Original

Análise de correlação e regressão entre fumo e álcool em 104 casos de segundo tumor maligno primário no pulmão

Analysis of Correlation and Regression Between Tobacco and Alcohol in 104 Patients with Second Primary Malign Tumor of the Lungs

Mauro Zamboni[1] , Cyro Teixeira da Silva Junior[2], Gilberto Perez Cardoso[3], Edson Toscano[4] , Walter Roriz[5], Paulo de Biasi Cordeiro[6]

RESUMO

Introdução: o desenvolvimento de múltiplos tumores malignos no mesmo paciente é comum após o tratamento bem sucedido de neoplasia primária. Sua causa parece estar relacionada aos efeitos sinérgicos de vários agentes carcinogênicos atuando no crescimento de um grupo celular e criando o campo de cancerização. O objetivo foi calcular a força de associação e previsão entre os fatores de risco – consumo de tabaco e de álcool – em 104 pacientes com segundo tumor maligno primário do pulmão. ***Material e métodos:*** incluímos 104 pacientes com segundo tumor primário maligno do pulmão, identificados entre os anos 1986 e 2002, após a análise de 1.681 prontuários. ***Resultados****:* as neoplasias malignas primárias mais freqüentes foram as da cabeça e do pescoço – 56,7% (59/104), em especial o carcinoma da laringe – 42,3% (44/104). Após, encontramos as dos pulmões – 15,4% (16/104); da bexiga – 8,6% (9/104); do colo uterino – 7,6% (8/104); do estômago – 4,8% (5/104); do esôfago e linfonodos – 1,9% (2/104) cada um, e do pênis, osso e mama – 0,9% (1/104) cada um. Eram do sexo masculino 84,6% (88/104) dos pacientes. A média de idade foi 56,7 ± 10,7 anos. Eram tabagistas 91,4% e 93,2% etilistas habituais. O carcinoma escamoso foi o tipo histológico mais comum. Após análise estatística dos resultados, observou-se associação positiva entre o consumo de tabaco e álcool e o surgimento do segundo tumor maligno primário do pulmão. ***Conclusão:*** existe uma associação positiva, moderada mas significativa, entre o consumo de tabaco e de álcool nos pacientes com segundo tumor primário maligno do pulmão.

ABSTRACT

Introduction*:* the development of multiple malignant tumors in one patient is common after a successful treatment of primary neoplasia. The cause of multiple primary cancer involving the same system seem to be related to a synergetic effects of several carcinogenic agents contributing to the growth of a cell group and creating a cancerizing field. The objective was to calculate the association and prevision force between risk factors – alcohol and tobacco intake – in 104 patients with a second primary malignant tumor in the lung. ***Material and methods****:* 104 patients were included with a second primary malignant lung tumor, identified between 1986 and 2002, after analysis of 1681 medical reports. ***Results:*** Most frequent forms of malignant primary neoplasia were head and neck – 56,7% (59/104); especially larynx carcinoma – 42,3% (44/104). Then we found lungs 15,4% (16/104); bladder 8,6% (9/104); cervix 7,6% (8/104); stomach 4,8% (5/104); esophagus and lymphonodes 1,9%(2/104) each and penis and breast – 0,9% (1/104) each. 84,6% (88/104) of patients were male. Mean age was 56,7 ± 10,7 years. 91,4% of patients smoke and 93,2% were alcoholics. Squamous cell carcinoma was the most common histological type. After statistical analysis of results authors have found a positive association between alcohol and tobacco intake and the onset of a second primary lung tumor. ***Conclusion:*** there is a positive association, moderate but meaningful, between tobacco and alcohol intake in patients with a second primary lung tumor.

Descritores: *segunda neoplasia primária do pulmão; neoplasias primárias múltiplas; etanol, tabaco e câncer do pulmão.*

Keywords: *second primary lung neoplasm; multiple primary neoplasm, alcohol and tobacco induced lung cancer.*

Introdução

Billroth[1] foi quem reconheceu, pela primeira vez, que um mesmo paciente poderia desenvolver tumores malignos simultâneos e independentes.

O desenvolvimento de múltiplos tumores malignos em um mesmo paciente é comum após o tratamento bem-sucedido de uma neoplasia primária. Isto se deve aos avanços no diagnóstico precoce e aos bons resultados terapêuticos que aumentam a sobrevida destes pacientes, proporcionando, dessa forma, maior chance para o surgimento de múltiplos tumores primários, em diferentes órgãos, no mesmo indivíduo.

A causa dos cânceres primários múltiplos envolvendo um mesmo sistema parece estar relacionada aos efeitos sinérgicos de diferentes agentes carcinogênicos atuando no crescimento de um grupo celular, alterando-os e criando o chamado "campo de cancerização"[2].

