



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



**Monografia**

**BENEFÍCIOS DO TRATAMENTO CIRÚRGICO NO  
CÂNCER DE PULMÃO LOCALMENTE AVANÇADO:  
REVISÃO DE LITERATURA**

**Mike Alex Cardoso de Almeida**

Salvador (Bahia)  
Agosto, 2014

**FICHA CATALOGRÁFICA**

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Almeida, Mike Alex Cardoso de

A447 Benefício do tratamento de cirúrgico no câncer de pulmão localmente avançado: revisão de literatura / Mike Alex Cardoso de Almeida. Salvador: MAC, de Almeida, 2014.

VIII, 21 fls.

Orientador: Prof. Dr. Murilo Neves.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Câncer de pulmão. 2. Carcinoma não pequenas células. 3. Tratamento cirúrgico. 4. Mortalidade. 5. Terapias. 6. Estatísticas. 7. Reabilitação. 8. Estágio 3<sup>a</sup>. 9. Estágio 3b. I. Neves, Murilo. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU: 616.24 -006



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Benefícios do tratamento cirúrgico no câncer de pulmão localmente avançado: Revisão de literatura**

**Mike Alex Cardoso de Almeida**

Professor orientador: **Murilo Neves**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)  
Agosto, 2014

**Monografia:** *Benefícios do tratamento cirúrgico no câncer de pulmão localmente avançado: Revisão de literatura*, de **Mike Alex Cardoso de Almeida**.

Professor orientador: **Murilo Neves**

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Murilo Neves** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Adson Neves**, Professor do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Alex Guedes**, Professor do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Eder Magalhães Silva Fialho**, Aluno do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Patologia (PPgPat) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:** Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2014.

*Conhece-te a ti mesmo ao tornar-te o que tu és: Nietzsche contra Sócrates em **Ecce Homo***

À minha família, meu maior tesouro, em  
especial à minha mãe e meus avós,  
fagulha e combustível, maiores  
incentivadores dos meus sonhos.

**EQUIPE**

- Mike Alex Cardoso de Almeida, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: mike\_1322@hotmail.com.
- Murilo Neves, Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico/UFBA.

**INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES****UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

**FONTES DE FINANCIAMENTO**

|                       |
|-----------------------|
| 1. Recursos próprios. |
|-----------------------|

## AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Murilo Neves**, pelo exemplo de médico, professor, e ainda mais pelo exemplo de humanidade, singularmente humilde e comprometido com a aprendizagem do próximo. Sendo fundamental para elaboração desta monografia e para a minha formação médica e pessoal.
- ◆ À **Hortência Rocha**, inseparável companheira, pela sua ternura e companheirismo, que me fazem ir mais longe.
- ◆ Ao meu irmão de alma, **Leandro Cavalcante**, pela amizade de sempre, indispensável em minha vida.
- ◆ Aos meus colegas **Caio Bulhões, Leonam Nascimento, André Barbosa, Hugo Machado, Leandro Cerqueira, André Pessoa, Lucas Britto, Rudá Lessa, Rômulo Freire, André Avelino, Ronaldo Correa e Luan Barreto**, pelo apoio moral e acadêmico ao longo desta caminhada, que sem eles seria muito mais difícil.



## SUMÁRIO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS</b> | <b>2</b>  |
| <b>I. RESUMO</b>                                      | <b>3</b>  |
| <b>II. OBJETIVOS</b>                                  | <b>4</b>  |
| <b>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>                     | <b>5</b>  |
| <b>IV. METODOLOGIA</b>                                | <b>10</b> |
| <b>V. RESULTADOS</b>                                  | <b>11</b> |
| <b>VI. DISCUSSÃO</b>                                  | <b>16</b> |
| <b>VII. CONCLUSÕES</b>                                | <b>20</b> |
| <b>VIII. SUMMARY</b>                                  | <b>21</b> |

## ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS

### QUADROS

|  |           |
|--|-----------|
| <b>QUADRO I:</b> Classificação TNM   | <b>6</b>  |
| <b>QUADRO II:</b> Taxa de tumores de maior incidência em homens e mulheres no Brasil   | <b>6</b>  |
| <b>QUADRO 1:</b> Artigos incluídos na revisão sistemática  | <b>12</b> |
| <b>QUADRO 2:</b> Sistematização de triagem dos pacientes à serem submetidos ao tratamento trimodal no câncer de pulmão localmente avançado | <b>14</b> |
| <b>QUADRO 3:</b> Estratificação de abordagem cirúrgica de acordo com a classificação tnm no câncer de pulmão localmente avançado           | <b>15</b> |

### TABELAS

|   |          |
|---|----------|
| <b>TABELA I:</b> Distribuição proporcional do total de mortes por câncer, segundo localização primária do tumor em homens no Brasil | <b>7</b> |
| <b>TABELA II:</b> Distribuição proporcional do total de mortes por câncer, segundo localização primária do tumor em mulheres Brasil | <b>8</b> |

### GRÁFICOS

|  |          |
|--|----------|
| <b>GRÁFICO I:</b> Taxas de mortalidade nas 5 localizações mais frequentes em 2011, ajustadas por idade, pela população por homens no Brasil    | <b>7</b> |
| <b>GRÁFICO II:</b> Taxas de mortalidade nas 5 localizações mais frequentes em 2011, ajustadas por idade, pela população por mulheres no Brasil | <b>8</b> |
| <b>GRÁFICO III:</b> Principais sintomas em pacientes com câncer de pulmão localmente avançado  | <b>9</b> |

### FLUXOGRAMA

|  |           |
|--|-----------|
| <b>FLUXOGRAMA 1:</b> Fluxo de busca de dados | <b>11</b> |
|--|-----------|

