

ARTIGO ORIGINAL

Aspectos epidemiológicos do câncer de pulmão em uma instituição privada

Eni Devay de Freitas CRM 14074 BA

CLINICA CEHON SALVADOR BAHIA

■ RESUMO

Câncer de Pulmão representa a principal causa de morte por neoplasias nos países desenvolvidos. No Brasil é primeira causa de morte por câncer em homens e a segunda nas mulheres. Dados de incidência e mortalidade por neoplasias malignas no Brasil são variados de acordo com as regiões e muitas vezes não fidedignos. Esse estudo teve como objetivo avaliar aspectos epidemiológicos de pacientes com diagnóstico de Câncer de Pulmão Não Pequenas Células acompanhados numa Instituição Privada de Salvador no período de março de 2003 a fevereiro de 2010 levando em consideração a distribuição da doença por sexo, faixa etária, tabagismo tipo histológico e estadiamento da doença ao diagnóstico, correlacionando com tratamentos clínicos.

93 pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão não pequenas células foram incluídos nessa avaliação. 52% dos pacientes foram do sexo feminino, 46% estavam na faixa etária acima de 65 anos e 55,9% dos casos tinham ao diagnóstico doença avançada estádios IIIB e IV. 49% dos pacientes com diagnóstico fumavam. Os tratamentos, de acordo com estadiamento ao diagnóstico, incluíram cirurgia, quimioterapia e radioterapia. 93% dos pacientes operados receberam tratamento adjuvante com quimioterapia e 76% dos pacientes com doença avançada receberam tratamento quimioterápico paliativo.

Os dados levantados nesse estudo embora envolvam um número pequeno de pacientes refletem as estatísticas de dados de câncer de pulmão.

Dados de incidência e mortalidade por Câncer no Brasil são variados de acordo com as regiões e muitas vezes não fidedignos em decorrência da qualidade de informação dos registros de óbito e dos sistemas de informação e notificação das doenças, assim como, pela dificuldade de acesso aos serviços de saúde⁹. Segundo dados do Ministério da Saúde, foram 20835 novos casos de Câncer de pulmão e 15145 mortes no Brasil em 2009. Câncer de pulmão foi a 4ª causa mais freqüente de câncer em homens e mulheres e a primeira causa de morte por câncer em homens. Nas mulheres, foi responsável pela segunda principal causa de morte por câncer, perdendo apenas para as mortes por câncer de mama¹⁰. Salvador, segundo dados disponíveis do Ministério da Saúde, ocupa o oitavo lugar dentre as capitais com maior incidência de Câncer de pulmão sendo as capitais de Porto Alegre e São Paulo as de maior incidência da doença¹⁰.

O conhecimento do impacto da doença em uma população, seus fatores de risco e tratamentos empregados é de

■ INTRODUÇÃO

Câncer de pulmão é a neoplasia maligna que mais acomete as pessoas no mundo e representa a principal causa de morte por neoplasias nos países desenvolvidos, estimando-se em torno de 1,2 milhão de mortes ano^{2,4,5}. Sua incidência vem aumentando ao longo das últimas décadas principalmente no sexo feminino e nas faixas etárias mais avançadas (acima dos 65 anos)^{1,3,4,5}. Nos Estados Unidos o câncer de pulmão ocupa o segundo lugar dentre as principais causas de câncer e o primeiro lugar como causa de morte por câncer em ambos os sexos. Na última década vem-se observando um crescente aumento da incidência de novos casos e, em direção oposta aos outros sítios de câncer, um aumento da mortalidade em ambos os sexos^{1,4}.

O tabagismo se mantém a principal causa de câncer de pulmão, estimando-se em torno de 89-90% dos casos de câncer de pulmão relacionados com o hábito de fumar^{3,6,7,8}.

grande importância para que políticas de saúde preventivas e assistências possam ser elaboradas e implementadas, principalmente quando trata-se de uma doença de alta incidência e letalidade como câncer de pulmão.

O estudo tem como objetivo avaliar aspectos epidemiológicos de pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão não pequenas células acompanhados em uma Instituição Privada em Salvador Bahia levando em consideração a distribuição da doença segundo sexo, faixa etária, tabagismo como principal fator de risco da doença, tipos histológicos; avaliando o estadiamento da doença ao diagnóstico e correlacionando com tratamentos clínicos quimioterápicos (adjuvante e paliativos) recebidos pelos pacientes.

