



Fatores associados à sobrevida doença-específica em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas

Mirian Carvalho de Souza¹, Oswaldo Gonçalves Cruz², Ana Glória Godoi Vasconcelos³

1. Divisão de Pesquisa Populacional, Coordenação de Pesquisa e Educação, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
2. Programa de Computação Científica, Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
3. Departamento de Métodos Quantitativos em Saúde, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca – ENSP – Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Submetido: 30 março 2015.

Aprovado: 27 janeiro 2016.

Trabalho realizado no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA – e na Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca – ENSP – Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

RESUMO

Objetivo: O câncer de pulmão é um problema de saúde pública global e é associado a elevada mortalidade. Ele poderia ser evitado em grande parte com a redução da prevalência do tabagismo. O objetivo deste estudo foi analisar os efeitos de fatores sociais, comportamentais e clínicos sobre o tempo de sobrevida de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas atendidos, entre 2000 e 2003, no Hospital do Câncer I do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, localizado na cidade do Rio de Janeiro. **Métodos:** Estudo retrospectivo de coorte hospitalar com 1.194 pacientes. As probabilidades de sobrevida doença-específica em 60 meses foram calculadas com o método de Kaplan-Meier para três grupos de estadiamento. A importância dos fatores estudados foi avaliada por um modelo teórico hierarquizado após o ajuste de modelos de regressão múltipla de Cox. **Resultados:** Foi estimada uma taxa de letalidade doença-específica em 60 meses de 86,0%. A probabilidade de sobrevida doença-específica em 60 meses variou de 25,0%, nos estádios iniciais, a 2,5%, no estádio IV. A situação funcional, a intenção e a modalidade do tratamento inicial foram os principais fatores prognósticos identificados na população estudada. **Conclusões:** As probabilidades de sobrevida doença-específica estimadas na amostra estudada foram muito baixas, e não foram identificados fatores que pudessem ser modificados após o diagnóstico visando uma melhora da sobrevida. A prevenção primária, como a redução da prevalência do tabagismo, ainda é a melhor forma de evitar que mais pessoas sofram as consequências do câncer de pulmão.

Descritores: Neoplasias pulmonares/epidemiologia; Carcinoma pulmonar de células não pequenas; Análise de sobrevida.

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é o mais incidente no mundo; estima-se que, em 2012, ocorreram 1,8 milhões de casos novos.⁽¹⁾ No Brasil, em 2015, foram estimados 27.000 casos novos.⁽²⁾

Embora o câncer de pulmão tenha diversos tipos histológicos, a classificação mais utilizada é a que divide os tumores em carcinomas de pequenas células (15%) e carcinomas de células não pequenas (85%).⁽³⁾

A probabilidade de sobrevida em 60 meses de pacientes com carcinoma de células não pequenas de pulmão é menor que 15% na Europa.⁽⁴⁾ Um estudo realizado nos EUA obteve estimativas que variaram entre 66%, no estágio Ia, e 4%, no estágio IV.⁽⁵⁾ Outro estudo com pacientes de um hospital universitário na cidade do Rio de Janeiro encontrou uma probabilidade de sobrevida em 60 meses de 6%, sendo 14% para os estádios iniciais e 5% para os avançados.⁽⁶⁾

Dentre os fatores prognósticos estudados para pacientes com câncer de pulmão,⁽⁷⁾ destacamos: estadiamento, situação funcional,⁽⁸⁾ perda de peso, sexo, idade, tabagismo, carga tabágica, qualidade de vida, situação conjugal, depressão e mutações genéticas.^(6,9-11)

Estudos epidemiológicos indicam que os efeitos dos fatores socioeconômicos sobre os desfechos na saúde são indiretos, se dando por meio de fatores comportamentais e clínicos. Nesse contexto, é importante estabelecer a hierarquia entre esses fatores na determinação da ocorrência do câncer de pulmão, assim como na probabilidade de sobrevida de pacientes com esse tipo de neoplasia.^(12,13)

O objetivo do presente artigo foi analisar a importância dos fatores sociais, comportamentais e clínicos sobre o tempo de sobrevida de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas atendidos no Hospital do Câncer I do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (HCI/INCA), localizado na cidade do Rio de Janeiro, entre 2000 e 2003.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional retrospectivo de coorte hospitalar, no qual o objeto de interesse foi o tempo entre o diagnóstico e o óbito por câncer de pulmão ou por suas metástases.

A população alvo foi composta pelos pacientes diagnosticados com câncer primário de brônquios e

Endereço para correspondência:

Mirian Carvalho de Souza. Rua Marquês de Pombal, 125, 7º andar, Centro, CEP 20230-240, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
Tel.: 55 21 3207-5667. E-mail: miriancs@inca.gov.br
Apoio financeiro: Nenhum.

pulmões, do tipo carcinoma de células não pequenas, entre 2000 e 2003, que foram cadastrados no Registro Hospitalar de Câncer (RHC) do HCI/INCA, que é um hospital terciário de referência para o tratamento do câncer no estado do Rio de Janeiro.

