

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

**MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, TIPO HISTOLÓGICO E ESTÁDIO NO CÂNCER DE
PULMÃO: INFLUÊNCIA DO SEXO, DA IDADE E DO HÁBITO TABÁGICO**

FERNANDO MARIANO OBST

PORTO ALEGRE

2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

**MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, TIPO HISTOLÓGICO E ESTÁDIO NO CÂNCER DE
PULMÃO: INFLUÊNCIA DO SEXO, DA IDADE E DO HÁBITO TABÁGICO**

FERNANDO MARIANO OBST

Orientadora: Profa. Dra. Marli Maria Knorst

Trabalho apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como pré-requisito parcial para obtenção do Título de Mestre.

PORTO ALEGRE

2010

CIP - Catalogação na Publicação

Obst, Fernando Mariano
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, TIPO HISTOLÓGICO E ESTÁDIO
NO CÂNCER DE PULMÃO: INFLUÊNCIA DO SEXO, DA IDADE E
DO HÁBITO TABÁGICO. / Fernando Mariano Obst. -- 2016.
72 f.

Orientadora: Marli Maria Knorst.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2016.

1. Tumor pulmonar. 2. Estadiamento. 3. Tabagismo.
4. Sinais. 5. Sintomas. I. Knorst, Marli Maria ,
orient. II. Título.

ÍNDICE

Agradecimentos	5
Resumo	6
Abstract	7
Lista de abreviaturas e siglas	8
Lista de tabelas	9
1. REVISÃO DA LITERATURA	10
1.1 Definição	10
1.2 Epidemiologia	10
1.3 Tipos Histológicos	11
1.3.1 Carcinoma de células não-pequenas	11
1.3.1.1 Carcinoma de células escamosas	12
1.3.1.2 Adenocarcinoma	13
1.3.1.3 Tumores neuroendócrinos	13
1.3.1.4 Carcinoma de células grandes	14
1.3.1.4 Carcinoma sarcomatóide	14
1.3.2 Carcinoma de células pequenas	14
1.4 Fatores de risco	15
1.5 Manifestações clínicas	17
1.6 Diagnóstico e estadiamento	20
1.7 Influência do gênero no câncer de pulmão	25
1.8 Influência do tabagismo no câncer de pulmão	29
1.9 Influência da idade no câncer de pulmão	30
2. JUSTIFICATIVA	32
3. OBJETIVOS	34
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
5. ARTIGO	48
6. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	69

AGRADECIMENTOS

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Pneumologia da UFRGS, em especial os Profs Drs José Moreira e João Carlos Prolla, pela acolhida e estímulo.

Agradecimento especial à Profa Dra Marli Maria Knorst, pela acolhida tardia, porém importante e precisa, e pela compreensão quanto ao papel e a necessidade da assistência médica, em meio às atividades de uma pós-graduação.

Aos colegas de especialidade, sem os quais seria impossível conciliar a carreira e a prática médica com a importante titulação.

À minha esposa Patrícia e meu filho João, pela compreensão e estímulo. A perseverança na empreitada é por vocês.

Aos meus Pais, que me deram saúde e educação para chegar até aqui.

RESUMO

Introdução: O câncer de pulmão é a causa mais comum de morte por câncer no mundo. **Objetivo:** Descrever os achados clínicos e comparar as características do câncer de pulmão em relação ao sexo, à idade e à história tabágica. **Métodos:** Estudo histórico com revisão de prontuários de 460 pacientes com câncer de pulmão. **Resultados:** A média de idade foi de 61 ± 10 anos, sendo 359 (78%) homens. A história tabágica foi positiva em 93,7% dos pacientes. Dos 28 pacientes não tabagistas, 23 eram mulheres. Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) foi observada em 325 pacientes (70,7%) e pneumonia obstrutiva em 31,5% dos pacientes. Os principais sintomas e sinais respiratórios foram tosse, dispneia, dor torácica e hemoptise em respectivamente, 78,3%, 61,5%, 53,9% e 37,4% dos casos. Os sintomas sistêmicos mais comuns foram emagrecimento em 71,1%, anorexia em 54,1% e febre em 25,4% dos pacientes. Os tipos histológicos mais frequentes foram adenocarcinoma, carcinoma escamoso e carcinoma de células pequenas em respectivamente, 44,4%, 35% e 13,9% dos pacientes. O estágio tumoral foi IA/IB em 10% dos pacientes e IIIB/IV em 65,6% dos casos. Em 16,7% dos casos o tratamento foi cirúrgico. Dor torácica e síndrome da veia cava superior foram mais frequentes nos pacientes com menos de 50 anos. Adenocarcinoma predominou nos pacientes não tabagistas (75% vs 42,1%; $p < 0,01$), e nas mulheres (60,4% vs 39,8%; $p < 0,005$). Não houve diferença significativa em relação ao estágio ou tratamento quando comparados pacientes de acordo com sexo, idade e história tabágica. **Conclusões:** A prevalência de DPOC entre os pacientes com câncer de pulmão foi elevada. Os sintomas mais comuns foram tosse e emagrecimento e a maioria dos casos era de doença avançada. O tipo histológico mais frequente foi o adenocarcinoma, com prevalência aumentada em mulheres e não tabagistas. Sexo, idade e tabagismo não influenciaram no estadiamento e tratamento.

Descritores: Tumor pulmonar, sinais e sintomas, estadiamento, tabagismo.

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer is the most common cause of cancer death worldwide. **Aim:** To describe clinical findings and to compare the characteristics of lung cancer according to gender, age and smoking history. **Methods:** Retrospective chart review of 460 patients with lung cancer. **Results:** The mean age was 61 ± 10 years; 359 of the patients (78%) were men. The smoking history was positive in 93.7% of the patients. Of the 28 non-smoking patients, 23 were women. Chronic obstructive lung disease (COPD) was found in 325 patients (70.7%) and obstructive pneumonia in 31.5% of the cases. The most frequent respiratory complaints were cough, dyspnea, thoracic pain and hemoptysis in 78.3%, 61.5%, 53.9% and 37.4% of the cases, respectively. The common systemic symptoms were weight loss in 71.1%, anorexia in 54.1% and fever in 25.4%. The most frequent histological types were adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and small cell carcinoma in 44.4%, 35% and 13.9%, respectively. The cancer staging was IA/IB in 10% and IIIA/IV in 65.6% of the patients. In 16.7% of the cases the lung cancer was treated by surgery. Thoracic pain and superior vena cava syndrome were more frequent in patients ≤ 50 years old. The frequency of adenocarcinoma was significantly higher in non-smokers (75% vs 42.1%; $p < 0.01$) and in women (60.4% vs 39.8%; $p < 0.005$). There were no differences in relationship to the cancer staging or treatment when patients were compared according to gender, age and smoking history. **Conclusions:** The prevalence of COPD was high among patients with lung cancer. The commonest symptoms were cough and weight loss and most of the patients had advanced disease. The most frequent histological type was adenocarcinoma, highly prevailing in non-smoking women. Cancer staging and treatment was not related to gender, age and smoking history.

Keywords: Lung tumor, signs and symptoms, cancer staging, smoking.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AP	anatomopatológico
CPCNP	carcinoma pulmonar de células não-pequenas
CP	citopatológico
CPCP	carcinoma pulmonar de células pequenas
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
EGFR	<i>epidermal growth factor receptor</i>
OAH	osteoartropatia hipertrófica
OMS	Organização Mundial de Saúde
PET-TC	tomografia por emissão de pósitrons
RM	ressonância magnética
SNC	sistema nervoso central
SVCS	síndrome de veia cava superior
TC	tomografia computadorizada
TNEP	tumores neuroendócrinos do pulmão
WHO	<i>World Health Organization</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características clínicas de 460 pacientes com câncer de pulmão estratificados de acordo com o sexo.	64
Tabela 2	Métodos que forneceram o diagnóstico de câncer de pulmão em 460 pacientes.	65
Tabela 3	Tipo histológico, estadiamento e tratamento em 460 pacientes com câncer de pulmão estratificados de acordo com o sexo.	66
Tabela 4	Tipo histológico do câncer de pulmão de acordo com a história tabágica em 441 pacientes.	67
Tabela 5	Consumo tabágico de 368 pacientes com câncer de pulmão de acordo com os tipos histológicos mais frequentes.	68

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Definição

Os termos câncer de pulmão ou carcinoma brônquico, referem-se a malignidades que se originam nas vias aéreas ou no parênquima pulmonar. Quase a totalidade das neoplasias de pulmão são classificadas como carcinoma pulmonar de células pequenas (CPCP) ou carcinoma pulmonar de células não-pequenas (CPCNP). Esta distinção é essencial para estadiamento, tratamento e prognóstico. Outros tipos celulares respondem por aproximadamente 5% das neoplasias surgidas nos pulmões.

1.2 Epidemiologia

O câncer de pulmão é a causa mais comum de morte por câncer no mundo, para homens e mulheres, causando aproximadamente 1,2 milhões de mortes por ano, sendo 52% nos países desenvolvidos. Estimam-se 219.440 novos casos e 159.390 mortes por câncer de pulmão (células pequenas e não-pequenas combinados) nos EUA em 2009. Em contraste, neoplasias de próstata, mama e colorretais combinadas responderão por somente 118.000 mortes.^{1,2}

O número de casos novos de câncer de pulmão estimado para o Brasil no ano de 2010 será de 17.800 entre homens e de 9.830 nas mulheres. Estes valores correspondem a um risco estimado de 18 casos novos a cada 100 mil homens e 10 para cada 100 mil mulheres.³

O câncer de pulmão em homens, sem considerar os tumores de pele não-melanoma, é o segundo mais frequente nas regiões Sul (35/100.000), Sudeste (21/100.000) e Centro-Oeste (16/100.000). Nas regiões Nordeste (9/100.000) e Norte (8/100.000) o câncer de pulmão é o terceiro mais frequente em homens. Para as mulheres, é o quarto câncer mais frequente nas regiões Sul (16/100.000), Sudeste (11/100.000), Centro-Oeste (9/100.000) e Norte (5/100.000), e o quinto mais frequente na Região Nordeste (6/100.000).³

As taxas de sobrevivência em 5 anos variam dependendo do estágio da doença ao diagnóstico, sendo de 49%, 16% e 2% para pacientes com doença local,

regional, e à distância, respectivamente.⁴

1.3 Tipos Histológicos

As duas principais formas de câncer de pulmão são os carcinomas de células não-pequenas (cerca de 85% dos casos) e os carcinomas de células pequenas (cerca de 15%).⁵ O termo CPCNP designa um grupo heterogêneo de histologias, dentre as mais comuns estão o carcinoma escamoso (ou epidermóide), adenocarcinoma e carcinoma de células grandes. Tais histologias são classificadas em conjunto pela similaridade de estadiamento, prognóstico e tratamento, portanto é crítica a análise e distinção anatomopatológica prévia à instituição do tratamento.⁶

1.3.1 Carcinoma de células não-pequenas

Em 2003, a classificação histológica de carcinomas de células não pequenas da Organização Mundial de Saúde (OMS) foi atualizada em Lyon, na França, em relação à versão da OMS de 1999, e publicada em 2004.⁶

***Classificação Histológica Carcinomas de Células Não-Pequenas* OMS / Associação Internacional para Estudo de Câncer de Pulmão⁶**

1. Carcinoma epidermóide ou de células escamosas (com suas variantes papilar, células claras, células pequenas e basalóide);
2. Adenocarcinoma (variantes acinar, papilar, bronquíolo-alveolar, sólido com mucina, fetal bem-diferenciado, mucinoso, cistoadenocarcinoma, anel de sinete, células claras, ou com subtipos mistos);
3. Carcinoma de células grandes (variantes neuroendócrino, basalóide, com fenótipo rabdóide, linfoepitelioma-like, células claras, ou combinado);
4. Adenoescamoso;
5. Carcinoma sarcomatóide (variantes carcinoma pleomórfico, células gigantes, células fusiformes, carcinosarcoma e blastoma pulmonar);

6. Tumor carcinoide (típico ou atípico);
7. Carcinomas de tipo-glândula salivar (mucoepidermóide, adenoidecístico, outros);

1.3.1.1 Carcinoma de células escamosas

O carcinoma de células escamosas foi o tipo histológico mais frequente entre as neoplasias de pulmão até a década de 80, no entanto séries mais recentes mostram uma mudança na frequência relativa dos diferentes tipos de carcinomas de pulmão. Grandes grupos cooperativos nos EUA, Europa e Ásia mostram que a frequência de adenocarcinomas hoje excede o número de carcinomas de células escamosas, particularmente em mulheres. Simultaneamente, parece haver uma tendência à diminuição na incidência de carcinoma pulmonar de células pequenas.⁷

Dados de séries brasileiras de câncer de pulmão descrevem uma predominância de carcinoma escamoso, em 37,5% dos casos em São Paulo e 62,8% em Manaus.^{8, 9}

O carcinoma epidermóide em 60 a 80% dos casos cresce em brônquios segmentares proximais, isto é, nas porções proximais da árvore traqueobrônquica, mas pode se apresentar também na periferia dos pulmões, numa minoria dos casos, como pequenos nódulos subpleurais. Por seu predominante crescimento central, pode ser detectado por exame citológico, em seus estádios mais precoces, dada a ocorrência de exfoliação de células malignas a partir da superfície brônquica, algumas vezes antes de se tornar evidente ao exame radiológico. Com o progresso de seu crescimento, o carcinoma de células escamosas invade a membrana basal e se estende ao parênquima e lúmen brônquico, produzindo obstrução, e conseqüente atelectasia ou pneumonia.

