



**Ministério da Saúde**  
**Instituto Nacional de Câncer José Alencar**  
**Gomes da Silva**  
**Coordenação de Pós-graduação *Stricto sensu***



**Programa de Doutorado Interinstitucional**  
**Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando**  
**Figueira**

**GUILHERME JORGE COSTA**

**MUDANÇA EPIDEMIOLÓGICA DOS SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DO CÂNCER**  
**DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS NO BRASIL**

**Orientadores: Dr Luiz Claudio Santos Thuler – INCA**  
**Dr Carlos Gil Ferreira**  
**Dra Maria Júlia Gonçalves de Mello – IMIP**

**RECIFE**  
**JUNHO 2017**



**Ministério da Saúde**  
**Instituto Nacional de Câncer José Alencar**  
**Gomes da Silva**  
**Coordenação de Pós-graduação *Stricto sensu***



**Programa de Doutorado Interinstitucional**  
**Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando**  
**Figueira**

**GUILHERME JORGE COSTA**

**MUDANÇA EPIDEMIOLÓGICA DOS SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DO CÂNCER**  
**DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS NO BRASIL**

Tese apresentada ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Oncologia

**Orientadores: Dr Luiz Claudio Santos Thuler – INCA**  
**Dr Carlos Gil Ferreira**  
**Dra Maria Júlia Gonçalves de Mello – IMIP**

**RECIFE**  
**JUNHO 2017**

## FICHA CATALOGRÁFICA

C837m Costa, Guilherme Jorge.

Mudança epidemiológica dos subtipos histológicos do câncer de pulmão não pequenas células no Brasil / Guilherme Jorge Costa. – Rio de Janeiro: INCA, 2017.

88 f. il.

Tese (Doutorado em Oncologia) – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2017.

Programa de Doutorado Interinstitucional em convênio com o Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira através do Programa DINTER.

Orientador: Luiz Claudio Santos Thuler; Carlos Gil Ferreira; Maria Júlia Gonçalves de Mello; Carlos Gil Ferreira.

1. Neoplasias Pulmonares. 2. Neoplasias por Tipo Histológico. 3. Adenocarcinoma. 4. Brasil . I. Thuler, Luiz Cláudio Santos (Orient.). II. Ferreira, Carlos Gil (Orient.). III. Mello, Maria Júlia Gonçalves de (Orient.). IV. Título.

CDD 616.99424



**Ministério da Saúde**  
**Instituto Nacional de Câncer José Alencar**  
**Gomes da Silva**  
**Coordenação de Pós-graduação *Stricto sensu***



**Programa de Doutorado Interinstitucional**  
**Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando**  
**Figueira**

**GUILHERME JORGE COSTA**

**MUDANÇA EPIDEMIOLÓGICA DOS SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DO CÂNCER**  
**DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS NO BRASIL**

**Orientadores: Dr Luiz Claudio Santos Thuler – INCA**  
**Dr Carlos Gil Ferreira**  
**Dra Maria Júlia Gonçalves de Mello – IMIP**

Aprovada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**EXAMINADORES:**

Prof. Dr. Liz Maria de Almeida - INCA  
Prof. Dr. Maria de Fatima Pessoa Militão de Albuquerque – Fiocruz/PE  
Prof. Dr. Fernando Dias – INCA  
Prof. Dr. Ianick Souto Martins - INCA  
Prof. Dr. Maria do Socorro Pombo- INCA - Suplente interno  
Prof. Dr. Inês Echenique Mattos - Suplente externo

**RECIFE**  
**JUNHO 2017**



**Ministério da Saúde  
Instituto Nacional de Câncer José Alencar  
Gomes da Silva  
Coordenação de Pós-graduação *Stricto sensu***



**Programa de Doutorado Interinstitucional  
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando  
Figueira**

## **AGRADECIMENTOS**

**Ao meu Pai, Iran COSTA (*in memoriam*) pelo exemplo de superação.**

**À minha Mãe, Iolanda COSTA, incentivadora incondicional e apoio fundamental em todos os momentos da minha vida. Ao Meu Irmão, Iran pela presença e apoio carinhoso. A minha Irmã, Andrea, pelo amor e parceria de sempre. A minha querida família, tios, primos, afilhado(a)s pelo entendimento em tantas ausências.**

**À minha Esposa, Tarciclea, pela força na construção da nossa linda família. Aos filhos, Leticia, Alice e Miguel, pela beleza do amor incondicional e a motivação que nos impulsiona.**

**Ao meu orientador, Luiz Claudio Santos Thuler, pelo apoio irrestrito, pela disponibilidade e atenção, fundamentais para a realização deste projeto. Abraço carinhoso pela parceria às “meninas do Thuler”: Suzana, Bárbara, Gisele, Letícia, Ingrid, Renata e Julia. Sempre disponíveis.**

**À Prof Irané Antunes pelo incentivo a meu aprimoramento acadêmico e profissional e pela cuidadosa revisão deste trabalho.**

**A Coordenadora do Dinter e minha co-orientadora Maria Júlia, pelo incentivo, carinho e exemplo. Meus agradecimentos são extensivos à querida Nancy.**

**À querida Anke Bergman pelo apoio, amizade, dedicação, desprendimento em todas as etapas deste projeto.**

**Ao meu amigo, Carlos Gil, pela orientação e direcionamento nos momentos mais decisivos deste estudo.**

**A minha colega Carla Rameri, pela simplicidade e a força demonstrada em cada momento. A todos os meus colegas do Dinter, Gustavo, Mecneide, Márcia, Simone, Iran, Rodrigo, Carla, Coeli e Jurema. Muito obrigado pela amizade, apoio e parceria.**



**Ministério da Saúde  
Instituto Nacional de Câncer José Alencar  
Gomes da Silva  
Coordenação de Pós-graduação *Stricto sensu***



**Programa de Doutorado Interinstitucional  
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando  
Figueira**

## **DEDICATÓRIA**

**Dedicado ao querido,**

**Prof. Dr Artur Eugênio Azevedo Pereira**

***(in memoriam)***

**Por seu exemplo de ética, profissionalismo e humanidade.**



**Ministério da Saúde**  
**Instituto Nacional de Câncer José Alencar**  
**Gomes da Silva**  
**Coordenação de Pós-graduação *Stricto sensu***



**Programa de Doutorado Interinstitucional**  
**Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando**  
**Figueira**

## Resumo

### **MUDANÇA EPIDEMIOLÓGICA DOS SUBTIPOS DE HISTOLÓGICOS DO CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS NO BRASIL**

**Introdução:** O câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer no mundo. O perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com câncer de pulmão é pouco conhecido no Brasil. **Objetivos:** Caracterizar o perfil clínico, epidemiológico e histológico dos pacientes com câncer de pulmão células não pequenas no Brasil, entre os anos de 2000 a 2011; **Métodos:** Foi realizado um estudo epidemiológico transversal analítico dos dados nacionais, a partir dos pacientes cadastrados no Integrador do Sistema de Registro Hospitalar de Câncer do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) e nos Registros Hospitalares de Câncer da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP), entre os anos de 2000 a 2011. **Resultados:** Um total de 35.018 pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas entre 2000 e 2011 foi analisado. Foi identificado que o adenocarcinoma (43,3%) é o tipo histológico mais frequente e ultrapassou o Carcinoma espinocelular (36,5%) dos pacientes com câncer de pulmão não pequenas células no Brasil, a partir do ano de 2003. Adicionalmente, foi constatado um aumento no número de casos diagnosticados entre as mulheres e com estágio metastático ou avançado no período analisado. **Conclusão:** Houve mudança no perfil histológico dos pacientes de câncer de pulmão não pequenas células no Brasil entre 2000 a 2011. O adenocarcinoma é, agora, o principal tipo histológico detectado. O número de casos de câncer de pulmão entre as mulheres encontra-se em ascensão. O diagnóstico tardio é ainda uma difícil realidade.

**Palavras-chaves:** Câncer de pulmão, tipo histológico, adenocarcinoma, Brasil.



Ministério da Saúde  
Instituto Nacional de Câncer José Alencar  
Gomes da Silva  
Coordenação de Pós-graduação *Stricto sensu*



Programa de Doutorado Interinstitucional  
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando  
Figueira

## Abstract

### Epidemiological Changes in the Histological Subtypes of Non-Small-Cell Lung Cancer Cases in Brazil.

**Objectives:** Regarding the fatality rates stemming from various existing forms of cancers worldwide, lung cancer (LC) is ranked as the main cause of death amongst those who suffer from cancer. Although the epidemiological, clinical, and histological profile of patients with this type of cancer is largely unknown, Brazil has made tremendous efforts to generate data for supporting healthcare policies concerning lung cancer. Taking these factors into account, this study aims to analyse the epidemiological, clinical and histological profiles of patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) in Brazil. **Material and Methods:** For this study, a cross-sectional epidemiological study was conducted to nationally analyse patient's data within the cancer hospital registries found in the National Cancer Institute (INCA) and the São Paulo Cancer Foundation (FOSP) between 2000 and 2011. **Results:** A total of 35,018 patients diagnosed with NSCLC in Brazil between 2000 and 2011 were analysed. The analysis demonstrated the occurrence of an epidemiological shift, related to the most prevalent histological type of NSCLC in the study population from 2003. The shift resulted in a higher percentage of adenocarcinoma (43.3%) over squamous cell carcinoma (36.5%). Additionally, there was a significant increase in both the number of cases of LC in women and in the rates of patients diagnosed with metastatic disease. **Conclusion:** The use of filtered cigarettes since the 60's and the increase in the number of LC cases in women, were one of the causes for the switch in the histological profile of NSCLC in Brazil. Consequently, adenocarcinoma is now the predominant type of cancer detected. Late diagnosis is a hallmark sign.

