

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Factores predictivos de risco para surgimento de segundo tumor maligno primário no pulmão em 104 casos

Risk predictive factors for the appearing of a second primary lung neoplasms in 104 patients

MAURO ZAMBONI¹; CYRO TEIXEIRA DA SILVA JUNIOR²; GILBERTO PEREZ CARDOSO³; EDSON TOSCANO⁴; WALTER RORIZ⁵; PAULO DE BIASI CORDEIRO⁶

RESUMO

Objetivos: Identificar os factores predictivos de risco para o surgimento do segundo tumor primário maligno primário no pulmão. **Métodos:** Estudo primário, observacional, multicêntrico, retrospectivo, de uma série de casos com 104 pacientes do Hospital do Câncer – INCA/MS e do Hospital Universitário

ABSTRACT

Objectives: The objective of our study was to identify the risks factors for the de development of a second pulmonary primary cancer. **Methods:** It was a primary, observational, multicentric and retrospective study with 104 patients from the Cancer National Institute and the Antonio Pedro University Hospi-

¹ Pneumologista do S. de Tórax do Hospital do Câncer – INCA/MS. Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Mestre em Medicina pela Universidade Federal Fluminense.

² Professor Adjunto do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal Fluminense. Disciplina de Pneumologia. Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

³ Professor Titular do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal Fluminense.

⁴ Cirurgião de Tórax do Hospital de Câncer – INCA/MS. Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Cirurgia de Tórax

⁵ Cirurgião de Tórax do Hospital de Câncer – INCA/MS. Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Cirurgia de Tórax. Livre Docente da Universidade Federal do Rio de Janeiro

⁶ Cirurgião de Tórax do Hospital de Câncer – INCA/MS. Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Cirurgia de Tórax. Professor Titular da Universidade Federal Fluminense. Chefe do Serviço de Tórax do Hospital do Câncer – INCA/MS.

Trabalho realizado em conjunto pelo Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense e pelo S. de Tórax do Hospital de Câncer – INCA/MS, Estado do Rio de Janeiro.

Recebido para publicação/Received for publication: 04.04.07

Aceite para publicação/Accepted for publication: 04.06.28

Antônio Pedro. Resultados: Os locais dos tumores primários foram: cabeça e pescoço(56,7 %); entre eles, o mais comum foi o carcinoma da laringe (42,4 %); pulmões (15 %); bexiga (8,6 %); colo uterino (7,6 %); estômago (4,8 %); outros (6,8 %). Sexo masculino 84,6 %. A idade média foi de $56,7 \pm 10,7$ anos, com coeficiente de variação de 18,8 %. Dentre os pacientes, 91,4 % eram fumadores e 92,0 % consumidores de álcool. Regressão logística: local do tumor primário (OR:8,22; IC 95 % - 2,21 a 30,56; $p=0,0017$); tipo histológico do tumor primário (OR:0,21; IC 95 % : 0,04 a 0,99; $p=0,0498$); sexo (OR: 0,25; IC 95 % : 0,03 a 1,81; $p=0,1711$); idade (OR: 0,98; IC 95 % : 0,92 a 1,04; $p=0,6318$); tabagismo (OR: 2,80; IC 95 % :0,44 a 17,55; $p=0,2711$) e consumo de álcool (OR:0,76; IC 95 % : 0,19 a 2,95; $p=0,6964$). Modelo final ajustado: OR do local do tumor primário foi 4,14, com IC a 95 % entre 1,36 e 12,78 e $p=0,0123$ ($p<0,05$). Exactidão do modelo final: 82,69 %. **Conclusão:** O local do tumor primário foi a única variável preditiva de risco para o surgimento do segundo tumor primário maligno no pulmão.