Foram classificados como elegíveis os casos procedentes do estado do Rio de Janeiro, onde está localizado o HCI/INCA, com diagnóstico confirmado por meio de exames de anatomia patológica do tumor ou de citologia e sem tratamento prévio. A lista de pacientes que atenderam aos critérios de elegibilidade foi extraída do RHC do HCI/INCA, cuja fonte primária de informações era os prontuários. No HCI/INCA, os prontuários não eram eletrônicos. Consultas à base de dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade do estado do Rio de Janeiro foram realizadas para a atualização do estado vital dos pacientes, e, para aqueles sem essa informação, foi realizada uma busca ativa seguindo a rotina do RHC.⁽¹⁴⁾ Além disso, foram coletados dos prontuários informações quanto à carga tabágica e situação funcional, que é quantificada por meio de escalas utilizadas para avaliar como a doença progride e afeta as habilidades da vida diária, a fim de se determinar o tratamento apropriado e o prognóstico.⁽⁸⁾ Foram considerados fumantes aqueles que fumaram em algum momento da vida.

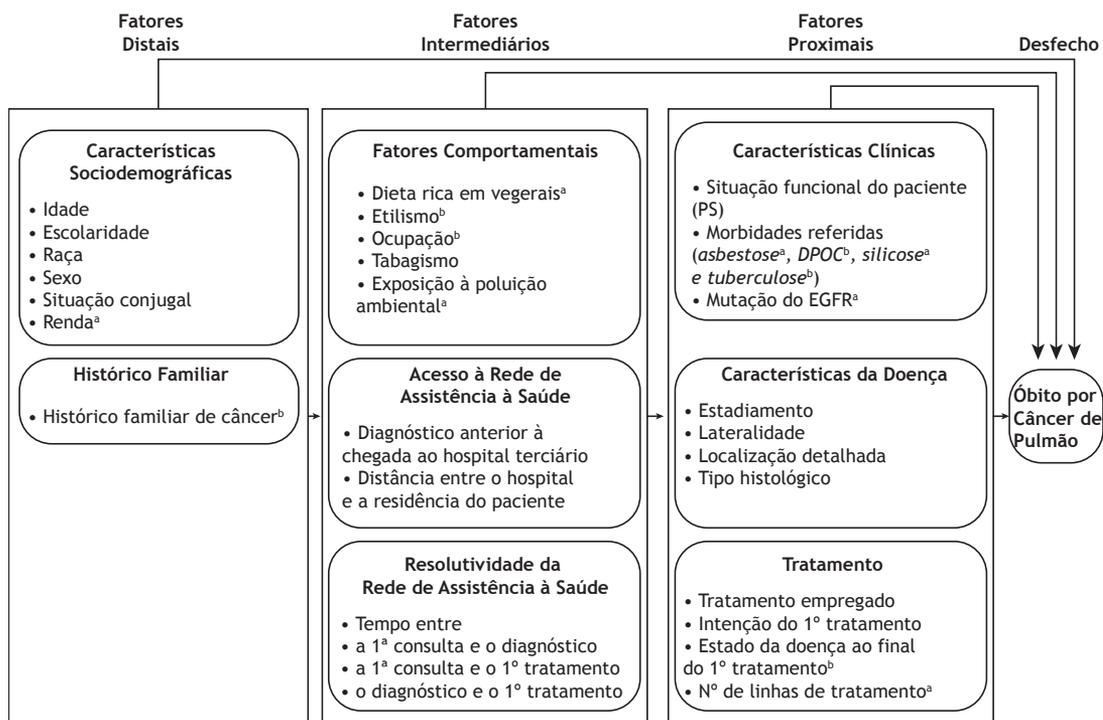
Dos 1.502 casos de câncer de pulmão de células não pequenas cadastrados entre 2000 e 2003 no RHC, 1.394 residiam no estado do Rio de Janeiro. Desses,

200 foram excluídos porque não foi possível identificar o estadiamento após a revisão dos prontuários.

Para diminuir a influência do viés de antecipação,⁽¹⁵⁾ todas as análises foram estratificadas pelos grupos de estágio clínico segundo a classificação tumor-nódulo-metástase⁽¹⁶⁾: estágio inicial (estádios I e II), estágio III e estágio IV. O agrupamento pelo estágio inicial foi adotado para dar maior estabilidade aos resultados dos modelos.

Os fatores identificados na revisão da literatura foram organizados em um modelo teórico hierarquizado (Figura 1).⁽¹⁻⁶⁾ No nível distal foram incluídos os fatores sociodemográficos e o histórico familiar de câncer; no nível intermediário foram alocados os fatores comportamentais, os fatores de acesso e a resolutividade da rede de assistência, os quais, em geral, são influenciados por características sociodemográficas; e no nível proximal foram incluídas as características clínicas do paciente, da doença e do tratamento, que podem sofrer influências dos fatores dos níveis anteriores. Dos 28 fatores identificados, 10 não foram analisados porque não estavam disponíveis ou estavam presentes em muito poucos prontuários. A categorização dos fatores estudados priorizou além da coerência com o objeto de estudo, a estabilidade dos dados em função da casuística, principalmente em relação ao estágio inicial.

A idade no momento do diagnóstico foi incluída em todos os modelos de regressão múltipla por estar diretamente relacionada ao óbito (do ponto de vista



O estadiamento será utilizado como variável de estratificação para controle do viés de antecipação.

^aVariáveis indisponíveis para análise.

^bVariáveis indisponíveis em alta proporção de casos.

Figura 1. Modelo teórico hierarquizado proposto sobre fatores prognósticos e o óbito por câncer de pulmão.

biológico), por caracterizar a coorte de nascimento e por influenciar outros fatores (tabagismo, ocupação, etc.).