Keywords: Non-small-cell lung cancer, Histology, Adenocarcinoma, Brazil and Epidemiology



## SUMÁRIO

CAPA	i
CONTÉUDO PRÉ-TEXTUAL	ii
ÍNDICE	vii
LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS.....	ix
LISTA DE QUADROS E TABELAS.....	ix
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	x
1. INTRODUÇÃO.....	14
2. JUSTIFICATIVA.....	17
3. REVISÃO.....	18
3.1 Câncer de pulmão.....	18
3.2 Câncer de pulmão no Brasil.....	21
3.3 Fatores de risco para câncer de pulmão.....	24
3.3.1 Tabagismo .....	24
3.3.2 Tabagismo no Brasil.....	26
3.3.3 Exposição ocupacional.....	29
3.3.4 Fatores relacionados ao hospedeiro.....	30
3.4 Rastreamento do Câncer de Pulmão.....	32
3.5 Apresentação clínica.....	33
3.6 Histologia do câncer de pulmão.....	37
3.6.1 Câncer de Pulmão não pequenas células.....	37
3.6.2 Câncer de Pulmão pequenas células.....	38
3.7. Tratamento oncológico do câncer de pulmão	39
3.8. Registro Hospitalar de Câncer.....	41
4. Problemas e Perguntas.....	43
4.1 Problema.....	43
4.2 Perguntas.....	43
5. OBJETIVOS.....	43
6. MÉTODO.....	43
6.1 Tipo de Estudo.....	43
6.2 Delineamento.....	44
6.3 Fontes de dados.....	44
6.4 População a ser Estudada.....	44

6.5 Critérios de Inclusão.....	44
6.6 Critérios de Exclusão.....	45
6.7 Variáveis dependentes .....	45
6.8 Variáveis independentes.....	45
6.9 Análise Estatística.....	48
7. ASPECTOS ÉTICOS.....	48
8. RESULTADOS.....	50
9. DISCUSSÃO.....	55
10. RECOMENDAÇÕES .....	63
11. CONCLUSÃO .....	64
12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	65
13. ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	78
14. ANEXO 2 - ARTIGO PUBLICADO.....	81

<b>LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS</b>	<b>Página</b>
<b>Figura 3.1. Casos novos estimados para os 10 principais tipos de câncer nos EUA em 2017.</b>	19
<b>Figura 3.2. Mortes estimadas para os 10 principais tipos de câncer nos EUA em 2017.</b>	19
<b>Figura 3.3. Tendência na incidência dos principais tipos de câncer nos EUA entre os anos de 1975 a 2013.</b>	20
<b>Figura 3.4. Tendência na mortalidade dos principais tipos de câncer nos EUA entre os anos de 1930 a 2014.</b>	20
<b>Figura 3.5. Taxa de incidência ajustada pela idade, 35-74 anos, pela população, sexo e por subtipo histológico</b>	22
<b>Figura 3.6. Incidência dos 10 principais tipos de câncer estimada no Brasil em 2016.</b>	23
<b>Tabela 8.1. Características dos pacientes com câncer de pulmão não pequenas células conforme tipo histológico Brasil, 2000-2011.</b>	51
<b>Figura 8.1 Distribuição do tipo histológico de câncer de pulmão não pequenas células no Brasil, 2000-2011. A) Todos os casos B) Casos no sexo masculino C) Casos no sexo feminino D) Casos nos fumantes ou ex-fumantes.</b>	52
<b>Tabela 8.2. Distribuição do sexo por tipo histológico conforme o tabagismo. Pacientes com câncer de pulmão não pequenas células no Brasil, entre 2000 e 2011.</b>	53
<b>Figura 8.3 – Distribuição dos casos por sexo no Brasil, entre 2000-2011.</b>	54
<b>Figura 8.4 Distribuição por ano de diagnóstico dos casos com estágio IV ou metastático no Brasil, entre 2000-2011.</b>	54

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADENO – Adenocarcinoma  
CEC – Carcinoma espinocelular  
CP – Câncer de pulmão  
CPCNP – Câncer de pulmão de células não pequenas  
CPPC – Câncer de pulmão de pequenas células  
CID – Classificação internacional das doenças  
DPOC - Doença pulmonar obstrutiva crônica  
ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group – Escala de performance clínica  
EUA - Estados Unidos da América  
EGFR – Fator de crescimento epidérmico  
GRAN CELS – Carcinoma de grandes células  
HIV – vírus da imunodeficiência adquirida  
IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística  
IND – Carcinoma Indiferenciado  
*FDA - US Food and Drug Administration - Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos*  
FOSP – Fundação Oncocentro de São Paulo  
*IARC – International Agency for Research on Cancer*  
IC - Intervalo de confiança  
IDH – índice de desenvolvimento humano  
IMIP – Instituto de Medicina Integral Professor Fenando Filgueira  
INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva  
MS - Ministério da Saúde  
PIB - Produto Interno Bruto  
ONU – Organização das Nações Unidas  
OMS - Organização Mundial da Saúde  
OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde  
RHC - Registro Hospitalar de Câncer  
RCBP – Registro do câncer de base populacional  
RR - Razão de risco  
TNM – Estadiamento (T tumoral, N linfonodal e M metástase)  
TC – Tomografia computadorizada  
SES - Secretaria Estadual de Saúde

SIM - Sistema de Informação para Mortalidade do DATASUS

SMS - Secretaria Municipal de Saúde

SUS - Sistema Único de Saúde

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*

WHO - *World Health Organization*

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer é um importante problema de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento. A Organização Mundial de Saúde (OMS) e a *International Agency for Research on Cancer* (IARC) pelo projeto *Globocan*, estimaram 14,1 milhões de casos novos de câncer, com mais de 60% dos casos ocorrendo em países em desenvolvimento. Medidas preventivas precisam ser urgentemente adotadas e executadas. São estimados para 2030, cerca de 21,4 milhões de novos casos de câncer e 13,2 milhões de mortes. Este aumento é atribuído ao aumento e envelhecimento da população mundial, à redução da mortalidade infantil por doenças infecciosas, principalmente nos países em desenvolvimento (BRASIL, 2015; SIEGEL *et al.*, 2016)..

Nos países desenvolvidos, os tipos de cânceres mais frequentes em homens foram próstata, pulmão e cólon/reto entre os homens, e mama, cólon/reto e pulmão nas mulheres. Nos países em desenvolvimento, os tipos mais frequentes, na população masculina, foram pulmão, estômago e fígado e nas mulheres mama, colo uterino e pulmão (BRASIL, 2015). Quanto à mortalidade, foram estimadas 8,2 milhões de mortes por câncer no ano de 2012 em todo o mundo, sendo 70% dos casos em países em desenvolvimento (BRASIL, 2015; SIEGEL *et al.*, 2016).

O câncer de pulmão (CP) é a neoplasia maligna responsável pelo maior número de mortes por câncer em todo o mundo (SIEGEL *et al.*, 2017). Considerado doença rara no início do século XX, no ano de 2012, foram mais de 1,8 milhão de casos novos com 1,6 milhão de mortes no mundo (SIEGEL *et al.*, 2017). No Brasil, para 2017, é estimada a ocorrência de 600 mil novos casos de câncer incluindo os cânceres de pele não melanoma. O CP representou a neoplasia maligna com a quarta maior incidência, estimada em 2014 em mais de 27 mil casos, mas foi o responsável pelo maior número de mortes (BRASIL, 2015).

A alta incidência do CP em todo o mundo se deve fundamentalmente ao tabagismo. Mais de 85% dos pacientes com CP foram ou são fumantes no momento do diagnóstico (ALBERG *et al.*, 2013). Os usuários do tabaco têm cerca de 20 a 30 vezes mais risco de desenvolver CP comparados aos não fumantes (BRASIL, 2015). Sendo, portanto, uma doença passível de prevenção.