O carcinoma de células escamosas costuma ter crescimento lento, e estima-se que sua progressão de carcinoma *in situ* até um tumor clinicamente aparente leve de 3 a 4 anos. O diagnóstico histológico de carcinoma de células escamosas se dá a partir da presença de queratina produzida pelas células tumorais e/ou pelos desmossomos (pontes intercelulares).^{7,10}

1.3.1.2 Adenocarcinoma

O adenocarcinoma é hoje o subtipo histológico predominante em muitos países, e uma característica deste tipo de câncer de pulmão é a frequente heterogeneidade histológica. De fato, misturas de adenocarcinoma são mais comuns do que tumores com um único padrão acinar, papilar, bronquioloalveolar ou adenocarcinoma sólido, correspondendo, as formas mistas, a aproximadamente 80% dos adenocarcinomas. Em contraste com os carcinomas escamosos, a maioria dos adenocarcinomas se instala periféricamente (75%). O diagnóstico histopatológico se dá a partir da formação glandular neoplásica (com variação em sua extensão e arquitetura) ou de mucina intracitoplasmática.⁶

A atual definição da OMS / *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)* é mais restritiva do que a que era adotada previamente por muitos patologistas. Múltiplas variantes de adenocarcinoma são reconhecidas na nova classificação, incluindo adenocarcinoma fetal bem diferenciado, adenocarcinoma mucinoso (colóide), cistoadenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma em anel de sinete, adenocarcinoma de células claras.⁶

1.3.1.3 Tumores neuroendócrinos

Tumores neuroendócrinos do pulmão (TNEP), quando reconhecidos histologicamente como carcinomas de células não pequenas, são neoplasias de alto grau, de prognóstico muito pobre, à semelhança dos CPCP. Carcinóides atípicos são reconhecidos como tumores neuroendócrinos de grau intermediário, com um prognóstico também entre um tumor carcinoide típico e os TNEP de alto grau ou os carcinomas de células pequenas.

Diferenciação neuroendócrina pode ser demonstrada por exame imunohistoquímico ou microscopia eletrônica em 10% a 20% dos CPCNP sem qualquer morfologia neuroendócrina. Estes tumores são referidos coletivamente como CPCNP com diferenciação neuroendócrina, mas não são formalmente reconhecidos dentro da classificação da OMS / IASLC, até que a significância clínica e terapêutica da diferenciação neuroendócrina seja plenamente estabelecida.⁶

1.3.1.3 Carcinoma de células grandes

Grupo de neoplasias epiteliais sem diferenciação glandular ou escamosa, mas também sem características citológicas de um carcinoma de células pequenas. Em adição à categoria geral de carcinoma de células grandes, outras variantes incomuns são reconhecidas, incluindo *carcinoma de células grandes neuroendócrino*, *carcinoma basalóide*, *carcinoma linfoepitelioma-like*, *carcinoma de células claras* e *carcinoma de células grandes com fenótipo rabdóide*.

Usualmente se apresentam como grandes massas periféricas, com necrose pronunciada, e seu comportamento (curso clínico) se assemelha ao de outros CPCNP pouco diferenciados.⁶

1.3.1.4 Carcinomas sarcomatóides

Constituem grupo de tumores raros (carcinoma pleomórfico, carcinoma sarcomatóide, carcinosarcoma), que exibem uma heterogeneidade histológica de diferenciação epitelial e mesenquimal.⁶

1.3.2 Carcinoma de células pequenas

Consiste em carcinoma neuroendócrino de pulmão muito agressivo, tratado primariamente com quimioterapia e ocasionalmente com radioterapia.¹¹ Em contraste com os carcinomas de células não-pequenas, o carcinoma de células pequenas é caracterizado pela propensão a metástases precoces e tempo de duplicação tumoral rápido. O esquema mais prático divide os CPCP em doença limitada e doença extensa. Doença limitada é definida como um tumor que possa ser compreendido dentro de um campo único de radioterapia, respeitando doses de tolerância à radiação. Todos os outros tumores são caracterizados como doença extensa.

Devido à tendência a metastatização precoce, todos os pacientes devem ser submetidos a exames de estadiamento. Somente um terço dos pacientes se apresenta com doença classificada como limitada.

Os CPCNP são neoplasias de responsividade primária à quimioterapia conhecida, ficando a ressecção cirúrgica usualmente fora dos algoritmos de tratamento. Para a maioria dos pacientes, que recebe o diagnóstico com base em biópsias, o manejo consiste em quimioterapia combinada e radioterapia, sem cirurgia. Estudos das décadas de 70 e 80 demonstram que a quimioterapia combinada é claramente superior à quimioterapia com agente único. Quimioterapia concomitante à radioterapia parece proporcionar melhores taxas de sobrevida em 5 anos do que a terapia sequencial. O emprego da radioterapia precocemente durante a quimioterapia mostra-se melhor do que quando iniciada mais tarde. Quando a terapia combinada é usada em pacientes com doença limitada, as taxas de recidiva torácica diminuem, mas as taxas de falha à distância, particularmente no encéfalo, são elevadas. Alguns estudos revelam até 50% de incidência de metástases encefálicas dois anos após o diagnóstico, o que justifica a irradiação profilática do crânio-encéfalo.

Para o CPCP, doença extensa, o tratamento de escolha costuma ser quimioterapia exclusiva consistindo na combinação de cisplatina e etoposide, entre outros esquemas, também ativos e úteis na recaída da doença.¹¹

1.4 Fatores de risco

Múltiplos fatores, ambientais e relacionados ao estilo de vida, são associados com o desenvolvimento de câncer de pulmão, sendo o consumo de cigarros o fator mais importante. Além do tabagismo, ativo ou passivo, ainda estão relacionados ao câncer de pulmão as exposições a agentes como radônio, arsênico, asbesto, éteres clorometil, níquel, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, ar poluído, entre outros. Radioterapia da mama ou do tórax também são fatores de risco para câncer de pulmão.¹²

Tabagismo - O fator de risco isolado mais importante para o desenvolvimento de câncer de pulmão é o tabagismo. Estima-se que o consumo de

cigarros responde por aproximadamente 90% de todos os casos de câncer de pulmão. Para fumantes, o risco para câncer de pulmão é, em média, 10 vezes maior do que para não-fumantes, durante um mesmo período de vida. O risco aumenta com a quantidade de cigarros, duração do tabagismo e idade de início. Cessar o tabagismo resulta em decréscimo de lesões pré-malignas e uma redução no risco de desenvolvimento de carcinoma brônquico, mas ex-tabagistas continuam tendo risco elevado para desenvolvimento de câncer de pulmão, durante anos após o abandono do vício.¹¹⁻¹³

Radioterapia – Tratamento de câncer com radioterapia dirigida ao tórax pode aumentar o risco de neoplasia pulmonar secundária (segundo tumor primário). Mulheres tratadas com radioterapia, após cirurgia por câncer de mama por exemplo, apresentam risco elevado de desenvolver câncer de pulmão secundário, principalmente quando associado a tabagismo. O risco é mais pronunciado para câncer no pulmão ipsilateral. Similarmente, radioterapia para tratamento de doença de Hodgkin é associada com um risco aumentado de neoplasia pulmonar secundária.¹⁴⁻¹⁶

Toxinas ambientais – Além do tabagismo passivo e radiações ionizantes, estão relacionados exposição a asbesto, radônio, metais (arsênico, cromo e níquel), e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos.^{2,5}

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) – O *Lung Health Study* mostrou que a DPOC está associada a um risco 4 a 6 vezes maior de desenvolver câncer de pulmão, mesmo quando corrigido para a quantidade de cigarros fumados. A prevalência de câncer de pulmão mostra-se maior quando fumantes tem obstrução ao fluxo de ar do que quando tem provas normais de função pulmonar, quando todos os outros fatores, incluindo história tabágica, risco ocupacional e história familiar se equiparam.¹⁷

Fibrose pulmonar – Estudos mostram risco aumentado de câncer de pulmão em até sete vezes entre pacientes com fibrose pulmonar, e o risco parece ser independente do tabagismo.¹⁸

Infecção por HIV – A incidência de câncer de pulmão entre indivíduos infectados com HIV parece ser aumentada comparada com controles não-infectados.^{2,5}

Genética – fatores genéticos podem afetar ambos, risco e prognóstico de câncer de pulmão. Existe risco familiar estabelecido, embora bases genéticas devam ainda ser elucidadas.^{2,5}

Dieta – Vários fatores dietéticos (antioxidantes, vegetais, fitoesteróis) podem reduzir o risco de câncer de pulmão, mas o papel destes fatores não está completamente estabelecido.^{2,5}

1.5 Manifestações clínicas

O carcinoma de pulmão costuma ter curso insidioso. Alguns pacientes se apresentam com lesão assintomática, descoberta incidentalmente em radiografia do tórax, entretanto a maioria dos casos é diagnosticada devido ao desenvolvimento ou piora de sintomas ou sinais clínicos. Apesar de não haver um grupo de sinais ou sintomas patognomônicos de câncer de pulmão, eles podem ser secundários ao crescimento tumoral local (disseminação intratorácica), secundários ao desenvolvimento de metástases à distância ou apresentar-se como sintomas sistêmicos, não-específicos (síndromes paraneoplásicas).^{19,20}

Sintomas relacionados ao crescimento tumoral local

Os sintomas e sinais relacionados ao tumor primário variam na dependência do tamanho e da localização do tumor. Tumores localizados centralmente produzem tosse, ruído ventilatório, hemoptise, e sintomas e sinais relacionados à obstrução de vias aéreas e pneumonite pós-obstrutiva, tais como dispnéia, febre e tosse produtiva. Tumores periféricos têm maior chance de serem assintomáticos, quando são pequenos e confinados ao pulmão; ocasionalmente, tosse e dor pleurítica podem ser evidentes.^{19,20}

A disseminação intratorácica do câncer de pulmão ocorre por extensão direta ou por metástases linfáticas, e é associada a uma variedade de sinais e sintomas. *Invasão mediastinal* pode ser manifestada por dor torácica vaga e mal localizada, associada a outros achados de invasão nervosa, obstrução vascular, e/ou compressão ou invasão do esôfago. *Desordens neurológicas* por invasão do mediastino podem se refletir por rouquidão e disfagia, resultando em aspiração de repetição, devido à invasão do nervo laríngeo recorrente. Devido ao seu longo curso intratorácico, o nervo laríngeo recorrente esquerdo é fonte de rouquidão mais provável do que o direito. O comprometimento do nervo frênico é associado inicialmente com soluços, levando à paralisia e causando elevação de hemidiafragma, resultando em dispneia.

A *compressão esofágica* pelo tumor pode levar à disfagia. A formação de fístula traqueoesofágica ou broncoesofágica, que ocorre com frequência de 0,16%, pode se manifestar com tosse intensa, especialmente ao engolir, e pneumonia de aspiração recorrente.^{19,20}

A principal *síndrome vascular* associada à extensão direta do câncer de pulmão ao mediastino é a síndrome de veia cava superior (SVCS), mais comumente causada por invasão da veia, e compressão extrínseca pelo tumor, mas também por trombose intraluminal. O câncer de pulmão responde por 65% a 90% de todos os casos de SVCS, e em aproximadamente 85% destes casos o tumor primário localiza-se do lado direito, primariamente no lobo superior direito ou brônquio principal direito. Quanto ao tipo celular, CSCP predomina como causa de SVCS, seguido do carcinoma de células escamosas.^{19,20}

Com tumores apicais, a clássica *síndrome de Pancoast* (plexopatia braquial, síndrome de Horner, e dor em ombro) pode se manifestar por invasão local do plexo braquial baixo (C8 e T1), gânglio satélite, e parede torácica. O tumor pode causar sintomas secundários ao envolvimento da primeira ou segunda costela ou vértebra ou outra raiz nervosa.²⁰

Comprometimento pleural ocorre em aproximadamente 15% dos pacientes com câncer de pulmão, na apresentação inicial, e 50% dos pacientes com neoplasia disseminada de pulmão desenvolvem derrame pleural durante o curso da doença.

Um derrame pleural pode ser assintomático quando pequeno, mas é usualmente associada à dispneia, tosse, ou dor torácica. *Comprometimento pericárdico* surge da extensão direta do tumor, ou como resultado de disseminação retrógrada através dos linfáticos mediastinais e epicárdicos.^{6,20}

Sintomas causados por metástases à distância

Aproximadamente 60% dos pacientes com CPCP e 30% a 40% dos CPCNP, se apresentam com doença metastática (estádio IV). Os sítios mais comuns de disseminação hematogênica clinicamente aparentes são: sistema nervoso central (SNC), ossos, fígado e glândulas adrenais. Muitos destes pacientes não apresentam sintomas ou sinais relacionados ao órgão comprometido.²¹

Sintomas Inespecíficos e Síndromes Paraneoplásicas

Sinais e sintomas inespecíficos são comuns em ambos, CPCP e CPCNP. Anorexia (30%), perda de peso (50%) usualmente, mas nem sempre, acompanhada de anorexia, e fraqueza generalizada (30%) são os sintomas mais frequentes. Febre e anemia ocorrem menos frequentemente (20%).²¹

Síndromes paraneoplásicas são condições associadas com o câncer, que induzem sinais e sintomas, paralelamente ao tumor primário ou suas metástases. As principais categorias de síndromes paraneoplásicas incluem a endócrina, neurológica, cutânea, músculoesquelética, além de cardiovasculares e hematológicas.^{19,20} Síndromes paraneoplásicas não indicam doença metastática, não contando, a sua presença, para o estadiamento e o tratamento da neoplasia, devendo os sintomas serem tratados em paralelo.²¹

Osteoartropatia hipertrófica (OAH), frequentemente associada com artralgia e dor óssea, consiste em síndrome de periostite proliferativa crônica, que acomete ossos longos, provocando baqueteamento dos dedos das mãos, dos pés ou de ambos, além de mono- ou poliartrite. Baqueteamento digital, que compreende alargamento da falange distal e convexidade das unhas, é descrito desde a antiguidade. Observações já dos tempos modernos, registram tal sinal no ano de

1890, relacionando-o como, por vezes, primeira manifestação de doença orgânica grave, frequente prenúncio de câncer de pulmão.^{22,23} OAH pode ser reversível clinicamente, após efetivo tratamento do tumor.²⁴ A forma familiar ou idiopática se manifesta na puberdade e não é associada a outras doenças de base.

