

Capítulo 2

PERSPECTIVA GERAL DAS ATUALIZAÇÕES CLÍNICAS DO ADENOCARCINOMA PULMONAR

ANNY DA CUNHA DE AVIZ¹
ARTHUR WAINSTEIN PAIVA¹
FELIPE FERREIRA BAPTISTA¹
GABRIELA MAFRA¹
GUILHERME GONÇALVES¹
JÚLIA DA ROSA¹
JÚLIA MOMM GRUBERT¹
GLÓRIA DUARTE¹
MARIA CECÍLIA CASSOL VILAS BOAS¹
MARILENE CORDEIRO¹
NATÁLIA MEDEIROS TEIXEIRA¹
NATÁLIA CRISTINA CESÁRIO¹
RAFAEL DA SILVA¹
RENATA CRISTINA TEIXEIRA PINTO VIANA²
TALIA SILVANO¹

1. Discente - Curso de Medicina da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI)

2. Docente - Curso de Medicina da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI)

Palavras-Chave: Adenocarcinoma; Pulmonar; Pulmão.

DOI

10.59290/978-65-6029-173-7.2

INTRODUÇÃO

Inicialmente, é válido salientar que, segundo Silva *et al.* (2024), o adenocarcinoma pulmonar, subtipo histológico com maior prevalência epidemiologicamente de câncer de pulmão, apresenta uma complexidade biológica notável e uma crescente incidência, inclusive em indivíduos não fumantes, apesar de estar grandemente associada a prática de tabagismo.

Desse modo, além de se tratar especificamente sobre aspectos oncogênicos desse tipo de câncer, é necessário frisar a importância de sua profilaxia, como alternativas para tabagismo.

Em relação aos fatores de risco associados ao adenocarcinoma pulmonar, evidencia-se que o tabagismo recebe o maior destaque. Contudo, diversos fatores, como exposição ao amianto, à fumaça proveniente da combustão da lenha e ao radônio, também estão associados ao maior risco de desenvolver a respectiva patologia, ainda que os dados atuais sejam insuficientes para quantificar essa suscetibilidade.

Além disso, a eficácia do rastreamento de adenocarcinoma pulmonar enfrenta desafios significativos, como o atraso no diagnóstico de modo que uma parcela importante dos pacientes receba o diagnóstico apenas quando já alcançou um estágio avançado da doença, o acesso a exames de imagem sensíveis e específicos e o acesso aos testes moleculares (ARAÚJO *et al.*, 2018).

No que tange essa neoplasia, originada nas células epiteliais glandulares dos alvéolos pulmonares, apresenta uma heterogeneidade molecular significativa, com múltiplos subtipos genéticos associados a diferentes perfis prognósticos e respostas terapêuticas no qual a compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes à oncogênese e progressão tumoral, incluindo a ativação de oncogenes como EGFR e KRAS e a inativação de genes supressores de

tumor como TP53, é imprescindível para o desenvolvimento de terapias direcionadas.

Assim, a oncologia, impulsionada pelos avanços na genômica, proteômica e imunoterapia, tem proporcionado novas abordagens terapêuticas para o adenocarcinoma pulmonar, como os inibidores de tirosina quinase, imunoterapia com inibidores de checkpoint imune e terapias combinadas, contudo, a resistência a terapias e a identificação de biomarcadores precisos para prever a resposta ao tratamento continuam sendo desafios importantes a serem superados, o que por si só, justificam a necessidade de maiores pesquisas na área (SILVA *et al.*, 2024).

Por conseguinte, vale ressaltar que a heterogeneidade do adenocarcinoma pulmonar não se limita apenas aos aspectos moleculares como também se manifesta na apresentação clínica e histopatológica, dessa maneira, a doença pode se apresentar de forma assintomática ou com sintomas inespecíficos nas fases iniciais, dificultando o diagnóstico precoce.