Nos países desenvolvidos, tem havido redução do número de tabagistas. No Brasil, tem-se observado uma redução significativa da prevalência do tabagismo nos últimos 20 anos. Atualmente, de acordo com dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico, 10,8% da população brasileira adulta são tabagistas. Esta redução da prevalência é resultante dos esforços das agências governamentais em políticas de restrição da propaganda, restrição do fumo em lugares públicos, aumento de impostos, imagens atreladas a embalagem, comercialização de cigarros caracterizando um importante programa de controle do tabagismo no Brasil (SZKLO *et al.*, 2015).

O CP tem sido dividido em dois principais grupos: câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) e câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC). Este último corresponde a 85% dos casos e se divide nos seguintes tipos histológicos principais: adenocarcinoma (Adeno), carcinoma espinocelular (CEC), carcinoma de grandes células (Gran cels) (TRAVIS *et al.*, 2013). A distribuição do CP, em relação ao tipo histológico, vem mudando seu perfil com o aumento no número dos casos de adenocarcinomas e regressão dos casos de carcinoma espinocelular (HOUSTON *et al.*, 2014; LORTET-TIEULENT *et al.*, 2014). Provavelmente, relacionados a mudanças de composição do cigarro e no comportamento populacional relacionado ao tabagismo (LEWIS *et al.*, 2014).

Esta classificação em grupos possibilita o maior entendimento, já que o CPPC apresenta padrão epidemiológico, histológico, radiológico e comportamentos biológicos e tratamentos distintos, tornando-se mais agressivo do que o CPCNP. Corresponde a até 15% de todos os casos de CP, com uma tendência mundial de regressão em sua incidência (HADDADIN *et al.*, 2011). Atualmente, mais de 90% dos pacientes com CPPC são idosos, com carga tabágica elevada e o risco de desenvolver o câncer aumenta quanto maior a intensidade e a duração do tabagismo (VAN MEERBEECK *et al.*, 2011).

O tipo histológico atualmente tem importantes implicações na definição do tratamento oncológico, uma vez que padrões moleculares de cada paciente têm direcionado a melhor forma personalizada do tratamento oncológico, principalmente com a utilização de drogas-alvo específicas (BLAIS *et al.*, 2012; TRAVIS *et al.*, 2014). A identificação do perfil histológico pode auxiliar também na decisão de

políticas públicas referentes ao padrão de tratamento e de análise molecular, fundamentais no tratamento personalizado do CP (FERREIRA *et al.*, 2013).

Maior sobrevida no câncer tem sido atribuída a métodos de rastreamento efetivos para o diagnóstico precoce (*The National Lung Screening Trial* 2011; ABERLE *et al.*, 2013). A maior sobrevida dos pacientes com esse tumor é alcançada nos pacientes sem metástases linfonodais ou à distância, nos quais existe possibilidade de tratamento cirúrgico (CRINÓ *et al.*, 2010). Entretanto, no momento do diagnóstico, a maioria dos pacientes com CP já se encontra em fases avançadas da doença (RIVERA *et al.*, 2013). Infelizmente, exames como a radiografia de tórax e a citologia oncótica de escarro não são efetivos para esse fim, por não acarretarem melhora de sobrevida em pacientes com rastreamento positivo (ABERLE *et al.*, 2013). Evidências recentes sugerem que a tomografia computadorizada (TC) de tórax, quando utilizada para rastreamento em pacientes de alto risco para câncer de pulmão, aumenta a sobrevida daqueles com rastreamento positivo para CP (*The National Lung Screening Trial.*, 2011; ABERLE *et al.*, 2013).

Idade é o principal fator independente de risco para câncer (GAJRA *et al.*, 2014). Mais de 60% dos pacientes com CP são diagnosticados após 65 anos de idade e 30% possuem mais de 70 anos (COSTA *et al.*, 2006). Nos países industrializados, a média de idade para diagnóstico de câncer é de 69 anos para os homens e 67 anos para as mulheres. Mais de 60 % da incidência total de câncer e 70% das mortes relacionadas ao câncer são em pacientes com mais de 65 anos de idade. A população mundial está rapidamente envelhecendo (SMITH *et al.*, 2009). É esperado que em 2030, a população de pacientes com mais de 65 anos duplique e a com mais de 80 anos quadruple, em relação aos dias atuais. Habitualmente, os pacientes idosos apresentam comorbidades e/ou reserva funcional orgânica limitada, cujas modalidades diagnósticas e/ou terapêuticas oncológicas são geralmente negligenciadas ou subutilizadas (GIRONÉS *et al.*, 2011).

O grande desafio é a redução na incidência e mortalidade por câncer e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Ações preventivas, vigilância do câncer e dos seus fatores de risco precisam estar em constante evolução e acessíveis à população com câncer. Assim, os registros de câncer são organizados para coletar, consolidar, analisar e divulgar de forma contínua informações sobre o câncer, suas características, tendências, diagnósticos, tratamentos. Estes registros subsidiam,



assim, o monitoramento e avaliação das ações de controle. Possuem maior eficácia em relação ao acompanhamento dos casos, à facilidade de auditoria médica e ao auxílio à pesquisa e à vigilância epidemiológica, tendo, portanto, uma grande importância clínica na avaliação da qualidade da assistência oncológica prestada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Apesar dos conhecimentos acumulados sobre a epidemiologia do câncer de pulmão em países desenvolvidos, poucos estudos avaliaram o perfil epidemiológico dos pacientes com CP em países em desenvolvimento como o Brasil. Assim, este estudo objetiva determinar o perfil clínico, histológico e epidemiológico dos pacientes com câncer de pulmão não pequenas células no Brasil entre os anos de 2000 a 2011.

## **2. JUSTIFICATIVA**

Em todo o mundo, o ônus social dessa neoplasia é expressivo, não somente pela alta incidência da doença, mas também pela sua elevada morbimortalidade. É, portanto, de interesse e responsabilidade dos centros de referência em oncologia torácica, à expansão dos estudos sobre o perfil epidemiológico dos pacientes com CP, a fim de conhecer as demandas específicas dessa população e propor soluções com base nestes dados.

Este estudo propõe descrever aspectos do perfil epidemiológico dos pacientes com CP atendidos no Brasil, entre os anos de 2000 a 2011, relacionando esse perfil às características demográficas dos pacientes, ao tipo histológico do tumor e à apresentação do tumor quanto ao seu estadiamento.

Esses dados poderão ser de grande relevância no entendimento e na elaboração de soluções de políticas públicas e/ou privadas para evoluirmos no tratamento personalizado dos pacientes brasileiros com câncer de pulmão.

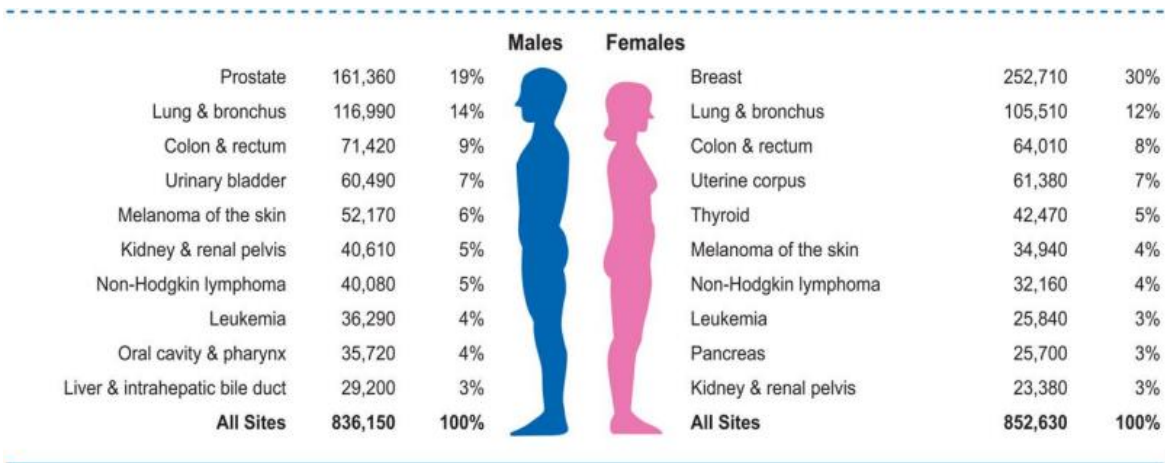
### 3. REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 CÂNCER DE PULMÃO