1.6 Diagnóstico e estadiamento

Na suspeita de CPCNP são indicados testes para confirmação do diagnóstico, identificação do tipo histológico e determinação do estágio da doença. O estágio é a medida da extensão da doença, que é usado para determinar o prognóstico e guiar o tratamento.

História e exame físico— Todos os pacientes devem ter história completa e exame físico detalhado. Identificar sintomas e sinais clínicos sugestivos de doença localmente avançada ou metastática, avaliar a função pulmonar e saúde global, bem como identificar comorbidades significativas, acabam tendo impacto na tomada de decisão terapêutica, habilidade do paciente em tolerar o tratamento, e no curso da doença independentemente do estágio da mesma.^{25,26}

A maioria dos sinais e sintomas (em geral, tosse, hemoptise e pneumonia obstrutiva) são inespecíficos. A sintomatologia secundária a crescimento locorregional, disseminação metastática e síndromes paraneoplásicas, já foram relatados.

Exames Laboratoriais — Todos os pacientes com suspeita de CPCNP devem ser avaliados através de hemograma completo, além de medidas de eletrólitos, cálcio, fosfatase alcalina, albumina, TGO, TGP, bilirrubinas e creatinina. O papel dos estudos laboratoriais é o de identificar anormalidades secundárias a doença localmente avançada e/ou metastática.²⁷

Biologia Molecular - Marcadores tumorais obtidos do soro ou do tecido tumoral são de significância prognóstica em algumas situações.²⁸⁻³⁰ Testes genéticos realizados com o tecido tumoral podem identificar mutações ou perfis de expressão genética que podem estar associados com o comportamento da doença.^{31,32}

Exames de Imagem — Todos os pacientes com suspeita de CPCNP devem ser submetidos à tomografia computadorizada (TC), com uso de contraste, com extensão adequada para estudo dos pulmões, fígado e glândulas adrenais. A TC é fundamental para o estadiamento TNM, pois pode caracterizar o tumor primário e definir sua relação com a parede torácica e estruturas mediastinais, identificar linfonodos mediastinais aumentados de volume e suspeitos de envolvimento e, enfim, identificar lesões em pulmão contralateral, parede torácica ou em abdome superior, suspeitas de implantes metastáticos.

A maioria dos pacientes requer imagens adicionais. Isto pode incluir tomografia com emissão de pósitron (PET-TC), ressonância nuclear magnética (RM) cranioencefálica, ou cintilografia óssea de esqueleto total.

Achados anormais em exames de imagem devem ser confirmados por amostra tecidual.³³ Dados histopatológicos são requeridos para confirmação do diagnóstico de CPCNP e para determinar acuradamente o estadiamento da doença. A amostra tecidual recomendada deve ser da lesão que irá estabelecer o estágio da doença mais avançado, a não ser em áreas inacessíveis ou particularmente de alto risco (p.ex. metástases cerebrais). A técnica para a coleta de tecido deve ser escolhida com base na localização do tumor (central X periférico), experiência e segurança no método, disponibilidade, facilidade, acurácia diagnóstica e preferência do paciente.

Para pacientes candidatos a tratamento cirúrgico, estudo da função pulmonar deve ser realizado.³⁴ Casos com função pulmonar limítrofe devem ser submetidos a teste de exercício cardiopulmonar. A ressecção cirúrgica será considerada apropriada na dependência de vários fatores, incluindo o estágio da doença e a condição médica do paciente.

Estadiamento — Existe usualmente informação suficiente para determinar o estágio da doença através de história, exame físico, testes laboratoriais, exames de imagem e histopatológico completos. Para o CPCP geralmente o estadiamento consiste na discriminação entre doença localizada e extensa. Para o CPCNP o estadiamento é baseado no sistema TNM (*tumor node metastasis*), que gradua as características do tumor primário (T), presença ou ausência de comprometimento

linfonodal (N), e presença ou ausência de metástases à distância (M).^{35,36} A combinação dos graus T, N e M determina o estágio da doença (de I a IV). O sistema de estadiamento TNM para CPCNP reflete os métodos de avaliação clínica e é importante para guiar o tratamento. Revisões periódicas se fazem necessárias, face aos avanços nas técnicas de imagem, tratamentos desenvolvidos e impacto na sobrevida.

O Sistema Internacional de Estadiamento para Câncer de Pulmão (*Revised International System for Staging Lung Cancer*), baseado na informação de uma base de dados clínicos de mais de 5.000 pacientes, foi adotado em 1997 pela *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* e pela *International Union Against Cancer*.³⁵⁻⁴¹ Estas revisões fornecem maior especificidade na divisão dos pacientes em grupos. Os detalhes da 6ª. edição do Sistema TNM de 1997 estão listados abaixo:³⁵

Tumor primário (T)

Tx Tumor provado pela presença de células neoplásicas nas secreções broncopulmonares ou em lavados broncoalveolares, porém não identificado pela radiografia ou broncoscopia, ou qualquer tumor que não possa ser localizado.

T0 Nenhuma evidência de tumor primário.

T1s Carcinoma *in situ*.

T1 Tumor com menos de 3cm no seu maior diâmetro, circundado por pleura ou tecido pulmonar em toda a sua extensão, sem evidência de invasão proximal a um brônquio lobar ao exame endoscópico.

T2 Tumor com qualquer das seguintes características: Mais de 3cm no maior diâmetro; Invade a pleura visceral; Provoca atelectasia ou pneumonite crônica obstrutiva; Estende-se à região hilar, porém, à broncoscopia, o tumor deve estar a pelo menos 2cm distal à carina principal.

T3 Tumor de qualquer dimensão, com: invasão direta da parede torácica (incluindo tumores do sulco superior), do diafragma, do pericárdio ou pleura mediastinal, sem invadir estruturas viscerais, grandes vasos ou corpo vertebral; Tumores de qualquer tamanho localizados a menos de 2cm da carina principal.

T4 Tumor de qualquer tamanho invadindo mediastino, comprometendo coração, grandes vasos, traquéia, traquéia, esôfago, corpo vertebral ou carina, ou tumores de qualquer dimensão, acompanhados de derrame pleural com citologia positiva.

Linfonodos (N)

Nx Metástases linfonodais não demonstráveis.

N0 Ausência de metástases linfonodais.

N1 Metástases linfonodais para a região peribrônquica, linfonodos hilares ipsilaterais ou ambos, incluindo extensão direta.

N2 Metástases para linfonodos mediastinais ipsilaterais ou subcarinais.

N3 Metástases para linfonodos contralaterais, mediastinais ou hilares ou linfonodos cervicais ou pré escalênicos, ipsi ou contralaterais.

Metástases à distância (M)

Mx Metástases não demonstradas.

M0 Ausência de metástases.

M1 Presença de metástases a distância.

ESTADIAMENTO FINAL

Carcinoma oculto: Tx No Mo

Estádio 0: T1s No Mo

Estádio IA: T1 No Mo

Estádio IB: T2 No Mo

Estádio IIA: T1 N1 Mo

Estádio IIB: T2 N1 Mo

T3 No Mo

Estádio IIIA: T3 N1 Mo

	T1-3 N2 Mo
Estádio IIIB:	T1-4 N3 Mo
	T4 N1-3 Mo
Estádio IV:	T1-4 N1-3 M1

A 7ª. edição do sistema TNM é a mais recente versão proposta, e substituirá a 6ª. edição, a partir de 1º. de janeiro de 2010.³⁷ Ela foi desenvolvida pela *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)* e aprovada pelas *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* e *International Union Against Cancer (UICC)*. A principal alteração prevista é a reclassificação dos derrames pleurais e lesões nodulares separadas (previamente chamadas nódulos satélites). Outras modificações incluem definição de novos pontos de corte nas medidas e subdivisões de T1 (em T1a e T1b), T2 (em T2a e T2b), e M1 (em M1a e M1b). Quatro modalidades de estadiamento podem ser definidas em pacientes com CPCNP, todas baseadas no sistema TNM:

- Estadiamento clínico, baseado em história, exame físico, testes laboratoriais, exames radiológicos e histopatológico, e qualquer outra investigação prévia à terapia primária. É descrita com o prefixo “c” (p.ex. cT3N2M0).
- Estadiamento cirúrgico-patológico, baseado no estadiamento clínico somado aos dados histopatológicos do tumor ressecado, que proporcionam confirmação das descrições T, N e M e tipo histológico. Adicionalmente, fornece informações do grau histológico, margens de ressecção, presença ou ausência de invasão linfocelular.⁴² É descrito com o prefixo “p” (p.ex. pT3N2M0).
- Estadiamento de retratamento é considerado, se existe recorrência da doença e um novo tratamento é planejado.
- Estadiamento de autópsia é registrado, quando um exame postmortem é realizado.

No estadiamento do CPCP de pulmão, é utilizado o sistema originalmente introduzido pelo *Veterans Affairs Lung Study Group (VALSG)*, por sua simplicidade e utilidade clínica, que divide em doenças limitada ou extensa.

1.7 Influência do gênero no câncer de pulmão

O câncer de pulmão é hoje, causa líder de mortes por câncer em mulheres americanas, tendo superado o câncer de mama em 1987. Quase duas vezes mais mortes nos EUA são esperadas por câncer de pulmão do que por câncer de mama em 2009 (70.500 versus 40.200).⁴³ No Brasil as neoplasias agrupadas de traquéia, brônquios e pulmões são também causa líder de morte em homens (15,5% dos óbitos, superando próstata, responsável por 13,3%), sendo em mulheres (9,4%) ainda superadas pelo câncer de mama (15,6% dos óbitos por câncer), no período entre 2003 e 2007. Em Porto Alegre, tal proporção alcança 22,2% de mortes por câncer em homens (contra 10,7% por câncer de próstata), e 12,7% dos óbitos por câncer em mulheres (contra 17,9% por câncer de mama) no mesmo período. Na região nordeste, o câncer de pulmão é superado também pelo câncer de colo uterino, como causa de mortes por câncer em mulheres. Na região norte, o câncer de colo do útero supera até mesmo o câncer de mama, em mortes por câncer, dentro do mesmo período.³

A taxa de mortes por câncer de pulmão ajustada para a idade cresce paralelamente à taxa de tabagismo entre as mulheres. O índice de tabagismo cresceu para mulheres nos EUA de 1930 a 1960, o que foi seguido por rápido aumento na taxa de mortes por câncer de pulmão que iniciou em 1960.⁴³⁻⁴⁸

A incidência de câncer de pulmão ajustada para a idade continua sendo maior em homens do que em mulheres. Entretanto, a incidência feminina está estabilizando, enquanto a masculina segue diminuindo.^{43,46,49-50} Um padrão diferente é observado nos não-fumantes. Nesta população a incidência ajustada para a idade de câncer de pulmão é maior para mulheres (14,4 a 20,8 por 100.000/ano) do que para homens (4,8 a 13,7 por 100.000/ano). Além disto, nos EUA, aproximadamente 19% dos casos de câncer de pulmão em mulheres surge em não-fumantes, comparado com apenas 9% para homens.⁵¹

Sendo o tabagismo o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de câncer de pulmão para homens e mulheres, a questão que surge é se existe diferença, relacionada ao sexo, na magnitude da relação entre tabagismo e câncer

de pulmão. Outra questão é se fatores endócrinos afetam o risco de câncer de pulmão.

O consumo de cigarros é o principal fator relacionado com a epidemia de câncer de pulmão em mulheres, com estimativas sugerindo ser responsável por até 80% dos casos.⁴⁸⁻⁵² Um maior número de mulheres começou a fumar durante e após a 2ª guerra mundial. Apesar das taxas de tabagismo terem declinado desde seu pico na década de 60, a prevalência atual de tabagismo entre mulheres nos EUA é ainda muito alta (aproximadamente 18% em 2006).^{48,53-59} Além disto, a magnitude do risco aumenta com a duração do hábito de fumar e com a exposição total ao longo da vida (número de cigarros).^{52,60-62}

Entretanto, não é claro se a força da associação entre tabagismo e câncer de pulmão é diferente entre mulheres e homens, uma vez que estudos dirigidos a esta questão fornecem resultados conflitantes: alguns estudos mostram um maior risco para desenvolvimento de câncer de pulmão entre mulheres fumantes, do que para homens fumantes.⁵⁶⁻⁵⁷ Outros estudos sugerem existir um risco semelhante para câncer de pulmão em homens e mulheres com o mesmo nível de exposição ao tabaco.⁶⁰⁻⁶³

Vários fatores podem estar relacionados aos resultados contraditórios dos diferentes estudos sobre a associação entre gênero, consumo de tabaco e câncer de pulmão. Em relação à intensidade do tabagismo, é preciso considerar que na mulher, que fuma a mesma quantidade que um homem, o grau de agressão pode ser maior, uma vez que a ventilação e a área de distribuição (vias aéreas e pulmões) dos produtos do cigarro pode ser muito menor na mulher.

O tabagismo tem outras consequências, além do câncer de pulmão, na saúde das mulheres. A OMS mostra que pelo menos 25% das mulheres fumantes morrem por causas relacionadas ao cigarro.⁵³ Entre as principais causas de morte em mulheres tabagistas estão doença cardiovascular (41%), câncer de pulmão (21%) e DPOC (18%).⁵³ Outras causas incluem câncer de esôfago, de cabeça e pescoço e outros sítios, bem como outras doenças respiratórias.