Para estimar a probabilidade doença-específica de sobrevida por câncer de pulmão em 60 meses, foi aplicado o método de Kaplan-Meier com os seguintes critérios: i) evento inicial: diagnóstico de câncer de pulmão; ii) evento final: óbito por câncer de pulmão ou por suas metástases; iii) tempo de sobrevida: tempo entre os eventos inicial e final ou até a perda de seguimento; e iv) censuras: casos perdidos durante os 60 meses, casos para os quais o óbito por câncer de pulmão ou por suas metástases não foi confirmado e sobrevida do paciente após os 60 meses de seguimento.

Para a determinação da existência de diferenças entre as curvas de probabilidades estimadas, foi utilizado o teste de *log-rank*. As variáveis com valor de $p < 0,20$ nesse teste foram incluídas nos modelos de Cox.⁽¹⁷⁾ Os efeitos ajustados dos fatores sobre o tempo de sobrevida foram calculados, para cada estadiamento,

utilizando o modelo de Cox, seguindo o modelo teórico hierarquizado proposto na Figura 1.

Na elaboração dos modelos, as variáveis foram inseridas em blocos. Primeiro, foram inseridos os fatores distais; aqueles com valor de $p < 0,10$ foram mantidos no modelo 1. Em seguida, os fatores intermediários foram acrescentados a esse modelo, e o mesmo critério de seleção foi aplicado (modelo 2). O mesmo procedimento foi repetido para os fatores proximais, obtendo-se o modelo final. No processo de modelagem, os fatores dos níveis anteriores que perderam sua significância com a inclusão de fatores dos níveis mais proximais foram mantidos. Para avaliar a qualidade de ajuste dos modelos, foram utilizadas a medida de razão de verossimilhança, a probabilidade de concordância e a medida global de qualidade do ajuste.⁽¹⁷⁾

O projeto de pesquisa que gerou o presente artigo está registrado nos comitês de ética em pesquisa do INCA e da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio

Tabela 1. Distribuição e probabilidade de sobrevida doença-específica em 60 meses dos pacientes estudados com câncer de pulmão de células não pequenas por estadiamento clínico, segundo fatores distais e intermediários do modelo proposto. Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2000-2003.

Fatores distais e intermediários	Estádios										Total			
			I/II		III		IV							
	n	%	PrS	IC95%	n	%	PrS	IC95%	n	%	PrS	IC95%	n	%
Total	207	17,3	25,0	19,1-32,8	506	42,4	6,7	4,5-9,9	481	40,3	2,5	1,3-4,9	1.194	100,0
Fatores distais														
Faixa etária, anos														
30-49	18	8,7	41,2	23,3-72,7	63	12,5	7,3	2,5-21,8	72	15,0	0,0	N/A	153	12,8
50-59	41	19,8	32,5	20,0-52,9	128	25,3	8,7	4,5-16,8	144	29,9	0,8	0,1-5,9	313	26,2
60-69	67	32,4	22,4	13,0-38,4	189	37,4	8,6	4,9-14,8	179	37,2	4,9	2,3-10,6	435	36,4
70-99	81	39,1	19,0	11,1-32,4	126	24,9	1,2	0,2-8,3	86	17,9	2,5	0,4-15,2	293	24,5
Sexo														
Feminino	68	32,9	29,3	19,2-44,8	134	26,5	5,9	2,7-12,8	138	28,7	2,9	1,0-8,8	340	28,5
Masculino	139	67,1	23,1	16,3-32,7	372	73,5	7,0	4,5-11,0	343	71,3	2,4	1,1-5,5	854	71,5
Fatores intermediários														
Tabagismo ^a														
Nunca fumou	20	9,7	28,7	13,8-59,7	23	4,5	5,3	0,8-35,9	52	10,8	9,6	3,8-24,3	95	8,0
Fuma ou fumou ^b	185	89,4	24,6	18,4-33,0	480	94,9	6,8	4,6-10,1	422	87,7	1,5	0,6-3,9	1.087	92,0
Carga tabágica, maços-ano ^c														
Até 51	86	46,5	28,0	19,2-40,7	251	52,3	6,6	3,7-11,6	225	53,3	1,4	0,4-5,5	562	55,3
52-103	59	31,9	20,7	11,6-37,0	143	29,8	5,4	2,5-11,8	128	30,3	1,4	0,2-8,2	330	32,4
104-360	25	13,5	21,7	9,2-50,9	59	12,3	13,2	6,2-27,9	41	9,7	3,0	0,4-20,5	125	12,3
Diagnóstico anterior à admissão no HCl/INCA														
Sim	44	21,3	35,3	22,8-54,6	158	31,2	11,3	6,7-18,9	151	31,4	2,7	0,9-8,2	353	29,6
Não	163	78,7	22,5	16,2-31,2	348	68,8	4,5	2,5-8,0	330	68,6	2,5	1,1-5,7	841	70,4
Distância entre a residência e o HCl/INCA, km														
≤10,00	54	26,1	26,9	16,5-43,9	131	25,9	4,7	1,8-12,2	119	24,7	1,2	0,2-8,4	304	25,5
10,01-20,00	55	26,6	31,2	19,7-49,3	134	26,5	4,5	1,7-11,6	144	29,9	4,2	1,6-10,8	333	27,9
20,01-30,00	31	15,0	9,6	2,7-33,9	88	17,4	11,1	5,8-21,4	76	15,8	3,2	0,8-12,4	195	16,3
30,01-40,00	25	12,1	10,8	2,9-39,8	61	12,1	2,3	0,3-16,1	60	12,5	0,0	N/A	146	12,2
> 40,00	42	20,3	36,1	23,2-56,2	92	18,2	10,5	5,2-21,1	82	17,0	3,3	0,9-12,9	216	18,1

PrS: probabilidade de sobrevida; e HCl/INCA: Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. ^aDados indisponíveis em 12 casos. ^bCategoria correspondente aos pacientes que fumaram em algum momento da vida. ^cDados indisponíveis em 82 casos.