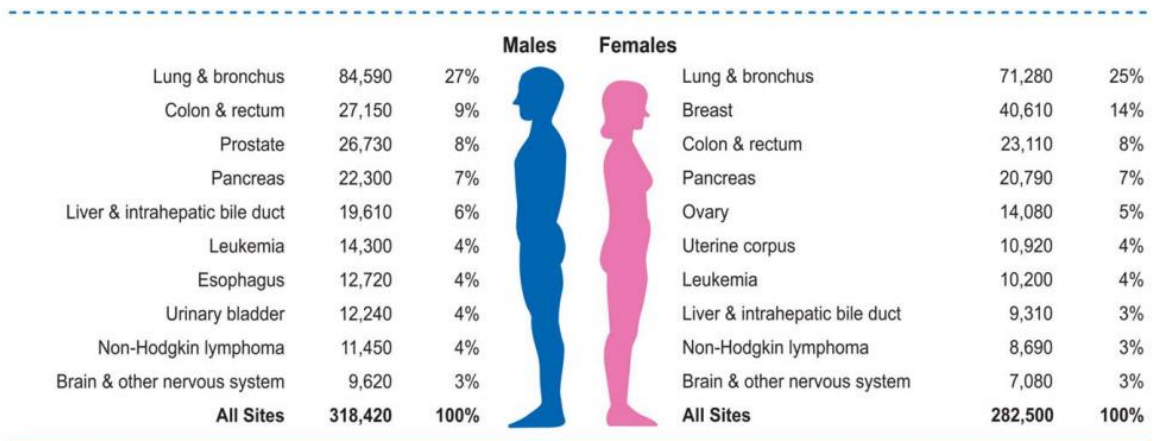
O câncer de pulmão é a neoplasia maligna responsável pelo maior número de mortes por câncer em todo o mundo. (BRASIL, 2015). Entre os casos novos de câncer, os mais frequentes no mundo foram: pulmão (1,8 milhão), mama (1,7 milhão), intestino (1,4 milhão) e próstata (1,1 milhão). No sexo masculino, os mais frequentes foram pulmão (16,7%), próstata (15,0%), intestino (10,0%), estômago (8,5%) e fígado (7,5%). Para o sexo feminino, foram mama (25,2%), intestino (9,2%), pulmão (8,7%), colo do útero (7,9%) e estômago (4,8%) (SIEGEL *et al.*, 2017).

Nos EUA, para o ano de 2017, foram estimados 1.688.780 novos casos de câncer com 600.920 mortes por câncer, correspondendo a 1646 mortes por câncer /dia. Entre os homens, o câncer de próstata, pulmão e intestino representam mais de 50% de todos os casos novos diagnosticados. Entre as mulheres, o câncer de mama, pulmão e intestino representam quase 50% dos casos novos diagnosticados. (SIEGEL *et al.*, 2017). O câncer de pulmão é o mais frequente e de maior mortalidade nos EUA, estimado em cerca de 242.000 pacientes e cerca de 156.000 mortes em 2017. Nas últimas 2 décadas, houve queda na incidência de câncer de pulmão entre os homens e aumento nas mulheres norte-americanas (SIEGEL *et al.*, 2017). Vide figuras 1 e 2 .

São estimados para 2030 no mundo, cerca de 21,4 milhões de novos casos de câncer e 13,2 milhões de mortes por câncer, índices atribuídos ao aumento e ao envelhecimento da população mundial, a redução da mortalidade infantil e por doenças infecciosas, principalmente nos países em desenvolvimento (BRASIL, 2015).



**Figura 3.1. Casos novos estimados para os 10 principais tipos de câncer nos EUA em 2017.**



**Figura 3.2. Mortes estimadas para os 10 principais tipos de câncer nos EUA em 2017.**

No que se concerne ao gênero nos EUA, os pacientes do sexo masculino têm apresentado uma tendência de redução na sua incidência e na sua mortalidade. Ao contrário do sexo feminino, cujas pacientes ainda encontram-se em ascensão, com inclusive picos nas suas taxas de incidência e mortalidade temporalmente mais tardia quando comparadas aos dos pacientes do sexo masculino. Vide figura 4. Esta mesma tendência tem sido identificada em diferenças raças nos EUA, como também, em outros países de diferentes continentes. Vide figura 3.5.

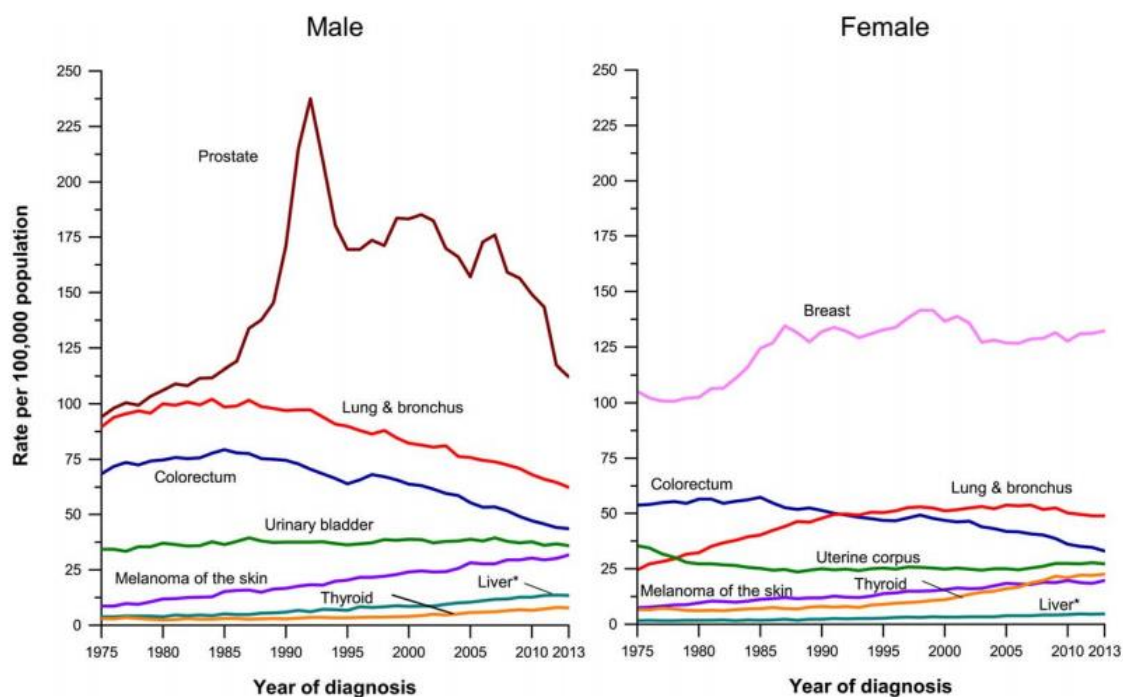


Figura 3.3. Tendência na incidência dos principais tipos de câncer nos EUA entre os anos de 1975 a 2013.

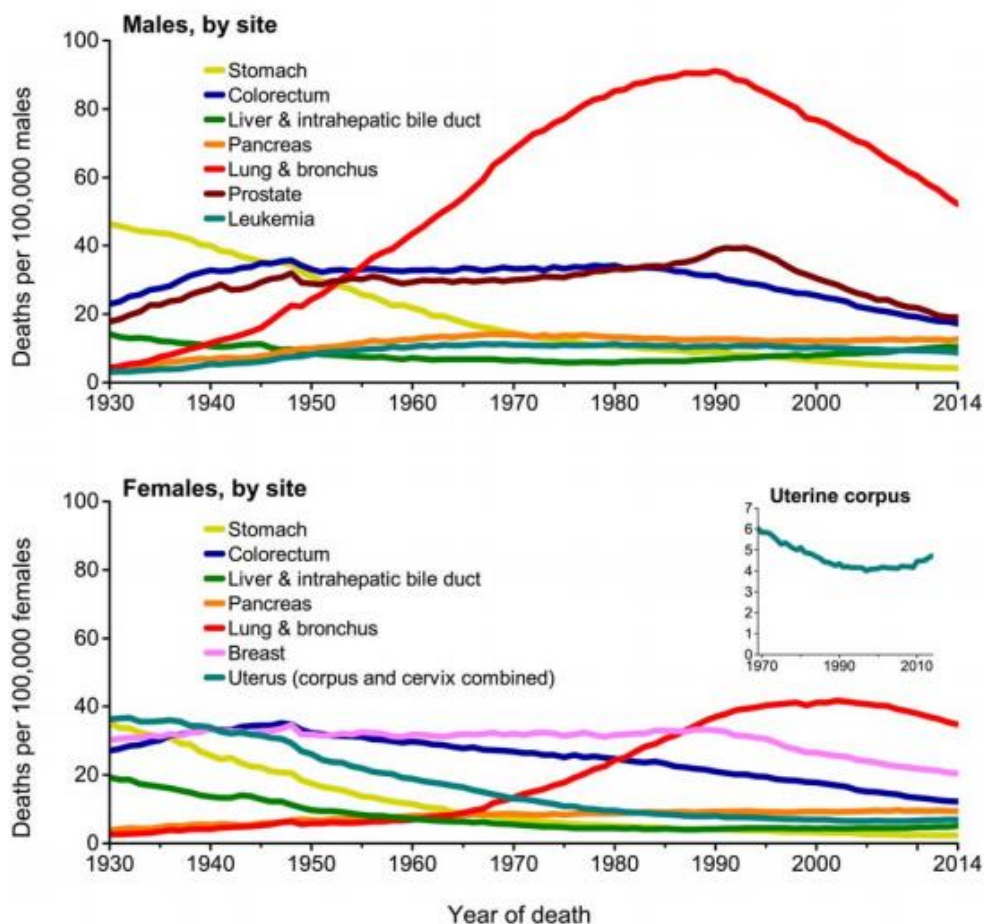


Figura 3.4. Tendência na mortalidade dos principais tipos de câncer nos EUA entre os anos de 1930 a 2014.

