

Marcos Eduardo
Machado Paschoal¹



Epidemiologia do câncer de pulmão

Epidemiology of lung cancer

>>> 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 caracterizados, de longe, a causa mais importante de câncer de pulmão persiste no tabagismo ativo ou passivo. Mesmo com uma redução do tabagismo, principalmente no homem, os dados estatísticos importantes continuam ominosos e a sobrevida relativa em 5 anos está encontra-se em 22,9%.¹ Como uma doença passível de prevenção mais esforços deveriam ser feitos para o banimento do cigarro.

>>> PALAVRAS-CHAVE

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, mainly in men, those relevant statistics figures remain ominous, and the 5-Y relative survival rate is 22.9%. As a preventable disease more efforts should be done regarding tobacco banishment.

>>> KEY WORDS

Lung cancer, epidemiology, review.

¹ PhD, 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).

Instituto de Doenças do Tórax - Núcleo de Estudos e Tratamento do Tabagismo - Prédio do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255 sl 3F92 - Cidade Universitária - Ilha do Fundão - RJ - CEP: 21941-913

>>> INTRODUÇÃO

O termo câncer de pulmão é comumente 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 ocidental e uma das três mais incidentes somente superado por próstata e mama na mulher. Para o ano de 2022 foram estimados, nos EEUU, 1.918.030 casos novos de câncer. Destes o câncer de pulmão contribui com 236.740 (12,3%) casos novos com parcelas de 117.910 e 118.830 para homens e mulheres respectivamente ($\cong 1H:1M$). Para o mesmo período foram também estimados 609.360 óbitos por câncer onde o de pulmão responde por 130.180 (21,4%) do total, com 68.820 e 61.360 óbitos para homens e mulheres (1,1H:1M). Desde o final da década de 80 o câncer de pulmão superou o câncer de mama como principal causa de óbito por câncer na mulher. A relação incidência/óbito é de 3:1.²

Comparativamente, há vinte anos, dos 171.500 novos casos de câncer de pulmão previstos à época foram estimados 160.100 óbitos. Na incidência a relação homem/mulher estava em 1,2H:1M e nos óbitos 1,3H:1M. A relação incidência/óbito era 1,1:1.³

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

O câncer de pulmão é uma doença do adulto ocorrendo majoritariamente dos 40 aos 80 anos. Com o melhor controle de outras doenças potencialmente letais (Ex: doença cardiovascular e doença cérebro vascular) o pico de incidência entre 55 - 65 anos vem migrando para os 70 anos. Casos abaixo dos 40 anos ocorrem e são mais frequentes nos pacientes do sexo feminino, tipo histopatológico adenocarcinoma, que nunca fumaram e podem apresentar um comportamento mais agressivo de doença. Postula-se que nesta

população jovem haja uma maior predisposição para a doença podendo ser devido a predisposição genética e/ou má atuação dos mecanismos de reparo de DNA.⁴ Quando o paciente é tabagista infere-se que a idade precoce de início do tabagismo seja o diferencial.

O percentual global de cura se encontra em torno de 15%, ainda que em populações de risco submetidas a rastreamento tomográfico específico haja números animadores para àquela população.^{5,6}

No Brasil o câncer de pulmão, segundo as estimativas de 2020, é o terceiro mais comum em homens (17.760 casos novos) e o quarto em mulheres (12.440 casos novos) - sem contar o câncer de pele não melanoma. A doença foi responsável por 28.620 óbitos.⁷

33,9% das neoplasias malignas em geral têm como fator de risco o cigarro.⁸ A fumaça do 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 frequente nos fumantes que nos não fumantes e 15 a 30 vezes mais comum nos fumantes de maior carga tabágica (40 maços/ano), demonstrando 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 (fumaça ambiental do cigarro) é 30% maior quando comparado a quem nunca fumou e não está exposto.

A primeira inferência ligando a inalação da fumaça do cigarro e o câncer de pulmão foi feita por Adler em 1912 e sua causalidade é conhecida desde a década de 50 do século anterior o que caracteriza a doença como prevenível e uma das principais causas de morte evitáveis.^{9,10}

Embora a maioria dos estudos iniciais tenha se concentrado no homem, a mulher tabagista apresenta um risco semelhante ou eventualmente superior relacionado a 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 embora o número de novas muta-

ções possa zerar com a abstinência prolongada o risco de desenvolver câncer de pulmão diminui, mas não se iguala ao de quem nunca fumou.^{11,12}

Estudos com marcadores moleculares como genes supressores de tumor 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 heterozigossidade, mutação dos genes *EGFR*, *KRAS*, e *TP53*, 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 e/ou interações com o meio ambiente.