Arouca sob os protocolos CAAE-012.0.007.031-11 e CAAE-0163.0.031.007-11.

RESULTADOS

Quando comparados os casos incluídos e excluídos segundo os critérios de elegibilidade, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas (teste do qui-quadrado) quanto à distribuição por sexo, escolaridade, tabagismo, histologia e tratamento realizado.

A média de idade dos 1.194 pacientes incluídos no estudo foi de 62 anos, e essa diminuiu à medida que o estágio do tumor avançou (estádio inicial, 65 anos; estágio III, 62 anos; e estágio IV, 60 anos). A maioria dos casos era do sexo masculino e fumante; no estágio III, a razão fumante/não fumante atingiu seu valor

máximo (20,9:1,0). A média de carga tabágica foi de 60 maços-ano e menos de um terço dos pacientes tinham o diagnóstico confirmado ao ser admitido no HCI/INCA (Tabela 1).

Mais da metade dos casos nos estádios I/II e III apresentava, no momento do diagnóstico, restrições para realizar atividades físicas vigorosas. A radioterapia foi o primeiro tratamento mais frequentemente adotado, e, no estágio inicial, apenas um quarto dos casos teve como primeiro tratamento a cirurgia. O adenocarcinoma predominou nos estádios I/II e IV, seguido por carcinomas escamosos, que se destacaram no estágio III (Tabela 2).

Ao final de 60 meses de seguimento, 1.027 casos (86,0%) morreram por câncer de pulmão, 66 (5,5%) morreram por outras causas, 70 (5,9%) permaneceram

Tabela 2. Distribuição e probabilidade de sobrevida doença-específica em 60 meses dos pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas por estadiamento clínico, segundo fatores proximais do modelo proposto. Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2000-2003.

Fatores proximais	Estádios												Total		
	I/II				III				IV				n	%	
	n	%	PrS	IC95%	n	%	PrS	IC95%	n	%	PrS	IC95%			
Situação funcional^a															
Completamente ativo	34	16,4	53,5	38,2-74,9	39	7,7	10,7	3,7-30,7	48	10,0	6,3	1,8-22,2	121	11,6	
Restrição a atividades físicas vigorosas	114	55,1	24,7	17,3-35,2	308	60,9	8,0	5,2-12,2	233	48,4	2,5	1,1-5,9	655	62,8	
Capaz de se cuidar, mas incapaz de trabalhar	39	18,8	0,0	N/A	93	18,4	1,3	0,2-9,0	105	21,8	1,3	0,2-8,8	237	22,7	
Confinado ao leito pelo menos 50% do dia	0	0,0	N/A	N/A	8	1,6	0,0	N/A	22	4,6	0,0	N/A	30	2,9	
Lateralidade do tumor^b															
Unilateral	192	92,8	26,2	20,0-34,3	467	92,3	6,5	4,4-9,6	423	87,9	2,9	1,5-5,5	1.082	98,5	
Bilateral	1	0,5	0,0	N/A	4	0,8	25,0	4,6-100,0	11	2,3	0,0	N/A	16	1,5	
Localização detalhada do tumor especificada															
Sim	165	79,7	28,2	21,4-37,2	305	60,3	7,9	5,1-12,4	236	49,1	3,0	1,2-7,2	706	59,1	
Não	42	20,3	10,7	3,7-30,7	201	39,7	4,6	2,1-9,9	245	50,9	2,3	0,9-5,9	488	40,9	
Intenção do primeiro tratamento^c															
Curativa	132	78,6	33,8	25,9-44,3	231	55,8	9,7	6,2-15,3	82	22,9	4,8	1,4-16,5	445	47,3	
Paliativa	22	13,1	0,0	N/A	149	36,0	2,7	0,9-8,1	275	76,8	2,4	1,0-5,7	446	47,4	
Neoadjuvante	14	8,3	33,8	13,5-84,5	34	8,2	13,6	5,5-33,8	1	0,3	0,0	N/A	49	5,2	
Modalidade inicial de tratamento															
Cirurgia	52	25,1	63,5	50,3-80,3	9	1,8	28,6	8,9-92,2	9	1,9	42,9	18,2-100,0	70	5,9	
Radioterapia	89	43,0	6,7	2,2-20,2	247	48,8	5,7	3,1-10,5	233	48,4	1,1	0,3-4,5	569	47,7	
Quimioterapia	38	18,4	30,0	17,2-52,5	181	35,8	9,1	5,3-15,5	158	32,8	2,6	0,9-7,8	377	31,6	
Não tratado	28	13,5	0,0	N/A	69	13,6	0,0	N/A	81	16,8	0,0	N/A	178	14,9	
Tipo histológico															
Adenocarcinomas	87	42,0	30,6	21,3-43,9	198	39,1	6,8	3,7-12,6	237	49,3	2,9	1,3-6,9	522	43,7	
Carcinoma escamoso	81	39,1	17,3	9,9-30,2	207	40,9	6,7	3,7-12,2	130	27,0	1,8	0,3-10,3	418	35,0	
Outros arcinomas	39	18,8	28,2	15,9-50,2	101	20,0	6,6	2,6-16,6	114	23,7	2,3	0,6-9,1	254	21,3	

PrS: probabilidade de sobrevida. ^aDados indisponíveis em 151 casos. ^bDados indisponíveis em 96 casos. ^cDados indisponíveis em 76 casos.

vivos, e 31 (2,6%) foram perdidos. As probabilidades de sobrevida doença-específica estimadas em 12 e 60 meses foram de 32,7% (IC95%: 30,0-35,5%) e 7,9% (IC95%: 6,3-9,7%), respectivamente. Foi estimada uma mediana de tempo de sobrevida de 17,7 meses para o estágio inicial; de 8,0 meses para o estágio III; e de 5,5 meses para o estágio IV.