## RESUMO

### BENEFÍCIOS DO TRATAMENTO CIRÚRGICO NO CÂNCER DE PULMÃO LOCALMENTE AVANÇADO: REVISÃO SISTEMÁTICA

**Introdução:** O câncer de pulmão foi uma doença rara no início do século XX, porém com o passar dos anos, sua frequência tornou-se importante, e hoje representa uma das principais causas de óbito por câncer no mundo. Uma série de fatores ambientais e de estilo de vida tem sido associados ao desenvolvimento do câncer de pulmão, sendo o mais importante, o hábito de fumar. O diagnóstico em metade dos casos é feito de forma tardia, isso devido às características evolutivas e a inespecificidade dos seus sintomas. Quando o diagnóstico é feito, o paciente já se encontra nos estágios III e IV. O câncer de pulmão localmente avançado possui uma heterogeneidade quanto ao seu estadiamento, historicamente em estágio IIIa e IIIb foi definido como doença localmente avançada, devido à extensão do tumor primário em estruturas extra-pulmonares ou comprometimento dos linfonodos mediastinais e, sem evidência de metástases à distância. O câncer de pulmão apresenta três alternativas terapêuticas: cirurgia, radioterapia e quimioterapia, que podem ser associadas para se obter melhores resultados. Tumores restritos ao pulmão, nos estágios I e II, devem ser operados e removidos, com chance de cura de até 70%. Nos outros estágios, a associação de quimio e radioterapia, com eventual resgate cirúrgico, é a alternativa que apresenta melhores resultados, porém, não ultrapassando 30% de índice de cura. Dessa forma, questiona-se qual ou quais os reais benefícios oferecidos pelo tratamento cirúrgico no status performance e o impacto na sobre vida dos pacientes com câncer de pulmão localmente avançado. **Objetivo:** Descrever o benefício ou benefícios do tratamento cirúrgico no câncer de pulmão localmente avançado. **Metodologia:** Revisão sistemática na base de dados do *PubMed* utilizando estratégia de busca estruturada com os descritores “lung cancer”, “carcinoma, non-small-cell lung”, “surgery”, “mortality”, “therapy”, “statistics and numerical data” “rehabilitation”, “stage IIIa”, “stage IIIb” utilizando a ferramenta “MeSH”. **Resultados:** Após realização de pré-seleção dos artigos através da leitura de títulos e resumos, foram selecionados 13 artigos. Após a leitura dos artigos na íntegra, foram selecionados sete artigos para compor esta revisão sistemática.

## **OBJETIVOS**

### **PRINCIPAL**

Descrever, através de uma revisão da literatura, o benefício ou benefícios do tratamento cirúrgico no câncer de pulmão localmente avançado.

### **SECUNDÁRIO**

Analisar, através de uma revisão da literatura, qual(is) o(s) benefício(s) trazido(s) pelo tratamento cirúrgico no paciente com câncer de pulmão localmente avançado.

## FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O termo câncer de pulmão ou carcinoma broncogênico, refere-se às doenças malignas que se originam nas vias aéreas ou no parênquima pulmonar. O câncer de pulmão foi uma doença rara no início do século XX, porém com o passar dos anos, sua frequência tornou-se importante, e hoje representa uma das principais causas de óbito por câncer no mundo (1).

Cerca de 95% de todos os cânceres de pulmão são classificados como câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) ou câncer de pulmão não pequenas células (NSCLC), outros tipos de células compreendem os 5% restante dos tumores malignos do pulmão (2).

Uma série de fatores ambientais e de estilo de vida tem sido associados ao desenvolvimento do câncer de pulmão, sendo o mais importante, o hábito de fumar, relacionando-se com 90% dos casos de neoplasia pulmonar (1). O risco de desenvolver câncer de pulmão para um fumante de um maço por dia, durante 40 anos, é aproximadamente 20 vezes maior do que alguém que nunca fumou (3). Assim, o aspecto mais importante da prevenção do câncer de pulmão está relacionado com a redução de novos tabagistas e a conscientização daqueles que já fumam a parar (1). Em indivíduos que pararam de fumar, o risco de desenvolver câncer de pulmão cai gradualmente durante cerca de quinze anos e, se mantém cerca de duas vezes maior de risco do que de alguém que nunca fumou (3). Em metade dos pacientes com câncer de pulmão, o diagnóstico é feito de forma tardia (2). As características evolutivas do câncer de pulmão, como a inespecificidade dos sintomas iniciais e o tempo e evolução do tumor, somadas à ausência de programas de rastreamento efetivos, constituem os principais fatores que contribuem para a não detecção da neoplasia pulmonar de forma precoce, o que torna difícil o tratamento e dificulta o aumento da sobrevida, dessa forma, quando o diagnóstico é feito o paciente já se encontra nos estágios III e IV (4). O câncer de pulmão localmente avançado possui uma heterogeneidade quanto ao seu estadiamento, historicamente em estágio IIIa e IIIb foi definida como doença localmente avançada, devido à extensão do tumor primário em estruturas extra-pulmonares ou comprometimento dos linfonodos mediastinais e, sem evidência de metástases à distância (5).

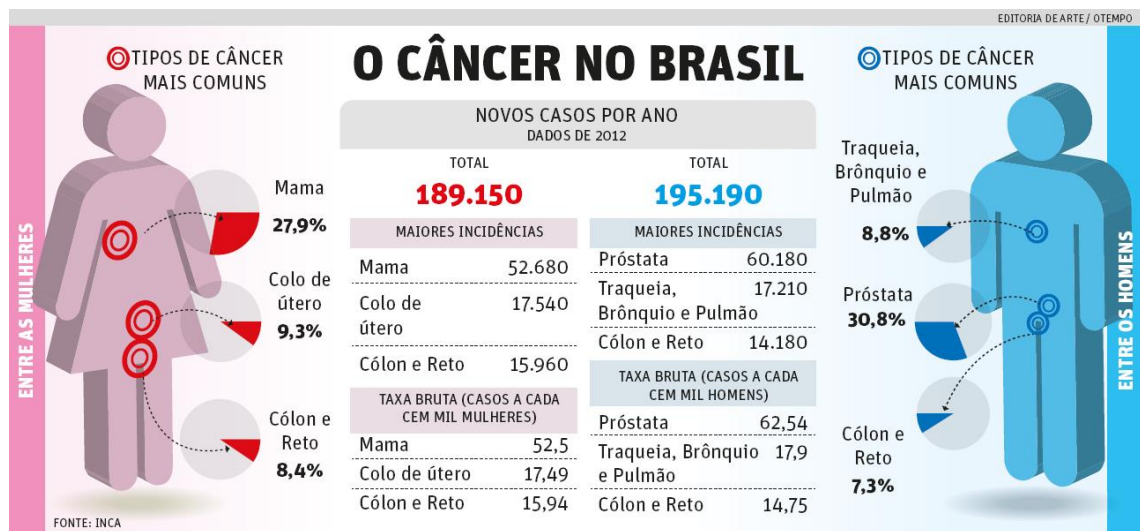
Quadro I (classificação TNM):

| Stage groupings |                 |       |            |
|-----------------|-----------------|-------|------------|
| Stage IA        | T1a-T1b         | N0    | M0         |
| Stage IB        | T2a             | N0    | M0         |
| Stage IIA       | T1a,T1b,T2a     | N1    | M0         |
| Stage IIB       | T2b             | N0    | M0         |
| Stage IIB       | T3              | N1    | M0         |
| Stage IIIA      | T1a,T1b,T2a,T2b | N2    | M0         |
| Stage IIIA      | T3              | N1,N2 | M0         |
| Stage IIIB      | T4              | N0,N1 | M0         |
| Stage IIIB      | T4              | N2    | M0         |
| Stage IV        | Any T           | N3    | M0         |
| Stage IV        | Any T           | Any N | M1a or M1b |

Fonte: AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition (2002) published by Springer-Verlag New York, Inc.

