciences** 127: 175- [], 1898.
- 26 - DANLOS, M.; BLOCH, P. Note sur le traitement du lupus érihémateux par des aplicacions de radium. **Ann Dermat Syph** 2: 986-988, 1901.

- 27 - DEELEY, T.J. Effects of radiation on the lungs in the treatment of carcinoma of the bronchus. **Clin Radiol** 11: 33-39, 1960.
- 28 - DEELEY, T.J. A clinical trial to compare two different tumor dose levels in treatment of advanced carcinoma of the bronchus. **Clin Radiol** 17: 299-301, 1966.
- 29 - DEELEY, T.J.; SINGH, S.P. Treatment of inoperable carcinoma of the bronchus by megavoltage X-rays. **Thorax** 22: 562-566, 1967.
- 30 - DEELEY, T.J. Radiotherapy for carcinoma of bronchus. **Cancer Treat Rev** 1: 39-64, 1974.
- 31 - EICHHORN, H.J. Different fractionation schemas tested by histological examination of autopsy specimens from lung cancer patients. **Br J Radiol** 54: 132-135, 1981.
- 32 - EISERT, D.R.; COX, J.D.; KOMAKI, R. Irradiation for bronchial carcinoma : reasons for failure. **Cancer** 37: 2665-2670, 1976.
- 33 - EMAMI, B.; PEREZ, C.A. In Perez, C.A. and Brady, L.W. eds. **Principles and practice of radiation oncology**. Philadelphia: JB Lippincott Co. 1992: 806-836.
- 34 - EMAMI, B.; MELO, A.; CARTER, B.L. et alli. Value of computed tomography in radiotherapy of lung cancer. **AJR** 131: 63-67, 1978.
- 35 - ENGELSTAD, R.B. Ueber die wirkungen der roentgenstrahlen auf die lungen. **Acta Radiol** supp 19: 1-94, 1934.
- 36 - EVANS, J.C.; BERGSJO, P. The influence of anaemia on the results of radiotherapy in carcinoma of the cervix. **Radiology** 84: 709-717, 1965.

- 37 - FLETCHER, G.H. Clinical dose-response curves of human malignant epithelial tumours. **Br J Radiol** 46: 1-12, 1973.
- 38 - FREID, J.R.; GOLDBERG, H. Post-irradiation changes in lungs and thorax. **Am J Rontgenol Rad Ther** 43: 877-895, 1940.
- 39 - FULKERSON, L.L.; PERIMUTTER, G.S.; ZACK, M.B. et alli. Radiotherapy in chest malignant tumors associated with pulmonary tuberculosis. **Radiology** 106: 645-648, 1973.
- 40 - GRAHAM, E.A.; SINGER, J.J. Successful removal of an entire lung for carcinoma of the bronchus. **JAMA** 101: 1371-1374, 1933.
- 41 - GRECO, F.A.; BRERETON, H.D.; KENT, H. et alli. Adriamycin and enhanced radiation reaction in normal esophagus and skin. **Ann Intern Med** 85: 294-298, 1976.
- 42 - GRUBBÉ, E.H. Who was first to make use of therapeutic qualities of x-rays? **Radiol Rev & Chicago M Rec** 55: 184-187, 1933.
- 43 - GUTTMANN, R.J. Experiences in treatment of inoperable carcinoma of lung with 2 MV and cobalt-60 irradiation. **Am J Roent** 79: 505-510, 1958.
- 44 - HAFFTY, B.G.; GOLDBERG, N.B.; GERSTLEY, J. et alli. Results of radical radiation therapy in clinical stage I, technically operable non-small cell lung cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 15: 69-73, 1988.
- 45 - HELLMAN, S.; KLIGERMAN, M.M.; Von ESSEN, C.F. et alli. Sequelae of radical radiotherapy of the lung. **Radiology** 82: 1055-1081, 1964.