Na Europa, no ano de 2012, foram estimados 3,45 milhões de novos casos de câncer, com 1,75 milhão de mortes. O Câncer de pulmão foi o quarto mais incidente e o primeiro em letalidade (FERLAY *et al.*, 2013).

Há diferenças entre os principais tipos de câncer entre os países desenvolvidos e em desenvolvimento. Nos países desenvolvidos, os tipos de cânceres mais frequentes em homens foram próstata, pulmão e colón/reto entre os homens, e mama, colón/reto e pulmão nas mulheres. Nos países em desenvolvimento, refletindo em parte a necessidade de aperfeiçoar seus sistemas de saúde, os tipos mais frequentes na população masculina, foram pulmão, estômago e fígado e mama, colo uterino e pulmão nas mulheres (BRASIL, 2015; SIEGEL *et al.*, 2016).

Para FERREIRA *et al.*, os países da América Latina precisam reduzir a alta morbidade e mortalidade dos pacientes com doença avançada por câncer. Para isto, precisam melhorar a organização e a estrutura dos seus respectivos sistemas de saúde. Ressalta-se a necessidade de otimizar a abordagem dos problemas de saúde pública relacionados aos cuidados aos pacientes com câncer, tais como, fragmentação da sua infraestrutura, cobertura limitada, inadequado financiamento e recursos em populações específicas e a heterogênea distribuição destes recursos em saúde (GOSS *et al.*, 2013).

### **3.2 CANCER DE PULMÃO NO BRASIL**

É estimada para 2017, a ocorrência de 600 mil casos novos de câncer incluindo os cânceres de pele não melanoma no Brasil. Vide figura 5. E para o CP, foram estimados em 28.220 casos novos, sendo 17.330 entre os homens e 10.890 entre as mulheres. Pelos dados do SIM (Sistema de informação para Mortalidade do DATASUS), em 2015, foram 26.400 mortes, sendo 15.447 entre os homens e 10.947 nas mulheres (BRASIL, 2015).

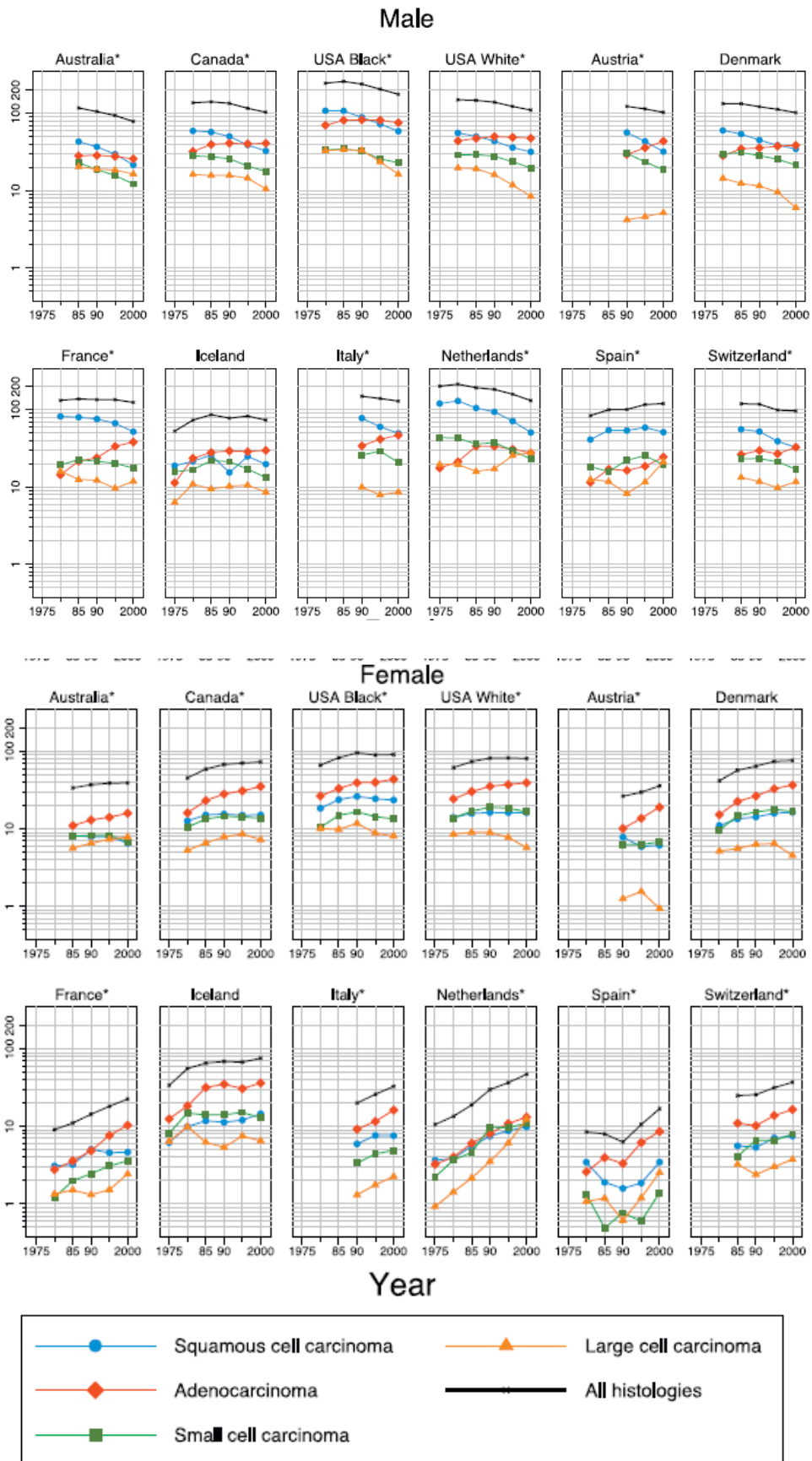



Figura 3.5. Taxa de incidência ajustada pela idade, 35-74 anos, pela população, sexo e por subtipo histológico.

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
			<b>Homens</b>	<b>Mulheres</b>			
Próstata	61.200	28,6%			Mama feminina	57.960	28,1%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.330	8,1%			Cólon e Reto	17.620	8,6%
Cólon e Reto	16.660	7,8%			Colo do útero	16.340	7,9%
Estômago	12.920	6,0%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.890	5,3%
Cavidade Oral	11.140	5,2%			Estômago	7.600	3,7%
Esôfago	7.950	3,7%			Corpo do útero	6.950	3,4%
Bexiga	7.200	3,4%			Ovário	6.150	3,0%
Laringe	6.360	3,0%			Glândula Tireoide	5.870	2,9%
Leucemias	5.540	2,6%			Linfoma não Hodgkin	5.030	2,4%
Sistema Nervoso Central	5.440	2,5%			Sistema Nervoso Central	4.830	2,3%

\*Números arredondados para múltiplos de 10.

**Figura 3.6. Incidência dos 10 principais tipos de câncer estimada no Brasil para 2016.**

No Brasil, entre os anos de 1996 e 2010, houve mais de 2 milhões de mortes por câncer, com 53,9%, entre os homens, e 46,1%, entre mulheres. A razão de mortalidade aumentou entre os homens, de 96.32 mortes/100.000 habitantes em 1996 para de 99.68 mortes/100.000 habitantes em 2010. Entre as mulheres, passou de 70.82/100.000 habitantes em 1996 para 74.48 mortes/100.000 mortes em 2010 (BARBOSA *et al.*, 2015). Entretanto, há enormes discrepâncias entre as diferentes regiões do país, sendo a região Nordeste como a principal taxa de mortalidade. Como também, há provável baixa confiabilidade nos dados ou nos registros de mortalidade por câncer em todas as regiões, principalmente nas regiões Norte e Nordeste (BARBOSA *et al.*, 2015).

Há um aumento na mortalidade em pacientes com câncer de pulmão no Brasil desde 1979. Houve aumento em todas as regiões, com maior tendência de estabilidade na região sudeste. As regiões Nordeste, Norte e Centro-oeste apresentaram dados com aumentos expressivos, provavelmente porque foi possível diagnosticar, neste período de maior acesso aos serviços de saúde, mais casos que em épocas anteriores (BOING *et al.*, 2007)

No que concerne ao gênero, nos últimos 50 anos, os pacientes do sexo masculino apresentaram tendência de redução na mortalidade. Entre mulheres, observou-se, no entanto, um aumento nesta tendência. Esse diferente perfil de resultados, entre os sexos, resulta provavelmente do aumento na prevalência do tabagismo entre as mulheres, e correspondente redução entre os homens (BOING *et al.*, 2007; SOUZA *et al.*, 2012; MALTA *et al.*, 2016).