O câncer de pulmão é responsável por 13% de todos os tipos de câncer no mundo e por 28% das mortes anuais por câncer, constituindo a causa mais comum de óbito por câncer no mundo. Tem maior incidência na 5ª e 6ª décadas de vida, incide em ambos os sexos, sendo no homem a principal causa de morte por câncer. O Brasil acompanha as estatísticas mundiais, tendo cerca de 1,61 milhão de novos casos por ano e cerca de 1,38 milhão de mortes por ano (1). Os tumores de próstata, pulmão, cólon e reto e estômago apresentaram as maiores taxas médias de incidência nos homens. Nas mulheres, as maiores taxas são de mama, colo do útero, cólon e reto e pulmão (6).

Quadro II (taxa de tumores de maior incidência em homens e mulheres no Brasil):



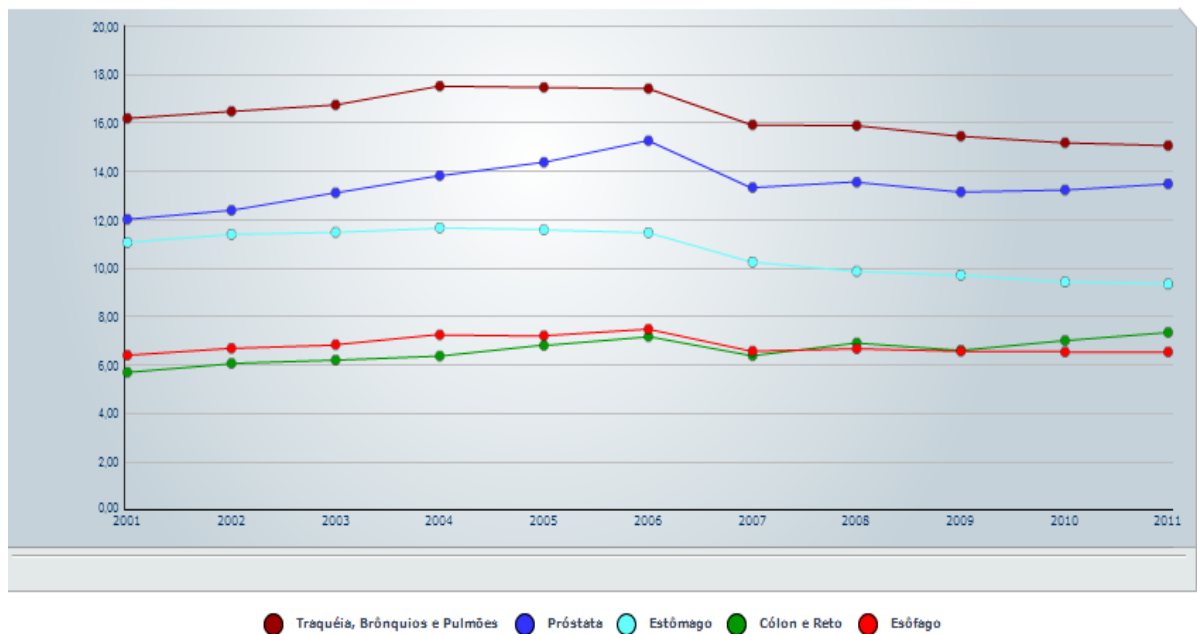
Fonte: Brasil: Instituto nacional do câncer

Tabela I (distribuição proporcional do total de mortes por câncer, segundo localização primária do tumor, em homens, Brasil):

| Topografia   | 2002 - 2006 | 2007 - 2011 |
|--|-------------|-------------|
| Traquéia, Brônquios e Pulmões                      | 15,6        | 14,9        |
| Próstata   | 13,0        | 13,8        |
| Estômago   | 10,7        | 9,5         |
| Esôfago  | 6,5         | 6,4         |
| Cólon e Reto                                       | 6,1         | 6,8         |
| Fígado e vias biliares intrahepáticas              | 4,5         | 4,7         |
| Cavidade Oral                                      | 4,3         | 4,2         |
| Encéfalo   | 3,9         | 3,9         |
| Leucemias  | 3,7         | 3,5         |
| Neoplasia Maligna sem Especificação de Localização | 3,7         | 3,5         |
| Pâncreas   | 3,6         | 3,9         |
| Laringe  | 3,6         | 3,5         |
| Tecido linfático                                   | 2,8         | 2,6         |
| Vesícula Biliar                                    | 1,0         | 1,0         |
| Outras Localizações                                | 17,0        | 17,7        |

Fonte: MS/SDV/DASIS/CGIAE/Sistema de Informação sobre Mortalidade – SIM. MP/Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. MS/INCA/CGPV/Divisão de Vigilância e Análise de Situação.

Gráfico I (taxas de mortalidade das 5 localizações mais frequentes em 2011, ajustadas por idade, pela população mundial, por homens, Brasil):



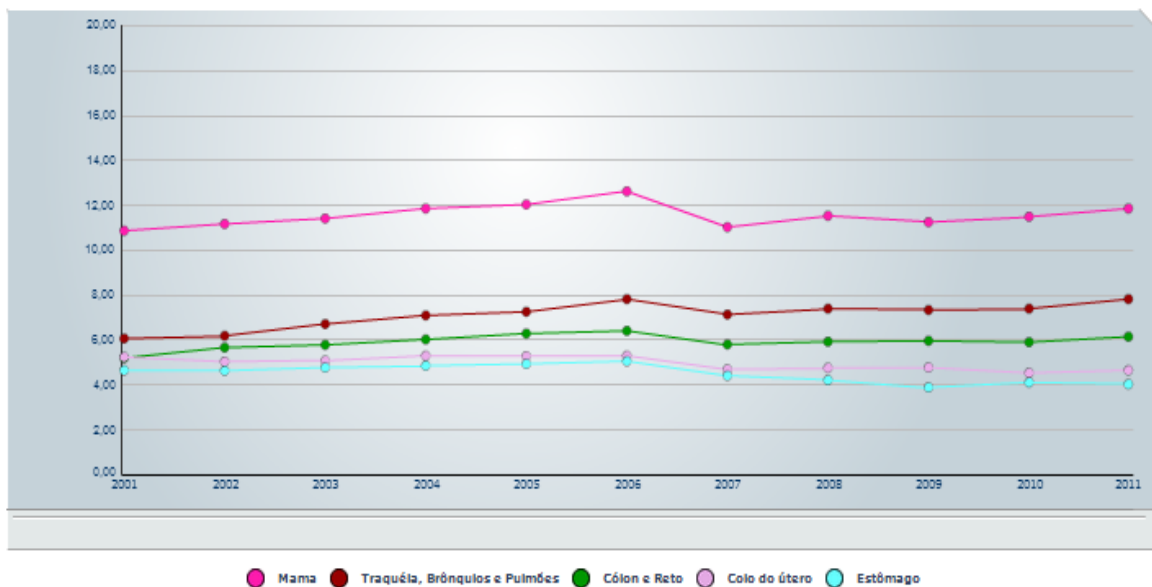
Fonte: MS/SDV/DASIS/CGIAE/Sistema de Informação sobre Mortalidade – SIM. MP/Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. MS/INCA/CGPV/Divisão de Vigilância e Análise de Situação.