Os pacientes não fumantes no estágio IV da doença apresentaram um melhor prognóstico do que aqueles que fumaram. A admissão ao HCl/INCA com o diagnóstico confirmado dobrou a probabilidade de sobrevida dos pacientes no estágio III (Tabela 1). A sobrevida diminuía à medida que aumentavam as limitações detectadas na escala de situação funcional independentemente do estadiamento. Pacientes com localização do tumor especificada tiveram melhor prognóstico nos estágios I/II e III (Tabela 2).

No processo de modelagem, os casos com valores ausentes nas variáveis incluídas nos modelos finais foram excluídos para permitir a comparabilidade entre os modelos dos diferentes níveis. Foram excluídos 20 casos no estágio inicial, 108 no estágio III e 75 no estágio IV. Os casos excluídos e os analisados foram comparados, e não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em relação às variáveis sexo, idade, escolaridade, raça, situação conjugal, tabagismo, tipo histológico, tratamento, estado vital e tempo de seguimento.

No estágio inicial, a idade, o sexo, a situação funcional, a localização detalhada do tumor, o tipo histológico, assim como a intenção e a modalidade do tratamento inicial, se revelaram importantes fatores prognósticos

na análise bruta dos modelos de Cox e foram utilizados na modelagem hierarquizada.

Nenhum fator intermediário foi incluído no modelo de regressão múltipla do estágio inicial ($p > 0,20$ no teste de *log-rank*). Ao se acrescentar os fatores proximais no modelo 1, as estimativas de risco diminuiram. O risco de morrer, ajustado para as demais variáveis do modelo final, foi 2,34 vezes maior para os pacientes incapazes de realizar atividades de trabalho em relação àqueles ativos, o dobro para aqueles sem a localização do tumor especificada em relação àqueles com localização especificada e treze vezes maior para os não tratados em relação àqueles operados. O risco de óbito associado ao uso de radioterapia ou quimioterapia foi elevado, quando comparado ao da cirurgia (Tabela 3).

No estágio III, os fatores prognósticos utilizados na modelagem hierarquizada foram idade, diagnóstico anterior, distância entre a residência e o HCl/INCA, situação funcional, lateralidade e localização do tumor, assim como intenção e modalidade inicial de tratamento.

No modelo ajustado para o estágio III, ao se acrescentarem fatores intermediários no modelo 1, não foram observadas diferenças nas estimativas; porém, quando os fatores proximais foram incluídos, a estimativa de risco da idade diminuiu. O efeito do diagnóstico anterior aumentou quando os fatores proximais foram incluídos. No modelo final foi detectado um excesso de risco de óbito de 70,0%, ajustado para os demais fatores, entre os pacientes sem diagnóstico anterior (Tabela 4).

A situação funcional manteve uma forte associação com desfecho no modelo final e apresentou gradiente

Tabela 3. Resultados do modelo hierarquizado de Cox dos pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, em estágio Inicial. Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2000-2003.

Características estudadas	Modelo 1 HR (IC95%)	Modelo final HR (IC95%)
Idade	1,03 ^a (1,01-1,05)	1,01 (0,99-1,03)
Sexo		
Feminino	1,00	1,00
Masculino	1,43 ^b (0,98-2,09)	1,28 (0,87-1,90)
Situação funcional		
Completamente ativo, capaz de realizar todas as atividades		1,00
Restrição a atividades físicas vigorosas		1,23 (0,66-2,32)
Capaz de se cuidar, mas incapaz de trabalhar		2,34 ^a (1,14-4,81)
Localização detalhada do tumor especificada		
Sim		1,00
Não		2,03 ^a (1,29-3,20)
Modalidade inicial de tratamento		
Cirurgia		1,00
Radioterapia		5,13 ^a (2,59-10,18)
Quimioterapia		2,70 ^a (1,30-5,57)
Não tratado		13,15 ^a (6,39-27,06)
% da variabilidade explicada (R ²)	8,22	44,42
Probabilidade de concordância, %	0,62	0,76
Valor de p do teste de <i>deviance</i> (ANOVA)		< 0,001

HR: *hazard ratio* (razão de risco). ^aEstimativa (Wald): $p < 0,05$. ^bEstimativa (Wald): $0,05 < p < 0,10$.

Tabela 4. Resultados do modelo hierarquizado de Cox dos pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, em estágio III. Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2000-2003.