Ademais, a localização do tumor nos pulmões e a presença de metástases em outros órgãos podem variar de acordo com a individualidade do paciente, impactando diretamente o prognóstico e as opções terapêuticas (ARAÚJO *et al.*, 2018).

Dessa maneira, a presente revisão narrativa tem como objetivo compilar e analisar a literatura científica mais recente sobre o tema, buscando identificar lacunas de conhecimento e direcionar futuras investigações. Ao abordar aspectos como epidemiologia, diagnóstico, tratamento e prognóstico, este estudo.

O objetivo deste estudo foi realizar uma análise holística acerca da literatura científica atualizada da temática do adenocarcinoma pulmonar, com foco em sua heterogeneidade molecular e clínica, buscando compreender os mecanismos moleculares subjacentes à oncogênese e

progressão tumoral, as implicações dessas alterações genéticas no diagnóstico, prognóstico e resposta a terapias, também, discutir as mais recentes abordagens terapêuticas, incluindo imunoterapia e terapias direcionadas.

MÉTODOS

O trabalho trata-se de uma revisão narrativa, por meio de pesquisas nas bases de dados: CAPES periódicos, Google Acadêmico, LILACS, Medline, PubMed e SciELO. O estudo será realizado utilizando os descritores: “Anomalias dos Vasos Coronários”, “Coronary Vessel Anomalies” e “Artérias Coronárias”.

Desta busca, foram achados 34 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas espanhol, inglês e português, publicados no período de 2004 a 2024 e que abordassem as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo caso-controle, ensaios clínicos, meta-análise, revisão, disponibilizados na íntegra; livros e diretrizes.

Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, que não abordassem diretamente a proposta estudada e que não atendessem aos demais critérios de inclusão. Após os critérios de seleção, restaram 27 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados.

Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: anatomia e fisiologia das artérias coronárias, classificação das anomalias das artérias coronárias, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

No Brasil, o pulmão é o segundo local primário de tumores com a maior mortalidade,

tanto em homens como em mulheres. Entretanto, neoplasias pulmonares se fragmentam em uma classificação complexa abrangendo quatro diferentes morfologias histológicas: escomoso, adenocarcinoma, carcinoma de grandes células e carcinoma de pequenas células.

Dentre as quatro morfologias, o adenocarcinoma e o carcinoma indiferenciado de pequenas células perpetuam-se uma relação inegável com o tabagismo (INCA, 2022).

O adenocarcinoma pulmonar está intimamente associado ao tabagismo e à exposição passiva ao tabaco tendo em vista a composição química do fumo e os efeitos prejudiciais sobre o tecido pulmonar.

Ao se submeter aos riscos do tabaco, o indivíduo ingere diversas substâncias químicas, muitas das quais são carcinogênicas, que podem causar mutações nas células pulmonares, ocasionando o crescimento celular descontrolado, característica do câncer. Sendo que na exposição passiva os não-fumantes estão expostos a muitas das mesmas substâncias carcinogênicas.

Outro fator é a poluição atmosférica pelo fato de o ar poluído conter diferentes substâncias tóxicas que são capazes de causar danos às células do tecido pulmonar. A exposição a substâncias tóxicas também tem potencial de levar a lesões pulmonares e, posteriormente ao adenocarcinoma, como no caso de produtos químicos industriais em algumas ocupações profissionais (LOSCALZO *et al.*, 2024).

Em relação a epidemiologia do adenocarcinoma pulmonar, observa-se maior prevalência em indivíduos do sexo masculino e possui estreita relação com o tabagismo. Ademais, recomenda-se o rastreamento a partir dos 50 anos com o objetivo de um diagnóstico precoce e conseqüentemente maior chance de cura.

Ainda, cabe salientar que o adenocarcinoma do pulmão constitui aproximadamente 60% das

neoplasias pulmonares de células não pequenas e dispõem de desafios em relação ao diagnóstico que conferem uma estimativa média de sobrevivência de apenas 20% em 5 anos. Por fim, o adenocarcinoma pulmonar persevera como uma relevante causa de mortalidade associada ao câncer na esfera global (ZHAI *et al.*, 2021).