46. HERBERT, S.H.; CURRAN, W.J.; ROSENTHAL, S.A. et alli. Adverse influence of younger age on outcome in patients with non-small cell lung carcinoma (NSCLC) treated with radiation therapy (RT) alone. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 24: 37-42, 1992.
47. HILTON, G.; PILCHER, R.S. Carcinoma of the bronchus. In Carling, E.R.; Windeyer, B.W.; Smithers, D.W. eds. **Practice in radiotherapy**. St. Louis: The CV Mosby Co., 1955
48. HOLMES, E.C. Current status of adjuvant chemotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer. In De Vita, V.T.; Hellman, S.; Rosemberg, S.A. eds. **Important Advances in Oncology**. Philadelphia: JB Lippincott, 1988: 259-272.
- 49- HOLSTI, L.R. Alternative approaches to radiotherapy alone and radiotherapy as a part of a combined therapeutic approach for lung cancer. A randomized study. **Radio-logy** 88: 1159-1161, 1967.
- 50- HOLSTI, L.R.; MATTSON, K. A randomized study of split-course radiotherapy of lung cancer. Long term results. **Int J Rad Oncol Biol Phys** 6: 977-981, 1980.
- 51- INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS. Radiation quantities and units. ICRU Report 33: Washington, 1980.
- 52- KATZ, H.R.; ALBERTS, R.W. A comparison of high-dose continuous and split-course irradiation in non-oat-cell carcinoma of the lung. **Am J Clin Oncol** 6: 445-457, 1983.
- 53- KOMAKI, R.; COX, J.; HARTZ, A.J. et alli. Characteristics of long term survivors after treatment for inoperable carcinoma of the lung. **Am J Clin Oncol** 8: 362-370, 1985.

- 54 - KÜMMELL, W. Karzinom totalresektion einer lunge wegen karzinom. **Zbl Chir** 38: 427-428, 1911.
- 55 - LANZOTTI, V.J.; THOMAS, D.R.; BOYLE, L.E. et alli. Survival with inoperable lung cancer. An integration of prognostic variables based on simple clinical criteria. **Cancer** 39: 303-313, 1977.
- 56 - LEACH, J.E. Abnormal pulmonary physiology as a result of chronic irradiation pleuropneumonitis. A preliminary report. **Am J Roentgenol** 50: 772-778, 1943.
- 57 - LEE, R.E. Radiotherapy for lung cancer. In Strauss, M.J. ed. **Lung Cancer - Clinical, Diagnosis and Treatment**. New York: Grune & Stratton, 1983: 213-243.
- 58 - LEE, R.E.; CARR, D.T.; CHILDS Jr, D.S. Comparison of split-course radiation therapy and continuous radiation therapy for unresectable bronchogenic carcinoma: 5 years results. **Am J Roentgenol Rad Ther & Nuc Med** 126: 116-122, 1976.
- 59 - LEGHA, S.S.; MUGGIA, F.M.; CARTER, S.K. Adjuvant chemotherapy in lung cancer: Review and prospects. **Cancer** 39: 1415-1424, 1977.
- 60 - LEVITT, S.H.; BOGARDUS, C.R.; LADD, G. Split-course intensive radiation therapy in the treatment of advanced lung cancer. A randomized study. **Radiology** 88: 1159-1161, 1967.
- 61 - McINTOSH, H.C.; SPITZ, S. A study of radiation pneumonitis. **Am J Roentgenol**, 41: 605-615, 1939.
- 62 - MENEZES, M. Declarações ao jornal Correio do Povo. Porto Alegre, 1941.

- 63 - MINISTÉRIO DA SAÚDE. TNM Classificação dos tumores malignos. Brasília: Ministério da Saúde, 1989: 69-73.
- 64 - MINISTÉRIO DA SAÚDE. Câncer no Brasil - Dados dos Registros de Base Populacional. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 1991: 19-32.
- 65 - MORRISON, R.; DEELEY, T.J.; CLELAND, W.P. The treatment of carcinoma of the bronchus. **Lancet** 1: 683-684, 1963.
- 66 - MOUNTAIN, C.F. Prognostic implications of the international staging system for lung cancer. **Semin Oncol** 15: 236-245, 1988.
- 67 - NEWBURGER, P.E.; CASSIDY, J.R.; JAFFE, N. Esophagitis due to adriamycin and radiation therapy for childhood malignancy cancer. **Cancer** 42: 417-423, 1978.
- 68 - NOORDIJK, E.M.; POEST CLEMENT, E. HERMANS, J. et alli. Radiotherapy as an alternative to surgery in elderly patients with resectable lung cancer. **Radioter Oncol** 13: 83-89, 1988.
- 69 - OSORIO LOPES, C. Comunicação Pessoal, 1990.
- 70 - PATERSON, R.; TOD, M. Presentation of results of cancer treatment. **Brit J Radiol** 23: 146-150, 1950
- 71 - PEREZ, C.A.; STANLEY, K.; RUBIN, P. et alli. A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat-cell carcinoma of the lung. **Cancer** 45: 2744-2753, 1980.
-