■ MATERIAL E METODOS

Esse é um estudo retrospectivo que tem como fonte de dados prontuários dos pacientes atendidos e acompanhados na Clínica CEHON (Centro de Hematologia e Oncologia), situado na cidade de Salvador Bahia Brasil, no período de 8 anos.

Os pacientes foram selecionados a partir do banco de dados da Clínica CEHON através do programa de prontuários eletrônicos (sistema Smart) pelo CID (Classificação Internacional das Doenças) c34 no período de março de 2003 a fevereiro de 2010 e posteriormente confrontados e complementados aos dados de prontuário eletrônico os dados do prontuário manual.

Os critérios de inclusão foram pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão não pequenas células que englobam as histologias de: Adenocarcinoma, Carcinoma Epidermoide, Bronquíolo Alveolar, Adenoescamoso e os classificados como Não Pequenas Células.

Os pacientes que tiveram diagnóstico histológico de câncer de pulmão tipo pequenas células, tumores carcinóide típico ou atípico e outras histologias como tumores benignos ou doença metastática para pulmão com primário desconhecido foram excluídos do estudo.

Foram coletados dados no prontuário Manual e eletrônico da instituição referentes a idade, sexo, registro de tabagismo, data de diagnóstico, tipo histológico, Performance Status (PS), estadiamento clínico e patológico (quando presente) ao diagnóstico e tratamentos cirúrgico e clínico. Foram avaliados tratamentos clínicos envolvendo quimioterapia adjuvante e paliativa, números de linhas de tratamentos paliativos e esquemas quimioterápicos usados nas respectivas linhas de tratamento.

Em posse dos dados acima foram calculados o percentual dos pacientes segundo as variáveis de sexo, faixa etária, estadiamentos ao diagnóstico, tabagismo, Performance Status, Histologia. Os tratamentos quimioterápicos foram avaliados segundo estágio da doença (se adjuvante ou paliativo), o número de linhas de quimioterapia paliativa recebidos, os es-

quemas de quimioterapia utilizados nas linhas de tratamento adjuvante e paliativo 1ª e 2ª linha e os tipos de esquemas combinados ou monodroga nos tratamentos paliativos.

Foi levantado apenas o registro de tabagismo entre os pacientes pois os dados de prontuários referentes a duração (em anos) e número de cigarros por dia não foram adequadamente registrados.

O registro de óbito dos pacientes não fazia parte da rotina de registro em prontuário eletrônico e manual logo, para a maioria dos pacientes, não foi encontrada registro dessa informação não sendo avaliados dados que necessitassem dessa informação.

A pesquisa inicial na busca de pacientes pelo prontuário eletrônico através do CID C34 selecionou 125 pacientes. Desses 125 pacientes, 32 foram excluídos por tratar-se de histologia não pequenas células ou por diagnóstico de outros sítios primários que não pulmão. Ao final, 93 pacientes foram incluídos para avaliação do estudo, preenchendo os critérios de elegibilidade acima citados.

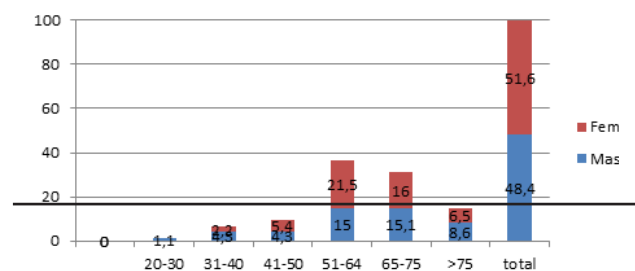
■ RESULTADOS

Do total de 125 pacientes selecionados com o CID c34 do banco de dados da instituição, 93 pacientes foram incluídos para avaliação no estudo. Os 32 pacientes excluídos da análise tinham outros sítios primários ou sítio indeterminado que não pulmão (13 pacientes) ou tinham diagnóstico histológico que incluíram carcinoma tipo pequenas células ou carcinóide típicos ou atípicos (19 pacientes).