Por serem um risco e não uma obrigatoriedade linear, 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 mais precisa.

A parte sua ação carcinogênica o tabagismo também influi na resposta terapêutica à quimioterapia no câncer de pulmão. Estudo realizado em nossa instituição demonstrou pior resposta nos pacientes com uma carga tabágica ≥ 40 maços-ano quando submetidos a tratamento quimioterápico 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.¹³

O risco de câncer de pulmão também está aumentado nos fumantes de charuto, cachimbo, tabagistas passivos e possivelmente maconha.^{14,15}

A exposição ambiental a fumaça do cigarro representa um risco para o desenvolvimento do câncer de pulmão. Tal exposição, ainda que de intensidade menor ao comparar com o tabagismo ativo, pode anteceder o início do tabagismo e eventualmente superá-lo em tempo. Neste sentido

cabe salientar que a mortalidade por câncer de pulmão em não tabagistas representa a sétima posição em óbitos por malignidade e a fumaça ambiental do cigarro tem sua contribuição.¹⁶

A utilização de dispositivos eletrônicos para fumar (DEF), seja tabaco aquecido ou cigarro eletrônico, ainda carece de comprovação de risco ao desenvolvimento do câncer de pulmão.

Também estão relacionados com o câncer de pulmão a exposição ocupacional ao asbesto, a exposição ocupacional a minerais radioativos, como o urânio, a exposição ambiental a radiação, como o radônio, e a exposição médica a radiação, como nos exames de imagem.¹⁷

O desenvolvimento de câncer de pulmão também está relacionado com a exposição ocupacional ao formaldeído, arsênio, 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 ocupacional ao asbesto, diferente do que se afirmava no passado, hoje temos uma relação de causalidade entre tabagismo e câncer de pulmão. Tal relação é dose-dependente e modulada pelo tipo de fibra de asbesto. Para um mesmo grau de exposição o risco para o câncer de pulmão parece maior para o anfíbio em comparação a crisotila. Resumindo, o risco está aumentado em todas as formas de asbesto não havendo asbesto seguro.¹⁸

No câncer de pulmão a exposição ao asbesto funciona como um cocarcinógeno quando 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.¹⁹

A história familiar do câncer de pulmão é outro ponto de estudo ainda em aberto. O risco geral de câncer de pulmão em filhos ou irmãos de portadores da doença, quando controladas variáveis como tabagismo ou exposições ocupacionais, é baixo e com apresentação da doença ocorrendo mais em pacientes jovens.²⁰

Quanto a raça e etnia, estudos nos EEUU 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.²

Pacientes com história doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), tuberculose pulmonar e fibrose pulmonar parecem ter um risco aumentado para o câncer de pulmão. Nestes casos também temos o tabagismo como variável confundidora. A inflamação incontrolada é a conexão direta entre estas condições e o câncer. O tecido inflamatório, e a concomitante produção de fatores inflamatórios, promovem o crescimento desordenado de células malignas através de alterações na sinalização de quimiocinas e citocinas.²¹

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.^{22,23}

Especificamente quanto ao DPOC, além ou concomitante ao componente inflamatório, postula-se que quanto maior a restrição crônica ao fluxo aéreo maior risco para o desenvolvimento de câncer de pulmão.²⁴

Em mais de 90% dos casos o câncer de pulmão se restringe a um grupo de quatro tipos histológicos de linhagem epitelial: adenocarcinoma, carcinoma escamoso, carcinoma de pequenas células e carcinoma de grandes células. Deste os anos 60 observa-se um crescente aumento na incidência do adenocarcinoma, sendo este o principal tipo histológico de carcinoma de pulmão. A tabela 1 mostra evolutivamente os percentuais dos tipos histológicos do carcinoma de pulmão em três estudos, sendo dois internacionais e um local, e um levantamento realizado no Instituto de Doenças do Tórax / Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Ainda que nos dados do autor haja uma discreta superioridade na prevalência do carcinoma escamoso sobre o adenocarcinoma, numa estratificação por décadas foi verificada a ultrapassagem do adenocarcinoma (43%) sobre o carcinoma escamoso (24%) no intervalo 2000-2019.

Tabela 1. Incidência dos principais tipos de carcinoma de pulmão.

Tipo	Auerbach 1961* N = 60.514	Horner 2009• N = 197.766	Paschoal 1988-2008° N = 1.808	Paschoal 1988-2019‡ N = 2.215
Adenocarcinoma	32%	37%	27%	43%
Escamoso	29%	20%	42%	24%
Grandes células	18%	4%	15%	4%
Pequenas células	9%	14%	8%	12%
Outros	12%	25%	8%	13%

Tabela elaborada a partir dos dados contidos em: *25 •26 °27

‡ Dados originais do autor.