REV PORT PNEUMOL 2004; X (4): 297-303

Palavras-chave: segunda neoplasia primária do pulmão; neoplasias primárias múltiplas; cancro do pulmão.

tal, in Rio de Janeiro, Brazil. Results : The sites of primary tumors were: head and neck(56.7%); with laryngeal carcinoma (42.4%); lungs (15.5%); bladder (8.6%); uterine cervix (7.6%); stomach (4.8%); others (6.8%). Male patients represented 84.6%. Average age 56.7 ± 10.7 years, with a coefficient of variation 18.8%. Among the patients 91.4% were smokers and 92.0% were alcohol consumers. Multiple logistic regression model: site of primary tumor (OR:8.22; CI 95% - 2.21 to 30.56; $p=0,0017$); specific histologic of primary cancer (OR:0.21; IC 95% : 0.04 to 0.99; $p=0,0498$); sex (OR: 0.25; CI 95% : 0.03 to 1.81; $p=0,1711$); age (OR: 0.98; CI 95% : 0.92 to 1.04; $p=0,6318$); smoking (OR: 2.80; CI 95% : 0.44 to 17.55; $p=0,2711$) and alcohol consumption (OR:0.76; CI 95% : 0.19 to 2.95; $p=0,6964$). Asjusted model: odds ratio of the site of the primary tumor was 4.14, ; CI 95%; from 1.36 and 12.78 and $p=0.0123$ ($p<0.05$). Accuracy or the model: 82.69%. **Conclusion:** In this study teh site of the primary tumor was the only predictor of risk for the second pulmonary primary cancer.

REV PORT PNEUMOL 2004; X (4): 297-303

Key-words: second primary lung neoplasms; multiple primary neoplasms; lung cancer.

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de múltiplos tumores malignos vem-se tornando uma ocorrência frequente após o tratamento bem sucedido de uma neoplasia maligna primária. Isto ocorre porque os avanços no diagnóstico precoce e os bons resultados terapêuticos aumentam a sobrevida dos pacientes com uma neoplasia primária, proporcionando, conseqüentemente, mais hipóteses do surgimento de múltiplos tumores primários, em diferentes órgãos, no mesmo indivíduo¹⁻³.

A causa dos cancros primários múltiplos envolvendo um mesmo sistema parece estar relacionada com os efeitos sinérgicos de diferentes agentes carcinogénicos a actuar no crescimento de um grupo celular, alterando-os e criando o chamado “campo de cancerização”⁴. Isto é, a carcinogénese resultaria da acção de estímulos carcinógenos específicos – intrínsecos e extrínsecos – agindo sobre um tecido susceptível durante um tempo suficiente para iniciar as alterações celulares irreversíveis que caracterizam a neoplasia maligna⁴.

Constituem, sabidamente, factores de risco para

o cancro o tabagismo activo ou passivo, a dieta inadequada, a vida sedentária, a poluição atmosférica, a exposição a substâncias carcinogénicas, factores relacionados com o hospedeiro, além de factores genéticos⁵.

Este estudo foi realizado com o objectivo de identificar factores predictivos de risco de surgimento de segundo tumor maligno primário no pulmão em 104 casos diagnosticados no Hospital do Câncer do Instituto Nacional do Câncer-INCA/MS – Município do Rio de Janeiro e Hospital Universitário Antônio Pedro – Município de Niterói, no estado do Rio de Janeiro.

PACIENTES E MÉTODOS

De 1986 a 2002 foram identificados 104 casos de segundo tumor maligno primário no pulmão, entre 1861 pacientes consecutivos com diagnóstico comprovado de uma neoplasia primária⁶.

Delineamento do estudo

Estudo primário, observacional, multicêntrico, retrospectivo, de uma série de casos, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense com o número 01/03, após receber, analisar e emitir parecer sobre a documentação referente ao protocolo de pesquisa e seu respectivo termo de Consentimento Livre e Esclarecido, em prontuários de pacientes do Hospital do Câncer do Instituto Nacional de Câncer – Ministério da Saúde (INCA/MS), município do Rio de Janeiro e do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), município de Niterói, ambos no Estado do Rio de Janeiro, que tiveram o diagnóstico comprovado de segundo tumor maligno primário no pulmão.