- 72 - PEREZ, C.A.; BAUER, M.; EDELSTEIN, S. et alli. Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 12: 539-547, 1986.
- 73 - PEREZ, C.A.; PAJAK, T.F.; RUBIN, P. et alli. Long term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. **Cancer** 59: 1874-1881, 1987.
- 74 - PETROVICH, Z.; STANLEY, K.; COX, J.; PAIG C. Radiotherapy in the management of locally advanced lung cancer of all cell types. Final report of a randomized trial. **Cancer** 48: 1335-1340, 1981.
- 75 - REAGEN, T.J.; THOMAS, J.E.; COLBY Jr, M.Y. Chronic progressive radiation mielopathy: its clinical aspects and diferencial diagnosis. **JAMA** 203: 106-116, 1968
- 76 - REGAUD, C.; COUTARD, H.; HAUTANT, A. Contributions en traitement de cancer endolaringes par les rayons. - X^{me} Congress International d'Otologie 19-22, 1922.
- 77 - RISSANEN, P.M.; TIKKA, U.; HOSLTI, L.R. et Alli. Autopsy findings in lung cancer treated with megavoltage radiotherapy. **Acta Radiol Ther (Stockh)** 7: 433-442, 1968.
- 78 - RÖNTGEN, W.C. Über eine neue art von strahlen. **Sitzungsberiche Physkalisch-Medicinischen Gessell schaft zu Würzburg** 30: 132-141, 1885.
- 79 - ROESLER, I. Comunicação pessoal, 1990.
- 80 - ROSWITT, B.; HIGGINS, G.A.; SHIELDS, W. et alli. Preoperative radiation therapy for carcinoma of the lung: Report of National V.A. controled study. In Vaeth, J.M.

ed. **Frontiers of Radiation Therapy and Oncology**. Baltimore:University Park Press, 1970: 163-176.

- 81 - RUBIN, P.; CASARETT, G.W. **Clinical Radiation Pathology**. Philadelphia: WB Saunders, 1968.
- 82 - RUBIN, P.; CICCION, S.; SETISARN, B. The controversial status of radiation therapy in lung cancer. In **Proceedings of the 6th National Conference**. Philadelphia: JB Lippincott, 1970: 855-865.
- 83 - SAINT PASTOUS DE FREITAS, A. Luta contra o câncer no Rio Grande do Sul. **Resenha da Luta Contra o Cancer no Brasil - Documentário do Serviço Nacional de Câncer**, Rio de Janeiro, 1946: 447-451.
- 84 - SCANLON, P.W. Effect of mitotic suppression and recovery after irradiation on time-dose relationships and application of this effect to clinical radiation therapy. **Am J Roentgenol Rad Ther & Nuc Med** 81: 433-455, 1959.
- 85 - SCHULZ, M.D. The results of radiotherapy in cancer of the lung. **Radiology** 69: 494-498, 1957
- 86 - SEALY, R.; LAGAKOS, S.; BARKLEY, T. et alli. Radiotherapy of regional epidermoid carcinoma of the lung: A study in frationation. **Cancer** 49: 1338-1345, 1982.
- 87 - SIEMANN, D.W.; HILL, R.P.; BUSH, R.S. Smoking and the influence of carboxihemoglobin (HbCO) on tumor oxigenation and response to radiation. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 4: 657-661, 1978.
- 88 - SMART, J. Can lung cancer be cured by irradiation alone? **JAMA** 195: 1034-1035, 1966.

- 89 - SMITHERS, D.W. Carcinoma of bronchus; radiotherapy viewpoint. **J Fac Radiologists** 6: 174-181, 1955.
90. STANLEY, K.E. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. **J Natl Cancer Inst** 65: 25-32, 1980.
91. STEWARD, J.R.; FAJARDO, L.F. Dose response in human and experimental radiation-induced heart disease: Application of the Nominal Standard Dose (NSD) concept. **Radiology** 99: 403-408, 1971.
92. STOUT, R.; HANCOCK, B. Radical radiotherapy as curative treatment for localized carcinoma of the lung. **Cancer** 57: 146- 151, 1986.
93. SWEANY, S.K.; MOSS, W.T.; HADDY, F.T. et alli. The effects of chest irradiation on pulmonary function. **J Clin Invest** 38: 587-593, 1959.
94. TALTON, B.M.; CONSTABLE, W.C.; KERSH, M.D. Curative radiotherapy in non-small cell carcinoma of the lung. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 19: 15-21, 1990.
95. TOMATIS, L.; AITIO, A.; DAY, N.E. et alli. Cancer: Causes, Ocurrence and Control. **IARC scientific publication n^o100**. International Agency for Research on Cancer: Lion, 1990.
96. TAYLOR, S.G.; TRYBULA, M.; BONOMI, P.D. Simultaneous cisplatin fluorouracil infusion and radiation followed by surgical resection in regionaly localized stage III, non-small cell lung cancer. **Ann Thorac Surg** 43: 87-91, 1987.
97. VAN'T RIET, A.; STAM, H.C.; MAK, A.C.A.; Van SLOOTEN, F.H.S. Implications of lung corrections for dose specification in radiotherapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 11: 621- 625, 1985.