Tabela II (distribuição proporcional do total de mortes por câncer, segundo localização primária do tumor, em mulheres, Brasil):

| Topografia   | 2002 - 2006 | 2007 - 2011 |
|--|-------------|-------------|
| Mama   | 15,6        | 15,8        |
| Traquéia, Brônquios e Pulmões                      | 9,1         | 10,2        |
| Cólon e Reto                                       | 8,2         | 8,6         |
| Colo do útero                                      | 6,9         | 6,4         |
| Estômago   | 6,6         | 6,0         |
| Pâncreas   | 4,3         | 4,7         |
| Fígado e vias biliares intrahepáticas              | 4,3         | 4,2         |
| Neoplasia Maligna sem Especificação de Localização | 4,2         | 3,9         |
| Encéfalo   | 4,2         | 4,1         |
| Leucemias  | 3,7         | 3,6         |
| Vesícula Biliar                                    | 2,6         | 2,4         |
| Tecido linfático                                   | 2,6         | 2,5         |
| Esôfago  | 2,3         | 2,2         |
| Cavidade Oral                                      | 1,3         | 1,4         |
| Laringe  | 0,6         | 0,6         |
| Outras Localizações                                | 23,6        | 23,5        |

Fonte: MS/SDV/DASIS/CGIAE/Sistema de Informação sobre Mortalidade – SIM. MP/Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. MS/INCA/CGPV/Divisão de Vigilância e Análise de Situação.

Gráfico II (taxas de mortalidade das 5 localizações mais frequentes em 2011, ajustadas por idade, pela população mundial, por mulheres, Brasil):

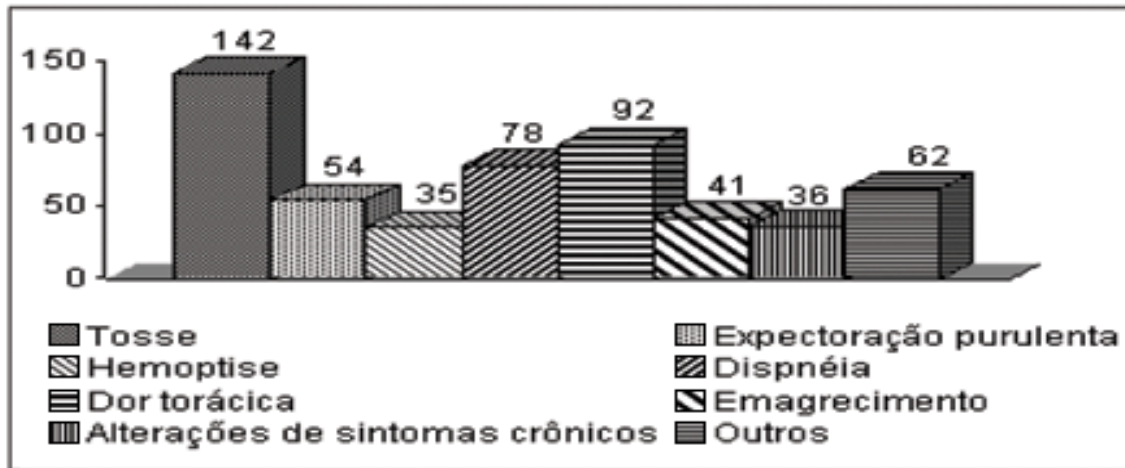


Fonte: MS/SDV/DASIS/CGIAE/Sistema de Informação sobre Mortalidade – SIM. MP/Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. MS/INCA/CGPV/Divisão de Vigilância e Análise de Situação.

Nos pacientes com câncer de pulmão localmente avançado a principal complicação e causa da morbidade e mortalidade é a obstrução da via aérea, apresentando dispnéia, geralmente com piora progressiva, tosse, hemoptise, dor torácica, alteração de sintomas crônicos, expectoração purulenta e emagrecimento (5) .



Gráfico III (principais sintomas em pacientes com câncer de pulmão localmente avançado):



Fonte: Luiz Felipe Júdice, Omar M. A. Mourad, Filipe M. de Andrad. *Treatment of locally advanced lung cancer. Pulmão RJ 2011.*

O diagnóstico é feito em associação entre o exame clínico e a avaliação com exames complementares, devendo-se considerar a radiografia simples de tórax, tomografia computadorizada de tórax, tomografia por emissão de prótons, broncoscopia, biópsia transbrônquica, ultrassom endoscópico, punção transtorácica, cintilografia óssea e tomografia de crânio (8). Para o desenvolvimento de um plano de tratamento para um paciente com câncer de pulmão localmente avançado deve-se ainda avaliar o estado geral de saúde do paciente (5). O câncer de pulmão é um tumor agressivo, com grande capacidade de invasão de órgãos vizinhos, podendo se espalhar tanto por via linfática, para os gânglios linfáticos do pulmão ou do mediastino, como por via hematogênica para outros sítios. O câncer de pulmão apresenta três alternativas terapêuticas: cirurgia, radioterapia e quimioterapia, que podem ser associadas para se obter melhores resultados (9). Tumores restritos ao pulmão, nos estágios I e II, devem ser operados e removidos, com chance de cura de até 70%. Nos outros estágios, a associação de quimio e radioterapia, com eventual resgate cirúrgico, é a alternativa que apresenta melhores resultados, porém, não ultrapassando 30% de índice de cura (5). Dessa forma, questiona-se qual ou quais os reais benefícios oferecidos pelo tratamento cirúrgico no status performance e o impacto na sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão localmente avançado. Seguindo essa linha esta revisão sistemática se desenvolverá.

## **METODOLOGIA**

Foi realizado uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar os benefícios do tratamento cirúrgico no câncer de pulmão localmente avançado.

### **IV. 1) Elegibilidade dos estudos para serem incluídos na revisão sistemática**

O período de publicação considerado neste estudo foi de dez anos, sendo admitidas publicações nos idiomas inglês, português e espanhol. Os diversos tipos de estudos/desenhos foram aceitos, uma vez que relacionou-se com o tema da busca e se mostrou de valor.

### **IV.2) Fontes de informação usadas para a pesquisa da literatura**

A fonte de informação utilizada para realização da pesquisa compreende a base de dados do PUBMED.

### **IV.3) Estratégia usada para pesquisa de literatura**

No estudo foram incluídos artigos do banco de dados do PUBMED. A estratégia de busca se baseou na utilização de palavras-chave, como: “lung cancer”, “carcinoma, non-small-cell lung”, “surgery”, “mortality”, “therapy”, “statistics and numerical date” “rehabilitation”, “stage IIIa”, stage IIIb utilizando a ferramenta “MeSH”. A busca foi restringida através dos filtros “Review”, “10 years”, “full text available”, e foram aceitos artigos em inglês, espanhol e português.