Quadro clínico

No que tange ao cenário global, grande parte dos pacientes diagnosticados com câncer pulmonar apresentam doença local avançada ou metastática, apresentando sintomas, sinais ou anormalidades que competem a disseminação da doença.

Aqueles que se apresentam assintomáticos, em sua maioria, são diagnosticados incidentalmente ao obter uma radiografia por motivos que não o de CA. As manifestações clínicas comumente incluem sintomas sistêmicos, como: tosse persistente (com ou sem expectoração), rouquidão, dispnéia, anorexia e fadiga, além de manifestações mais avançadas, tais como hemoptise e maior suscetibilidade a infecções (GOLDMAN, 2018).

Com uma boa abordagem clínica, o detalhamento desses sintomas torna-se contribuinte para o diagnóstico, direcionamento e identificação do estágio da doença. A presença de alterações na expectoração, consistência do muco, ou presença de sangue, podem indicar estágios mais avançados da doença, sendo necessário intervenção imediata ou mudança na conduta de investigações.

Ademais, aqueles com histórico de tabagismo ou de doenças cardiopulmonares, como enfisema, DPOC, devem ter atenção redobrada, uma vez que a sobreposição de sintomas pode retardar o diagnóstico da doença maligna de base, podendo piorar o prognóstico. (GOLDMAN, 2018).

Logo, pacientes com histórico de tosse crônica com ou sem hemoptise, em fumante ou ex-fumante, com DPOC e com 40 anos ou mais devem passar por investigação e CA pulmonar, uma vez que é característica notável e sugere alterações patológicas nas vias aéreas superiores.

Além disso, pneumonias de repetição sem sintomatologia e resistente a cursos de antibióticos, devem ser consideradas causas adjacentes.

A sintomatologia do CA pulmonar depende de 4 fatores: lesão pulmonar própria (crescimento tumoral local, invasão e obstrução); disseminação tumoral intratorácica; disseminação extratorácica; ou síndromes paraneoplásicas.

A disseminação intratorácica - por conta da extensão do tumor para o sistema linfático - pode se manifestar em cerca de metade dos pacientes, como sintomas esofágicos (rouquidão e disfagia) e respiratórios (dispnéia, diminuição de murmúrio vesicular e macicez à percussão).

Já a disseminação extratorácica se apresenta em cerca de um terço dos pacientes, com metástases para os ossos, fígado, adrenal, linfonodos, cérebro e medula espinhal. Esses podem apresentar astenia, perda ponderal, dor óssea, fraturas, cefaleia, náuseas, vômito, síncope e confusão mental.

Apresentações raras podem englobar o tumor de Pancoast, o qual se desenvolve no lobo superior do pulmão e acomete o oitavo nervo cervical, além do primeiro e segundo nervos torácicos, caracterizando-se por dor no ombro irradiada para a região ulnar do braço, o tumor também pode acometer feixes nervosos da face, desencadeando os sinais e sintomas da síndrome de Horner, os quais incluem: enoftalmia, ptose, miose e anidrose. Por fim, 10% dos pacientes desenvolvem sintomas relacionados a síndromes paraneoplásicas, como hipercale-

mia, síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético e síndrome de Cushing (BARRETO *et al.*, 2024).

Diagnóstico

O processo diagnóstico do adenocarcinoma pulmonar começa com a história clínica e o exame físico, nos quais são avaliados sintomas como tosse persistente, dor no peito, dispneia, hemoptise e perda de peso, além da ausculta pulmonar para detectar possíveis anormalidades.