Dos 93 pacientes avaliados 45 eram do sexo masculino (48% dos pacientes) e 48 do sexo feminino (52%).

Em relação a faixa etária, foram incluídos no estudo pacientes entre 28 anos a 91 anos. A distribuição por faixa etária se deu entre os grupos de 20-30 anos com 1 paciente (1%); 30-40 anos, 6 pacientes (6,5%); 41-50 anos, 9 pacientes (9,7%); 51 a 64 anos, 34 pacientes (36,5%); 65 a 75 anos, 29 pacientes (31,2%); acima de 75 anos, 14 pacientes (15%).

TABELA 1. Distribuição percentual dos pacientes com Câncer de Pulmão segundo sexo e faixa etária.



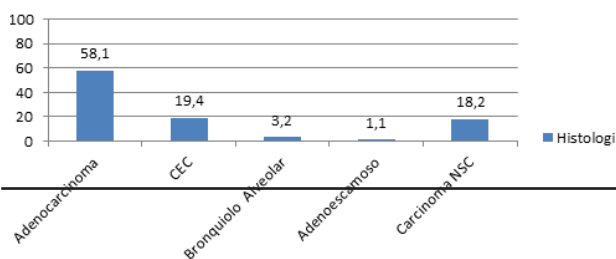
O Performance Status (PS) dos pacientes foi avaliado conforme critérios de KPS e divididos nos subgrupos de

PS 00-01, PS02, PS03-04 e os sem referência de PS no prontuário. Na análise dos subgrupos 41 pacientes tiveram registro em prontuário do PS e desses 33 se enquadravam no PS 0-01 (35,5%), 7 no PS02 (7,5%), 1 paciente no PS 03-4 (1%); sem registro de PS foram 53 pacientes (57%).

Em relação ao tabagismo, 49,5% dos pacientes fumavam ao diagnóstico versus 24,7% que não fumavam, 24 pacientes restantes (25,8%) não tinham registro nas evoluções de prontuário de tabagismo.

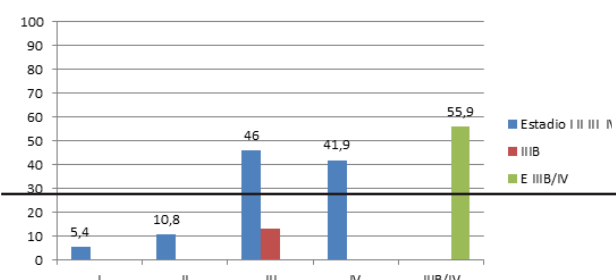
A avaliação histológica dos pacientes demonstrou que do total de 93 pacientes, 54 tinham histologia de Adenocarcinomas (58% pacientes); 18 pacientes com histologia de Carcinoma Epidermoide; 3 pacientes Bronquíolo Alveolar; 1 paciente Adenoescamoso; 17 pacientes Carcinoma não pequenas células sem especificação.

TABELA 2. Distribuição percentual dos pacientes com Câncer de pulmão segundo Histologia



Dados de estadiamento foram retirados dos registros nos prontuários classificados pelo sistema TNM 6ª. Edição. Dos 93 pacientes incluídos no estudo 90 tiveram dados de estadiamento registrados ao diagnóstico. A distribuição segundo estadiamento: 5,4% pacientes no estágio I, 10,7% no estágio II; 36 pacientes no estágio III (46% pacientes) sendo que desses 36 pacientes 13 tinham estágio IIIB (com Derrame Pleural ou Pericárdico); e 42% dos pacientes no estágio IV. Somando os pacientes diagnosticados nos estágios IIIB (com derrame pleural e/ou pericárdio) e IV foram 52 pacientes ou seja 55,9% da amostra diagnosticados com doença avançada. Dos pacientes com estágio IV ao diagnóstico, 5 deles apresentavam metástase cerebral (12,8%), 5 com metástases hepáticas (12,8%) e 15 com metástases ósseas a apresentação (38,5%).

TABELA 3. Distribuição percentual dos pacientes com Câncer de Pulmão segundo estadiamento ao diagnóstico.