### **IV.4) Processo de seleção dos estudos para revisão sistemática**

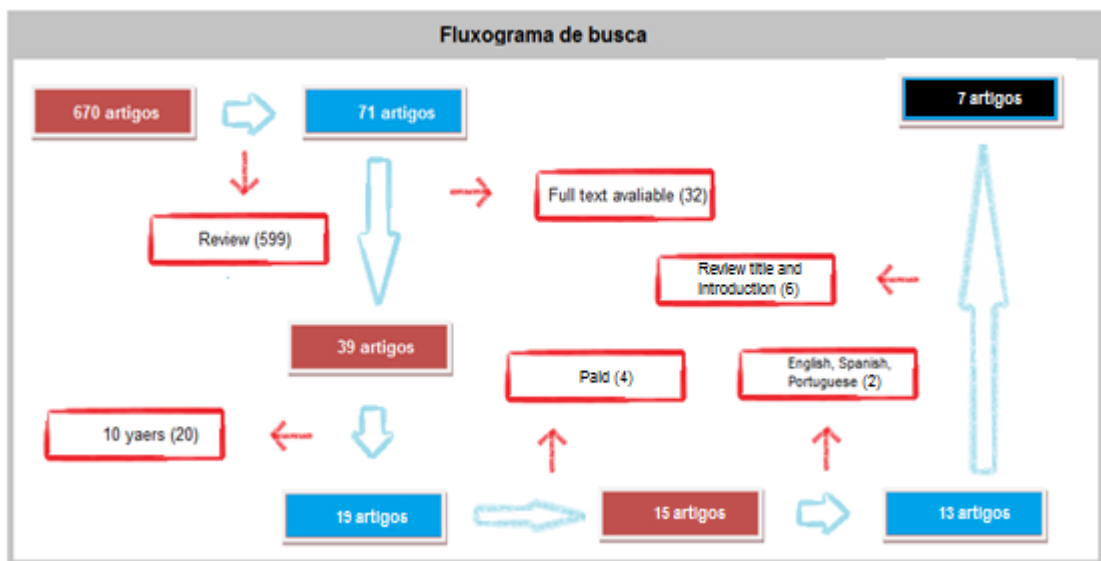
A seleção dos artigos foi realizada, inicialmente, pela avaliação através da leitura dos títulos. Após os artigos selecionados através da leitura dos títulos, uma nova seleção foi realizada através da leitura dos seus resumos. Em seguida os artigos selecionados foram lidos integralmente e foram mantidos os que cumpriram os critérios definidos.

Baseado na resolução CNS-MS n° 196 de 1996, não há necessidade da análise deste estudo por comitê de ética em pesquisa.

## RESULTADOS

Foram encontradas 670 publicações quando da utilização dos seguintes termos: “lung cancer”, “carcinoma, non-small-cell lung”, “surgery”, “mortality”, “therapy”, “statistics and numerical date” “rehabilitation”, “stage IIIa”, stage IIIb” utilizando a ferramenta “MeSH”. Quando da utilização dos filtros: “Review” foram excluídos 599 artigos, totalizando 71; “full text available” foram excluídos 32 artigos, totalizando 39; “10 years”, foram excluídos 20 artigos; totalizando 19; “disponível sem custo”, foram excluídos 4, totalizando 15 artigos; “linguagem inglês, português ou espanhol”, foram excluídos 2, totalizando 13 artigos;”Avaliação do título e resumo”, foram excluidos 6, totalizando 7 artigos para a realização da revisão, motivo dessa monografia.

**Fluxograma 1** (descrição da busca de dados):



Quadro 1 (artigos incluídos na revisão sistemática):

| Artigos  | Autor   | Local de publicação  |      | Origem | Fator de impacto |
|--|---|--|------|--------|------------------|
| Is surgery indicated in patients with stage IIIa lung cancer and mediastinal nodal involvement?                                      | Mohammed Bakira, Stephanie Fraserb, Tom Routledgeb, Marco Scarcic | Oxford Journals<br>Medicine<br>Interactive CardioVasc Thoracic Surgery<br>Volume 13, Issue 3<br>Pp. 303-310  | 2011 | UK     | 1.112            |
| Current Surgical Therapy for Stage IIIA (N2) Non-Small Cell Lung Cancer.   | Jane Yanagawa, MD, and Valerie W. Rusch, MD                       | Seminars in Thoracic and Cardiovascular<br>Surgery<br>Volume 23, Issue 4, Pp. 291-296                        | 2011 | USA    | 3.539            |
| Is there a survival advantage of incomplete resection of non-small-cell lung cancer that is found to be unresectable at thoracotomy? | Keltie Dall, Christopher Ford, Rachael Fisher and Joel Dunning    | Oxford Journals<br>Medicine<br>Interactive CardioVasc Thoracic Surgery<br>Volume 16, Issue 4<br>Pp. 529-532. | 2012 | UK     | 1.112            |
| How to evaluate the risk/benefit of trimodality therapy in locally advanced non-small-cell lung cancer                               | H Kunitoh and K Suzuki  | British Journal of <i>Cancer</i> (2007) <b>96</b> , 1498–1503. doi:10.1038/sj.bjc.6603751                    | 2007 | UK     | 5.08             |
| Surgical Approach to Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer   | Jessica S. Donington, MD, MSCr, and Harvey I. Pass, MD            | The Cancer Journal<br>Issue: Volume 19, Pp. 217-221  | 2013 | USA    | 6.473            |
| Combined Modality Therapy for Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer   | Cynthia S. Anderson, MD, and Walter J. Curran, MD                 | Seminars in Radiation Oncology<br>Volume 20, Issue 3, Pp. 186–191  | 2010 | USA    | 4.32             |
| Mortality related to neoadjuvant therapy and surgery for stage III non-small-cell lung cancer  | Gerald H. Clamon, Kalpaj R. Parekh                                | Clinical Lung Cancer<br>Volume 9, Issue 4, Pp. 213-216   | 2008 | USA    | 7.384            |

Mohammed Bakira et al (2011) realizaram um estudo para avaliar a indicação de tratamento cirúrgico em pacientes com câncer de pulmão em estágio IIIa com envolvimento de linfonodos mediastinais. Fazendo uma comparação entre o tratamento convencional (quimioterapia associada com radioterapia) e o tratamento cirúrgico, analisando qual tratamento tem maior impacto no aumento da sobrevida. O estudo se baseou na realização de uma revisão retrospectiva de dados médicos provenientes de pacientes com câncer de pulmão estágio IIIa, com acometimento de linfonodos mediastinais (N2) submetidos ao tratamento convencional e ao tratamento cirúrgico sozinho. Foram utilizados alguns estudos de ensaio clínico randomizado, o primeiro contava com a participação de 332 pacientes, feito por Van Meerbeeck et al. O segundo estudo feito por Johnstone et al que contou com a participação de 45 paciente. O terceiro estudo, feito por M. Bakir et al, foi interrompido no início por constar de um pequeno número de pacinetes, sendo substituído pelo estudo intergrupo realizado por Abain et al que constava com a participação de 396 pacientes. Outros estudos utilizados foram de coorte retrospectivos, que avaliavam a importância dos padrões de propagação nodal no tempo após resecção cirúrgica, utilizando um banco de dados de 67725, com dois estudos relacionados, o primeiro realizado por Casali et al, que analisava prognósticos relacionados a acometimento mediastinal (N2), após resecção completa com quimioterapia adjuvante, o segundo foi realizado por Andre et al, que avaliou em um estudo de coorte prospectivo a realização de cirurgia em pacientes com achado incidental de acometimento mediastinal (N2). Outros estudos utilizados foram a respeito da curúrgia pós-indução quimioterápica.