Outrossim, pode-se perceber que as imagens diagnósticas também têm um papel notável na detecção. A exemplo, a radiografia de tórax acaba sendo a primeira abordagem para identificar lesões, nódulos ou derrames pleurais. Também se destaca a tomografia computadorizada (TC) de tórax, que é o método de escolha para caracterizar o tumor (BARRETO *et al.*, 2024).

Assim, por meio do procedimento que é realizado a partir de cortes finos, de aproximadamente 1 mm, em seções coronais e sagitais, permite-se a identificação de opacidades e a descrição das extensões dos nódulos pulmonares. pinças eletrônicas ou software cooperaram para a medição das imagens, sendo este último o método mais preciso.

É importante ressaltar que o diagnóstico precoce do adenocarcinoma pulmonar é fundamental para um tratamento eficaz (FOGOLIN *et al.*, 2021).

Além dos métodos supracitados, a biópsia é necessária para confirmar o diagnóstico quando há suspeita de adenocarcinoma. O exame possui algumas metodologias, que são decididas de acordo com a localização, tamanho e condições de acesso do paciente. A punção aspirativa com agulha fina (PAAF) é usada para coletar amostras de nódulos periféricos e pode ser guiada por

TC, enquanto a broncoscopia permite a coleta de amostras de tumores centrais.

Outra forma é a biópsia cirúrgica pelas vias de toracoscopia ou toracotomia, que pode ser realizada em casos mais complexos. Após a coleta, as amostras são submetidas a análise histológica e imunohistoquímica para confirmar a presença de adenocarcinoma e realizar a diferenciação de outros tipos de câncer, utilizando marcadores específicos, como TTF-1 e Napsina A. Ainda, a PET-CT é empregada na avaliação da atividade metabólica das lesões e permite identificar possíveis metástases (BARRETO *et al.*, 2024).

Atualmente, os testes moleculares também vêm conquistando espaço, como no caso do desenvolvimento de biomarcadores que se destacam principalmente por influenciarem a escolha de terapias direcionadas que melhoram os resultados em pacientes com esse biomarcador por conta da especificidade do tratamento.

As Diretrizes do NCCN destacam biomarcadores como rearranjos de ALK, mutações BRAF V600E e EGFR e fusões NTRK. Ao identificar o presente no paciente torna-se possível indicar a agressividade do tumor e a sobrevivência do paciente, além da melhor assertividade da escolha terapêutica (FOGOLIN *et al.*, 2021).

Tratamento

O adenocarcinoma pulmonar é classificado como um subtipo de pulmão de células não pequenas, em que ocorre em células de revestimento presentes nos alvéolos pulmonares. É um dos tipos de neoplasias mais comuns, a qual ocorre principalmente em não fumantes (CAROLINA, 2019).

O tratamento de adenocarcinomas pulmonares é pautado em uma abordagem multidisciplinar, em que várias áreas de análise se comunicam e se articulam para o diagnóstico e tratamento do paciente. Tal fluxo de admissão tende

a otimizar a avaliação, o que possibilita um enfoque precoce no combate e tratamento da doença.

Nesse contexto, pacientes com suspeita de câncer de pulmão são encaminhados para o ambulatório de cirurgia torácica ou de pneumologia, onde são submetidos a uma análise detalhada do quadro clínico.

O tratamento é direcionado para unidades hospitalares habilitados como Centros de assistência de alta complexidade de Oncologia (CA-CON), Unidades de assistência de alta complexidade em Oncologia (UNACON) ou instituições com capacidade tecnológica adequada e moderna para pautar um diagnóstico preciso, um tratamento funcional e monitoramento clínico (GOMES, 2016).

Um das terapias para tratamento mais convencionais é a quimioterapia ou radioterapia, porém tais mecanismo se demonstram com alto grau de eficácia em doentes em fases pouco avançadas da doença. A radioterapia pode ser combinada com a cirurgia ou quimioterapia, particularmente útil em caso de metástase avançada.