Características estudadas	Modelo 1 HR (IC95%)	Modelo 2 HR (IC95%)	Modelo final HR (IC95%)
Idade	1,02 ^a (1,01-1,03)	1,02 ^a (1,01-1,03)	1,01 (1,00-1,02)
Diagnóstico anterior à admissão no HCI/INCA			
Sim		1,00	1,00
Não		1,63 ^a (1,30-2,06)	1,70 ^a (1,34-2,15)
Distância entre o HCI/INCA e a residência, km			
≤ 10,00		1,00	1,00
10,01-20,00		0,86 (0,64-1,16)	0,88 (0,65-1,19)
20,01-30,00		0,75 ^b (0,54-1,04)	0,71 ^a (0,43-0,85)
30,01-40,00		1,10 (0,77-1,58)	0,95 (0,65-1,37)
> 40,00		0,71 ^a (0,52-0,99)	0,64 ^a (0,46-0,90)
Situação funcional			
Completamente ativo, capaz de realizar todas as atividades			1,00
Restrição a atividades físicas vigorosas			1,33 (0,89-2,00)
Capaz de se cuidar, mas incapaz de trabalhar			2,70 ^a (1,73-4,21)
Confinado ao leito pelo menos 50% das horas em que está acordado			4,56 ^a (1,93-10,75)
Lateralidade do tumor			
Unilateral			1,00
Bilateral			0,32 ^b (0,10-1,02)
Intenção do primeiro tratamento			
Curativa			1,00
Paliativa			2,48 ^a (1,93-3,21)
Neoadjuvante			0,97 (0,63-1,48)
Não tratado			3,67 ^a (2,56-5,25)
% da variabilidade explicada (R ²)	2,62	8,37	32,86
Probabilidade de concordância, %	0,56	0,60	0,71
Valor de p do teste de <i>deviance</i> (ANOVA)		< 0,001	< 0,001

HR: *hazard ratio* (razão de risco); e HCI/INCA: Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. ^aEstimativa (Wald): $p < 0,05$. ^bEstimativa (Wald): $0,05 < p < 0,10$.

crecente de risco de morte em relação à piora das condições físicas dos pacientes. Pacientes submetidos a tratamentos paliativos apresentaram um risco de morrer, ajustado para os demais fatores do modelo final, 2,48 vezes maior do que aqueles submetidos a tratamentos curativos. Entre os não tratados essa estimativa foi ainda maior (Tabela 4).

No estágio IV, as características estudadas sexo, tabagismo, carga tabágica, diagnóstico anterior, distância entre a residência e o HCI/INCA, situação funcional, lateralidade do tumor, tipo histológico e intenção e modalidade inicial de tratamento foram avaliadas na modelagem hierarquizada. A estimativa de risco associada à idade diminuiu e ganhou significância estatística quando os fatores proximais foram incluídos no modelo final. O efeito associado ao tabagismo diminuiu e perdeu significância estatística quando os fatores proximais foram inseridos. Esse comportamento provavelmente se dá porque o tabagismo tem seu efeito mediado por fatores proximais. Ajustado pelos demais fatores, foi observado um risco de óbito, ao final de 60 meses, 50,0% maior entre aqueles que não tinham diagnóstico anterior. Aqueles que residiam a um raio

de 20-30 km de distância do HCI/INCA tiveram um risco de óbito ajustado 28,0% menor do que aqueles que residiam mais próximos ao HCI/INCA (Tabela 5).

A situação funcional manteve uma forte associação com o desfecho após o ajuste e apresentou um gradiente crescente de risco à medida que as condições físicas dos pacientes se deterioravam. Os riscos associados aos tratamentos não cirúrgicos são muito elevados nesse estágio, comparados aos cirúrgicos. Além disso, é atribuído um risco de morte, ao final de 60 meses, oito vezes maior aos pacientes não tratados quando comparados aos operados (Tabela 5).

A inclusão dos fatores proximais aos modelos mais distais aumentou significativamente a razão de verossimilhança dos modelos finais independentemente do estadiamento. Além disso, a probabilidade de concordância desses modelos nos estádios I/II e III pode ser classificada como muito boa e, no estágio IV, como coerente. Quanto ao ajuste dos modelos de cada nível, todos foram significativamente diferentes do modelo nulo ($p < 0,001$) nos três estádios analisados (Tabelas 2, 3 e 4).

Tabela 5. Resultados do modelo hierarquizado de Cox dos pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, em estágio IV. Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2000-2003.

Características estudadas	Modelo 1 HR (IC95%)	Modelo 2 HR (IC95%)	Modelo final HR (IC95%)
Idade	0,99 (0,98-1,00)	0,99 (0,98-1,00)	0,98 ^a (0,97-0,99)
Sexo			
Feminino	1,00	1,00	1,00
Masculino	1,21 ^c (0,97-1,52)	1,13 (0,89-1,43)	1,11 (0,87-1,41)
Tabagismo			
Nunca fumou		1,00	1,00
Fuma ou fumou ^b		1,46 ^a (1,03-2,07)	1,23 (0,86-1,77)
Diagnóstico anterior à admissão no HCI/INCA			
Sim		1,00	1,00
Não		1,39 ^a (1,12-1,73)	1,50 ^a (1,19-1,88)
Distância entre o HCI/INCA e a residência, km			
≤ 10,00		1,00	1,00
10,01-20,00		0,79 (0,60-1,05)	0,83 (0,63-1,10)
20,01-30,00		0,79 (0,57-1,08)	0,72 ^a (0,52-0,99)
30,01-40,00		1,18 (0,82-1,69)	1,00 (0,69-1,45)
> 40,00		0,76 ^c (0,55-1,04)	0,85 (0,62-1,18)
Situação funcional			
Completamente ativo, capaz de realizar todas as atividades			1,00
Restrição a atividades físicas vigorosas			1,46 ^a (1,04-2,06)
Capaz de se cuidar, mas incapaz de trabalhar			2,58 ^a (1,72-3,85)
Confinado ao leito pelo menos 50% das horas em que está acordado			3,87 ^a (2,24-6,68)
Modalidade inicial de tratamento			
Cirurgia			1,00
Radioterapia			4,70 ^a (1,70-12,97)
Quimioterapia			3,28 ^a (1,20-9,03)
Não tratado			8,03 ^a (2,85-22,66)
% da variabilidade explicada (R ²)	1,21	6,14	25,68
Probabilidade de concordância, %	0,53	0,58	0,69
Valor de p do teste de <i>deviance</i> (ANOVA)		< 0,001	< 0,001