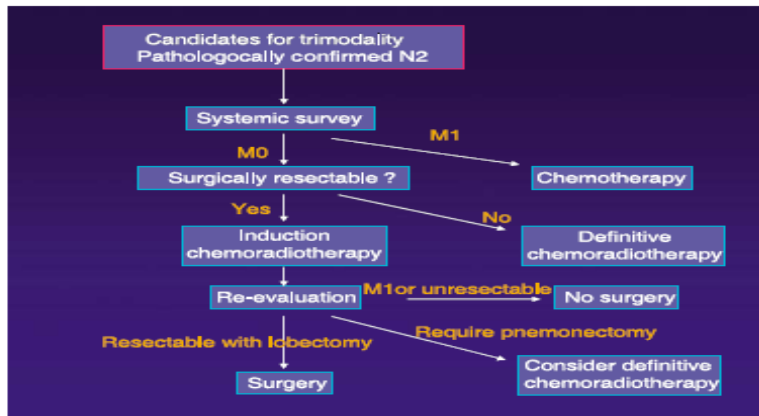
Jane Yanagawa et al (2011) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar os diversos tipos de tratamento no câncer de pulmão não pequenas células com acometimento mediastinal (N2), fazendo uma comparação entre a cirurgia associada a quimioterapia adjuvante e a cirurgia pós-indução quimioterápica, buscando qual o a melhor indicação de tratamento à luz da sobrevida e complicações envolvidas em cada estratégia terapêutica.

Keltie Dall et al (2012) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar se há impacto positivo na sobrevida de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células em estágio IIIa e IIIb no tratamento cirúrgico de resecção incompleta, quando o câncer é irresecável na toracotomia exploratória, Para isso foi utilizado um banco de dados que constava com as informações de 1083 pacientes.

H. Kunitoh et al (2007) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a evolução do risco/benefício da terapia trimodal (cirurgia associada com quimioterapia e radioterapia) em pacientes com câncer de pulmão em estágio IIIa e IIIb com acometimento de linfonodo mediastinal

(N2). O estudo se baseou na realização de uma revisão retrospectiva de dados médicos provenientes de pacientes com câncer de pulmão localmente avançado com acometimento de linfonodo mediastinal (N2). Os pacientes para serem submetidos ao tratamento trimodal eram triados de acordo com os seguintes critérios apresentados na quadro 2.

Quadro 2. Sistematização de triagem dos pacientes à serem submetidos ao tratamento trimodal no câncer de pulmão localmente avançado:



Fonte: Kunitoh H, Suzuki K. *Br J Cancer*. 2007 May 21;96(10):1498-503. Epub 2007 May 1. Review How to evaluate the risk/benefit of trimodality therapy in locally advanced non-small-cell lung cancer.

Jessica S. Donington et al (2013) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a abordagem cirúrgica em pacientes com câncer de pulmão localmente avançado não pequenas células nos diferentes graus de TNM de acordo com o gradro 3, buscando qual o maior graus de significância na sobrevida.

Quadro 3 (estratificação de abordagem cirúrgica de acordo com a classificação tnm no câncer de pulmão localmente avançado):

*Donington and Pass*

*The Cancer Journal* • Volume 19, Number 3, May/June 2013

**TABLE 1.** Role of Surgery in Treatment of Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer, by TNM Subset

| Stage  | TNM Subset | Role for Surgery   |
|--------|------------|--|
| IIIA   | T4N0M0     | Primary therapy, with adjuvant chemotherapy                      |
|        | T3N1M0     |  |
|        | T4N1M0     |  |
|        | T1N2M0     | Role based on bulk and extension of mediastinal node involvement |
|        | T2N2M0     |  |
| T3N2M0 |            |  |
| IIIB   | T4N2M0     | No significant role for surgery                                  |
|        | T1N3M0     |  |
|        | T2N3M0     |  |
|        | T3N3M0     |  |
|        | T4N3M0     |  |

T, tumor; N, lymph node; M, metastasis.

Fonte: Donington JS, Pass HI, Surgical approach to locally advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer J.* 2013 May-Jun;19(3):217-21. doi: 10.1097/PPO.0b013e318299f647. Review.

Cynthia S. Anderson et al (2010) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar as diversas modalidades de tratamento de forma combinada na abordagem dos pacientes com câncer de pulmão não pequenas células em estágio III, uma vez que existem uma enorme gama de possibilidades de tratamento, sendo a abordagem no estágio III de câncer de pulmão não pequenas células um terreno livre para investigação, visto que, pouco tem-se evidência da melhor abordagem, sendo necessária uma estratificação minuciosa, detalhada e específica individualizada para cada paciente.

Gerald H. Clamon et al (2008) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a mortalidade relacionada com a cirurgia pós-indução quimioterápica em pacientes com câncer de pulmão localmente avançado não pequenas células. Para isso o estudo se baseou em um estudo retrospectivo com 34 referências encontradas na literatura de 1994 até 2008, sendo o número de pacientes que foram avaliados variando de 21 a 343, entre as referências, sendo citada a mortalidade em 25 das 34 referências encontradas na literatura.

## DISCUSSÃO

O câncer de pulmão localmente avançado é a neoplasia de pulmão não-pequenas células em estágio III de acordo com a classificação TNM (17). O sistema internacional de estágio para NPNPC divide o estágio III em estágio IIIa e IIIb, de acordo com a extensão do tumor primário, a extensão do acometimento nodal e a presença de derrame pleural (18). Muitos avanços têm sido realizados no tratamento nos últimos anos. Enquanto a maioria dos pacientes no estágio IIIb é tratada com terapia não cirúrgica, há considerável heterogeneidade entre os pacientes em estágio IIIa (19). Quais pacientes e quando estes pacientes devem ser submetidos a cirurgia é o grande desavio que persiste. Sendo a discussão interdisciplinar fundamental para o planejamento dos cuidados no momento do diagnóstico e deve incluir a oncologia médica, a radioterapia oncológica, a cirurgia torácica, a medicina nuclear, a radiologia e a patologia.

As revisões incluídas neste estudo levaram em consideração diversas modalidades de tratamento, monoterapias e multiterapias. Avaliaram também a melhor forma de abordagem para cada grupo de pacientes, o acometimento linfonodal(N2), que tem interferência direta na escolha da terapia a ser realizada, além da avaliação dos riscos e benefícios que impactam na sobrevida, no status performance dos pacientes e na mortalidade associada aos tratamentos.