O objetivo deste trabalho foi calcular a força de associação e previsão entre os fatores de risco - tabagismo e consumo de álcool - em pacientes com segundo tumor maligno primário no pulmão.

Material e métodos

Delineamento

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.

Definição dos casos

Prontuários de pacientes do Hospital do Câncer do Instituto Nacional de Câncer – Ministério da Saúde (INCA), município do Rio de Janeiro, estado do Rio de Janeiro, e do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), município de Niterói, estado do Rio de Janeiro, que tiveram o diagnóstico comprovado de segundo tumor maligno primário no pulmão.

Critérios de inclusão

Todos os pacientes foram submetidos a um protocolo de avaliação que incluiu anamnese com ênfase nos dados demográficos e nos fatores de risco, exame físico, radiografias do tórax em incidências póstero-anterior e de perfil, tomografia computadorizada do tórax, espirometria com valorização da curva fluxo-volume, gasometria arterial e cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão, quando indicados.

Os procedimentos invasivos para obtenção de amostras que definissem o diagnóstico foram realizados de acordo com o local no tórax indicado pela análise imagética: broncoscopia, mediastinoscopia e/ou mediastinotomia, punção aspirativa com agulha fina, toracoscopia ou toracotomia.

Os laudos cito e histopatológicos foram concluídos com base nos critérios universais para o diagnóstico de câncer.

Os critérios utilizados para diferenciar entre doença primária ou metastática do pulmão foram: a) presença de zona de transição de displasia moderada ou grave para carcinoma *in situ* e a progressão para carcinoma invasivo; b) presença de lesão endo-brônquica com linfoadenomegalia peribrônquica; c) crescimento lento do tumor; d) tipos histológicos diferentes. Os critérios radiológicos que sugeriam doença metastática foram: a) as lesões periféricas múltiplas; b) o crescimento tumoral rápido; c) a concordância com o quadro clínico.

Critérios de exclusão

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

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, Rio de Janeiro.

[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. Mestre em Cirurgia de Tórax pela Universidade Federal Fluminense, [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.

Endereço para 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
Artigo recebido para publicação no dia 08/12/2003 e aceito no dia 26/12/2003, após revisão.

Casuística

Número de casos selecionados obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão: 104 pacientes com segundo tumor maligno primário no pulmão, identificados entre os anos 1986 e 2002, após o estudo de 1.681 prontuários.

Análise estatística

A estatística descritiva dos segundos tumores malignos primários no pulmão com dados demográficos e diagnóstico histopatológico foi realizada com base nos trabalhos de Lapponi[3], Rodrigues[4], Levine[5] e Hopkins apud Motta e Wagner[6] .

Após a coleta, os dados de todos os casos foram transferidos para análise em planilha eletrônica do software Microsoft Excel®, versão 2000, que também foi utilizado para cálculos de correlação e regressão (diagrama de dispersão, correlação linear de Pearson, coeficiente de determinação, linha de tendência e função matemática).

Para avaliar, na casuística estudada, a magnitude e a força de associação entre as variáveis fumo e álcool, foram utilizados o teste de Rugg e a escala de Hopkins, a partir do coeficiente de correlação linear de Pearson (r).

Como medida de significância do valor de **r** foi utilizada a fórmula para cálculo do erro provável (EP)[4]. Foi utilizado o cálculo do coeficiente de alienação (k) para exprimir a ausência de correlação entre consumo de álcool e tabagismo[4].

Resultados

As neoplasias malignas primárias mais freqüentes foram as da cabeça e do pescoço, representando 56,7% dos casos (59/104), e dentre elas a mais comum foi o carcinoma da laringe, com 42,3% (44/104).

Em seguida, em freqüência, encontramos os pulmões como local do tumor maligno primário; eles contribuíram com 15,4% dos casos (16/104).

Logo após, vieram os de bexiga com 8,6% (9/104); os de colo uterino com 7,6% (8/104); o estômago com 4,8% (5/104); o esôfago e os linfonodos com 1,9% cada um (2/104), além do pênis, do osso e da mama com 0,9% cada um (1/104).

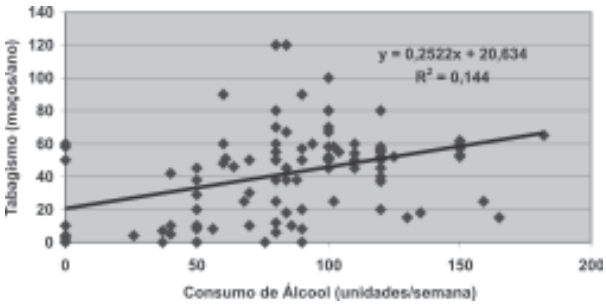
Os pacientes do sexo masculino foram os mais acometidos e representaram 84,6% (88/104) dos nossos casos. A média aritmética e o desvio-padrão da idade dos pacientes foi de 56, 7 ± 10,7 anos, com coeficiente de variação igual a 18,8%. A idade mínima foi de 19 anos e a máxima de 76 anos.