Ademais, esforços promissores estão dispostos na imunoterapia, em que além de inibidores de tirosina cinase, a produção de agentes terapêuticos e vacinas para estímulo de resposta imunológica contra as células tumorais são pautas muito bem avaliadas na atualidade, entretanto uso das imunoterapias exige novos indicadores de prognóstico e novas abordagens e combinações terapêuticas que permitam melhorar a resposta ao tratamento e que diminuam as recidivas e o surgimento de tumores resistentes (CAROLINA, 2019).

O tratamento com ressecção cirúrgica, quimioterapia, radioterapia e bem aceitos (EGFR-TKI e anticorpo anti VEGF) são aplicados em pacientes com o mesmo grau de doença, em que para selecionar o tratamento adequado é neces-

sária a análise histológica (TERRA *et al.*, 2020). A cirurgia de ressecção pulmonar foi o tipo de abordagem mais utilizada, em que logo em seguida temos a segmentectomia anatômica, em fístula aria foi a principal complicação

Já a recessão anatômica robitante no tratamento demonstrou ser uma abordagem mais segura, entretanto a eficácia do procedimento só pode ser analisada após uma sobrevivência a longo prazo (TERRA *et al.*, 2020).

Desse modo, os esquemas envolvendo platina e etoposide são padrão, mas em caso de escolha cirúrgica, um fator que deve ser levado em consideração é a localização e extensão do tumor, em que o fator quimioterápico é de extrema funcionalidade em casos de maior grau de desenvolvimento da doença.

Prognóstico

Os principais fatores clínicos que influenciam o prognóstico do adenocarcinoma pulmonar incluem o sexo, a idade, o histórico de uso de tabaco e o estágio da doença no momento do diagnóstico. De maneira geral, pacientes identificados em estágios iniciais tendem a ter um desfecho mais positivo, enquanto aqueles com a doença em estágios mais avançados apresentam uma menor chance de sobrevivência (CORREIA, 2014).

O adenocarcinoma de pulmão é classificado de acordo com suas respectivas características histológicas. Lesões precursoras, como a hiperplasia adenomatosa atípica (AAH), o adenocarcinoma com padrão não invasivo (*in situ*) e o adenocarcinoma minimamente invasivo (MIA), têm um prognóstico excelente, com taxas de sobrevivência próximas a 100%.

O padrão histológico também desempenha um papel central: adenocarcinomas com padrão lepidico predominante, onde o padrão de proliferação das células neoplásicas ocorre sem invasão vascular, estromal ou pleural, têm um

prognóstico mais favorável, sendo o principal fator determinante o tamanho do componente invasivo; quanto menor este componente, melhor a sobrevida do paciente (CORREIA, 2014).

De acordo com Kuhn *et al.* (2018), os subtipos acinar (glândulas neoplásicas organizadas em ácinos) e papilar (células neoplásicas revestindo células fibrovasculares) do adenocarcinoma pulmonar apresentam um prognóstico intermediário.

Em contraste, os subtipos micropapilar (células neoplásicas organizadas em pequenos aglomerados, formando estruturas papilares sem núcleos fibrovasculares) e sólido estão associados ao pior prognóstico, caracterizados por maior agressividade e risco elevado de metástase.

O componente micropapilar, em particular, tem um impacto prognóstico negativo independentemente de sua extensão. Quando o padrão sólido é predominante, metástases linfonodais regionais ocorrem em mais de 75% dos casos no momento da ressecção cirúrgica.

Em adição, a disseminação através de espaços aéreos – caracterizada por pequenas micropapilas tumorais, ninhos sólidos ou células isoladas que se espalham pelas vias aéreas além da margem do tumor – é outro fator adverso importante.

Esse fenômeno está fortemente associado aos subtipos micropapilar e sólido, a estágios tumorais avançados, maior recorrência e pior sobrevida global, reforçando o caráter prognóstico negativo dessas variantes (KUHNS *et al.*, 2018).