Crítérios de inclusão

Definiu-se segundo tumor maligno no pulmão após os pacientes serem submetidos a protocolos de avaliação que incluiu anamnese, com ênfase aos factores de risco e dados demográficos, exame físico, radiografias convencionais do tórax em incidências póstero-anterior e de perfil, tomografia computadorizada do tórax. Os procedimentos invasivos para a obtenção de amostras foram realizados de acordo com o local no tórax indicado pelo exame imagiológico (broncoscopia, mediastinoscopia, punção aspirativa com agulha fina, toracoscopia, toracotomia). As amostras colhidas foram submetidas a exames cito e histopatológico⁷.

Os relatórios foram concluídos com base em critérios universais para o diagnóstico de cancro nas amostras de células e/ou tecido.

Os critérios considerados para diferenciar entre doença primária ou metastática do pulmão foram: lesão única, maior do que 2 cm de diâmetro, localizada próxima do hilo pulmonar e com evidência cito ou histológica de origem nos brônquios, além da presença de lesão endobrônquica com linfadenomegalia peribrônquica, crescimento lento do tumor, e, obviamente, tipos histológicos diferentes⁷. Os critérios imagiológicos que favoreceram doença metastática foram: as lesões periféricas múltiplas, o crescimento tumoral rápido e a concordância com o quadro clínico.

Crítérios de exclusão

A não comprovação do diagnóstico de segundo tumor maligno primário no pulmão ou doença metastática.

Análise estatística

Após a colheita, os dados de todos os casos foram transferidos para um programa do *software*

Microsoft Excel™, versão 2000, com o objectivo de estudo estatístico descritivo da casuística em relação aos dados demográficos, diagnóstico histopatológico e local do tumor primário^{8,9}.

A investigação dos possíveis factores preditivos de risco associados ao tempo de surgimento do segundo tumor maligno primário no pulmão foi realizada utilizando-se o método de regressão logística múltipla.

Na análise multivariada foram utilizados os seguintes critérios para inclusão de variáveis no modelo logístico: a) existência de associação entre as variáveis independentes e o tempo de surgimento do segundo tumor maligno primário no pulmão em nível inferior a 25 % ($p < 0,25$) e b) variáveis que, mesmo não apresentando associação a este nível, pudessem ser potenciais factores de confusão.

No modelo final (método de *stepwise*) foram consideradas as variáveis independentes associadas ao tempo de surgimento do segundo tumor maligno primário no pulmão (variável dependente dicotómica) que apresentaram o valor de “p” para a razão de verosimilhança igual ou inferior a 0,05.

A força das associações entre as variáveis na análise univariada foi determinada pelo teste do χ^2 e coeficiente de contingência; na análise multivariada foi determinada pelo *odds ratio* (OR) e seus intervalos de confiança (IC) a 95% e valor de p.

As variáveis independentes avaliadas em análise univariada foram: local do tumor primário, diagnóstico histopatológico do primeiro tumor maligno, sexo, idade, tabagismo e consumo de álcool.

Na variável resposta, o tempo considerado para surgimento entre o primeiro e o segundo tumor maligno primário no pulmão foi de ≤ 60 meses; valor dicotómico utilizado devido a ser, geralmente, de cinco anos o período selecionado para controlo evolutivo de tratamento de uma neoplasia maligna.

A regressão logística múltipla e a análise univariada foram calculadas utilizando-se o programa estatístico *MedCalc*⁹.

RESULTADOS

Os locais dos tumores primários mais frequentes foram: a) as neoplasias malignas da cabeça e pescoço (56,7 %), e dentre elas o carcinoma da laringe : 44/104 (42,3 %); em seguida o pulmão, com 16/104 (15,4 %); as da bexiga com 8,6 % (9/104); o colo uterino com 7,6 % (8/104); o estômago com 4,8 % (5/104); o esófago e os linfonodos com 1,9 % cada (2/104); além do pênis, osso e mama com 0,9 % cada (1/104).

O sexo masculino foi o mais frequentemente acometido com 88 pacientes (84,6%).