Apesar das informações apresentadas, o Brasil ainda convive com o sub-registro de dados estruturados e mais confiáveis, em epidemiologia no câncer de pulmão, para melhor orientar políticas de saúde pública, inovação tecnológica, prioridades assistenciais e melhor acesso da população aos serviços de saúde (PINTO *et al.*, 2012).

### **3.3 FATORES DE RISCO PARA CÂNCER DE PULMÃO**

#### **3.3.1 TABAGISMO**

O desenvolvimento do CP é atribuída a inter-relação entre a exposição a agentes carcinogênicos e a susceptibilidade individual a estes agentes. Interação de múltiplos fatores de risco de forma sinérgica pode levar ao maior risco de desenvolver a doença. É bem frequente a associação de tabagismo com a exposição ao asbesto e ao radônio. Como agente único, o tabagismo é o principal fator de risco atribuído ao desenvolvimento de CP. Nos EUA, estimativa de risco atribuído à população para CP indica que o tabagismo representa 90% dos casos e o radônio por 15% (ALBERG *et al.*, 2013).

Atualmente, 1/3 da população mundial, cerca de 1,3 bilhão de pessoas são fumantes. Sendo 50% dos homens, e 25% das mulheres. Quase 75% dos fumantes residem em países subdesenvolvidos. O consumo de cigarros tem diminuído nos Estados Unidos e na Europa, com aumento expressivo na Ásia, principalmente na China, sendo o maior consumidor de tabaco no mundo (OZLU *et al.*, 2005).

O tabagismo é a principal causa passível de prevenção de muitas doenças e mortes prematuras em todo o mundo. Estima-se que de cada dois fumantes, uma morrerá devido ao tabaco e com redução de sua expectativa de vida. Na última metade do século XX, mais de 60 milhões de mortes foram atribuídas ao cigarro. Na década de 90, mais de 5 milhões de mortes anualmente, foram devido ao fumo em todo o mundo (SASCO *et al.*, 2004). Estudo observacional por 50 anos, comparando a mortalidade entre médicos britânicos do sexo masculino fumantes e não-fumantes, identificou uma redução na expectativa de vida de cerca de 10 anos para o grupo de



fumantes, e melhora na sobrevivência no grupo de fumantes após a cessação do tabagismo (DOLL et al., 2004).

O tabagismo é também um grave problema econômico mundial. O Banco Mundial estima que aproximadamente 15% de todas as despesas em saúde nos países de alta renda são gastos com doenças relacionadas ao cigarro. Os custos do tabagismo se relacionam a problemas de saúde ou não, afetando pessoas, empresas e a sociedade em geral. A Organização Mundial de Saúde (WHO), globalmente, estima em mais U\$ 500 bilhões de prejuízo a cada ano, atribuído ao tabagismo (EKPU et al., 2015).

Mudanças na composição do cigarro ocorreram durante a industrialização do tabaco. A nicotina é a substância que causa a dependência, devido ao tipo de fumo nos cigarros industrializados, mais ácido, precisa ser absorvida por uma membrana fina, como a membrana alveolar do pulmão, sendo, portanto, a necessidade de ser mais profundamente tragada. Ao contrário, do fumo básico do cachimbo ou do “cigarro de palha” que a nicotina pode ser absorvida por uma mucosa. O objetivo do fumante ao fumar é conseguir níveis plasmáticos de nicotina suficientes para evitar os desconfortos da abstinência e garantir a sensação de “bem estar”, sendo mais efetivo fazendo tragadas mais profundas. Como também, a partir da década de 1960, os filtros foram incorporados aos cigarros, onde as maiores partículas provenientes da combustão foram sendo mais bem filtradas. Inalando de forma mais profunda, devido ao filtro, há uma maior deposição das partículas menores que escapam do filtro em áreas mais periféricas do pulmão (MAN et al., 1981; HOFFMAN et al., 1997; STELLMAN et al., 1997).

Ressalte-se, assim, que a alta incidência do câncer de pulmão em todo o mundo se deve fundamentalmente ao tabagismo. Mais de 85% dos pacientes com câncer de pulmão foram ou são fumantes no momento do diagnóstico (ALBERG et al., 2013). Os usuários do tabaco têm cerca de 20 a 30 vezes mais chance de desenvolver câncer de pulmão quando comparados aos não fumantes (BRASIL, 2015). Nos países desenvolvidos, tem havido redução do número de tabagistas (OZLU et al., 2005).

Atualmente, cerca de 4.750 substâncias tóxicas já foram isoladas da combustão do cigarro, entre as quais, pelo menos 60 carcinógenos, substâncias conhecidas por potencial de desencadear ou induzir ou ativar genes que iniciam um

processo de formação de cânceres em diferentes tecidos. Entre essas substâncias, as nitrosaminas, os hidrocarbonetos policíclicos, radicais livres, metais, aminas carcinogênas, entre outras. Tais substâncias têm potencial de atuação em diferentes células do organismo, causando prejuízo ao DNA, suprimindo ação das células inflamatórias sobre as células tumorais, provocando neovascularização, proliferação celular anômala, supressão da apoptose, entre outros efeitos. Estes mecanismos moleculares e tissulares altamente complexos e interligados são necessários à formação e à proliferação das células tumorais até ao surgimento da doença, câncer, com comprometimento funcional do órgão e do indivíduo (BEGUM *et al.*, 2012)

Podemos, claramente, caracterizar dois padrões de doenças distintas: o CP que acomete os fumantes e o CP que acomete os não fumantes. Este último possui incidência cinco vezes menor, mais frequente em mulheres, tem no adenocarcinoma seu principal tipo histológico, conta com maior sobrevida e padrões moleculares distintos comparados aos CP dos fumantes (YANO *et al.*, 2011). Por fim, quando estas mutações moleculares estão presentes, o tratamento oncológico é personalizado, com melhor tolerância e maior impacto na sobrevida nos pacientes com CP não fumantes, mesmo entre os casos com doença metastática ou avançada comparados aos pacientes tabagista ou ex-tabagista com CP (MASTERS *et al.*, 2015).

### **3.3.2 TABAGISMO NO BRASIL**

No Brasil, tem-se observado uma diminuição significativa da prevalência do tabagismo, de 32,7% em 1997 para 14,7% em 2011 entre a população de 18 anos ou mais. Contudo, segundo dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico de 2014, os fumantes correspondem a 10,8% da população. O levantamento mostra ainda que 21% dos brasileiros se declaram ex-fumantes. Este resultado é o esforço de agências governamentais em políticas de restrição da propaganda, aumento dos impostos sobre os cigarros, imagens e advertências aos produtos, restrição ao fumo em lugares públicos e oferta de tratamento no SUS, caracterizando um importante programa de controle do

tabagismo, tornando o Brasil uma referência mundial no combate ao tabagismo (MOURA *et al.*, 2008; SILVA *et al.*, 2014).

Estas políticas, desde 2003, têm proporcionado maior redução na prevalência do tabagismo entre todas as faixas etárias, inclusive entre os jovens, leis de restrições em locais públicos e o consumo de cigarros por habitante (WUNSCH *et al.*, 2010), principalmente, na população mais jovem e de melhor condição socioeconômica (MONTEIRO *et al.*, 2007). Há uma maior prevalência do tabagismo entre a população de baixa escolaridade e de baixa renda, como também, de menos acesso aos serviços de saúde. Assim, além do gênero, a escolaridade e aspectos sociais e culturais devem ser contextualizados no processo de intervenção das políticas de combate ao tabagismo no Brasil (SILVA *et al.*, 2009; BAZOTTI *et al.*, 2016 ).

Desta forma, os fumantes brasileiros têm modificado seus padrões de saúde e de comportamento. Em recente estudo nacional, para avaliar quem são os fumantes atuais no Brasil entre os anos de 2008 e 2013, evidenciou que os fumantes têm procurado alternativas para parar de fumar, que a cessação do tabagismo ocorreu em ambos os sexos e em todas as categorias sócio-econômicas, caracterizando ainda um perfil de fumantes com alto potencial de parar de fumar. Porém, aumentou a percentagem das precárias condições de saúde entre os fumantes remanescentes, principalmente entre as mulheres, um importante desafio para o futuro (SZKLO *et al.*, 2015).

Outro importante desafio tem sido a redução da prevalência do tabagismo entre jovens de 12 a 17 anos, principalmente os de baixa condição sócio-econômica, que muito frequentemente já iniciaram, nesta faixa etária, a prática do tabagismo. Foi evidenciado ainda que principalmente, entre os jovens, 15 e 17 anos, que trabalham, que residem com apenas um dos pais e convivem, diariamente, com fumantes, possuem as maiores prevalência de consumo do tabaco (FIGUEIREDO *et al.*, 2016).