Mohammed Bakira et al (2011) realizaram em seus estudos, a partir do questionamento se é indicado o tratamento cirúrgico em pacientes com câncer de pulmão estágio IIIa e com acometimento ganglionar mediastinal. Este estudo se baseou em estudos randomizados, que demonstraram que o impacto na sobrevida e no status performance em cinco anos, dos pacientes submetidos a cirurgia e submetidos a radioterapia não foi estatisticamente significativo (15,7% após a cirurgia contra 14 %, após a radioterapia, intervalo de confiança de 95 % -0,84-1,35- ; P = 0,6), o que levou aos autores, concluir que a radioterapia é o tratamento mais adequado para a doença N2, devido à sua menor morbidade e mortalidade. Os estudos de coorte avaliaram a importância dos padrões de propagação nodal no tempo de sobrevida após a ressecção cirúrgica e concluíram que o prognóstico é variável de acordo com o padrão de acometimento N2, estabelecendo que o acometimento multizonal é um fator adverso no prognóstico (razão de risco de 1,6; erro padrão de 0,1; P < 0,0001). E por fim, em estudos que avaliaram o tratamento cirúrgico exclusivo e associado a quimioterapia neoadjuvante em pacientes NPNPC N2, concluíram que a associação do tratamento cirúrgico com a quimioterapia neoadjuvante apresenta melhora da sobrevida em relação o tratamento cirúrgico exclusivo (27,1 vs 18,7 meses , P = 0,0012)

Jane Yanagawa et al (2011) realizaram um estudo que demonstrou, que as estratégias de tratamento ideal ainda está em evolução para a abordagem mais apropriada para pacientes com NSCLC,



estágio IIIA, N2. Neste estudo fizeram a comparação das diversas modalidades terapêuticas. Na monoterapia (cirurgia exclusiva ou radioterapia) leva a uma pobre sobrevida global para pacientes com NPNPC, estágio IIIa, N2 (20 a 30%). No uso adjuvante de quimioterapia apresentou um resultado estatisticamente significativo na sobrevida, com uma taxa de risco global de 0,89. A quimioterapia adjuvante apresentou-se com claro benefício para os estágios Ib, II e III (risco global no estágio IB, 0,93; intervalo de confiança de 95%, -0,78 a 1,10-; para a fase II, risco global de 0,83; intervalo de confiança de 95%, -0,73 a 0,95-; para fase III, risco global de 0,83; intervalo de confiança de 95% -0,72-0,94-) sendo os seus benefícios em 5 anos variáveis de acordo com o estágio do tumor. Os pacientes com N2 volumoso (visível na radiografia), submetidos a tratamento cirúrgico após quimioterapia (mitomicina, vindesine, vimblastina e cisplatina, todos em altas doses) apresentou um ganho na sobrevida em média de 19 meses e sobrevida em 3 anos de 41%, sendo estatisticamente significativa em relação ao tratamento cirúrgico exclusivo, com 8% (P 0,001). A radioterapia adjuvante em pacientes com NPNPC, estágio III, N2, traz benefício na sobrevida globalmente e reduzindo a progressão regional (risco global de, 0.8555; intervalo de confiança de 95% -0.762 a 0.959-) em relação ao tratamento cirúrgico exclusivo. Nos pacientes que foram submetidos a ressecção completa em comparação com os pacientes submetidos a ressecção incompleta ou sem ressecção a sobrevida em 3 anos foi de 41% vs 5% respectivamente. Na terapia trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia -lobectomia/pneumonectomia-) os pacientes submetidos a lobectomia tiveram uma melhor resposta em relação ao que se refere a sobrevida do que os pacientes submetidos a pneumonectomia (33,6 meses vs 18,9 meses). Além do tratamento trimodal com pneumonectomia apresentar uma alta taxa de mortalidade em comparação com o tratamento trimodal com lobectomia (23,9% versus 2,4%). Em comparação com os pacientes tratados com quimioterapia associada com radioterapia os pacientes em terapia trimodal com lobectomia apresentou sobrevida global estatisticamente significativa de 33,6 meses versus 21,7 meses. Já em comparação com os pacientes em terapia trimodal com pneumonectomia apresentou uma melhora na sobrevida sem progressão da doença, em comparação com o tratamento com quimioterapia associada a radioterapia, entretanto não apresentou melhora na sobrevida global, uma vez que aumentou a taxa de mortalidade.

Keltie Dall et al (2012) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar se há impacto positivo na sobrevida de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células em estágio IIIa e IIIb no tratamento cirúrgico de ressecção incompleta, quando o câncer é irresecável na toracotomia exploratória. O estudo concluiu que a a ressecção incompleta conferiu uma sobrevida em 3 anos de 0 a 22%, com sobrevida média de 6,5 a 19,1 meses. Assim concluindo que a ressecção incompleta, quando o câncer é irresecável em toracotomia exploratória, é um campo de controvérsia. Em

resumo, a melhor evidência sugere que pode haver uma vantagem de sobrevivência a partir da ressecção incompleta de NSCLC quando existe doença residual nodal na microscopia, diferentemente quando existe a doença residual na macroscopia.

H. Kunitoh et al (2007) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a evolução do risco/benefício da terapia trimodal (cirurgia associada com quimioterapia e radioterapia) em pacientes com câncer de pulmão em estágio IIIa e IIIb com acometimento de linfonodo mediastinal (N2). O estudo demonstrou que a abordagem trimodal, melhor apresenta resultado em pacientes no fase em que a doença não encontra-se irressecável, com criteriosa investigação de metástase, uma vez que por ser uma doença localmente avançada o seu potencial metastático é elevado, devendo ser realizado o estadiamento completo, de preferência por meio de métodos, incluindo ressonância magnética cerebral e PET de corpo inteiro, antes do início da terapia. Depois da terapia de indução, realizar novo estadiamento da doença local por imagens de tomografia computadorizada, ressonância magnética do cérebro, tudo deve ser repetido, considerando o alto risco de metástases. Não sendo indicada, a terapia trimodal, para downstaging do tumor, com excessão do tumor de Pancoast. Embora com resultados promissores, a terapia trimodal ainda deve ser considerada com terapia investigacional. A adequação dos pacientes para esse tratamento deve ser realizada de forma meticulosa, determinada por cirurgiões, radioterapeutas, oncologistas e pneumologistas. Já para os pacientes com tumor de Pancoast a abordagem trimodal deve ser considerada como padrão, entretanto gerenciada por uma experiente equipe multidisciplinar, existindo uma taxa de mortalidade relacionada ao tratamento trimodal de 4%.