Em relação a idade, observou-se a seguinte frequência: 3 pacientes (2,8 %) tinham 40 anos ou menos; 26 (9 %) tinham entre 41 a 50 anos; 28 (8 %) entre 51 a 60 anos; 32 (6 %) ficaram na categoria entre 61 e 70 anos; e 8,6 % dos pacientes estavam na categoria etária acima dos 70 anos.

A idade média dos pacientes foi de 56,7, com coeficiente de variação igual a 18,8%. A idade mínima dos pacientes nos 104 casos estudados foi de 19 anos e a máxima de 76.

Destes pacientes, 91,4 % (95/104) eram fumadores e 93,2 % consumidores de álcool (97/104).

Os tipos histológicos encontrados no segundo tumor maligno primário no pulmão foram: 81,7 % carcinomas escamosos (85/104); 12,5 % (15/104) adenocarcinomas; 1,9 % (2/104) carcinoma indiferenciado de grandes células, e o carcinoma bronquioloalveolar e o carcinoma indiferenciado de pequenas células 0,9 % cada (1/104).

O resultado da análise univariada está descrita no Quadro I e o da análise multivariada por regressão logística múltipla no Quadro II.

Observou-se que, na análise multivariada dos possíveis preditores do segundo tumor maligno primário no pulmão, o local do tumor primário foi a variável que de facto se comportou como um forte preditor (OR de 8,22; IC 95 % de 2,21 a 30,56) com $p < 0,05$.

Quando o modelo foi recalculado pelo método de *stepwise*, com as variáveis não significativas

FACTORES PREDITIVOS DE RISCO PARA SURGIMENTO DE SEGUNDO TUMOR MALIGNO PRIMÁRIO NO PULMÃO EM 104 CASOS/MAURO ZAMBONI, CYRO TEIXEIRA DA SILVA JUNIOR, GILBERTO PEREZ CARDOSO, EDSON TOSCANO, WALTER RORIZ, PAULO DE BIASI CORDEIRO

QUADRO I

Estadística descritiva e análise univariada do tempo de surgimento do segundo tumor maligno primário no pulmão e variáveis selecionadas

Variável	≤ 60 meses n = 97 (%)	> 60 meses n = 7 (%)	χ^2	Valor de p	Coefficiente de contingência
Sexo feminino	14 (14, 4)	2 (28, 5)			
Sexo masculino	83 (85, 5)	5 (71, 4)	0, 211	0, 6463	0, 045
Faixa etária (anos)					
< 57	41 (42, 2)	3 (42, 8)			
≥ 57	56 (57, 7)	4 (57, 1)	0, 134	0, 7147	0, 036
Tipo histológico					
Escamoso	78 (80, 4)	7 (100, 0)	0, 622	0, 4302	0, 077
Outros	19 (19, 5)	0 (0,0)			
Local tumor primário					
Cabeça e pescoço	55 (56, 7)	4 (57, 1)	0, 139	0, 7098	0, 036
Outros	42 (43, 2)	3 (42, 8)			
Fumador	90 (92, 7)	5 (71, 4)	1, 549	0, 2132	0, 121
Não fumador	7 (7, 2)	2 (28, 5)			
Consumo de álcool					
Sim	90 (92, 7)	7 (100, 0)	0, 002	0, 7098	0, 036
Não	7 (7, 2)	0 (0,0)			

retiradas da regressão logística múltipla, o *odds ratio* do local do tumor primário foi 4,14, com IC 95 % entre 1, 36 e 12, 78 e $p = 0, 0123$ ($p < 0, 05$).

A exactidão do modelo final foi calculada em 82,69 %.

DISCUSSÃO

A literatura médica internacional tem destacado a ocorrência das neoplasias primárias múltiplas, em

diferentes órgãos, numa frequência que varia de 1,7 % a 3,9 %¹⁰.

Particular atenção tem sido dada às neoplasias que acometem as vias respiratórias e o tracto digestivo superior devido ao aumento significativo da frequência de um segundo tumor primário no pulmão nos pacientes portadores de neoplasias da cabeça e pescoço, especialmente nos que sofrem de cancro da laringe¹¹.