Embora haja múltiplos tipos de câncer relacionados ao tabagismo, a fração de etiologia atribuível ao tabaco varia dentre os diferentes tumores. Assim, em um estudo brasileiro, houve associação muito forte entre o tabagismo e o desenvolvimento dos cânceres de hipofaringe, pulmão, laringe, orofaringe, uma associação alta nos de esôfago e bexiga, e baixa associação entre os tumores de sistema nervoso central e leucemias (MOURA *et al.*, 2014).

Programas de cessação do tabagismo precisam ser maciçamente ampliados pelo SUS, visto os baixos custos da prevenção pelos programas de cessação do tabagismo comparado aos exorbitantes custos na assistência médico-hospitalar das doenças tabaco-relacionadas quando identificadas. A morbimortalidade dos tabagistas e os custos diretos em saúde da assistência médica das principais doenças tabaco-relacionadas foram estimadas no ano de 2011, a partir de um modelo econômico baseado em microssimulação probabilística de milhares de indivíduos brasileiros. O tabagismo foi responsável por 147.072 óbitos, 2,69 milhões anos de vida perdidos, 157.126 infartos agudos do miocárdio, 75.663 acidentes vasculares cerebrais e 63.753 diagnósticos de câncer. O custo total para o sistema de saúde foi de R\$ 23,37 bilhões (PINTO *et al.*, 2015).

Programas de cessação de tabagismo com medicamentos e terapia cognitivo-comportamental já se mostraram custo-efetivos, mesmo quando avaliados individualmente por paciente fumante ou por paciente ex-fumante no término do programa (MENDES *et al.*, 2016).

Quanto à mortalidade atribuída ao tabagismo, no Brasil, um estudo de prevalência, estimou que uma de cada cinco mortes entre os homens, e uma de cada dez entre mulheres, foram relacionadas ao tabagismo. Doença cardiovascular, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), câncer de pulmão e acidente vascular cerebral correspondem juntas a 64,9% das mortes relacionadas ao tabaco (CÔRREA *et al.*, 2009).

Foi avaliado recentemente o custo do tabaco no Brasil e o prejuízo foi exorbitante. O consumo do cigarro ou seus derivados custou de R\$ 56,9 bilhões em 2015, sendo R\$ 39,4 bilhões para os custos médicos diretos e R\$ 17,5 bilhões e para os custos indiretos. Estes provenientes da perda de produtividade e/ou incapacidade dos trabalhadores fumantes. Deixando um saldo negativo econômico de R\$ 44 bilhões para o país, visto que foram apenas arrecadados R\$ 12,9 bilhões por impostos com a venda dos cigarros. (PINTO *et al.*, 2017)

### 3.3.3 EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL

O CP é o principal tipo de câncer atribuído a exposição ocupacional. Estimativa do desenvolvimento do CP atribuída à exposição ocupacional tem sido de difícil mensuração, visto a heterogeneidade da população e a frequente associação com outros fatores de risco, tais como tabagismo, mas foi estimada nos EUA em torno de 10% dos casos de CP. Exposição ao asbesto é bem estabelecido com um carcinógeno ocupacional, aumentando o risco em torno de 5 x maior de desenvolver a doença CP. E este risco aumenta quanto maior for o tempo de exposição ao asbestos e ao sinergismo ao tabagismo. Ainda não está estabelecido como o asbesto atua, se por ação direta como carcinógeno ou de forma indireta, por inflamação crônica (ALBERG et al., 2013).

CP é também um dos cânceres relacionados à exposição a doses elevadas de radiação, seja a radiação de baixa transferência de energia, tais como, raios-x ou raio-gama, seja de alta transferência de energia, tipo neutros ou radônio. O radônio é um gás inerte naturalmente produzido do elemento rádio do envelhecimento do urânio. Sua ação carcinogênica é atribuída à emissão de partículas  $\alpha$ , que possuam alta energia e massa, causam danos ao DNA do epitélio respiratório. Mineradores de urânio são de risco elevado a desenvolver CP. A população em geral possui uma menor exposição ao radônio, gás proveniente do solo. Há também um sinergismo do risco da associação do radônio ao tabagismo dos pacientes ao CP (ALBERG et al., 2013).

O ar atmosférico possui uma série de perigosos agentes provenientes da combustão dos combustíveis. Nesta poluição atmosférica, foram identificados carcinogênicos tais como, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e metais, como o níquel, arsênio e cromo, provenientes da combustão dos combustíveis. O ar poluído urbano possui diferentes fontes de partículas atribuídas ao risco de CP. Poluição atmosférica doméstica também tem sido relacionada ao CP. Poluição doméstica tem sido proveniente do tabagismo, gases do solo e dos produtos de combustão do aquecimento ou cozimento. Em países subdesenvolvimento, o fogão lenha ou a carvão para aquecimento ou cozimento tem sido relacionado ao desenvolvimento de CP, como também, fogão com chaminés reduz o risco de CP pela metade (ALBERG et al., 2013).

### 3.3.4 FATORES RELACIONADOS AO HOSPEDEIRO

Fatores intrínsecos aos pacientes podem favorecer o surgimento do câncer de pulmão, além dos fatores externos apresentados anteriormente ou em associação. Habitualmente, o câncer de pulmão é secundário ao meio externo. Porém, familiares de pacientes com câncer de pulmão possuem uma chance de quase duas vezes de desenvolver a doença, e aumentam a medida que novos casos são descobertos na mesma família (ALBERG *et al.*, 2013). Embora, a base genética de risco nas famílias com forte história de câncer de pulmão ainda precisar ser melhor esclarecida, análises de segregação têm reportado que pelo menos um gene possa afetar o câncer de pulmão. Estudos genômicos têm evidenciado variantes de baixa penetrância conferindo um risco moderado de desenvolver a doença, localizado nas regiões dos cromossomos 15q.25, 5p.15 e 3q.28 (MUSOLF *et al.*, 2017).

Doenças pulmonares adquiridas obstrutivas, como a DPOC, ou fibróticas, como a fibrose pulmonar idiopática têm sido correlacionadas com o surgimento de câncer de pulmão. Tanto a DPOC como o câncer de pulmão têm o tabagismo como fator etiológico principal, porém controlando pelo tabagismo, estudos populacionais têm documentado uma forte associação com 2,5 vezes a chance de desenvolver o câncer de pulmão entre os pacientes com doenças obstrutivas. Os mecanismos pelos quais a DPOC se correlaciona com o CP, parecem envolver caminhos inflamatórios persistentes, ocasionando mutações que participariam na carcinogênese. Pacientes com deficiência de  $\alpha 1$  anti-tripsina, proteína com propriedade anti-inflamatória pulmonar, cujos pacientes com esta doença apresentam um tipo de enfisema com idade mais precoce, maior comprometimento clínico e principalmente localizados nas bases pulmonares, também possuem maior probabilidade de desenvolver CP (ALBERG *et al.*, 2013).

A fibrose pulmonar idiopática foi relacionada ao CP em cerca de sete vezes mais frequentes. Mecanismos inflamatórios seriam os responsáveis pelo surgimento do CP. Outra forte associação foi também observada em pacientes com Esclerose Sistêmica, uma doença reumatológica auto-imune com inflamação persistente local e sistêmica, para o surgimento de CP, principalmente quando os pacientes apresentam a doença associada com doença intersticial pulmonar. Na Esclerose

Sistêmica com doença intersticial, além do componente inflamatório e fibrótico capaz de originar prejuízos as células epiteliais, o tratamento a base de imunossupressores pode potencializar o risco de CP (ALBERG *et al.*, 2013).