Exposição à radiação é fator de risco conhecido para subsequente desenvolvimento de câncer de pulmão, bem como de outras neoplasias.⁶⁴ Vários

estudos mostram que este risco é ainda maior em fumantes.⁶⁵⁻⁶⁷ As mulheres podem ser expostas à radiação para tratar câncer de mama. A incidência de câncer de pulmão é marcadamente aumentada em mulheres que fumaram e receberam radioterapia pós-mastectomia por câncer de mama, quando comparado com as que nunca fumaram e que não receberam radioterapia após a mastectomia.⁶⁷

Existem dados conflitantes sobre a influência de fatores hormonais no risco de câncer de pulmão em mulheres.⁴⁵ Várias séries caso-controle descreveram diminuição na incidência de câncer de pulmão entre mulheres que recebem estrogênio exógeno (seja como terapia hormonal pós-menopausa ou uso de contraceptivo oral).⁶⁸⁻⁷² Por outro lado, um estudo recente sugere que houve um aumento do risco para câncer de pulmão em mulheres pós-menopausa.⁷³ Já um estudo randomizado da OMS com cerca de 16.000 mulheres mostrou que houve tendência a aumento da incidência de CPCNP em mulheres recebendo terapia de reposição hormonal, porém a diferença não foi significativa.^{74,75}

Outros fatores de risco de câncer de pulmão, descritos em homens, também são válidos para as mulheres:

- História familiar de câncer de pulmão, tanto como fator de risco isolado, assim como tem significativa interação com tabagismo.^{61,76}
- História de doença pulmonar prévia, mostrado como fator de risco em dois estudos caso-controle limitados a mulheres.^{77,78}
- Relação entre dieta e vitaminas e desenvolvimento de câncer de pulmão, questão não resolvida para homens e mulheres.⁷⁹⁻⁸³

Existe diferença na distribuição dos tipos histológicos de câncer de pulmão entre homens e mulheres. O tipo histológico mais comum continua sendo adenocarcinoma em mulheres e carcinoma de células escamosas em homens.⁸⁴⁻⁸⁸ Taxas de todos os tipos de câncer de pulmão em mulheres e de adenocarcinoma em homens continuam aumentando.⁸⁹

Parte da explicação para a diferente distribuição das histologias de câncer de pulmão entre mulheres e homens pode estar relacionada a diferenças no padrão de

tabagismo. Por exemplo, homens fumantes tem risco semelhante para desenvolvimento de carcinoma epidermóide e CPCP; já as mulheres fumantes parecem ter risco muito maior para desenvolvimento de CPCP comparado com carcinoma epidermóide.^{62,90-91} Isto tem sugerido que o estrogênio pode influenciar as características histológicas e moleculares do câncer de pulmão, e pode explicar, ao menos em parte, as diferenças entre os sexos nestas características.⁹²

Diferenças entre os gêneros também são descritas em relação ao prognóstico. Alguns estudos com pequeno número de casos e algumas limitações metodológicas sugerem uma resposta pior ao tratamento em mulheres.⁹³⁻⁹⁵ Por outro lado, séries maiores que consideraram o estágio da doença na apresentação, diferenças histológicas, e outros fatores mostraram resultados opostos.⁹⁶⁻⁹⁸

Fatores endocrinológicos podem também afetar a história natural da doença em mulheres que desenvolvem CPCNP.^{75,99} Mulheres em terapia hormonal combinada (estrogênio e progesterona) tiveram sobrevida significativamente mais curta quando comparadas com aquelas que receberam placebo (sobrevida mediana de 9,4 versus 16,1 meses, HR 1.59).⁷⁴⁻⁷⁵ Estes achados são consistentes com a hipótese de que fatores endócrinos ou aceleram a transição de lesões pré-neoplásicas até a malignidade, ou promovem o crescimento tumoral uma vez que a neoplasia esteja presente. Apesar de estes dados necessitarem confirmação, suspensão da terapia de reposição hormonal pós-menopausa deve ser considerada em mulheres com diagnóstico de câncer de pulmão.¹⁰⁰

Também a prevalência de tabagismo é desproporcionalmente elevada entre mulheres jovens e de baixa escolaridade.^{53,101} Atualmente mais mulheres jovens do que homens jovens fumam; existe também uma maior taxa de iniciação do tabagismo e uma menor taxa de abandono do mesmo entre mulheres comparado com os homens.¹⁰¹⁻¹⁰³

Estudos clínicos visando avaliar a diferença do câncer de pulmão entre gêneros são importantes. Mulheres devem ser recrutadas, uma vez que foram excluídas de muitos estudos prévios.^{29,79,104}

1.8 Influência do tabagismo no câncer de pulmão

O impacto do consumo de cigarros se torna evidente no declínio das taxas de câncer de pulmão que acompanham a redução na prevalência do tabagismo. Assim, o câncer de pulmão se diferencia de outras tantas neoplasias por ter um fator de risco preponderante e modificável.

A prevalência de tabagismo se modificou, entre homens e mulheres, de 1975 até 2006.¹⁰⁵ Tal fato é acompanhado de um declínio na taxa de mortes por câncer de pulmão entre homens e estabilização a leve elevação da mesma, entre mulheres.

A possibilidade de que a inalação de cigarros de nicotina pudesse ser causa comum de câncer de pulmão foi descrita pela primeira vez por Adler, em 1912.¹⁰⁶ Seguiram-se diversos estudos na mesma área. Estima-se que o risco relativo de câncer de pulmão em fumantes de longa data comparados com não-fumantes de mesma idade, seja de 10 a 30 vezes maior. O risco cumulativo de câncer de pulmão entre fumantes pesados pode ser maior do que 30%, comparado com um risco de menos de 1% em não-fumantes de mesma idade.¹⁰⁷⁻¹⁰⁸

O risco de carcinoma brônquico é proporcional ao tempo de vida global consumindo cigarros. O risco relativo aumenta tanto com o número de cigarros consumidos por dia, como também com a duração do hábito de fumar. Estima-se que um homem de 35 anos de idade tenha 9% de probabilidade de morte por câncer de pulmão antes dos 85 anos se ele fumou menos do que 25 cigarros por dia, comparado com 18% de probabilidade, caso fume mais do que 25 cigarros por dia¹⁰⁹. Fatores adicionais incluem a idade de início do tabagismo, grau de inalação, teor de nicotina e alcatrão no cigarro, e consumo de cigarro sem filtro.¹¹⁰⁻¹¹²

A idade em que o risco de câncer de pulmão aumenta entre fumantes é dos 45 aos 50 anos. Além deste ponto, o risco-relativo idade-específico para o desenvolvimento de câncer de pulmão se estabiliza até um pico entre os 75 e 80 anos.¹¹³

Parar de fumar diminui o risco de câncer de pulmão. A redução do risco de câncer de pulmão depende da duração da abstinência.¹¹⁴ Abstinência de 15 anos ou

mais reduz o risco ao risco aproximado de um não fumante. Uma exceção a este padrão está no aparente aumento do risco de câncer de pulmão dentro dos primeiros anos de abstinência, o que se pensa ser reflexo da presença de sintomas de doença que levam ao abandono do hábito de fumar antes do diagnóstico. A redução do risco se torna evidente dentro de 5 anos de abstinência.¹¹⁵⁻¹¹⁷

Entre fumantes incapazes de abandonar o hábito, a redução do tabagismo parece ter algum efeito em reduzir o risco de câncer de pulmão. Esta abordagem é conhecida como política de redução de danos. Portanto, encorajar fumantes que se vejam incapazes de abandonar o vício a diminuírem o consumo, pode resultar em redução do risco.¹⁰⁷

A intensidade da exposição ambiental ao tabaco (isto é, tabagismo passivo) é menor do que a exposição ocorrida com fumantes ativos, embora a concentração de algumas substâncias liberadas possa ser maior na corrente secundária. É preciso considerar que o fumante ativo tem exposição dupla, uma vez que também inala as substâncias liberadas no ar ambiental. Por outro lado, exposição ambiental ao tabaco usualmente se inicia muito mais precocemente na vida do que o tabagismo ativo, o que implica na duração da exposição para a carcinogênese ocorrer por um período mais longo de vida.¹¹⁸⁻¹²⁰

1.9 Influência da idade no câncer de pulmão

O plano terapêutico para um paciente com câncer de pulmão, depende do tipo celular (CPCNP vs CPCP), do estágio da neoplasia, e de uma avaliação da condição médica global do paciente. A idade mediana de pacientes com CPCNP no momento do diagnóstico, em países desenvolvidos, é de 68 anos, sendo que até 40% tem mais do que 70 anos.¹²¹

A eficácia e a tolerância ao tratamento são preocupações comuns em pacientes idosos com CPCNP.¹²²⁻¹²³ Pacientes idosos necessitam ser manejados com bases individualizadas, sendo importante selecionar apropriadamente pacientes candidatos à cirurgia e/ou quimiorradioterapia. Avaliação geriátrica pode ser útil na formulação de apropriado e individualizado plano de tratamento.

Comorbidades são importantes determinantes de tratamento apropriado tanto para doença localizada quanto avançada, e impactam adversamente na sobrevida. Idade e comorbidade são relacionados, e são associados com tratamentos menos agressivos para câncer de pulmão. Várias séries indicam que adiar o tratamento de câncer de pulmão para idosos é injustificado. Apesar de alguns destes estudos terem avaliado o impacto das comorbidades, a maioria das avaliações foi limitada.¹²⁵ O impacto deletério das comorbidades em pacientes com câncer de pulmão exige a prevenção de doenças clínicas e controle de seus efeitos no tratamento e sobrevida da neoplasia, e devem ser foco primário de medidas de saúde pública e de pesquisa.

Quanto à histologia, há estudo revelando incidência maior de adenocarcinomas e CPCP em pacientes com menos de 50 anos, em relação aos pacientes com mais de 50 anos, cujo grupo apresentou maior incidência de carcinoma de células escamosas.^{44,125-126} Estes dados indicam que o câncer de pulmão tem diferentes características etiopatogênicas, em pacientes mais jovens, o que pode ter implicações clínicas.

No diagnóstico, também há distinção clínica, apresentando-se o grupo mais jovem mais frequentemente com dor torácica, enquanto no grupo de pacientes mais velhos, tosse, dispneia e alargamento do mediastino são mais frequentes. O mesmo estudo revela exposição ambiental como fator de risco em pacientes mais jovens, em contrapartida com o tabagismo como fator de risco principal em pacientes com mais de 50 anos de idade.¹²⁵

Há estudos revelando que pacientes jovens têm significativamente melhor prognóstico, com diferença estatística demonstrada especialmente em estágios precoces.¹²⁷⁻¹²⁸ Embora pacientes mais jovens com câncer de pulmão se apresentem em estágios mais avançados da doença, sua sobrevida global é similar à dos pacientes mais velhos, sugerindo que câncer de pulmão não é inerentemente mais agressivo em pacientes com menos do que 50 anos.¹²⁹

2. JUSTIFICATIVA

Mesmo com a diminuição progressiva do hábito de fumar nas últimas décadas, o carcinoma brônquico segue como causa líder de mortes por malignidade, em ambos os sexos, no mundo. No entanto a mortalidade masculina por câncer de pulmão vem reduzindo progressivamente no mundo, em contraposição ao quadro observado em relação às mulheres. No Brasil, o câncer de pulmão é a causa mais frequente de óbito por câncer nos homens e a segunda causa nas mulheres. O aparecimento tardio dos sintomas relacionados ao câncer de pulmão é um dos fatores que pode estar associado ao retardo no diagnóstico.

A sobrevida do paciente com câncer de pulmão depende, entre outros fatores, do tipo histológico e do estágio tumoral. Considerar as modificações de padrão histológico mais prevalente nos dias de hoje, face às modificações comportamentais, como a redução do hábito tabágico e reposicionamento da mulher na sociedade, denota constante necessidade de avaliar terapêuticas, tendo em vista o pobre progresso alcançado em termos de sobrevida no tratamento do câncer de pulmão, a despeito do avanço geométrico dos métodos de imagem e diagnóstico.

Uma variação na frequência dos diversos tipos histológicos do câncer de pulmão é descrita ao longo dos últimos anos, com um aumento nas diferentes séries internacionais do número de casos de adenocarcinoma. No Brasil, séries recentes ainda demonstram os carcinomas escamosos em maior frequência.

A associação entre tabagismo e câncer de pulmão é bem estabelecida. Entretanto, a relação entre tabagismo e tipo histológico do câncer de pulmão foi apenas parcialmente estudada. Do mesmo modo, dados limitados e parcialmente controversos estão disponíveis sobre a influência do sexo e da idade no momento do diagnóstico sobre as manifestações clínicas do câncer de pulmão.

Este estudo será realizado para revisar os dados de literatura, bem como determinar as principais manifestações clínicas do câncer de pulmão em pacientes atendidos em um hospital universitário, comparando os achados em relação ao sexo, à idade e à história tabágica. Um maior entendimento da influência destas variáveis, no desenvolvimento do câncer de pulmão, pode ser útil em estabelecer estratégias

que contribuam para a detecção mais precoce dos casos, bem como na busca por melhores índices de sobrevida.

3. OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo são determinar as manifestações clínicas, o tipo histológico e o estágio do câncer de pulmão e comparar os achados em relação ao sexo, à idade e à história tabágica.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Cancer Society.: Cancer Facts and Figures 2009. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2009. Also available online. Last accessed December 14,2009.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin. 2009; 59(4):225-49.
3. Instituto Nacional do Câncer (INCA): Tipos de Câncer - Registro e Estimativas. Ministério da Saúde, Brasil. Disponível online (pesquisa em 30/12/2009).
4. Ries L, Eisner M, Kosary C, et al., Eds.: Cancer Statistics Review, 1975-2002. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2005 Available online. Last accessed April 9, 2009.
5. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. N Engl J Med. 2008; 359(13):1367-80.
6. Travis, WD, Brambilla, E, Muller-Hermlink, HK, Harris, CC (eds). World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC Press. Lyon 2004.
7. el-Torky M, el-Zeky F, Hall C. Significant changes in the distribution of histologic types of lung cancer: a review of 4928 cases. Cancer. 1990; 65(10):2361-7.
8. Novaes FT, Cataneo DC, Ruiz Jr RL, et al. Lung cancer: histology, staging, treatment and survival. J Bras Pneumol. 2008; 34(8):595-600.
9. Westphal FL, Lima LC, Andrade EO, et al. Characteristics of patients with lung cancer in the city of Manaus, Brazil. J Bras Pneumol. 2009; 35(2):157-163.