Diversos trabalhos identificaram o pulmão como o local mais comum para o aparecimento de um

QUADRO II

Variáveis incluídas no modelo de regressão logística múltipla para tempo de surgimento do segundo tumor maligno primário no pulmão

Variável	<i>Odds Ratio</i>	IC 95 %	Valor de p
Sexo masculino	0, 25	0, 03 – 1, 81	0, 1711
Faixa etária ≥ 57 anos	0, 98	0, 92 – 1, 04	0, 6318
Tipo histológico escamoso	0, 21	0, 04 – 0, 99	0, 0498
Tumor primário de cabeça e pescoço	8, 22	2, 21 – 30, 56	0, 0017
Tabagismo	2, 80	0, 44 – 17, 55	0, 2711
Consumo de álcool	0, 76	0, 19 – 2, 95	0, 6964

segundo tumor primário nos pacientes com tumores da cabeça e pescoço, e esta frequência, de acordo com a literatura mundial, varia de 15% a 61,5%^{12,13}.

No presente trabalho, os tumores da cabeça e pescoço apareceram com uma frequência de 56,7 %, sendo o da laringe o mais frequente (42,3%).

O carcinoma escamoso é o responsável pela maioria dos casos envolvendo os tumores primários múltiplos da cabeça e pescoço e do pulmão⁷.

No nosso material o carcinoma escamoso também foi o mais frequente, assim como o sexo masculino.

Entretanto, embora trabalhos publicados anteriormente tenham sugerido uma maior frequência do carcinoma escamoso do pulmão após um tumor da cabeça e pescoço, o trabalho de Teppo e col., de 2001, relata um desvio no sentido dos carcinomas não escamosos do pulmão, nestes casos nos pacientes do sexo masculino¹⁴.

Fica evidente, então, na literatura, que os seguintes subgrupos de doentes com neoplasia da laringe apresentam um risco aumentado de desenvolverem cancro no pulmão; são eles: pacientes do sexo masculino quando comparados com os do sexo

feminino; pacientes que têm tumores supraglóticos em vez de glóticos; e os que fumam e bebem e continuam a fazê-lo¹⁵.

Do ponto de vista clínico, estas observações apontam para a necessidade de serem adoptados protocolos adequados à investigação desses pacientes, que incluiriam um exame detalhado dos pulmões já na primeira consulta, medidas contínuas de prevenção, com a interrupção do álcool e do fumo, e controlos médicos periódicos¹⁶⁻¹⁸.

Vários estudos foram realizados com o objectivo de avaliar a frequência de um segundo tumor primário da cabeça e pescoço em pacientes com tumores primários do pulmão e em nenhum desses trabalhos foi encontrado um caso no qual o cancro do pulmão precedesse o da laringe^{19,20}. Isto deve-se, possivelmente, aos baixos índices de cura do cancro do pulmão, que são tão inexpressivos que poucos pacientes sobrevivem tempo suficiente para que possam desenvolver um segundo tumor primário em algum outro órgão.

Este trabalho concordou com a pesquisa da literatura onde o tipo de tumor primário mais frequente, no caso os tumores da cabeça e pescoço, foi o preditor mais significativo para o tempo de

surgimento do segundo tumor maligno primário no pulmão.

Finalmente, deseja-se ressaltar que os critérios utilizados para a inclusão das variáveis no modelo de regressão logística foram os clássicos propostos por Hosmer e Lemenshow²¹, mas levando-se em consideração o artigo de Sun e colaboradores²² sobre o uso inapropriado da análise univariada como escolha dos factores de risco para análise multivariada.

Concluiu-se que o local do tumor primário foi a única variável preditiva de risco para o tempo de surgimento do segundo tumor primário maligno no pulmão no modelo estudado. Portanto, os pacientes que desenvolvem tumores malignos da cabeça e pescoço, principalmente o carcinoma da laringe, devem ser seguidos e observados rigorosamente objectivando a detecção precoce do segundo tumor maligno primário do pulmão.

Correspondência:

Mauro Zamboni.

Rua Sorocaba 464/302.