CONCLUSÃO

O adenocarcinoma pulmonar, subtipo mais prevalente do câncer de pulmão, é notável pela sua complexidade biológica e pela diversidade de fatores de risco envolvidos, como o tabagismo, a exposição a substâncias cancerígenas como o amianto e a poluição do ar. Apesar da forte relação dessa doença com o tabagismo, ela acomete não fumantes, o que reforça a necessidade de estratégias preventivas e alternativas ao tabaco.

No que diz respeito ao diagnóstico, o adenocarcinoma apresenta desafios como a ausência de sinais e sintomas específicos na fase inicial, o que dificulta o diagnóstico precoce.

Exames de imagem, como a tomografia computadorizada, e a biópsia têm um papel central, junto com os testes moleculares, que auxiliam na personalização do tratamento, baseada nas características moleculares do tumor.

O tratamento é multidisciplinar, envolvendo terapias como quimioterapia, radioterapia, imunoterapia e cirurgia, além das novas terapias direcionadas, indicadas para subgrupos específicos de pacientes.

Portanto, há uma necessidade clara de avanços no rastreamento, diagnóstico e terapias para melhorar os resultados dos pacientes. O adenocarcinoma pulmonar continua sendo uma das principais causas de mortalidade por câncer no mundo, o que reforça a importância de continuar realizando pesquisas em busca de novas abordagens terapêuticas, além de opções de prevenção eficazes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, L. *et al.* Lung cancer in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 44, n. 1, p. 55-64, fev. 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/NnmgVRdvbjhR4MysDgWfSD/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 18 set. 2024.

BARRETO, M. T. *et al.* Aspectos do tromboembolismo pulmonar - manifestações clínicas, diagnóstico e prevenção. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 7, n. 2, p. e67892, 2024. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/67892>. Acesso em: 26 sep. 2024.

CAROLINA, A. Desafios da Imunoterapia no Tratamento do Adenocarcinoma Pulmonar, 24 jan. 2019.

CORREIA, P. Pulmonary carcinoid: analysis of a single institutional experience and prognostic factors. *Acta médica portuguesa*, v. 27, n. 6, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25641291/>. Acesso em: 26 set. 2024.

FOGOLIN, R. E. *et al.* Preoperative computed tomography-guided localization of lung nodules with needle placement: a series of cases. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 48, 2021.

GOLDMAN, L.; SCHAFER, A. I. *Goldman-Cecil Medicina - 2vol. 25ª ed.* Rio de Janeiro: Elsevier, 2018.

GOMES, R. Tratamento de adenocarcinomas pulmonares. *Saocamilosp.br*, 2016. Instituto Nacional de Câncer - INCA. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>. Acesso em: 26 set. 2024.

KUHN, E. *et al.* Adenocarcinoma classification: patterns and prognosis. *Pathologica*, v. 110, p. 5-11, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30259909/>. Acesso em: 26 set. 2024.

LOSCALZO, H. *et al.* *Medicina interna de Harrison – 21. ed. – Porto Alegre : AMGH, 2024.*

SILVA, M. V. P. *et al.* ADENOCARCINOMA PULMONAR - ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, FISIOPATOLÓGICOS E TERAPÊUTICOS. *Revista Contemporânea*, v. 4, n. 5, 2024. Disponível em: <https://ojs.revistacontemporanea.com/ojs/index.php/home/article/download/4464/3406/13427>. Acesso em: 18 set. 2024.

TERRA, R. M. *et al.* Robotic thoracic surgery for non-small cell lung cancer: initial experience in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 46, n. 1, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/R4TF6SXqtcFXzxKHy4Grp8F/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 26 set. 2024.

ZHAI, Y. *et al.* Construction of the optimization prognostic model based on differentially expressed immune genes of lung adenocarcinoma. *BMC Cancer*, v. 21, n. 1, 1 mar. 2021. Disponível em: <https://bmccancer.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12885-021-07911-8.pdf>. Acesso em: 26 set. 2024