10. Dulmet-Brender E, Jaubert F, Huchon G. Exophytic endobronchial epidermoid carcinoma. *Cancer* 1986; 57(7):1358-64.
11. Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350(4):379-92.
12. Wingo PA, Ries LA, Giovino GA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91(8):675-90.
13. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004;328(7455):1519.
14. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, et al. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26(3):392-8.
15. Hodgson DC, Koh ES, Tran TH, et al. Individualized estimates of second cancer risks after contemporary radiation therapy for Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2007; 110(11):2576-86.
16. Lorigan P, Radford J, Howell A, Thatcher N. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2005; 6(10):773-9.
17. Petty TL. The early diagnosis of lung cancer. *Dis Mon*. 2001; 47(6):204-64.
18. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosingalveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161(1):5-8.
19. Levitt SH, Jones TK, Kilpatrick SJ, et al. Treatment of malignant superior vena caval obstruction. A randomized study. *Cancer*. 1969; 24(3):447-51.
20. Libshitz HI, McKenna RJ, Mountain CF. Patterns of mediastinal metastases in bronchogenic carcinoma. *Chest*. 1986; 90(2):229-32.
21. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes:

- ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007; 132(3 Suppl):149S-160S.
22. Poantã L, Parasca I, Fazakas E, et al. Paraneoplastic hypertrophic osteoarthropathy: evaluation at 25 years after pneumectomy. *Pol Arch Med Wewn*. 2009; 119(9):603-6.
 23. da Silva Junior AF, Garcia E, Schorr F, et al. Secondary hypertrophic osteoarthropathy to lung cancer: a case report. *Rev Bras Pneumol*. 2009; 15(4):705-11.
 24. Moreira Jda S, Hass M, Moreira AL, et al. Reversal of digital clubbing in surgically treated lung cancer patients. *J Bras Pneumol*. 2008; 34(7):481-9.
 25. Ross PJ, Ashley S, Norton A, et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer*. 2004; 90(10):1905-11.
 26. Colinet B, Jacot W, Bertrand D, et al. A new simplified comorbidity score as a prognostic factor in non-small-cell lung cancer patients: description and comparison with the Charlson's index. *Br J Cancer*. 2005; 93(10):1098-105.
 27. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156(1):320-32.
 28. Tamura M, Oda M, Tsunozuka Y, et al. Chest CT and serum vascular endothelial growth factor-C level to diagnose lymph node metastasis in patients with primary non-small cell lung cancer. *Chest*. 2004; 126(2):342-6.
 29. Rubins JB, Dunitz J, Rubins HB, et al. Serum carcinoembryonic antigen as an adjunct to preoperative staging of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998; 116(3):412-6.
 30. Ferrigno D, Buccheri G. Clinical applications of serum markers for lung cancer. *Respir Med*. 1995; 89(9):587-97.
 31. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal

- growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004; 350(21):2129-39.
32. Potti A, Mukherjee S, Petersen R, et al. A genomic strategy to refine prognosis in early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355(6):570-80.
 33. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007; 132(3 Suppl):178S-201S.
 34. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007; 132(3 Suppl):161S-77S.
 35. AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed, Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al (Eds), Springer-Verlag, New York 2002. p. 435.
 36. UICC TNM Classification of Malignant Tumors, 6th Ed, Sobin L, Wittekind C (Eds), Wiley-Liss, New York 2002. p. 272.
 37. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol.* 2007; 2(8):706-14.
 38. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007; 2(8):694-705.
 39. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the T descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007; 2(7):593-62.

40. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009; 4(5):568-77.
41. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007; 2(8):686-93.
42. Schwartz AM, Henson DE. Diagnostic surgical pathology in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007; 132(3 Suppl):78S-93S.
43. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59(4):225-49.
44. Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95(17):1276-99.
45. Gasperino J, Rom WN. Gender and lung cancer. *Clin Lung cancer.* 2004; 5(6):353-9.
46. Thomas L, Doyle LA, Edelman MJ. Lung cancer in women: emerging differences in epidemiology, biology, and therapy. *Chest.* 2005; 128(1):370-81.
47. Pauk N, Kubík A, Zatloukal P, Krepela E. Lung cancer in women. *Lung Cancer.* 2005; 48(1):1-9.
48. Wingo PA, Ries LA, Giovino GA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91(8):675-90.
49. Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer

- treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(19):1407-27.
50. Fu JB, Kau TY, Severson RK, Kalemkerian GP. Lung cancer in women: analysis of the national surveillance, epidemiology, and end results database. *Chest.* 2005; 127(3):768-77.
 51. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, et al. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol.* 2007; 25(5):472-8.
 52. U.S. Department of Health and Human Services (USDHHS). The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Public Health Service, Centers for Disease Control, Washington, DC 2004. CDC Publication No. 7829. Available online: www.cdc.gov/tobacco/sgr/sgr_2004/index.htm (Accessed 5/3/05).
 53. Chollat-Traquet C. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tobacco use--United States, 1900-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48(43):986-93.
 54. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cigarette smoking among adults--United States, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56(44):1157-61.
 55. Risch HA, Howe GR, Jain M, et al. Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers? A case-control analysis by histologic type. *Am J Epidemiol.* 1993; 138(5):281-93.
 56. Harris RE, Zang EA, Anderson JI, et al. Race and sex differences in lung cancer risk associated with cigarette smoking. *Int J Epidemiol.* 1993; 22(4):592-9.
 57. Zang EA, Wynder EL. Cumulative tar exposure. A new index for estimating lung cancer risk among cigarette smokers. *Cancer.* 1992; 70(1):69-76.
 58. Williams RR, Horm JW. Association of cancer sites with tobacco and alcohol consumption and socioeconomic status of patients: Interview study from the Third National Cancer Survey. *J Natl Cancer Inst.* 1977; 58(3):525-47.

59. Schoenberg JB, Wilcox HB, Mason TJ, et al. Variation in smoking-related lung cancer risk among New Jersey women. *Am J Epidemiol.* 1989; 130(4):688-95.
60. Osann KE. Lung cancer in women: The importance of smoking, family history of cancer, and medical history of respiratory disease. *Cancer Res.* 1991; 51(18):4893-7.
61. Osann KE, Anton-Culver H, Kuosaki T, et al. Sex differences in lung-cancer risk associated with cigarette smoking. *Int J Cancer.* 1993; 54(1):44-8.
62. Bain C, Fescanish D, Speizer FE, et al. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96(11):826-34.
63. Taubes G. Claim of higher risk for women smokers attacked. *Science.* 1993; 262(5138):1375.
64. Tucker M, Coleman C, Cox R, et al. Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1988; 318(2):76-81.
65. Van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, et al. Roles of radiotherapy and smoking in lung cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87(20):1530-7.
66. Travis L, Gospodarowicz M, Curtis RT, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94(3):182-92.
67. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, et al. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(3):392-8.
68. Blackman JA, Coogan PF, Rosenberg L, et al. Estrogen replacement therapy and risk of lung cancer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002; 11(7):561-7.
69. Kreuzer M, Gerken M, Heinrich J, et al. Hormonal factors and risk of lung

- cancer among women? *Int J Epidemiol.* 2003; 32(2):263-71.
70. Chen KY, Hsiao CF, Chang GC, et al. Hormone replacement therapy and lung cancer risk in Chinese. *Cancer.* 2007; 110(8):1768-75.
 71. Schwartz AG, Wenzlaff AS, Prysak GM, et al. Reproductive factors, hormone use, estrogen receptor expression and risk of non-small cell lung cancer in women. *J Clin Oncol.* 2007; 25(36):5785-92.
 72. Taioli E, Wynder EL. Re: Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86(11):869-70.
 73. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA.* 2008; 299(9):1036-45.
 74. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 374(9697):1243-51.
 75. Ganti AK, Sahmoun AE, Panwalkar AW, et al. Hormone replacement therapy is associated with decreased survival in women with lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24(1):59-63.
 76. Wu AH, Fontham ET, Reynolds P, et al. Previous lung disease and risk of lung cancer among lifetime nonsmoking women in the United States. *Am J Epidemiol.* 1995; 141(11):1023-32.
 77. Alavanja MC, Brownson RC, Boice JD, et al. Preexisting lung disease and lung cancer among nonsmoking women. *Am J Epidemiol.* 1992; 136(6):623-32.
 78. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancer in male smokers. *N Engl J Med.* 1994; 330(15):1029-35.
 79. Menkes MS, Comstock GW, Vuilleumier JP, et al. Serum beta-carotene,

- vitamins A and E, selenium, and the risk of lung cancer. *N Engl J Med.* 1986; 315(20):1250-4.
80. Steinmetz KA, Potter JD, Folsom AR. Vegetables, fruit, and lung cancer in the Iowa Women's Health Study. *Cancer Res.* 1993; 53(3):536-43.
 81. Wu AH, Henderson BE, Pike MC, et al. Smoking and other risk factors for lung cancer in women. *J Natl Cancer Inst.* 1985; 74(4):747-51.
 82. Tanvetyanon T, Bepler G. Beta-carotene in multivitamins and the possible risk of lung cancer among smokers versus former smokers: a meta-analysis and evaluation of national brands. *Cancer.* 2008; 113(1):150-7.
 83. de Perrot M, Licker M, Bouchardy C, et al. Sex differences in presentation, management, and prognosis of patients with non-small cell lung carcinoma. *J ThoracCardiovasc Surg.* 2000; 119(1):21-6.
 84. Ferguson MK, Wang J, Hoffman PC, et al. Sex-associated differences in survival of patients undergoing resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2000; 69(1):245-9.
 85. Minami H, Yoshimura M, Miyamoto Y, et al. Lung cancer in women: sex-associated differences in survival of patients undergoing resection for lung cancer. *Chest.* 2000; 118(6):1603-9.
 86. Lienert T, Serke M, Schonfeld N, Loddenkemper R. Lung cancer in young females. *Eur Respir J.* 2000; 16(5):986-90.
 87. Ringer G, Smith JM, Engel AM, et al. Influence of sex on lung cancer histology, stage, and survival in a midwestern United States tumor registry. *Clin Lung Cancer.* 2005; 7(3):180-2.
 88. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer.* 2005; 117(2):294-9.
 89. Silverberg E. Cancer statistics, 1980. *CA Cancer J Clin.* 1980; 30(1):23-38.

90. Brownson RC, Chang JC, Davis JR. Gender and histologic type variations in smoking-related risk of lung cancer. *Epidemiology*. 1992; 3(1):61-4.
91. Nelson HH, Christiani DC, Mark EJ, et al. Implications and prognostic value of K-ras mutation for early-stage lung cancer in women. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91(23):2032-8.
92. Bignall JR, Martin M. Survival experience of women with bronchial carcinoma. *Lancet*. 1972; 2(7767):60-2.
93. Harley HRS. Cancer of the lung in women. *Thorax*. 1976; 31(3):254-64.
94. Kirsh MM, Tashian J, Sloan H. Carcinoma of the lung in women. *Ann Thorac Surg*. 1982; 34(1):34-9.
95. Wisnivesky JP, Halm EA. Sex differences in lung cancer survival: do tumors behave differently in elderly women? *J Clin Oncol*. 2007; 25(13):1705-12.
96. Cerfolio RJ, Bryant AS, Scott E, et al. Women with pathologic stage I, II, and III non-small cell lung cancer have better survival than men. *Chest*. 2006; 130(6):1796-802.
97. Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009; 4(7):792-801.
98. Siegfried JM. replacement therapy and decreased lung cancer survival. *J Clin Oncol*. 2006; 24(1):9-10.
99. Horwitz RI, Smaldone LF, Viscoli CM. An ecogenetic hypothesis for lung cancer in women. *Arch Intern Med*. 1988; 148(12):2609-12.
100. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest*. 2003; 123(1 Suppl): 21S-49S.
101. Fiore MC. Trends in cigarette smoking in the United States – The epidemiology of tobacco use. *Med Clin North Am*. 1992; 76(2):289-303.

102. Albright CL, Altman DG, Slater MD, et al. Cigarette advertisements in magazines: Evidence for a differential focus on women's and youth magazines. *Health Education Q.* 1988; 15(2):225-33.
103. Warner KE, Goldenhar LM, Mc Laughlin CG. Cigarette advertising and magazine coverage of the hazards of smoking. A statistical analysis. *N Engl J Med.* 1992; 326(5):305-9.
104. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. The Lung Cancer Study Group. *N Engl J Med.* 1986; 315(22):1377-81.
105. Jemal A, Thun MJ, Ries LA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100(23):1672-94.
106. Adler L. Primary malignant growth of the lungs and bronchi. New York, Longmans-Green, 1912.
107. Samet JM. Health benefits of smoking cessation. *Clin Chest Med.* 1991; 12(4):669-79.
108. Samet JM, Wiggins CL, Humble CG, et al. Cigarette smoking and lung cancer in New Mexico. *Am Rev Resp Dis.* 1988; 137(5):1110-3.
109. Mattson ME, Pollack ES, Cullen JW. What are the odds that smoking will kill you? *Am J Public Health.* 1987; 77(4):425-31.
110. Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, Calle EE. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8. *BMJ.* 2004; 328(7431):72.
111. Loeb LA, Ernster VL, Warner KE, et al. Smoking and lung cancer: An overview. *Cancer Res.* 1984; 44(12 pt 1):5940-58.
112. Ginsberg RJ, Kris MG, Armstrong JG (Eds). Cancer of the lung: non-small cell lung cancer. In: DeVita S, Hellman S, Rosenberg SA, (eds). *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* 4thed, Lippincott, Philadelphia 1993.

p.673.

113. Burns DM. Cigarette smoking. In Comprehensive Textbook of the Thoracic Oncology, Aisner J, et al (Eds), Williams and Wilkins, Baltimore 1996. p.51.
114. The Health Benefits of Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General. US Dept of Health and Human Services, Washington 1990.
115. Newcomb PA, Carbone PP. The health consequences of smoking: cancer. Med Clin North Am. 1992; 76(2):305-31.
116. Helland A, Brustugun OT. Lung cancer in smokers and never-smokers. TidsskrNorLaegeforen. 2009 sep 24;129(18):1859-62.
117. Tong L, Spitz MR, Fueger JJ, Amos CA. Lung carcinoma in former smokers. Cancer. 1996;78(5):1004-10.
118. Janerich DT, Thompson WD, Varela LR, et al. Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. N Engl J Med. 1990; 323(10):632-6.
119. Fontham ET, Correa P, Reynolds P, et al. Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmoking women. A multicenter study. Jama. 1994; 271(22):1752-9.
120. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. Br Med J. 1997; 315(7114):980-8.
121. Genentech press release. April 20, 2008. (Available on line, <http://www.gene.com/gene/news/pressreleases/display.do?method=detail&id=11207>, accessed on June 23, 2008).
122. Langer CJ, Manola J, Bernardo P, ET AL. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: Implications of eastern cooperative oncology group 5592, a randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2002; 94(3):173-81.
123. Basche M, Kelly K. Treatment of non-small cell lung cancer in older persons.