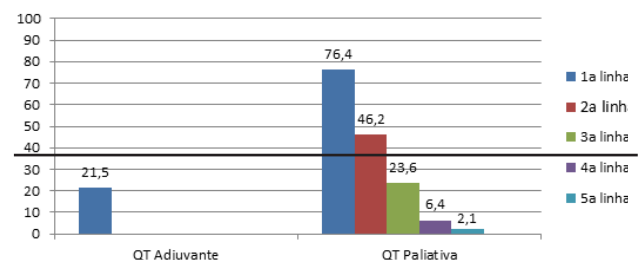


21 pacientes com estágio inicial I a III receberam tratamento cirúrgico, sendo submetidos a Segmentectomia com linfadenectomia (22,6% de todos os pacientes). Não houve relato de mediastinoscopia prévia a cirurgia em prontuário nem de procedimentos cirúrgicos mais extensos como Pneumectomias.

Os tratamentos clínicos envolveram quimioterapia e radioterapia. 28 pacientes receberam tratamento com radioterapia seja com intenção adjuvante (para os estágios IIIA e B sem derrame pleural) seja com intenção paliativa na doença metastática. Os tratamentos quimioterápicos foram aplicados na adjuvância em 20 pacientes (21,5%) e paliativo em primeira, segunda, terceira, quarta e quinta linha de quimioterapia em 76,3%.

71 pacientes (76,3%) receberam quimioterapia paliativa em 1ª. linha; 42 pacientes (46,2%) receberam quimioterapia paliativa em segunda linha; 22 pacientes (23,6%) na terceira linha; 6 pacientes (6,5%) na quarta linha e 2 pacientes (2%) na quinta linha de quimioterapia paliativa.

TABELA 4. Distribuição percentual dos pacientes com Câncer de pulmão tratados com QT adjuvante e paliativa e linhas de QT paliativa



Dos esquemas de quimioterapia adjuvante todos foram a base de Platina.

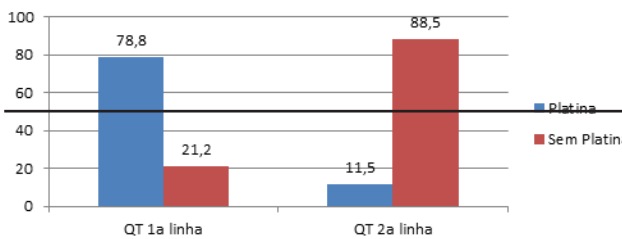
Nos esquemas paliativos na 1ª. linha 56 pacientes (79%) receberam quimioterapia a base de Platina e 15 pacientes (21%) receberam esquemas sem Platina (Cisplatina ou Carboplatina). Na 2ª. linha de quimioterapia paliativa, 5 pacientes receberam combinação de QT a base de Platina (11,5%) e 38 (88,5%) pacientes receberam Qt sem platina. Ainda na segunda linha de Quimioterapia paliativa somente 7 pacientes receberam esquemas com combinação de mais de uma droga enquanto 36 pacientes (84%) receberam esquema de QT com monodroga (sem Platina).

Os esquemas de 1ª linha a base de Platina incluíram em geral a combinação de Platina mais Taxane ou Gencitabina ou Etoposide ou Premetrexate.

Os esquemas de 2ª linha com monodroga utilizaram em ordem de maior para menor frequência os Taxanes (Paclitaxel ou Docetaxel) isoados, Premetrexate, Erlotinibe, Navelbine e Gefitinib

Nenhum paciente foi tratado com esquemas de mais de duas drogas citotóxicas ou em associação com drogas alvo.

TABELA 5. Distribuição percentual dos pacientes tratados com Câncer de Pulmão segundo esquema de QT paliativa em 1ª e 2ª linha a base de Platina ou sem Platina.



■ Discussão

As estatísticas nos Estados Unidos para 2009 evidenciaram que câncer de pulmão foi responsável por 29% das mortes por câncer em mulheres e 31% nos homens nos Estados Unidos¹. Câncer de pulmão em mulheres atualmente mata mais que mama, ovário e Câncer de útero juntos^{1,5}. Os dados levantados nesse estudo embora envolvam um número pequeno de pacientes refletem as estatísticas de dados de estudos com câncer de pulmão: as mulheres são cada vez mais acometidas pela doença representando 52% dos pacientes ao diagnóstico; em relação a faixa etária, 15% dos pacientes tinham idade superior aos 75 anos e 46% dos pacientes com idade acima de 65 anos, o que também é evidenciado em dados de literatura internacional¹¹; 55,9% dos casos tinham doença avançada EIIIB e IV (pela revisão atual 7ª. edição do TNM¹⁸ em Câncer de pulmão os estádios IIIB foram reclassificada com estágio IV pelo comportamento de doença) que corresponde com dados americanos onde mais da metade dos pacientes tinham diagnóstico com idade acima dos 70 anos e 67% em estágio III e IV¹².