Em relação à idade, observou-se a seguinte distribuição de freqüência: 2,8% dos pacientes (3/104) tinham 40 anos ou menos; 26,9% tinham entre 41 e 50 anos (28/104); 28,8% (30/104) tinham entre 51 e 60 anos; 32,6% dos pacientes (34/104) ficaram na categoria entre 61 e 70 anos e 8,6% (9/104) na categoria etária acima dos 70 anos.

Entre os 104 pacientes, 95 eram tabagistas (91,4%) e 97 consumidores habituais de álcool (93,2%). O consumo de álcool habitualmente é medido em unidade de álcool por semana. Uma unidade de álcool equivale a 10g-12g de álcool puro. Por exemplo: uma dose de cachaça contém 50ml da bebida. A con-centração de álcool nela é de 50% ou 25g de álcool; teríamos, pois, em uma dose de cachaça 2,5 unidades de álcool. Não está estabelecida a quantidade de álcool que se pode beber sem que seja prejudicial à saúde. Entretanto, sabe-se que a ingestão de mais de 15 unidades de álcool por semana para as mulheres e 22 para os homens elevam demasiadamente os riscos à saúde[23].

Quanto ao tipo histológico nos portadores do segundo tumor primário no pulmão, o carcinoma escamoso foi o mais freqüente – 83,6% (86/104). Em seguida, encontramos o adenocarcinoma em 12,5% dos casos (14/104); o carcinoma indiferenciado de grandes células em 1,9% (2/104) e o carcinoma bronquíolo-alveolar e o carcinoma indiferenciado de pequenas células com 0,9% cada um (1/104).

Fig. 1 - *104 Pacientes Com Segundo Tumor Maligno Primário no Pulmão. Diagrama de Dispersão com Função Matemática e Linha de Tendência Para Análise de Correlação e Regressão*



O coeficiente de correlação (r) calculado foi + 0,3794.
O erro provável de r foi calculado como sendo 0,0566 (EP = 0,0566).
O coeficiente de determinação (r^2) calculado foi de 0,144.
A equação de regressão linear foi expressa como y=0,2522x + 20,634.
O coeficiente de alienação calculado foi de 0,9252.

Discussão

Após os trabalhos de Billroth[1] e de Warren e Gates[7], vários autores têm destacado a ocorrência das neoplasias primárias múltiplas em diferentes órgãos, numa freqüência que varia de 1,7% a 3,9%[8,9,10,11].

Particular atenção tem sido dada àquelas neoplasias que acometem as vias respiratórias e o trato digestivo superior[12,13,14] devido ao aumento significativo da freqüência de um segundo tumor primário no pulmão

nos pacientes portadores de neoplasias da cabeça e pescoço[15,16].

O segundo tumor primário no pulmão acomete mais comumente os pacientes que sobrevivem ao câncer da laringe e constituem 45% – 76% de todos os segundos tumores nestes pacientes[10,13,14].

Numerosos trabalhos afirmam que o pulmão foi a localização mais comum para o aparecimento de um segundo tumor primário nos pacientes com tumores da cabeça e pescoço e esta freqüência, de acordo com a literatura mundial, varia de 15% a 61,5% [17,18].

O carcinoma escamoso é o responsável pela maioria dos casos envolvendo os tumores primários múltiplos da cabeça e pescoço e do pulmão[19,20,21,22].

Ao contrário dos vários estudos que foram realizados com o objetivo de avaliar a freqüência de um segundo tumor primário maligno do pulmão em pacientes com neoplasia da cabeça e pescoço[15,16], análises de dados quantitativos para medir a força de associação entre consumo de álcool e tabaco em pacientes com o segundo tumor maligno primário no pulmão não foram encontrados na literatura, assim como estudos visando a uma análise com o objetivo de previsão entre essas duas variáveis (modelos de regressão linear e análise multivariada).

O coeficiente de correlação calculado foi de + 0,3794. Pela tabela de Rugg, significa que o valor de r é apreciável ($0,3 < r < 0, 49$), o que traduz uma associação positiva entre os consumidores de álcool (variável independente ou x) e de tabaco (variável dependente ou y).

Utilizando a escala de Hopkins (apud Motta e Wagner[6]), a magnitude da força de associação entre x e y, utilizando r como medida, é moderada ($0,3<r< 0,5$).

O coeficiente de correlação (r) calculado foi estatisticamente significativo. Isto porque o erro provável (EP) de r foi calculado como sendo igual a 0,0566. Segundo Rodrigues[4], todo $r \geq 3$ EP é estatis-ticamente significativo.