- 98.VAUTHIER DE SOUZA, P.R. Comunicação pessoal, 1990.
- 99.WARREN, S.; SPENCER, J. Radiation reaction in lung. **Am J Roentgenol** 43: 682-701, 1940.
- 100.WATSON, W.L. Historical background. In Watson, W.L. ed. **Lung Cancer. A study of five thousand Memorial Hospital cases**. St. Louis: The C.V. Mosby Company, 1968:1-14.
- 101.WHITFIELD, A.G.W.; BOND, W.H.; ARNOTT, W.M. Pulmonary irradiation effects and their treatment with cortisone and ACTH. **J Fac Radiologists** 6: 12-22, 1954.
- 102.WHITERS, H.R.; PETERS, L.J. Biologic aspects of radiation therapy. In Fletcher, G.H. ed. **Textbook of Radiotherapy**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1980:103- 180.
- 103.ZHANG, H.X. YIN, W.B.; ZHANG. L.J. et alli. Curative radiotherapy of early operable non-small cell lung cancer. **Radiother Oncol** 14: 89-94, 1989.
- 104.ZUBROD, C.G.; SCHNEIDERMAN, M. FREI, E. et alli. Appraisal of methods for study of chemotherapy of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide. **J Chronic Dis** 11: 7-33, 1960.
-

APÊNDICE I

CONDIÇÃO DE DESEMPENHO

ESCALA DE ZUBROD

| GRAU | DESCRIÇÃO |
|------|--|
| 0 | Paciente com atividade normal. |
| 1 | Paciente sintomático, deambulando normalmente. |
| 2 | Paciente sintomático, que necessita permanecer no leito menos do que 50% do dia. |
| 3 | Paciente sintomático, que necessita permanecer no leito mais do que 50% do dia. |
| 4 | Paciente sintomático, que não pode sair do leito. |

APÊNDICE II

| TUMOR PRIMÁRIO | | | | | |
|--|---|---|--|----------------------------|-----------|
| Tamanho | Extensão local | Extensão à estruturas adjacentes | Atelectasia e Pneumonite obstrutiva | Derrame pleural maligno | Categoria |
| Carcinoma "in situ" | | | | | Tis |
| Nenhuma evidência de tumor primário | | | | | T0 |
| 3 cm ou menos | | | | | T1 |
| Maior do que 3 cm | Proximal = ou > 2 cm distal à carena | Pleura Visceral | Extensão à região hilar | | T2 |
| | | | Não compromete todo o pulmão | | |
| Qualquer tamanho com | Proximal < 2 cm distal à carena | Parede torácica Diafragma Pleura mediastinal Pericárdio parietal | | | T3 |
| | Extensão à carena | | | Presente | T4 |
| LINFONODOS REGIONAIS | | | | | |
| Ausência de comprometimento de linfonodos | | | | | N0 |
| Linfonodos Comprometidos | Peribrônquicos Hilares homolaterais | | | | N1 |
| | Mediastinais homolaterais Subcarinais | | | | N2 |
| | Mediastinais contralaterais Hilares contralaterais Escalenos homolaterais Escalenos contralaterais Supracravculares | | | | N3 |
| METÁSTASES A DISTÂNCIA | | | | | |
| Nenhuma evidência de metástase a distância | | | | | M0 |
| Evidência de metástase a distância | | | | | M1 |

APÊNDICE III

TUMORES DO PULMÃO

| GRUPAMENTO POR ESTÁDIOS | | | |
|-------------------------|------------|------------|----|
| Carcinoma oculto | Tx | N0 | M0 |
| Estádio 0 | Tis | N0 | M0 |
| Estádio I | T1 | N0 | M0 |
| | T2 | N0 | M0 |
| Estádio II | T1 | N1 | M0 |
| | T2 | N1 | M0 |
| Estádio IIIA | T1 | N2 | M0 |
| | T2 | N2 | M0 |
| | T3 | N0, N1, N2 | M0 |
| Estádio IIIB | Qualquer T | N3 | M0 |
| | T4 | Qualquer N | M0 |
| Estádio IV | Qualquer T | Qualquer N | M1 |