

Artigo original

Epidemiologia do câncer de pulmão.

Epidemiology of lung cancer.

*Marcos Eduardo Machado Paschoal¹.***RESUMO**

O câncer de pulmão permanece a principal causa de morte por câncer em homens e mulheres, ainda que com uma extensa lista de fatores de risco caracterizada. De longe, a causa mais importante de câncer de pulmão persiste no tabagismo ativo ou passivo. Mesmo com uma redução na prevalência do tabagismo, principalmente no homem, os dados estatísticos importantes não mudaram significativamente e a taxa de mortalidade flutua em 14%. Como uma doença passível de prevenção, mais esforços deveriam ser feitos para o banimento do cigarro.

Descritores: câncer de pulmão, epidemiologia, revisão.

ABSTRACT

Lung cancer remains the leading cause of cancer death in both men and women even though an extensive list of risk factors has been well-characterized. By far the most important cause of lung cancer still is exposure to tobacco smoke through active or passive smoking. Even with reductions in smoking prevalence, mainly in men, those relevant statistics figures have not changed significantly and the mortality rate float around 14% since late 1960s. A far it is a preventable disease more efforts should be done regarding tobacco banishment.

Keywords: lung cancer, epidemiology, review.

INTRODUÇÃO

O termo câncer de pulmão é usado para os tumores malignos do epitélio respiratório que contribuem com mais de 90% destas malignidades, sendo, portanto, o foco deste artigo.

O câncer de pulmão é a malignidade que mais mata no mundo, e uma das três mais incidentes, somente superado pelo de próstata, no homem, e de mama, na mulher. Para o ano de 2009, foram estimados, nos Estados Unidos da América, 1.479.350 casos novos. Destes, o câncer de pulmão contribui com 219.440 (14,5%) casos, com parcelas de 116.090 e 103.350 para homens e mulheres, respectivamente (1,1H:1M). Para o mesmo período, foram, também, estimados 562.340 óbitos por câncer, onde o pulmão responde por 159.390, (28%) do total, com 88.900

e 70.490 para homens e mulheres (1,2H:1M). Desde 1987, o câncer de pulmão superou o câncer de mama, como principal causa de óbito por câncer na mulher. A relação incidência/óbito é de 1,3:1.¹

Dez anos antes, os números não eram tão diferentes dos atuais. Dos 171.500 novos casos de câncer de pulmão, previstos para 1998, foram estimados 160.100 óbitos. Na incidência, a relação homem/mulher está em 1,2H:1M, nos óbitos, em 1,3H:1M. A relação incidência/óbito era 1,1:1.²

Embora as taxas de incidência e mortalidade tenham caído para o homem, provavelmente pela redução do tabagismo consequente às campanhas e ao rigor das leis anti-tabagismo, isto não ocorre na mulher, onde tais taxas sequer estabilizaram, consequência direta da incorporação tardia do tabagismo neste sexo.¹

1. Coordenador do Ambulatório de Oncopneumologia do Instituto de Doenças do Tórax, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Trabalho realizado no Instituto de Doenças do Tórax, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Endereço para correspondência: Instituto de Doenças do Tórax, Diretoria Adjunta de Saúde, Prédio do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255, sala 3F92, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, CEP 21941-913, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

O câncer de pulmão é uma doença do adulto, ocorrendo dos 40 aos 80 anos, com um pico de incidência entre 55-65 anos. Casos abaixo dos 40 anos ocorrem, e são mais freqüentes nos pacientes do sexo feminino que nunca fumaram, e apresentam um comportamento de doença mais agressiva. Postula-se que, nesta população, haja uma predisposição elevada para a doença. Quando o paciente é tabagista, infere-se que a idade precoce de início do tabagismo seja o diferencial.

O percentual de cura continua nos 15%, não havendo consenso quanto a diretrizes sobre uma abordagem diagnóstica verdadeiramente precoce e com intenção curativa. Tudo o que temos, até hoje, são janelas de oportunidades de diagnóstico oportuno, que não refletem um aumento direto na curva de sobrevivência destes pacientes.