CEP 22271-110. Rio de Janeiro (RJ).

Tele/Fax: (21) 2537-5562.

E-mail: zamboni@iis.com.br

BIBLIOGRAFIA

1. SCHWARTZ, LH; OZSAHIN, M; ZAANG, GN. Synchronous and metachronous head and neck carcinomas. *Cancer* 1994; 74:1933-1938.
2. BACHILLER, J., GIL-CARCEDO, LM, SANTOS, P et al. Multiple primary bronchial carcinoma. *Cancer* 1967; 20:699-705.
3. KOBAYASHI, Y, ARIOMOT, H, ONO, I et al. Multiple primary cancers in patients with initial laryngeal cancer. *Jpn Clin Oncol* 1990; 20:128-133.
4. SLAUGHTER DP, SOUTHWICK HW, SMEJKAL W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium. *Cancer* 1953; 6: 963-968.
5. SILVA JUNIOR CT, CARDOSO GP. Expressão hormonal e metabólica dos carcinomas broncogênicos. *Rev Port Pneumol* 2003; IX (2): 109-115.
6. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. INCA/MS. 2003. Disponível em: <http://www.inca.org.br>.
7. ZAMBONI MM. Tabagismo e Consumo de Álcool como Fatores de Risco Para o Surgimento do Segundo Tumor Maligno Primário no Pulmão. (tese de mestrado). Niterói (RJ): Universidade Federal Fluminense; 2004.
8. PEREIRA MG. Epidemiologia – Teoria e Prática. 3ª edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2000.
9. SCHOONJANS F, ZALATA A, DEPUYDT CE, COMHAIRE FH. MedCalc: a new computer program for medical statistics. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 1995; 48 (3): 257-262.
10. THOMAS GW. The incidence and significance of multiple primary malignant tumors. *Am J Med Sci* 1964; 247: 427-430.
11. LICCIARDELLO JT, SPITZ MR, HONG WK. Multiple primary cancer in patients with cancer of the head and neck: second cancer of the head and neck, esophagus, and lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:467-476.
12. GLUCKMAN JL, CRISSMAN JD. Survival in 548 patients with multiple neoplasms of the upper aerodigestive tract. *Laryngoscope* 1983; 93:71-74.
13. HSIEH CW, CHEN YM, PERNG RP. Temporal relationship between cancers of the lung and aerodigestive tract. *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27:63-66.
14. TEPPLO L, SALMINEN E, PUKKALA E. Risk of a new primary cancer among patients with lung cancer of different histological types. *Eur J Cancer* 2001; 37 (5): 613-619.
15. HEERINGA A, DE VRIES N, SNOW GB. Laryngeal cancer and lung cancer in the same patient: a retrospective study. *Eur J Surg Oncol* 1988; 14: 209-211.
16. SORIA JC, IZZO J, MAO L, HONG WK, Papadimitrakopoulou VA. Biomarkers of carcinogenesis of the upper and lower airway epithelium and the role of chemoprevention. *Bull Cancer* 2001; 88(4): 351-361.
17. ALGRANTI E, MENEZES AM, ACHUTTI AC. Lung cancer in Brazil. *Semin Oncol* 2001; 28(2): 143-152.
18. SCHIRMER CC, GURSKI R, CASTRO, MAA. Neoplasias associadas ao carcinoma epidermóide do esôfago. *Rev Assoc Med Bras* 1997; 43 (4): 335-339.
19. HEYNE KH, LIPPMAN SM, LEE JJ. The incidence of second primary tumors in long-term survivors of small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10:1519-1524.
20. MASSAREL G, ROESLIN N, JUNG GM. Bronchogenic cancer associated with head and neck tumors. Survival analysis of 194 patients. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1993; 106: 218-227.
21. HOSMER DW, LEMENSHAW S. Applied logistic regression. New York: John Wiley and Sons; 1989.
22. SUN GW, SHOOK TL, KAY GL. Inappropriate use of bivariable analysis to screen risk factors for use in multivariable analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49 (8): 907-916.