A histologia de Adenocarcinoma foi a mais frequente na amostra. Esse percentual parece ser menor em comparação com dados de literatura.

Segundo dados de literatura, parece haver uma tendência de predomínio da histologia de Adenocarcinoma em mulheres e de Carcinoma escamoso em homens²⁰. Não foi possível nesse estudo correlacionar a histologia com o esquema de tratamento quimioterápico recebido principalmente pelo número pequeno de pacientes. Dados de literatura demonstram que diferentes tipos histológicos respondem a esquemas específicos de tratamento implicando em me-

lhores resposta e sobrevida^{30,34,35,36}.

Em relação ao tratamento, dos 21 pacientes operados 20 receberam Quimioterapia adjuvante a base de Platina, refletindo a incorporação na prática clínica dos benefícios de sobrevida demonstrados com a adição de quimioterapia adjuvante em pacientes operados EIB a III^{14,15,16,17}.

Os dados do presente estudo em relação ao tabagismo não foram confiáveis pois 25% dos pacientes não tiveram registro de hábito de fumar. No entanto dos dados coletados no estudo pode-se observar que a maioria dos pacientes com diagnóstico eram fumantes (49,5%) versus não fumantes (24%).

O aumento da incidência de câncer de pulmão e mortes está relacionado principalmente ao hábito de fumar^{3,6,7,8}. Além do tabagismo outros fatores como genéticos, hormonais e metabolitos também vem sendo avaliados. Nas mulheres parece que o desenvolvimento e o comportamento do câncer de pulmão difere dos homens tanto em relação ao efeito do tabagismo e sua interação com esses outros fatores acima citados⁵.

79% dos pacientes receberam quimioterapia paliativa em 1ª linha não se podendo correlacionar o PS dos pacientes nesse estudo pela falta de registro. Conforme dados de literatura pacientes com PS 00-01 tratados com Quimioterapia paliativa versus melhor suporte básico tiveram redução no risco de morte em 23% e aumento da sobrevida em 1 ano¹⁹.

Os esquemas de 1ª linha com QT paliativa combinado com Platina foram empregados em 78,8% dos pacientes do estudo, estando em conformidade com dados de literatura e seguindo as recomendações atuais³⁰ de tratamento de câncer de pulmão em pacientes com doença avançada, pelo benefício de taxas de resposta e sobrevida livre de doença em relação aos esquemas sem Platina ou com droga única^{21, 22, 23, 24,31}.

Os esquemas de 2ª. linha do estudo foram em geral com droga única (monoterapia) QT ou droga alvo, sem associação com Platina (em 88% dos pacientes), também em conformidade com as recomendações de literatura atual^{30,32,33}

A maioria dos pacientes ao diagnóstico de câncer de pulmão são idosos. No entanto somente 25% dos estudos clínicos incluíram pacientes com 65 anos ou mais¹¹, o que contribui para que ainda exista uma indefinição do melhor esquema de quimioterapia de primeira linha paliativo nesses pacientes. Os dados de literatura demonstram que para os pacientes idosos os esquemas combinados a base de Platina têm maior toxicidade mas com benefício de taxa de resposta e sobrevida comparados com esquemas sem Platina ou com droga única^{21,25,26,27,28,29}

O entendimento da heterogeneidade do câncer de pulmão é

necessário tanto para o combate aos fatores de riscos com a intensificação de medidas preventivas contra o tabagismo assim como o desenvolvimento e melhor direcionamento de terapias disponíveis e novas terapias alvo, para que o cenário dessa doença seja modificado².

■ REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Jemal A et al. Cancer Statistic, 2009. *Ca Cancer J Clin*;59:225.
- Anthony J A et al. Epidemiology of Lung Cancer: looking to the future. *JCO* 2005;23:3175-85
- Alberg A J et al. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003; 123:215-49S.
- Jemal A et al. Cancer Statistic 2004 *Ca Cancer J Clin* 2004;54:8-29.
- Iyoti D P Lung Cancer in women. *JCO* 2005; 23:3212-18
- US Department of Health and Human Services. The health effects of active smoking: A report of the Surgeon General. Washington, DC, U.S. Government Printing Office, 2004.
- Trichopoulos D et al. Lung cancer and passive smoking. *Int J Cancer* 1981;27:1-4.
- Dacey L J et al. Reducing the risk of lung cancer. *JAMA* 2005;294:1550-1
- Análise da fidedignidade da Declaração da causa básica de morte por câncer em Salvador, Brasil. *Rev Sau Pub* 1990;24(6).
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Available from: <http://www.inca.gov.br>
- Owonikoko T K et al. Lung cancer in elderly patients: An analysis of the Surveillance, Epidemiology and End results database. *JCO* 2007; 25:5570-77
- Little A G et al. National survey of non-small cell lung cancer in the United States: epidemiology, pathology and patterns of care. *Lung Cancer* 2007;57:253-60.
- Hutchins L F et al. Underrepresentation of patients 65 years of age older in cancer-treatment trials. *NEJM* 1999;341:2061-67.
- Jean-Pierre Pignon et al Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. *JCO* 2008;26:3552-59.
- Timothy Winton et al. Vinorelbine plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *NEJM* 2005;352(25):2589-97.
- Douillard JY et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): A randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005; 7:719-727.
- Arriagada R. et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *NEJM* 2004 350:351-360.
- Goldstraw P 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* 2:706-714, 2007.
- Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL, et al: Chemotherapy versus supportive care in advanced non small cell lung cancer: Improved survival without detriment to quality of life. *Thorax* 59:828-836, 2004.
- Bain C et al. Lung cancer rates in men and woman with comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst* 2004;96 826-834.
- Lilenbaum RC et al: Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: The Cancer and Leukemia Group B (study 9730). *JCO* 2005; 23:190-196.
- Sederholm C et a. Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single-agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: The Swedish Lung Cancer Study Group. *JCO* 2005;23:8380-8388.
- Delbaldo C et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2004; 292:470-484.
- Schiller J H et al. ECOG 1594 *NEJM* 2002;316:92-98.
- Belani CP et al. Elderly subgroup analysis of a randomized phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for first-line treatment of advanced nonsmall cell lung carcinoma (TAX 326). *Cancer* 2005; 104:2766-2774.
- Hensing TA, et al. The impact of age on toxicity, response rate, quality of life, and survival in patients with advanced, stage IIIB or IV nonsmall cell lung carcinoma treated with carboplatin and paclitaxel. *Cancer* 2003; 98:779-788.
- Pallis AG et al. Pooled analysis of elderly patients with non-small cell lung cancer treated with front line docetaxel/gemcitabine regimen: The Hellenic Oncology Research Group experience. *J Thorac Oncol* 2008;3:505-510.
- Hainsworth JD et al. Weekly docetaxel versus docetaxel/gemcitabine in the treatment of elderly or poor performance status patients with advanced nonsmall cell lung cancer: A randomized phase 3 trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Cancer* 2007;110:2027-2034.
- Jatoi A et al: Should elderly non-small-cell lung cancer patients be offered elderly-specific trials? Results of a pooled analysis from the north Central Cancer Treatment Group. *JCO* 2005; 23:9113-9119.
- Christopher G. Azzoli et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO* 2009;27:6251-6266.
- Joan H Schiller et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell Lung Cancer. *NEJM* 2002;316:92-98.
- Wacker B et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *JCO* 2004;22:1589-1597.
- Lilenbaum R et al. Randomized Phase II Trial of Erlotinib or Standard Chemotherapy in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and a Performance Status of 2. *JCO* 2008;26:863-869
- Shepherd FA et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: A review of two phase III studies. *Oncologist* 2009; 14:253-263.
- Kim ES et al. Gefitinib. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): A randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372:1809-1818.
- Wacker B et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naïve Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO* 2008;26:3543-51