»» REFERÊNCIAS

1. NCI, N. /. Cancer stat acts: Lung and bronchus cancer. Reports on cancer <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>.
2. Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E. & Jemal, A. Cancer statistics, 2022. *Ca Cancer J Clin* 72, 7–33 (2022).
3. Landis, S. H., Murray, T., Bolden, S. & Wingo, P. A. Cancer statistics, 1998. *Ca Cancer J Clin* 48, 6–29 (1998).

4. Fidler-Benaoudia, M. M., Torre, L. A., Bray, F., Ferlay, J. & Jemal, A. Lung cancer incidence in young women vs. young men: A systematic analysis in 40 countries. *Int. J. Cancer* 147, 811–819 (2020).
5. Team, N. L. S. T. R. et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *New Engl J Medicine* 365, 395–409 (2011).
6. Koning, H. J. de et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *New Engl J Med* 382, 503–513 (2020).
7. INCa. Câncer de pulmão. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pulmao> (2020).
8. Tran, K. B. et al. The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010–19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 400, 563–591 (2022).
9. Adler. Primary malignant growth of the lungs and bronchi: a pathological and clinical study. (1912).
10. Doll, R. & Hill, A. B. Smoking and Carcinoma of the Lung. *Brit Med J* 2, 739 (1950).
11. Wang, X. et al. Association between Smoking History and Tumor Mutation Burden in Advanced Non–Small Cell Lung Cancer. *Cancer Res* 81, 2566–2573 (2021).
12. Peto, R. et al. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *Bmj* 321, 323 (2000).
13. Duarte, R. L. M., Luiz, R. R. & Paschoal, M. E. M. 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* 61, 244–254 (2008).
14. Mehra, R., Moore, B. A., Crothers, K., Tetrault, J. & Fiellin, D. A. The Association Between Marijuana Smoking and Lung Cancer: A Systematic Review. *Arch Intern Med* 166, 1359–1367 (2006).
15. Weiss, P. A. Does Smoking Marijuana Contribute to the Risk of Developing Lung Cancer? *Clin J Oncol Nurs* 12, 517–519 (2008).
16. Reuben, S. H. Reducing Environmental Cancer Risk: What We Can Do Now. https://deainfo.nci.nih.gov/advisory/pcp/annualreports/pcp08-09rpt/pcp_report_08-09_508.pdf (2010).
17. Timins, J. K. COMMUNICATION OF BENEFITS AND RISKS OF MEDICAL RADIATION: A HISTORICAL PERSPECTIVE. *Health Phys* 101, 562–565 (2011).
18. Straif, K. et al. A review of human carcinogens—Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol* 10, 453–454 (2009).
19. Nymark, P., Wikman, H., Hienonen-Kempas, T. & Anttila, S. Molecular and genetic changes in asbestos-related lung cancer. *Cancer Lett* 265, 1–15 (2008).
20. Hemminki, K. & Li, X. FAMILIAL RISK FOR LUNG CANCER BY HISTOLOGY AND AGE OF ONSET: EVIDENCE FOR RECESSIVE INHERITANCE. *Exp Lung Res* 31, 205–215 (2005).
21. Khusnurrokhman, G. & Wati, F. F. Tumor-promoting inflammation in lung cancer: A literature review. *Ann Medicine Surg* 79, 104022 (2022).
22. Wever, O. D. & Mareel, M. Role of tissue stroma in cancer cell invasion. *J Pathology* 200, 429–447 (2003).
23. Keikha, M. & Esfahani, B. N. The Relationship between Tuberculosis and Lung Cancer. *Adv Biomed Res* 7, 58 (2018).
24. Hopkins, R. J. et al. Reduced Expiratory Flow Rate among Heavy Smokers Increases Lung Cancer Risk. Results from the National Lung Screening Trial—American College of Radiology Imaging Network Cohort. *Ann Am Thorac Soc* 14, 392–402 (2017).
25. Auerbach, O., Stout, A. P., Hammond, E. C. & Garfinkel, L. Changes in Bronchial Epithelium in Relation to Cigarette Smoking and in Relation to Lung Cancer. *New Engl J Medicine* 265, 253–267 (1961).
26. Horner, M. J. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2006. 2009 https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2006/.
27. Paschoal, M. E. M. Epidemiologia do câncer de pulmão. *Pulmão RJ Supl* 4, S3–S5 (2009).