HR: *hazard ratio* (razão de risco); e HCI/INCA: Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. ^aEstimativa (Wald): $p < 0,05$. ^bCategoria correspondente aos pacientes que fumaram em algum momento da vida. ^cEstimativa (Wald): $0,05 < p < 0,10$.

DISCUSSÃO

Dentre os fatores avaliados, a situação funcional, a intenção e a modalidade inicial do tratamento se destacaram por influenciar o tempo de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas atendidos no HCI/INCA entre 2000 e 2003 em todos os grupos de estadiamento. As magnitudes e direções dos efeitos estimados no presente estudo, relacionados a esses fatores, são consistentes com as reportadas em outros estudos e serão abordadas a seguir.^(6,18,19)

Frequentemente estudos de sobrevida em pacientes com câncer de pulmão são aplicados a pacientes de ensaios clínicos. Na revisão da literatura foram encontrados dois estudos de sobrevida de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, ambos realizados na cidade do Rio de Janeiro; um em um hospital público, onde foram estimadas probabilidades

de sobrevida em 60 meses,⁽⁶⁾ e outro em uma clínica privada,⁽¹⁹⁾ onde foram estimadas as probabilidades de sobrevida em 24 meses.

O predomínio de casos detectados nos estádios mais avançados da doença (40,3% no estágio IV), no sexo masculino (71,5%) e em fumantes (92,0%) observado no presente estudo é consistente com a caracterização da população em outros estudos.^(1,6,18-20)

Resultados consistentes e que convergem em direção a achados de estudos anteriores foram observados quanto à distribuição da população estudada segundo a carga tabágica (média de 60 maços-ano),⁽⁶⁾ situação funcional (cerca de 90,0% apresentavam restrição)^(6,18,19) e tipo histológico (mais de 40,0% com adenocarcinoma).^(5,18,20)

A mediana de tempo de sobrevida estimada foi ligeiramente superior à registrada no estudo realizado em um hospital público no Rio de Janeiro para todos os estádios.⁽⁶⁾ Possivelmente, o HCI/INCA, por ser uma unidade de referência em oncologia, tem uma estrutura

assistencial que favorece o melhor prognóstico dos casos, em comparação ao outro hospital público, que não é especializado em oncologia. Em contrapartida, a baixa proporção de casos operados, especialmente no estágio inicial, indica uma dificuldade de acesso a esse tratamento.

As probabilidades de sobrevida em 60 meses inferiores a 25,0% na maioria das categorias de análise do estágio inicial ilustram como essa enfermidade é devastadora, independentemente de quaisquer fatores avaliados, mesmo quando ela é diagnosticada nos estádios I ou II. Esse achado reforça a importância da prevenção primária com dois eixos principais: estímulo à cessação do tabagismo e conscientização dos jovens para que esses não iniciem esse comportamento.

Na avaliação dos fatores prognósticos por meio dos modelos de Cox, resultados consistentes com os de outros estudos foram observados para a situação funcional,⁽¹⁸⁾ ou seja, pacientes com maiores limitações têm menores probabilidades de sobrevida.

Em relação à intenção inicial de tratamento e ao primeiro tratamento aplicado, os resultados ajustados dos modelos finais do presente estudo estão de acordo com o que é esperado em oncologia,^(21,22) ou seja, as probabilidades de sobrevida são mais elevadas entre aqueles tratados inicialmente com intenção curativa e entre os tratados com cirurgia, que é o tratamento que confere melhores chances de cura para esse tipo de neoplasia.

No estágio IV foi observada uma mediação de efeito do tabagismo através dos fatores proximais. Considerando-se que a inclusão das variáveis é feita em blocos, não é possível identificar qual dos fatores é responsável por esse efeito.⁽¹³⁾

Os resultados associados à distância entre a residência do paciente e o HCI/INCA podem ser explicados em função da organização do sistema de saúde no estado do Rio de Janeiro, no que tange ao tratamento do câncer de pulmão no período estudado. Para ser admitido a HCI/INCA, o paciente deveria apresentar um encaminhamento médico, acompanhado de exames que indicavam a presença de um tumor maligno. Pacientes que residiam fora da cidade do Rio de Janeiro e que foram encaminhados para o HCI/INCA usualmente beneficiavam-se de um sistema

de transporte gratuito e organizado oferecido pelas prefeituras de suas cidades. De forma geral, esse sistema facilitava a manutenção do tratamento e do acompanhamento desses pacientes. Talvez outras formas de avaliação quanto ao acesso ao hospital, em função do local de moradia, que considerassem os trajetos percorridos e os transportes utilizados segundo o relato dos pacientes, possam apresentar resultados mais consistentes em relação à análise de sobrevida.