Oncology (Williston Park). 2003; 17(1):31-9.

124. Tammemagi CM, et al. In lung cancer patients, age, race-ethnicity, gender and smoking predict adverse comorbidity, which in turn predicts treatment and survival. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2004; 57(6):597–609.
125. Ak G, Metintas M, Metintas S, et al. Lung cancer in individuals less than 50 years of age. *Lung*. 2007; 185(5):279-86.
126. Morgan LC, Grayson D, Peters HE, Clarke CW, Peters MJ. Lung cancer in New South Wales: current trends and the influence of age and sex. *Med J Aust*. 2000; 172(12):578-82.
127. Minami H, Yoshimura M, Matsuoka H, Toshihiko S, Tsubota N. Lung cancer treated surgically in patients <50 years of age. *Chest*. 2001; 120(1):32-6.
128. Cornere C, Fergusson MM, Kolbe W, Christmas J. Characteristics of patients with lung cancer under the age of 45 years: a case control study. *Respirology*. 2001; 6(4):293-6.
129. Gadgeel SM, Ramalingam S, Cummings G, Kraut MJ, Wozniak AJ, Gaspar LE, Kalemkerian GP. Lung cancer in patients < 50 years of age: the experience of an academic multidisciplinary program. *Chest*. 1999; 115(5):1232-6.

5. ARTIGO

**MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, TIPO HISTOLÓGICO E ESTÁDIO NO CÂNCER DE
PULMÃO: INFLUÊNCIA DO SEXO, DA IDADE E DO HÁBITO TABÁGICO**

RESUMO

Introdução: O câncer de pulmão é a causa mais comum de morte por câncer no mundo. **Objetivo:** Descrever os achados clínicos e comparar as características do câncer de pulmão em relação ao sexo, à idade e à história tabágica. **Métodos:** Estudo histórico com revisão de prontuários de 460 pacientes com câncer de pulmão. **Resultados:** A média de idade foi de 61 ± 10 anos, sendo 359 (78%) homens. A história tabágica foi positiva em 93,7% dos pacientes. Dos 28 pacientes não tabagistas, 23 eram mulheres. Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) foi observada em 325 pacientes (70,7%) e pneumonia obstrutiva em 31,5% dos pacientes. Os principais sintomas e sinais respiratórios foram tosse, dispneia, dor torácica e hemoptise em respectivamente, 78,3%, 61,5%, 53,9% e 37,4% dos casos. Os sintomas sistêmicos mais comuns foram emagrecimento em 71,1%, anorexia em 54,1% e febre em 25,4% dos pacientes. Os tipos histológicos mais frequentes foram adenocarcinoma, carcinoma escamoso e carcinoma de células pequenas em respectivamente, 44,4%, 35% e 13,9% dos pacientes. O estágio tumoral foi IA/IB em 10% dos pacientes e IIIB/IV em 65,6% dos casos. Em 16,7% dos casos o tratamento foi cirúrgico. Dor torácica e síndrome da veia cava superior foram mais frequentes nos pacientes com menos de 50 anos. Adenocarcinoma predominou nos pacientes não tabagistas (75% vs 42,1%; $p < 0,01$), e nas mulheres (60,4% vs 39,8%; $p < 0,005$). Não houve diferença significativa em relação ao estágio ou tratamento quando comparados pacientes de acordo com sexo, idade e história tabágica. **Conclusões:** A prevalência de DPOC entre os pacientes com câncer de pulmão foi elevada. Os sintomas mais comuns foram tosse e emagrecimento e a maioria dos casos era de doença avançada. O tipo histológico mais frequente foi o adenocarcinoma, com prevalência aumentada em mulheres e não tabagistas. Sexo, idade e tabagismo não influenciaram no estadiamento e tratamento.

Descritores: Tumor pulmonar, sinais e sintomas, estadiamento, tabagismo.

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer is the most common death cause by cancer worldwide. **Aim:** To describe clinical findings and to compare the characteristics of lung cancer according to gender, age and smoking history. **Methods:** Retrospective chart review of 460 patients with lung cancer. **Results:** The mean age was 61 ± 10 years; 359 of the patients (78%) were men. The smoking history was positive in 93.7% of the patients. Of the 28 non-smoking patients, 23 were women. Chronic obstructive lung disease (DPOC) was found in 325 patients (70.7%) and obstructive pneumonia in 31.5% of the cases. The most frequent respiratory complains were cough, dyspnea, thoracic pain and hemoptysis in 78.3%, 61.5%, 53.9% and 37.4% of the cases, respectively. The common systemic symptoms were weight loss in 71.1%, anorexia in 54.1% and fever in 25.4%. The most frequent histological types were adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and small cell carcinoma in 44.4%, 35% and 13.9%, respectively. The cancer staging was IA/IB in 10% and IIIB/IV in 65.6% of the patients. In 16.7% of the cases the lung cancer was treated by surgery. Thoracic pain and superior vena cava syndrome were more frequent in patients ≤ 50 years old. The frequency of adenocarcinoma was significantly higher in non-smokers (75% vs 42.1%; $p < 0.01$) and in women (60.4% vs 39.8%; $p < 0.005$). There were no differences in relationship to the cancer staging or treatment when patients were compared according to gender, age and smoking history. **Conclusions:** The prevalence of COPD was high among patients with lung cancer. The commonest symptoms were cough and weight loss and most of the patients had advanced disease. The most frequent histological type was adenocarcinoma, highly prevailing in non-smoking women. Cancer staging and treatment was not related to gender, age and smoking history.

Keywords: Lung tumor, signs and symptoms, cancer staging, smoking.

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é hoje a neoplasia com maior mortalidade em ambos os sexos no mundo.¹ Enquanto a mortalidade masculina por câncer de pulmão está reduzindo no mundo, um quadro oposto é observado em relação às mulheres. No Brasil, o câncer de pulmão é a causa mais frequente de óbito por câncer nos homens e a segunda causa nas mulheres. Em 2008, 20.485 mortes foram atribuídas ao câncer de pulmão, sendo 13.050 mortes em homens e 7.435 em mulheres.² O pico de incidência é observado entre 55 e 65 anos e em aproximadamente 90% dos casos há associação com o tabagismo.^{1,2}

A sobrevida do paciente com câncer de pulmão depende, entre outros fatores, do tipo histológico e do estágio tumoral. No momento do diagnóstico cerca de 15% dos pacientes apresentam doença localizada, enquanto que em aproximadamente 25% dos casos ocorre envolvimento de linfonodos regionais e em mais de 55% dos casos a doença é metastática.¹ Os sinais e sintomas de pacientes com câncer de pulmão podem ser decorrentes da extensão local do tumor primário, de metástases, de síndromes paraneoplásicas ou relacionados a efeitos sistêmicos do tumor. A presença de sintomas pode ser considerada um sinal de mau prognóstico, uma vez que estes ocorrem numa fase tardia da evolução da doença.^{3,4}

Uma variação na frequência dos diversos tipos histológicos do câncer de pulmão é descrita ao longo dos últimos anos, com um aumento nas diferentes séries internacionais do número de casos de adenocarcinoma.⁵ No Brasil, em duas séries publicadas de pacientes com câncer de pulmão, o carcinoma de células escamosas foi observado com maior frequência.^{6,7}

A associação entre tabagismo e câncer de pulmão está bem estabelecida. Entretanto, a relação entre tabagismo e tipo histológico do câncer de pulmão foi apenas parcialmente estudada.⁸⁻¹¹ Do mesmo modo, dados limitados e parcialmente controversos estão disponíveis sobre a influência do sexo⁸⁻¹⁵ e da idade no momento do diagnóstico¹⁷⁻²⁰ sobre as manifestações clínicas do câncer de pulmão.

Conhecer o perfil dos pacientes com câncer de pulmão no nosso meio pode ser útil para estabelecer estratégias que contribuam para a detecção mais precoce dos

casos. O objetivo do nosso estudo é determinar as principais manifestações clínicas do câncer de pulmão em pacientes atendidos em um hospital universitário, comparando os achados em relação ao sexo, à idade e à história tabágica.

PACIENTES E MÉTODOS

Foi realizado estudo histórico de 460 pacientes consecutivos atendidos em um hospital universitário (Hospital de Clínicas de Porto Alegre), num período de oito anos. Os dados foram obtidos dos prontuários médicos. O estudo foi aprovado pelo Comitê Institucional de Ética em Pesquisa.

Foram coletadas informações sobre idade, sexo, história tabágica, presença de hipocratismo digital, manifestações clínicas, doenças associadas, método diagnóstico, tipo histológico e estágio do câncer de pulmão no momento do diagnóstico.

O diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) foi considerado, caso o mesmo constasse no prontuário médico e o paciente apresentasse espirometria com padrão obstrutivo.²¹ Casos registrados como DPOC no prontuário, mas com espirometria sem obstrução ao fluxo aéreo, não foram considerados. Pneumonia obstrutiva (PO) foi diagnosticada pela equipe assistencial com base em achados clínicos, laboratoriais e padrão radiológico compatível. A prevalência da síndrome de compressão de veia cava superior (SVCS) e da osteoartropatia hipertrófica (OAH) foi obtida do prontuário médico.

O método considerado como diagnóstico foi aquele que primeiro detectou a presença de células neoplásicas. O estadiamento do tumor foi realizado a partir da classificação TNM, de acordo com a classificação revisada em 1997.²²

Para a análise do tipo histológico de acordo com o sexo e história tabágica foram estudados pacientes com diagnóstico confirmado de adenocarcinoma, carcinoma escamoso, carcinoma de células pequenas ou grandes. Pacientes com carcinoma misto ou carcinoma de células não pequenas tipo indeterminado foram agrupados num único grupo (outros) para análise. A história tabágica foi considerada como positiva se o paciente era tabagista atual ou ex-tabagista, e negativa se nunca

fumou. Pacientes em cujo prontuário não constasse história tabágica (19 pacientes) foram excluídos da análise que compara sexo, idade, tipo histológico e estágio de pacientes tabagistas e não tabagistas.

A análise estatística foi realizada com o programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 14.0. Os dados são apresentados na forma de número absoluto, percentagem, média e desvio padrão. Os dados foram analisados através de teste X^2 e teste t de Student para dados não pareados. Um valor de $p < 0,05$ foi estabelecido para significância estatística.

RESULTADOS

Quatrocentos e sessenta pacientes com câncer de pulmão foram estudados. Destes 359 (78,0%) eram homens e 101 mulheres (22,0%). A idade variou entre 29 e 97 anos, com média de 61 ± 10 anos. Em 441 casos constava a história tabágica no prontuário médico. Destes, 282 pacientes eram tabagistas (64,0%), 131 eram ex-tabagistas (29,6%) e 28 nunca fumaram (6,4%). Entre os ex-tabagistas o tempo médio de abstinência foi de 8,9 anos e em 26% dos pacientes este tempo foi superior a 10 anos. Dados sobre tabagismo passivo não constavam nos prontuários médicos.

As principais manifestações clínicas foram tosse (78,3% dos casos), expectoração (62,6%), dispneia (61,5%), dor torácica (53,9%) e hemoptise (37,4%). Sintomas sistêmicos, como emagrecimento, anorexia e febre estiveram presentes em respectivamente 71,1%, 54,1% e 25,4% dos casos. A queixa principal, que levou o paciente ao médico, foi dor torácica em 89 pacientes (19,3%), hemoptise em 45 (9,8%) e dispneia em 44 pacientes (9,6%). Sessenta e quatro pacientes (13,9%) não apresentavam sintomas e foram encaminhados de outra unidade de saúde para investigar alteração no exame radiológico de tórax. A Tabela 1 apresenta os achados clínicos em 460 pacientes com câncer de pulmão, estratificados de acordo com o sexo. A pesquisa de hipocratismo digital constou em 86 prontuários (18,7%) e foi positiva em 68 pacientes.

A presença de doenças associadas no momento da investigação também foi avaliada. Em 325 pacientes (70,7%) coexistia DPOC. Pneumonia obstrutiva foi

diagnosticada em 145 pacientes (31,5%). Trinta e um pacientes (6,7%) desenvolveram SVCS e 14 pacientes (3,0%) apresentaram OAH.

Em 419 pacientes foi possível identificar o método utilizado para o diagnóstico do câncer de pulmão. Este foi realizado por anatomopatológico (AP) de material obtido através de biópsia fibrobroncoscópica em 25,2% dos casos, citopatológico (CP) de lavado e/ou escovado broncoalveolar em 10,3% e CP de escarro em 16,7%. Os métodos diagnósticos estão detalhados na Tabela 2.

O tipo histológico mais frequente foi o adenocarcinoma, diagnosticado em 204 pacientes (44,4%), seguido por carcinoma epidermóide em 161 (35,0%), carcinoma de células pequenas em 64 (13,9%) e células grandes em 7 (1,5%). O tipo histológico foi adenoescamoso em 3 pacientes, e misto de células pequenas e grandes em outro. Em 20 pacientes o tipo histológico não foi definido, apenas identificado como carcinoma de não pequenas células. A frequência dos diversos tipos histológicos não variou ao longo dos oito anos ($p=0,49$).

O estágio no momento do diagnóstico do câncer de pulmão foi IA/ IB em 10,0% dos pacientes, IIA/ IIB/ IIIA em 8%, 4,6%, 16,5%% e IIIB/ IV em 24,3% e 41,3%, respectivamente. Em 14 pacientes não foi possível completar o estadiamento. Em 16,7% dos pacientes o tratamento foi cirúrgico e em 20,1% usados cuidados paliativos (Tabela 3).