O coeficiente de determinação mede a proporção da variação que é explicada pela variável independente no modelo de regressão. Na casuística estudada, o coeficiente de determinação calculado foi de 0,144. Esse resultado leva à conclusão de que 14,4% do tabagismo entre os pacientes é devido ao consumo de álcool e que 85,6% da variabilidade do tabagismo desses pacientes podem ser explicados por fatores diferentes do consumo de álcool, que somente foi levado em conta no modelo de regressão linear.

Da equação de regressão ($y = 0,2522x + 20,634$) conclui-se que ocorre um acréscimo de 0,2522 maços/ano no vício tabágico dos pacientes por unidade de variação do consumo de álcool.

O valor do coeficiente de alienação ($k = 0,9252$) também traduz a conclusão do parágrafo anterior, isto é, há mais ausência de relação (92,5%) do que intensidade de relação entre consumo de álcool e tabagismo na amostra pesquisada.

Conclusões

Existe uma associação positiva, moderada mas significativa, entre o consumo de tabaco e de álcool nos 104 pacientes estudados com segundo tumor maligno primário do pulmão. Podemos inferir que 14,4% do tabagismo entre os pacientes é devido ao consumo de álcool. Existe uma previsão de acréscimo de 0,2522 maços/ano no vício tabágico dos pacientes por unidade de variação do consumo de álcool.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. Billroth T. Chirurgische Klinik: Wein 1871-1876: Bebst ein Gesammt Bericht veber Die Chirurgischen Kliniken in Zuerich und Wein Waehrend Der Jahre 1870-1876. Erfahungen auf dem Gebtete der Prakischen Chirurgie. Berlin: A. Hirschwald; 1879. p.258-72.
2. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium. Cancer 1953;6:963-8.
3. Lapponi JC. Estatística usando Excel. 1ª. Ed. Lapponi - Treinamento; 1997.
4. Rodrigues PC. Bioestatística. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Editora da Universidade Federal Fluminense; 2002.
5. Levine DM, Berenson ML, Stephan D. Statistics for Managers Using Microsoftª Excel. 3rd Ed. New York (USA): Ed. Prentice Hall Inc; 1998.
6. Motta VT, Wagner MB. Bioestatística. 1ª ed. São Paulo: Robe Ed; 2003.
7. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistical study. Am J Cancer 1932; 16:1358-414.
8. Fauvet F, Chavy A, Piet R. Les cancers primitives multiples. Rev Prat 1964;14:2149-74.
9. Freid, B. Primary multiple cancers. Arch Surg 1968; 77:730-41.
10. Knudson RJ, Hatch H, Ochsner A, et al. Multiple carcinomas of the lung and upper respiratory tract. Dis Chest 1965;48:140-4.
11. Thomas GW. The incidence and significance of multiple primary malignant tumors. Am J Med Sci 1964; 247:427-30.
12. Deviri E, Bartal A, Golosher M, et al. Occurence of additional primary neoplasms in patients with laryngeal carcinoma in Israel (1960-1976). Ann Otol Rhinol Laryngol 1982;91:261-5.
13. Lundgren J, Olofsson J. Multiple primary malignancies in patients treated for laryngeal carcinoma. J Otholaryngol 1986;15:145-50.

14. Shikani AH, Matanuski GM, Jones MM, et al. Multiple primary malignancies in head and neck cancer. Arch Otolaryngol 1986; 112:1172-9.
15. 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; 17:467-76.
16. Reynolds R, Pajak T, Greenberg A. Lung cancer as a second primary. Cancer 1978; 42:2887-93.
17. Berg JW, Schottenfeld D, Ritter F. Incidence of multiple primary cancers III. Cancers of the respiratory and upper digestive system as multiple primary cancers. J Natl Cancer Inst 1970;44:263-74.
18. Boice JD Jr, Curtis RE, Kleinerman RA, et al. Multiple primary cancers in Connecticut, 1935-82. Yale J Biol Med 1986;59:533-45.
19. Atkinson D, Fleming S, Weaver A. Triple endoscopy: a valuable procedure in head and neck surgery. Ann J Surg 1982;144:416-9.
20. Gluckman JL, Crissman JD, Donegan JO. Multicentric squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. Head Neck Surg 1980;3:90-6.
21. Shapshay SM, Hong WK, Fried MP. Simultaneous carcinomas of the esophagus and upper aerodigestive tract. Otolaryngol Head Neck Surg 1980;88:373-7.
22. Zamboni M. Tabagismo e Consumo de Álcool como Fatores de Risco para Surgimento do Segundo Tumor Maligno Primário no Pulmão. (Tese de Mestrado). Niterói (RJ): Universidade Federal Fluminense; 2004.
23. Laranjeira, R. O Alcoolismo. 1ª ed. São Paulo: Editora Contexto; 2000. ■