No presente estudo, a falta de completude dos prontuários limitou o uso de alguns fatores do modelo proposto na Figura 1 e a inclusão de casos nas análises. Pela ausência de registros do estadiamento clínico perdemos 14,3% dos casos elegíveis, o que afetou a estabilidade das estimativas para algumas categorias de análise. Uma avaliação dos casos incluídos e excluídos em função da ausência de informações revelou uma diferença estatisticamente significativa no que tange ao tratamento — cerca de 50,0% dos pacientes excluídos da análise não foram tratados, enquanto, entre os casos analisados, essa proporção foi de 14,9%. Essa perda poderia influenciar os resultados obtidos, mas não é possível avaliar a magnitude desse efeito dado que não conhecemos o estadiamento dos pacientes não analisados. A melhora progressiva da qualidade do registro de informações nos prontuários dos pacientes deve ser estimulada, pois esses documentos frequentemente são utilizados como fonte para a construção de bases de dados. Apesar das limitações inerentes aos estudos retrospectivos que utilizam registros médicos, esse tipo de estudo é de grande valor para ampliar o conhecimento sobre o acometimento de doenças nas populações que são atendidas nas unidades de saúde.

Em síntese, pode-se destacar que as probabilidades estimadas de sobrevida doença-específica em 60 meses foram muito pequenas, mesmo nos estádios iniciais. Além disso, não foram identificados fatores que podem ser modificados após o diagnóstico, visando um aumento da sobrevida. O câncer de pulmão é uma enfermidade silenciosa, cujos sintomas são associados a outras doenças menos letais, o que pode levar a um atraso do diagnóstico em relação à história natural da doença. A melhor forma de evitar que mais pessoas sofram as consequências dessa doença é a prevenção primária, reduzindo o tabagismo.

REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide. IARC CancerBase [serial on the Internet]. 2013 [cited 2015 Jul 1];11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2014: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2014.
3. Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med*. 2011;32(4):669-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2011.08.005>
4. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EUROCARE-4 data. *Lancet Oncol*. 2007;8(9):784-96. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70246-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70246-2)
5. Yang P, Allen MS, Aubry MC, Wampfler JA, Marks RS, Edell ES, et al. Clinical features of 5,628 primary lung cancer patients: experience at Mayo Clinic from 1997 to 2003. *Chest*. 2005;128(1):452-62. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.1.452>
6. Mora P. Análise de sobrevida em pacientes com câncer de pulmão [dissertation]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2004.
7. León-Atance P, Moreno-Mata N, González-Aragoneses F, Cañizares-Carretero MA, García-Jiménez MD, Genovés-Crespo M, et al. Multicenter analysis of survival and prognostic factors in pathologic stage I non-small-cell lung cancer according to the new 2009 TNM classification. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(9):441-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2011.04.004>
8. Zubrod CG, Schneiderman M, Frei III E, Brindley C, Lennard Gold G, Shnyder B, et al. Appraisal of methods for the study of chemotherapy

- of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide. *J Chron Dis.* 1960;11(1):7-33. [http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681\(60\)90137-5](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681(60)90137-5)
9. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest.* 2002;122(3):1037-57. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.122.3.1037>
 10. Soria JC, Massard C, Le Chevalier T. Should progression-free survival be the primary measure of efficacy for advanced NSCLC therapy? *Ann Oncol.* 2010;21(12):2324-32. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdq204>
 11. Jazieh AR, Hussain M, Howington JA, Spencer HJ, Husain M, Grismer JT, et al. Prognostic factors in patients with surgically resected stages I and II non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(4):1168-71. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(00\)01529-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(00)01529-0)
 12. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MT. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol.* 1997;26(1):224-7. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/26.1.224>
 13. Lima S, Carvalho ML, Vasconcelos AG. Proposal for a hierarchical framework applied to investigation of risk factors for neonatal mortality [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica.* 2008;24(8):1910-6.
 14. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Registros Hospitalares de Câncer - planejamento e gestão. Vol 1. 2nd ed. Rio de Janeiro: INCA; 2010.
 15. Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology: beyond the basics.* 2nd ed. Sudbury (MA): Jones & Bartlett Learning; 2007.
 16. Sobin LH, Wittekind Ch, editors. *TNM: classificação de tumores malignos.* 6th ed. Rio de Janeiro: INCA; 2004.
 17. Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT, Campos DP, Barbosa MT, Shikamura SE. *Análise de sobrevivência: teoria e aplicações em saúde.* 2nd ed. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2011.
 18. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, Matsumura A, Fukai S, Tamura A, et al. Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2010;5(5):620-30. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181d2dcd9>
 19. Araujo L, Baldotto C, Zukin M, Vieira F, Victorino A, Rocha VR, et al. Survival and prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer treated in private health care. *Rev Bras Epidemiol.* 2014;17(4):1001-1014. <http://dx.doi.org/10.1590/1809-4503201400040017>
 20. Jatoi A, Novotny P, Cassivi S, Clark MM, Midthun D, Patten CA, et al. Does marital status impact survival and quality of life in patients with non-small cell lung cancer? Observations from the mayo clinic lung cancer cohort. *Oncologist.* 2007;12(12):1456-63. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.12-12-1456>
 21. DeVita Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, DePinho RA, Weinberg RA, editors. *Cancer: principles & practice of oncology.* 9th ed. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
 22. Minna JD. Neoplasias de pulmão. In: Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Kasper DL, Larry J. *Medicina interna de Harrison.* 17th ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill; 2008. p. 551-62.