O número de casos novos de câncer de pulmão estimados para o Brasil, em 2008, foi de 17.810 entre homens e de 9.460 nas mulheres. Estes valores correspondem a um risco estimado de 19 casos novos, a cada 100 mil homens, e 10, para cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de pulmão em homens é o segundo mais freqüente, nas regiões Sul (36/100.000), Sudeste (22/100.000) e Centro-Oeste (16/100.000), sendo o terceiro mais freqüente, nas regiões Norte (9/100.000) e Nordeste (8/100.000). Para as mulheres, é o quarto mais freqüente nas regiões Sul (16/100.000), Sudeste (11/100.000), Centro-Oeste (9/100.000) e Norte (5/100.000), sendo o quinto mais freqüente na região Nordeste (5/100.000). Importante verificar que estes dados, quando comparados aos relatórios anteriores, mostram uma ascensão na incidência e mortalidade da doença no país.³

A fumaça de cigarro e, conseqüentemente, o tabagismo constituem o fator etiológico mais importante na gênese do câncer de pulmão. O câncer de pulmão é 10 vezes mais freqüente nos fumantes que nos não fumantes, e 15 a 30 vezes mais comum nos fumantes de maior carga tabágica (40 maços/ano), demonstrando, claramente, a relação dose/efeito: 90% dos casos de câncer de pulmão no homem e 79% na mulher podem ser atribuídos ao tabagismo. Já o risco para os fumantes passivos é 30% maior, quando comparado a quem nunca fumou e não está exposto.

Esta causalidade é sabida desde a década de 50 do século anterior, o que caracteriza a doença como prevenível.⁴ Embora a maioria dos estudos iniciais tenha se concentrado no homem, a mulher tabagista apresenta um risco semelhante ou superior, relacionado à exposição de elementos carcinógenos inalados na fumaça do cigarro, principalmente de forma ativa. O papel do cigarro como fator causal é reforçado pela redução do risco de câncer no ex-fumante, principalmente nos mais jovens e com menor tempo de tabagismo. Cabe ressaltar que o risco diminui, mas não se iguala ao de quem nunca fumou. Estudos com marcadores moleculares, como genes supressores e oncogenes, mostram

que as alterações histopatológicas pré-clínicas podem reverter com a cessação prolongada do tabagismo, enquanto as alterações moleculares são perenes. Estas alterações, como hiperproliferação celular, deleção 3p, deleção 9p, perda de heterozigosidade, mutação do *p53*, mutação do *ras*, ativação da telomerase e inibição do *Rb*, podem ocorrer desde as alterações de hiperplasia e displasia celular, representando um risco mantido, atravessando as fases pré-maligna, pré-clínica e clínica. Mesmo sendo altamente relacionado ao tabagismo, nem todos os fumantes desenvolverão câncer. Um em cada 11 fumantes poderá desenvolver a doença, direcionando para uma predisposição genética individual.

Por serem um risco e não uma obrigatoriedade, os estudos recaem sobre os possíveis gatilhos da doença. Fatores genéticos e ambientais, representados pelas interações gene-gene e gene-ambiente, são os mais prováveis, restando uma identificação precisa.

A parte sua ação carcinogênica, o tabagismo também influi na resposta terapêutica à quimioterapia no câncer de pulmão. Estudo realizado em nossa instituição, demonstra pior resposta nos pacientes com uma carga tabágica ≥ 40 maços-ano, quando submetidos a tratamento baseado em platina. Neste estudo, 67% dos pacientes portadores de carcinoma de pulmão, tanto pequenas células quanto não pequenas células, não responderam ao tratamento, sendo o tabagismo um fator preditivo negativo independente.⁵

O risco de câncer de pulmão também está aumentado nos fumante de charuto, cachimbo, tabagistas passivos e, possivelmente, maconha.⁶⁻⁷

Também estão relacionados com o câncer de pulmão, a exposição ao asbesto e a exposição ocupacional a minerais radioativos, como o urânio, mas sua incidência associada à exposição a radiação ambiental, como o radônio, permanece sob investigação. O desenvolvimento de câncer de pulmão também está relacionado com a exposição ocupacional ao formaldeído, arsênico, níquel, cromo, éter clorometil, gás mostarda, poeira de carvão, óleos minerais e hidrocarbonetos. Fatores nutricionais isolados, como deficiência de vitamina A e β caroteno, predisposição genética e fatores imunológicos, estão sob suspeição etiológica e são matéria de investigação.

Especificamente, na exposição ao asbesto, temos uma relação de associação/causalidade diferente do que ocorre com o mesotelioma, onde aceita-se que não há relação desta doença com o tabagismo. No câncer de pulmão, a exposição ao asbesto funciona como um cocarcinógeno atrelado ao tabagismo. A associação exposição ao asbesto e tabagismo tem efeito sinérgico multiplicador no câncer de pulmão. A incidência do câncer de pulmão entre os expostos cai quando estes param de fumar. Uma vez mais o tabagismo representa uma variável confundidora.⁸

A história familiar do câncer de pulmão é outro ponto estudo, ainda que não pareça ser significativo. Como o tabagismo e a exposição passiva à fumaça do cigarro

podem ser variáveis confundidoras, estudos epidemiológicos computacionais têm sido empregados neste sentido. Especula-se um risco para àqueles que nunca fumaram e outro, ou até o mesmo, para os tabagistas tendo um padrão de herança Mendeliana inferida.⁹