Influência do sexo

Não houve diferença significativa em relação à idade entre homens e mulheres ($61,4 \pm 10,0$ vs. $60,9 \pm 11,0$ anos). A frequência de tabagismo atual ou passado foi superior entre os homens (94,5% *versus* 73,2%; $p<0,05$). O índice tabágico foi de $58,3 \pm 31,3$ maços-ano nos homens com história tabágica positiva e $42,8 \pm 27,8$ maços-ano nas mulheres ($p>0,05$). Os sintomas e doenças associadas não variaram significativamente entre os sexos.

Quando analisados os tipos histológicos principais (adenocarcinoma, escamoso, células pequenas ou grandes) de acordo com o sexo, pode-se verificar que a frequência de adenocarcinoma entre as mulheres foi significativamente maior que

entre os homens (60,4% *versus* 39,8%; $p < 0,005$) e a frequência de carcinoma escamoso foi maior entre os homens (39,3% *versus* 19,8%, $p < 0,05$). Não houve diferença no estadiamento da doença entre os sexos ($p > 0,05$, Tabela 3).

Influência do hábito tabágico

Entre os 441 pacientes com história tabágica no prontuário 28 eram não tabagistas. A média de idade dos pacientes não tabagistas no momento do diagnóstico foi de $66,9 \pm 10,6$ anos, superior à idade dos pacientes com história tabágica positiva ($61,0 \pm 10,4$ anos; $p = 0,002$). No grupo dos não tabagistas, 82,1% eram mulheres contra 18,1% no grupo de pacientes que fumaram ($p < 0,001$).

Nos pacientes com história tabágica positiva a frequência de adenocarcinoma foi de 42,1% e nos não tabagistas de 75,0% ($p < 0,001$). Os dados relacionando o tipo histológico do câncer de pulmão com a história tabágica estão detalhados na Tabela 4. O consumo tabágico de 368 pacientes com câncer de pulmão de acordo com os três tipos histológicos mais frequentes é mostrado na Tabela 5. O índice tabágico foi maior no carcinoma escamoso e no carcinoma de células pequenas do que no adenocarcinoma ($p < 0,001$). Para os tipos histológicos escamoso e adenocarcinoma a comparação entre os sexos mostrou um consumo tabágico mais elevado nos homens ($p < 0,05$).

O estágio tumoral nos pacientes não tabagistas foi IB em um paciente, IIB em outro, IIIA em 4, IIIB em 6 e IV em 16 pacientes. Não houve diferença significativa em relação ao estágio quando comparados pacientes não tabagistas e tabagistas ($p > 0,05$).

Influência da idade

Na série de 460 pacientes, 56 (12,2%) tinham menos de 50 anos de idade no momento do diagnóstico. No grupo de pacientes mais jovens 30,4% eram mulheres e no grupo com mais de 50 anos, 20,8% ($p = 0,07$). A queixa de dor torácica foi mais frequente nos pacientes com menos de 50 anos (60,7% vs 54,6%; $p = 0,03$) e

diagnóstico prévio de DPOC predominou no grupo mais idoso (75,4% vs 59,6% dos casos; $p=0,01$). Síndrome da veia cava superior foi diagnosticada em 19,6% dos pacientes com menos de 50 anos e em 5,6% dos ≥ 50 anos ($p=0,01$). Não houve outras diferenças nas manifestações clínicas quando comparados os dois grupos de pacientes.

Não houve diferença na frequência dos diferentes tipos histológicos entre os grupos; adenocarcinoma esteve presente em 51,8% dos casos <50 anos e em 43,3% dos casos ≥ 50 anos ($p=0,23$). Do mesmo modo, não foi observada diferença no estadiamento entre os dois grupos de pacientes estratificados de acordo com a idade ($p>0,05$).

DISCUSSÃO

O câncer de pulmão é o tumor visceral de ocorrência mais comum no mundo, sendo responsável pelo maior número de óbitos por neoplasia entre homens e mulheres. No Brasil, o número de óbitos por câncer de pulmão em mulheres é superado apenas pelo câncer de mama.² Nossa série, com 460 pacientes mostra um número maior de casos em homens, com uma relação homem/mulher de 3,6:1 e uma associação forte com o tabagismo. A maioria dos pacientes referia sintomas e apresentavam câncer em estágio avançado. O tipo histológico predominante foi o adenocarcinoma, muito mais frequente em não fumantes e mulheres. A frequência de tabagismo e a carga tabágica foram menores nas mulheres. Dor torácica e SVCS foram mais frequentes em pacientes < 50 anos e DPOC em maiores de 50 anos. Sexo, idade e história tabágica não influenciaram no estágio tumoral no momento do diagnóstico.

No nosso estudo apenas 13,9% dos pacientes eram assintomáticos e o estágio do câncer no momento do diagnóstico, na maioria dos casos (81,8%), era avançado. Estes resultados são comparáveis aos dados obtidos em duas séries brasileiras recentes de câncer de pulmão, cujos pacientes apresentavam estágio III ou IV em 80% e 80,9% dos casos.^{7,23} Apenas 16,7% de nossos pacientes realizaram cirurgia para ressecção tumoral, a modalidade terapêutica associada com a maior sobrevida

e cura.²⁴ A sobrevida do paciente com câncer de pulmão depende do tipo histológico e do estágio tumoral no momento do diagnóstico. A presença de sintomas é um sinal prognóstico desfavorável, uma vez que estes estão associados com doença avançada.⁴ Sobrevida em 5 anos de 25% foi observada em pacientes com câncer de pulmão sintomático, comparado a 56% para um grupo assintomático detectado por *screening*.³

O aparecimento tardio dos sintomas relacionados ao câncer de pulmão é um dos fatores que pode estar associado ao retardo no diagnóstico. Adicionalmente, o acesso e a resolutividade dos serviços de saúde podem contribuir para um retardo adicional na detecção e abordagem do câncer de pulmão. Estudo prévio sobre câncer de pulmão realizado em hospital universitário no Brasil, com pacientes submetidos à cirurgia, mostrou um tempo médio de 143 dias entre o início dos sintomas e o diagnóstico e de 58 dias entre o diagnóstico e o tratamento.²⁵

As principais manifestações clínicas na nossa série de pacientes no momento do diagnóstico foram tosse, expectoração, dispneia, dor torácica e hemoptise, associados a sintomas sistêmicos como emagrecimento, anorexia e febre. Tosse foi o sintoma mais frequente em outras séries de pacientes com câncer de pulmão,^{4,12} porém dispneia, dor torácica, hemoptise e sintomas sistêmicos foram referidos com uma frequência menor que nos nossos pacientes.⁴

Em 70,7% dos pacientes de nossa série houve diagnóstico concomitante de DPOC. Este diagnóstico só foi considerado quando presente no prontuário médico e o paciente apresentasse espirometria com padrão ventilatório obstrutivo.²¹ É preciso considerar que o diagnóstico de DPOC possa ter sido superestimado no nosso estudo, uma vez que o próprio câncer de pulmão, dependendo da sua localização, pode causar obstrução ao fluxo aéreo na espirometria. Não dispúnhamos de espirometria anterior ao diagnóstico de câncer para confirmar a comorbidade preexistente. Um estudo recente avaliou a associação entre câncer de pulmão e DPOC. Um subgrupo de pacientes (n=127) havia realizado provas de função pulmonar um a 5 anos antes do diagnóstico do câncer de pulmão. A comparação com a espirometria realizada após o diagnóstico de câncer mostrou um aumento pequeno, porém não significativo na prevalência de DPOC.²⁶

A presença de DPOC, que cursa com sintomas respiratórios crônicos, pode postergar o diagnóstico de câncer de pulmão, uma vez que uma piora de sintomas pré-existentes pode não ser valorizada, ou pode ser erroneamente atribuída a uma exacerbação da doença. Em outros estudos a prevalência de DPOC em pacientes com câncer de pulmão variou de 40 a 70%.^{27,28} Um risco 4 a 6 vezes maior de desenvolver câncer de pulmão em indivíduos tabagistas portadores de distúrbio ventilatório obstrutivo crônico foi descrito previamente.^{26,29} O risco de apresentar câncer de pulmão associado à DPOC permanece mesmo após correção para a carga tabágica. Assim, o diagnóstico de DPOC pode servir de alerta para um maior risco de desenvolver câncer de pulmão. Isto pode contribuir para a detecção mais precoce dos casos de câncer e para estabelecer programas específicos de rastreamento de câncer neste grupo de pacientes.

A frequência de pneumonia obstrutiva em nosso estudo foi de 31,5% enquanto SVCS esteve presente em 6,7% dos nossos pacientes. Em outras duas séries de pacientes com câncer de pulmão, esta síndrome esteve presente em 4% a 5% dos pacientes.^{4,30} Estima-se que 65% a 80% dos pacientes com SVCS apresentem câncer de pulmão.^{31,32} OAH foi diagnosticada em 3% dos nossos pacientes, numa frequência inferior à anteriormente referida na literatura.³³

O diagnóstico, nos pacientes da nossa série, foi realizado predominantemente através de exame anatomopatológico de material obtido por biópsia fibrobroncoscópica ou citopatológico de lavado e/ou escovado brônquico (35,5%) seguido pelo exame citopatológico de escarro em 16,7% dos casos. Embora o exame citopatológico seja menos invasivo e de menor custo é importante lembrar que a maior positividade é observada em tumores de localização central e a repetição do exame aumenta a positividade do diagnóstico. Adicionalmente, a fibrobroncoscopia é também utilizada para estadiar o câncer de pulmão, o que explica seu maior uso como método diagnóstico.

O adenocarcinoma foi o tipo histológico de câncer de pulmão mais frequente em nosso estudo, achado este discordante de dois estudos brasileiros recentes nos quais um predomínio de carcinoma de células escamosas foi descrito em 37,5% e 62,7% dos casos.^{6,7} Pacientes com adenocarcinoma apresentaram uma carga tabágica significativamente mais baixa que os pacientes com diagnóstico de carcinoma

escamoso ou de células pequenas, conforme descrito previamente.¹¹

A comparação dos achados clínicos entre homens e mulheres mostrou menor frequência e intensidade do tabagismo e predominância de adenocarcinoma em mulheres. Estes dados concordam com os encontrados na literatura.^{10,11,16} O desenvolvimento de câncer de pulmão com carga tabágica menor nas mulheres pode estar relacionado a diversos fatores como variação no modo de fumar, aspectos endocrinológicos ou genéticos, entre outros.¹⁴

Entre os casos de nossa série, 6,4% negaram tabagismo ativo. Neste grupo de pacientes observou-se uma maior frequência de mulheres, com idade mais avançada no momento do diagnóstico e uma maior frequência de adenocarcinoma. Não houve diferença entre pacientes tabagistas ou não tabagistas com relação ao estágio da doença. Informações sobre tabagismo passivo, fator de risco reconhecido para o câncer de pulmão, não constavam no prontuário médico. Andrade e cols¹⁰ estudaram a exposição passiva ao fumo em mulheres com câncer de pulmão e encontraram história positiva em 82% de 207 não fumantes.

Estudamos a relação entre idade no momento do diagnóstico e características clínicas dos pacientes. Na nossa casuística 12,2% dos pacientes tinham menos de 50 anos de idade, resultado comparável ao de outros estudos.^{8,17,19,20} Não observamos predominância de mulheres entre os pacientes mais jovens com câncer de pulmão, conforme descrito previamente.^{9,18} Na nossa série a prevalência de dor torácica e SVCS foi significativamente maior no grupo mais jovem, em contrapartida o diagnóstico de DPOC predominou nos pacientes mais velhos. Discordando de estudos prévios, que descreveram um maior número de casos de adenocarcinoma entre indivíduos mais jovens,^{9,17,19,20} não encontramos diferenças na distribuição dos diversos tipos histológicos nas duas faixas etárias.

Nosso estudo apresenta limitações, por se tratar de estudo histórico, baseado em dados coletados de prontuário médico, ficando a análise da frequência dos fatores de risco e achados clínicos, comprometida. Não constaram dados no prontuário sobre exposição ocupacional e exposição passiva ao fumo. Do mesmo modo em apenas cerca de um quinto dos casos constava informações sobre

baqueteamento digital. Entretanto, apesar dessas limitações os resultados de nosso estudo foram comparáveis aos dados da literatura.

Em conclusão, nosso estudo demonstrou que o câncer de pulmão é diagnosticado tardiamente e que uma diferença na carga tabágica é observada nos diferentes tipos histológicos, com a exposição cumulativa maior no câncer de células pequenas e câncer escamoso. A maior frequência do tipo histológico adenocarcinoma não havia sido descrita até o momento no Brasil, não deixando-se de considerar o fato de haver apenas 50% de exames anatomopatológicos para comprovação histológica, limitação que pode ter influenciado em tal conclusão. Sexo, idade e tabagismo não influenciaram no estadiamento e no tratamento. Diagnóstico concomitante de DPOC foi identificado em grande número de pacientes. O valor deste achado para orientar o rastreamento do câncer de pulmão necessita ser determinado.