Jessica S. Donington et al (2013) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a abordagem cirúrgica em pacientes com câncer de pulmão localmente avançado não pequenas células nos diferentes graus de TNM, visando distinguir qual o maior grau de significância na sobrevida, de acordo com o estágio da doença. O estudo demonstrou que o tratamento para o câncer de pulmão localmente avançado não pequenas células é complexo. A cirurgia desempenha um papel importante na doença em estágio IIIa, sendo o tratamento primário quando N2 negativo, em que o grau de comprometimento dos linfonodos mediastinais é o fator que dita os benefícios da ressecção. Pacientes em estágio III (T4N0, T3N1 e T4N1) a cirurgia é a terapia primária, estes tendem a ser submetidos à ressecções amplas e complexas com remoção de estruturas vizinhas. Sendo pacientes em estágio IIIa N2 positivo, a cirurgia é indicada em caso de N2 não volumoso (não visível na radiografia). Em suma o estudo demonstrou que a combinação da quimioterapia, radioterapia e cirurgia, provavelmente fornece a melhor abordagem, entretanto o sucesso depende extremamente da cuidadosa seleção do paciente à ser submetido ao tratamento.

Cynthia S. Anderson et al (2010) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar as diversas modalidades de tratamento de forma combinada na abordagem dos pacientes com câncer de pulmão não pequenas células em estágio III, uma vez que existem uma enorme gama de possibilidades de tratamento, sendo a abordagem no estágio III de câncer de pulmão não pequenas células um terreno livre para investigação, visto que, pouco tem-se evidência da melhor abordagem, sendo necessária uma estratificação minuciosa, detalhada e específica individualizada para cada paciente. O estudo demonstrou que para os pacientes com NPNPC estágio IIIb, a quimioterapia associada com radiação permanece sendo a abordagem padrão. A cirurgia ainda é o a abordagem de tratamento para pacientes em estágio IIIa que são ressecáveis, não se beneficiando do tratamento cirúrgico os pacientes com NPNPC em estágio IIIa N2.

Gerald H. Clamon et al (2008) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a mortalidade relacionada com a cirurgia pós-indução quimioterápica em pacientes com câncer de pulmão localmente avançado não pequenas células. O estudo demonstrou que a mortalidade por terapia neoadjuvante, modalidade combinada (quimioterapia ou quimioirradiação), e cirurgia é baixa, 0,7% intra operatória e de 4,3% pós operatória.

## CONCLUSÕES

- 1- A cirurgia exclusiva não apresentou significância estatística no que diz respeito a sobrevida, em comparação com o tratamento radioterápico.
- 2- A quimioterapia adjuvante apresentou-se com claro benefício. Nos pacientes que foram submetidos a ressecção completa em comparação com os pacientes submetidos a ressecção incompleta ou sem ressecção a sobrevida em 3 anos foi de 41% versus 5% respectivamente. Sendo que os pacientes submetidos a lobectomia tiveram uma melhor resposta em relação ao que se refere a sobrevida do que os pacientes submetidos a pneumonectomia (33,6 meses versus 18,9 meses).
- 3- Pode haver uma vantagem de sobrevivência a partir da ressecção incompleta de NPNPC quando existe doença residual nodal na microscopia, diferentemente quando existe a doença residual na macroscopia.
- 4- Pacientes com tumor de Pancoast a abordagem trimodal deve ser considerada como padrão, entretanto gerenciada por uma experiente equipe multidisciplinar, existindo uma baixa taxa de mortalidade relacionada ao tratamento trimodal, sendo de 4%.
- 5- A cirurgia ainda é o a abordagem de tratamento para pacientes em estágio IIIa que são ressecáveis, não se beneficiando do tratamento cirúrgico os pacientes com NPNPC em estágio IIIa N2

Após conclusão deste trabalho, estudando o que diz respeito a abordagem, riscos e benefícios dos pacientes com neoplasia pulmonar não pequenas células, a combinação da quimioterapia, radioterapia e cirurgia, provavelmente fornece a melhor abordagem, trazendo ganhos no que tange a sobrevida e status performance, entretanto o sucesso depende extremamente da cuidadosa seleção individualizada do paciente à ser submetido ao tratamento.

## REFERÊNCIAS

- 1- Sociedade brasileira de pneumologia e fisiologia, *ficha técnica câncer de pulmão*, 2013.
- 2- Jemal A. Bray F. Center MM. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*; 61-9.
- 3- Singel R. Naishadham D. Jemal A. Cancer statistics. 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63-11
- 4- Jamal A. Siegel R. XuJ. Ward E. Cancer statistics. 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 260-77.
- 5- Luiz Felipe Júdice, Omar M. A. Mourad, Filipe M. de Andrad. Treatment of locally advanced lung cancer. *Pulmão RJ* 2011; 20(2):36-41
- 6- BRASIL, ATLAS de mortalidade por câncer no Brasil. Ministério da Saúde – Instituto Nacional de Câncer, 1999
- 7- BRASIL, MS/SVS/DASIS/CGIAE/Sistema de Informação sobre Mortalidade – SIM MP/Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE MS/INCA/CGPV/Divisão de Vigilância e Análise de Situação; 2012. Acessado em [HTTP://www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br)
- 8- Barros A. Diagnóstico precoce do câncer de pulmão: o grande desafio. Variáveis epidemiológicas e clínicas, estadiamento e tratamento. *J. bras. pneumol.* vol.32 no.3 São Paulo Maio/Junho 2006
- 9- Silvestri GA. Tanoue LT. Margolis ML. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. *Chest* 2003; 123-147.
- 10- Bakir M, Fraser S, Routledge T, Scarci M. Is surgery indicated in patients with stage IIIa lung cancer and mediastinal nodal involvement? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011 Sep;13(3):303-10. doi: 10.1510/icvts.2011.267872. Epub 2011 Jun 17.
- 11- Yanagawa J, Rusch VW. Current surgical therapy for stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Winter;23(4):291-6. doi: 10.1053/j.semtcvs.2011.12.001.
- 12- Dall K, Ford C, Fisher R, Dunning J. Is there a survival advantage of incomplete resection of non-small-cell lung cancer that is found to be unresectable at thoracotomy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013 Apr;16(4):529-32. doi: 10.1093/icvts/ivs428. Epub 2013 Jan 11
- 13- Kunitoh H, Suzuki K. How to evaluate the risk/benefit of trimodality therapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2007 May 21;96(10):1498-503. Epub 2007 May 1.
- 14- Donington JS, Pass HI. Surgical approach to locally advanced non-small cell lung cancer. *Cancer J.* 2013 May-Jun;19(3):217-21.
- 15- Anderson CS, Curran WJ. Combined modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2010 Jul;20(3):186-91.
- 16- Gerald H. Clamon, Kalpaj R. Parekh. Mortality Related to Neoadjuvant Therapy and Surgery for Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer*, 2008, Vol. 9, No. 4, 213-216
- 17- Zukin, M. Lilenbaum, R. Abordagem atual no tratamento da neoplasia de pulmão não-pequenas células avançada: revisão. *J Pneumologia*-1997;23(4):193-196.
- 18- Mountain, CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986;89(suppl):2258-2338.
- 19- Green, MR, Lilenbaum RC. The stage IIIa category of non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:586-588.