Quanto à raça e etnia, estudos nos Estados Unidos da América mostram uma maior incidência de câncer de pulmão no negro. Tal fato se deve às condições sociais, econômicas, ambientais prevalentes neste extrato da população americana, além da maior carga tabágica também presente.¹

Pacientes com história de tuberculose, fibrose pulmonar e doença pulmonar obstrutiva crônica parecem ter um risco aumentado para o câncer de pulmão. Neste casos, também temos o tabagismo como variável confundidora e a ausência de reconhecida causalidade. Devido a sua elevada incidência e prevalência de tuberculose no Brasil, mais especificamente no Rio de Janeiro, o tema tuberculose *versus* câncer de pulmão sempre é provocante. Os chamados tumores cicatriciais permanecem uma controvérsia. Tanto os processos malignos são capazes de induzir uma resposta desmoplásica levando a fibrose, quanto os processos fibróticos são indutores de hiperproliferação celular. Em ambos, encontramos a secreção do fator de crescimento transformador β (TGF β) ligado a processos de fibrose, assim como fator parácrino de crescimento tumoral.¹⁰

Em mais de 90% dos casos, o câncer de pulmão se restringe a um grupo de quatro subtipos histológicos de linhagem epitelial: carcinoma escamoso, adenocarcinoma, carcinoma de pequenas células e carcinoma

de grandes células. Porém, de acordo com suas características histopatológicas, comportamento biológico e resposta terapêutica, são divididos em carcinoma não pequenas células (CNPC) (75-80%) e pequenas células (CPC) (15-20%), todos oriundos da árvore brônquica. Desde os anos 60 observa-se um crescente aumento na incidência do adenocarcinoma, sendo este o principal carcinoma de pulmão. A tabela 1 mostra os percentuais dos subtipos histológicos do carcinoma de pulmão, em dois estudos americanos, entre 1983-1987 e 1991-1999, e um levantamento realizado no Instituto de Doenças do Tórax/Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, onde o carcinoma escamoso ainda é o mais prevalente e incidente. O tumor carcinóide não tem relação com o tabagismo. (Tabela 1)

Tabela 1 – Incidência dos subtipos de carcinoma de pulmão

Subtipo	Auerbach 1961* N = 60.514	Horner 2009** N = 197.766	Paschoal 1988-2008*** N = 1808
Adenocarcinoma	32%	37%	27%
Escamoso	29%	20%	42%
Grandes células	18%	4%	15%
Pequenas células	9%	14%	8%
Outros	12%	25%	8%

Tabela elaborada a partir dos dados contidos em: * (11) e ** (12)

*** Dados originais

Ainda que nos dados do autor haja uma maior incidência do carcinoma escamoso sobre o adenocarcinoma, numa extratificação por décadas foi verificada uma tendência à ultrapassagem do adenocarcinoma sobre o carcinoma escamoso.

REFERÊNCIAS:

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59(4):1-25.
- Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 1998;48(1):6-29.
- Instituto Nacional de Câncer. Estimativas 2008: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2007.
- Doll R, Hill B. Smoking and carcinoma of the lung: Preliminary report. *BMJ* 1950;2:739-48.
- Duarte RL, Luiz RR, Paschoal ME. The cigarette burden (measured by the number of pack-years smoked) negatively impacts the response rate to platinum-based chemotherapy in lung cancer patients. *Lung Cancer* 2008;61(2):244-54.
- Mehra R, Moore BA, Crothers K, Tetrault J, Fiellin DA. The association between marijuana smoking and lung cancer: a Mehra R, Moore BA, Crothers K, Tetrault J, Fiellin DA. The association between marijuana smoking and lung cancer: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006;166(13):1359-67.
- Weiss PA. Does smoking marijuana contribute to the risk of developing lung cancer? *Clin J Oncol Nurs* 2008;12(3):517-9.
- Nymark P, Wikman H, Hienonen-Kempas T, Anttila S. Molecular and genetic changes in asbestos-related lung cancer. *Cancer Lett* 2008;265(1):1-15.
- Hemminki K, Li X. Familial risk for lung cancer by histology and age of onset: evidence for recessive inheritance. *Exp Lung Res* 2005;31(2):205-15.
- De Wever O, Mareel M. Role of tissue stroma in cancer cell invasion. *J Pathol* 2003;200(4):429-47.
- Auerbach O, Stout AP, Hammond EC, Garfinkel L. Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancer. *N Engl J Med* 1961;265:253-67.
- Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlander N, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006. Bethesda: National Cancer Institute; 2009 [cited 2009 22/06/2009]; Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/.