REFERÊNCIAS

- 1 American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2009. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2009. Disponível online <http://www.cancer.org/downloads/STT/500809web.pdf> (pesquisa em 15/12/2009).
- 2 Instituto Nacional do Câncer (INCA): Tipos de Câncer - Registro e Estimativas. Ministério da Saúde, Brasil. Disponível online <http://www2.inca.gov.br> (pesquisa em 15/12/2009).
- 3 Shimizu N, Ando A, Teramoto S, Moritani Y, Nishii K. Outcome of patients with lung cancer detected via mass screening as compared to those presenting with symptoms. *J Surg Oncol* 1992; 50:7-11.
- 4 Furata M, Hayakawa K, Saito Y, Nakayama Y, et al. Clinical implication of symptoms in patients with non-small lung cancer treated with definitive radiation therapy. *Lung Cancer* 1995; 13:275-83.
- 5 Payne S. Smoke like a man, die like a man? A review of the relationship between gender, sex and lung cancer. *Social Science Med* 2001; 53:1067-80.
- 6 Novaes FT, Cataneo DC, Ruiz Junior RL, Defavari J, et al. Câncer de pulmão: histologia, estágio, tratamento e sobrevida. *J Bras Pneumol* 2008; 34:595-600.
- 7 Westphal FL, Lima LC, Andrade EO, Lima Netto JC, et al. Características de pacientes com câncer de pulmão na cidade de Manaus. *J Bras Pneumol* 2009; 35:157-63.
- 8 Koyi H, Hillerdal G, Brandén E. A prospective study of the total material of lung cancer from a county in Sweden 1997 -1999: gender, symptoms, type, stage, and smoking habits. *Lung Cancer* 2001; 36:9-14.
- 9 Radzikowska E, Glatz P, Radzikowska K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases. *Annals of Oncol* 2002 13:1087-93.
- 10 Andrade M, Ebbert JO, Wamper JA, Miller DL, et al. Environmental tobacco smoke exposure in women with lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 43:127-34.

- 11 GuoNL, Tosun K, Horn K. Impact and interactions between smoking and traditional prognostic factors in lung cancer progression. *Lung Cancer* 2009; 66:386-92.
- 12 Uehara C, Santoro IL, Jamnik S. Lung cancer: comparison between sexes. *J Pneumol* 2000; 26:286-90.
- 13 Thomas L, Doyle LA, Edelman MJ. Lung cancer in women: emerging differences in epidemiology, biology, and therapy. *Chest* 2005; 128:370-81.
- 14 Cohen SB-Z, Pare PD, Man SFP, Sin DD. The growing burden of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in women. Examining sex differences in cigarette smoke metabolism. *Am J Resp Crit Care Med* 2007; 126:113-20.
- 15 Stojsic j, Milovanovic I, Radojicic J, Milenkovic B. Lung cancer in women: histological type and patient age from 1985 to 2005. *Med Oncol* 2009; 26:265-8.
- 16 Hsu L-H, Chu N-M, Liu C-C, Tsai SYC, et al. Sex-associated differences in non-small cell lung cancer in the new era: Is gender an independent prognostic factor? *Lung Cancer* 2009; 66:262-7.
- 17 Gadgeel SM, Ramalingam S, Cummings G, Kraut MJ, et al. lung cancer in patients < 50 years of age. The experience of an academic multidisciplinary program. *Chest* 1999; 115:1232-6.
- 18 SkarinAT, Herbst RS, Leong TL, Bailey A, et al. Lung cancer in patients under age 40. *Lung Cancer* 2001; 32:255-64.
- 19 Minami H, Yoshimura M, Matsuoka H, Toshihiko S, Tsubota N. Lung cancer treated surgically in patients < 50 years of age. *Chest* 2001; 120:32-6.
- 20 Guntulu A, Metintas M, Metintas S, Yildirim H, et al. Lung cancer in individuals less than 50 years of age. *Lung* 2007; 185:279-86.
- 21 Global strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstrutive pulmonary Disease (GOLD), 2007. Available online <http://www.goldcopd.com>, accessed 19 december 2009.
- 22 Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*. 1997; 111:1710-7.

- 23 Barros JA, Valladares G, Faria AR, Fugita EM, et al. Early diagnosis of lung cancer: the great challenge. Epidemiological variables, clinical variables, staging and treatment. *J Bras Pneumol* 2006; 32:221-7.
- 24 Melamed MR, Flehinger BJ, Zanan MB. Detection of true pathologic stage I lung cancer in a screening program and the effect on survival. *Cancer* 1981; 47:1182-7.
- 25 Knorst MM, Dienstmann R, Fagundes LP. Delay in the diagnosis and surgical treatment of lung cancer. *J Bras Pneumol* 2003; 29:358-64.
- 26 Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, et al. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J* 2009; 34:380-6.
- 27 Loganathan RS, Stover DE, Shi W, et al. Prevalence of COPD in women compared to men around the time of diagnosis of primary lung cancer. *Chest* 2006; 129:1305-12.
- 28 Congleton J, Muers MF. The incidence of airflow obstruction in bronchial carcinoma, its relation to breathlessness, and response to bronchodilator therapy. *Respir Med* 1995; 89:291-6.
- 29 Petty TL. The early diagnosis of lung cancer. *Dis Mon* 2001; 47:204-64.
- 30 Hyde L, Hyde CI. Clinical manifestations of lung cancer. *Chest* 1974; 65:299-306.
- 31 Bell DR, Woods RL, Levi JA. Superior vena cava obstruction: a ten year experience. *Med J Aust* 1986; 145:566-8.
- 32 Parish JM, Marschke RF, Dines DE, Lee RE. Etiologic considerations in superior vena cava syndrome. *Mayo ClinProc* 1981; 56:407-13.
- 33 Makis W, Abikhzer G, Rush C. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy diagnosed by FDG PET-CT in a patient with lung adenocarcinoma. *Clin Nucl Med* 2009; 34:625-7.

Tabela 1–Características clínicas de 460 pacientes com câncer de pulmão estratificados de acordo com o sexo.

Variáveis	Todos n=460	Homens n=359	Mulheres n=101	Valor de p*
Idade, média (DP) [#]	61,3 (10)	61,4 (10)	60,9 (11)	ns
Tabagistas, n (%)	413 (90)	339 (94,5)	74 (73,2)	< 0,05
Índice tabágico, maços-ano (DP) [#]	55,5 (31,3)	58,3 (31,3)	42,8 (27,8)	<0,001
Sintomas respiratórios, n (%)				
Tosse	360 (78,3)	277 (77,2)	83 (82,2)	ns
Expectoração	288 (62,6)	230 (64,1)	58 (57,4)	ns
Dispneia	283 (61,5)	216 (60,2)	67 (66,3)	ns
Dor torácica	248 (53,9)	190 (52,9)	58 (57,4)	ns
Hemoptise	172 (37,4)	141 (39,3)	31 (30,7)	ns
Piora da dispneia	170 (37,0)	128 (35,7)	42 (41,7)	ns
Mudança do caráter da tosse	84 (18,3)	61 (17,0)	23 (22,8)	ns
Disfonia	72 (15,7)	60 (16,7)	12 (11,9)	ns
Disfagia	14 (3,0)	12 (3,3)	2 (2,0)	ns
Sintomas sistêmicos, n (%)				
Emagrecimento	327 (71,1)	253 (70,5)	74 (73,3)	ns
Anorexia	249 (54,1)	197 (54,9)	52 (51,5)	ns
Febre	116 (25,2)	87 (24,2)	29 (28,7)	ns
Pneumonia obstrutiva n (%)	119 (33,1)	26 (25,7)	145 (31,2)	ns
Síndrome da veia cava superior n (%)	24 (6,7)	7 (6,9)	31 (6,7)	ns
Osteoartropatia hipertrófica (%)	14 (3,9)	0	14 (3,0)	ns

*Qui-quadrado, exceto [#]Teste t para dados não pareados; DP: desvio padrão; ns: não significativo, p>0,05.

Tabela 2 - Métodos que forneceram o diagnóstico de câncer de pulmão em 460 pacientes.

Método diagnóstico	Número	%
Fibrobroncoscopia		
AP de biópsia	116	25,2
CP de lavado e/ou escovado	47	10,3
CP de escarro	77	16,7
AP de biópsia pulmonar a céu aberto	40	8,7
CP de biópsia pulmonar transcutânea	37	8,0
AP de biópsia de linfonodo	30	6,5
AP de mediastinoscopia	26	5,7
CP de derrame pleural	25	5,4
AP de outro órgão	21	4,6
Não identificado	41	8,9

AP: Anatomopatológico; CP: Citopatológico.

Tabela 3 –Tipo histológico, estadiamento e tratamento em 460 pacientes com câncer de pulmão estratificados de acordo com o sexo.

Variáveis	Todos	Homens	Mulheres	Valor de p*
Tipo histológico, n (% na coluna)	n=460	n=359	n=101	
Adenocarcinoma	204 (44,3)	143 (39,8)	61 (60,4)	<0,005
Escamoso	161 (35)	141/ 39,3	20 (19,8)	<0,05
Ca células pequenas	64 (13,9)	53 (14,8)	11 (10,9)	ns
Ca células grandes	7 (1,5)	5 (1,4)	2 (2,0)	ns
Outros ^{&}	24 (5,2)	17 (4,7)	7 (7,0)	ns
Estádio, n (% na coluna)	n=446	n=348	n=98	
IA/IB	46 (10,3)	34 (9,7)	12 (12,0)	ns
IIA/IIB/IIIA	98 (21,9)	75 (21,5)	23 (23,4)	ns
IIIB/IV	302 (67,7)	239 (68,6)	63 (64,2)	ns
Tratamento, n (% na coluna)	n=407	n=321	n=86	
Cirúrgico exclusivo	68 (16,7)	53 (16,5)	15 (17,4)	ns
QT	50 (12,2)	40 (12,4)	10 (11,6)	ns
RT	148 (36,6)	119 (37,0)	29 (30,2)	ns
QT + RT	39 (9,5)	32 (9,9)	7 (8,1)	ns
Cirurgia + QT + RT	20 (4,9)	17 (5,3)	3 (3,4)	ns
Cuidado paliativo	82 (20,1)	60 (18,6)	22 (25,5)	ns

*Qui quadrado; n: número; ns: não significativo, p> 0,05; QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

[&]Outros: carcinoma misto ou carcinoma de células não pequenas tipo indeterminado.

Tabela 4 - Tipo histológico do câncer de pulmão de acordo com a história tabágica em 441 pacientes.

Tipo Histológico	Tabagistas*		Não tabagistas**	
	Núm	%	Núm	%
Adenocarcinoma	174	42,1	21	75,0
Carcinoma epidermóide	151	36,7	4	14,3
Carcinoma de células pequenas	60	14,5	1	3,6
Carcinoma de células grandes	7	1,7	0	-
Carcinoma misto	4	0,9	0	-
Carcinoma de células não-pequenas tipo indeterminado	17	4,1	2	7,1

* n= 413 ** n= 28

Tabela 5 – Consumo tabágico de 368 pacientes com câncer de pulmão de acordo com os tipos histológicos mais frequentes.

Tipo Histológico	Todos Maços-ano (DP)	Mulheres* Maços-ano (DP)	Homens** Maços-ano (DP)	Valor de P
Adenocarcinoma (M - H: 42 - 126)	48,0 (26,7)	38,6 (27,0)	51,1 (25,8)	0,008
Escamoso (M - H: 15 - 131)	62,9 (34,0)	46,9 (22,9)	64,6 (34,6)	0,054
Células pequenas (M - H: 9 - 45)	61,5 (33,9)	50,6 (34,9)	63,6 (33,6)	ns

*n: 66; **n: 302; M: mulheres, H: homens, ns: não significativo, $p > 0,05$.

6. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O carcinoma de pulmão é a causa mais frequente de morte relacionada a câncer para ambos os sexos no mundo. Embora lidere a mortalidade por câncer no Brasil entre os homens, é a segunda causa de morte por câncer entre as mulheres. Dados da literatura mundial indicam uma mudança na distribuição dos diversos tipos histológicos ao longo dos últimos anos com aumento do adenocarcinoma. Estudos brasileiros recentes demonstraram ser o carcinoma o tipo de câncer mais frequente.

Nosso estudo mostrou que apenas 13,9% dos pacientes apresentavam-se assintomáticos no momento do diagnóstico e que a maioria referia sintomas e tinha doença avançada. Na nossa série apenas 16,4% dos casos foram tratados com cirurgia, o que reflete a detecção tardia do câncer de pulmão. O tipo histológico predominante foi o adenocarcinoma, muito mais frequente em não fumantes e mulheres. Esta é uma informação inédita no cenário brasileiro. A frequência do tabagismo e a carga tabágica foram menores nas mulheres com câncer de pulmão, o que reascende a discussão em torno da maior suscetibilidade associada ao sexo. Do mesmo modo, encontramos uma carga tabágica inferior nos portadores de adenocarcinoma, em comparação com os pacientes com diagnóstico de carcinoma escamoso ou de células pequenas. A maioria dos pacientes apresentava como comorbidade DPOC.

Quando avaliamos os pacientes de acordo com a idade de detecção do câncer, observamos que dor torácica e SVCS foram mais frequentes em pacientes com menos de 50 anos e DPOC em maiores de 50 anos. Sexo, idade e história tabágica não influenciaram no estágio tumoral no momento do diagnóstico.

Levando em consideração os resultados de nosso estudo é possível fazer várias considerações sobre o tema. O fato de termos identificado que o diagnóstico do câncer foi tardio na maioria dos casos, reforça a necessidade de se trabalhar arduamente a prevenção do câncer de pulmão. A prevenção passa necessariamente pelo controle do tabagismo, com o reforço da educação entre crianças e adolescentes, reduzindo assim o número de experimentadores. Do

mesmo modo deve ser proporcionado tratamento adequado para os tabagistas ativos, para aumentar as taxas de cessação.

A frequência de DPOC como comorbidade nesta série de pacientes sugere que este seja um grupo mais suscetível para desenvolver câncer de pulmão, tornando-se esta uma população preferencial para o rastreamento da neoplasia. Uma das limitações que se observa é que a própria gravidade da DPOC pode impedir uma abordagem curativa do câncer pela baixa capacidade funcional pulmonar. Deste modo, a detecção mais precoce do distúrbio pulmonar obstrutivo, através do uso mais liberal da espirometria, e a cessação do tabagismo podem contribuir para melhorar o prognóstico do câncer de pulmão nesta população.

Adicionalmente, estudos clínicos e moleculares devem ser conduzidos para melhorar nosso entendimento sobre a maior suscetibilidade das mulheres aos efeitos danosos do fumo. Do mesmo modo deve ser ampliado nosso conhecimento sobre os fatores associados ao câncer de pulmão em pacientes que nunca fumaram. Essas informações podem contribuir para a prevenção, identificação mais precoce de casos de carcinoma brônquicoe também podem ser úteis para desenvolver novas estratégias terapêuticas.