Algumas doenças infecciosas têm um risco maior para o CP. Em séries de casos e em estudos de caso-controle foram descritos fumantes jovens com o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) e CP, principalmente com o tipo histológico adenocarcinoma e de elevada agressividade clínica. Entre os pacientes com HIV, o Sarcoma de Kaposi e Linfoma não-Hodgkin são as principais formas de neoplasia relacionada à síndrome. Contudo, o CP é o terceiro mais frequente tipo de câncer e responsável por 16% das mortes entre os pacientes HIV positivos, após o uso da terapia antirretroviral. Pacientes com HIV avaliados em estudos para o risco de desenvolver CP, controlando a variável cigarro, estimaram em cerca de 2,5 vezes maior a chance de um paciente HIV positivo adquirir a neoplasia. Quando diagnosticados com CP, tais pacientes apresentam maior dificuldade de tolerar as modalidades de terapias oncológicas (quimioterapia, cirurgia e/ou radioterapia), em conjunto com a terapia retroviral, apresentaram doença avançada e curta sobrevida comparada aos pacientes com CP HIV negativos (ALBERG *et al.*, 2013)

.O CP em não fumantes já foi definido como uma doença distinta comparada ao dos fumantes. Cerca de 10 a 15% dos pacientes com CP são em não fumantes. Múltiplos fatores etiológicos foram implicados, tais como, tabagismo passivo, exposição ao radônio, metais, poluição atmosférica, poluição doméstica, infecções, susceptibilidade dos indivíduos, etc. Entretanto, a importância destes fatores nas diferentes etnias no desenvolvimento do CP ainda não está bem estabelecida. São características deste grupo, pacientes de faixas etárias mais jovens, mulheres, adenocarcinoma como o tipo histológico mais frequente, e conseqüentemente, o perfil molecular das mutações entre os grupos. Nos fumantes, as mutações mais frequentes são no p53, gene supressor da proliferação celular e no K-RAS, gene da superfamília RAS que estão relacionadas com o processo de diferenciação, organização e proliferação celular são frequentemente encontrados. Entre os não fumantes, a mutação no gene *EGFR*, responsável pela proliferação, vascularização, apoptose e invasão da célula tumoral, é a mutação mais frequentemente encontrada, principalmente nos casos de CP em mulheres, população asiática, e histologia adenocarcinoma. A mutação do *EGFR* e do *K-RAS* parecem ser

exclusivos, isto é, não ocorrem em associação (SUBRAMANIAN *et al.*, 2007; MOUNTZIOS *et al.*, 2008; BEGUM *et al.*, 2012).

### 3.4 RASTREAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO

O rastreamento se destina a identificação de lesões cancerosas pré-clínicas ou ainda assintomáticas em pacientes de alto risco de desenvolver a doença, em suas fases iniciais ou estádios precoces, com o benefício de aumentar as chances de cura e conseqüentemente, maior qualidade de vida e sobrevida. A maioria dos pacientes com câncer de pulmão já se encontra em fases avançadas da doença quando do diagnóstico (RIVERA *et al.*, 2013).

A alta mortalidade do câncer de pulmão também é atribuída à ausência histórica de métodos de rastreamento efetivos para o diagnóstico precoce (*The National Lung Screening Trial.*, 2011; ABERLE *et al.*, 2013). Exames como a radiografia de tórax e a citologia oncótica de escarro não se mostraram efetivos para esse fim, por não acarretarem melhora de sobrevida em pacientes com rastreamento positivo (ABERLE *et al.*, 2013). A maior sobrevida dos pacientes com CP é alcançada nos pacientes sem metástases linfonodais ou à distância no momento do diagnóstico, nos quais existe possibilidade de tratamento cirúrgico (CRINÓ *et al.*, 2010).

Só recentemente, evidências do *The National Lung Screening Trial* (NLST) sugerem que a TC de tórax com menor dose de radiação, repetida anualmente por 3 anos, quando utilizada para rastreamento em pacientes de alto risco (idade maior que 55 anos, fumantes de mais de 30 maços/ano e ex-tabagistas de menos de 15 anos de abstinência), aumenta a sobrevida daqueles com rastreamento positivo para câncer de pulmão, com redução de 20% da mortalidade por este câncer e quase 7% de redução de todas as causas de morte (*The National Lung Screening Trial.*, 2011).

Em aéreas endêmicas de doenças granulomatosas, tem-se questionado o valor do rastreamento tomográfico do câncer de pulmão. No Brasil, Andrade e colaboradores identificaram, em dados de um único centro especializado em pneumologia, 8% de doença granulomatosa, principalmente, tuberculose,



paracocidoidomicose e tumor carcinóide como as principais doenças benignas mimetizando ou suspeitas de câncer de pulmão, principalmente diagnosticadas por broncoscopia (HOMRICH *et al.*, 2015).

O primeiro estudo brasileiro de rastreamento no câncer de pulmão em 790 pacientes de risco semelhante aos do *NLST*, identificou 312 (39,4%) pacientes com nódulos de mais de 4 mm e 10 (3,2 %) casos de neoplasias pulmonares, com baixa indicação cirúrgica, semelhante a outros estudos, sugerindo que a TC de baixa radiação pode e deve ser utilizada em região de alta incidência de doenças granulomatosas (LUNG *et al.*, 2016).

O custo-efetividade da utilização de TC de baixa radiação no rastreamento do câncer de pulmão ainda precisa ser definida em países em desenvolvimento. Estima-se um aumento substancial nos custos em saúde (JAR *et al.*, 2014). Porém em países desenvolvidos, a análise de custo-efetividade foi favorável para a sua utilização de forma sistemática (CRESSMAN *et al.*, 2014), principalmente se um programa de cessação de tabagismo for acoplado ao programa de rastreamento do câncer de pulmão em população de risco (TRAMONTANO *et al.*, 2016), uma vez que as taxas de abstinência têm sido maiores entre os pacientes com achados de lesões malignas suspeitas durante fase de rastreamento (SLATORE *et al.*, 2014).

A portaria de número 600 do Ministério da Saúde de 26 de junho 2012 que aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do câncer de pulmão ainda não recomenda a utilização rotineira da tomografia computadorizada de tórax de baixa dose para o rastreamento de pacientes de alto risco de desenvolver CP no Brasil, apesar de resultados promissores de estudos nacionais e internacional (THE NATIONAL SCREENING TRIAL., 2011; LUNG *et al.*, 2016).

### **3.5 APRESENTAÇÃO CLÍNICA**

O câncer de pulmão é frequentemente suspeitado em paciente que apresentam alterações na radiografia de tórax ou na avaliação tomográfica resultante de sintomas respiratórios provenientes da doença local ou sintomas sistêmicos do acometimento a distância do tumor pela sua alta frequência de

metástases. Assim, o quadro clínico é altamente variável podendo partir de pacientes completamente assintomáticos até a pacientes com queixas torácicas e/ou sistêmicas de diferentes órgãos, secundários ao acometimento local e/ou sistêmico do tumor, respectivamente. Como também, há ainda a possibilidade de sintomas clínicos causados por substâncias produzidas pela própria célula tumoral, cuja ações podem causar alterações orgânicas também em diferentes órgãos, sem a presença de células tumorais, caracterizando as chamadas, síndromes paraneoplásicas (OST *et al.*, 2013; RIVERA *et al.*, 2013).

Devido ao seu caráter insidioso, oligossintomático nas fases iniciais, sintomas clínicos variáveis e comum a outras patologias pulmonares e a alta agressividade de disseminação para outros órgãos, a maioria dos pacientes são diagnosticados em fases localmente avançadas ou com metástases. Desta forma, as modalidades de tratamento oncológico com intuito curativo são contraindicadas, ficando apenas os tratamentos paliativos como a principal forma de tratamento, caracterizando a alta mortalidade dos pacientes com CP, isto é, menos de 15% dos pacientes estarão vivos ao final de 5 anos após o diagnóstico (LISTA *et al.*, 2008; RIVERA *et al.*, 2013).

Pacientes com sintomas respiratórios ou assintomáticos, tabagistas ou ex-fumantes de elevada carga tabágica, acima de 50 anos de idade, principalmente na sétima década de vida, cujos tratamentos clínicos para outras patologias pulmonares foram com resolução parcial ou ausente, seja no quadro clínico ou nas alterações radiológicas torácicas, têm alta probabilidade para o diagnóstico de neoplasia pulmonar e necessitam de uma avaliação pneumo-oncológica mais criteriosa (LISTA *et al.*, 2008; OST *et al.*, 2013).

Os principais sintomas respiratórios dos pacientes com CP são tosse, perda de peso, dispneia, dor torácica e hemoptise, traduzindo habitualmente já um estadiamento avançado associado a um alto comprometimento clínico de suas atividades habituais (OST *et al.*, 2013). Tais sintomas são frequentemente confundidos com outras doenças respiratórias tais como pneumonia, tuberculose, bronquites, resfriados, entre outras, retardando o diagnóstico em um tempo significativo. Em estudo nacional com 372 pacientes com CP para avaliar o atraso no diagnóstico do câncer de pulmão evidenciou que apenas 20,7% dos primeiros atendimentos foi levantada a possibilidade de neoplasia pulmonar, pneumonia foi o primeiro diagnóstico formulado em 28% dos casos. Apenas 6,8% dos pacientes

tiveram o seu diagnóstico confirmado de CP em até 30 dias e 36,7% dos casos levaram pelo menos 6 meses para obter o diagnóstico, concluindo que o retardo no diagnóstico de CP foi em 80% dos casos atribuídos ao médico e ao sistema de saúde (LISTA *et al.*, 2008).

Pacientes suspeitos de câncer de pulmão por sintomatologia ou alterações radiológicas precisam ser avaliados por exame de tomografia computadorizada de tórax de preferência com contraste para melhor avaliação das características da(s) lesão(ões) encontradas e avaliar a probabilidade de câncer (SILVESTRI *et al.*, 2013).

A partir deste exame, uma expectativa de estadiamento e a definição do sítio mais provável para diagnóstico histológico da lesão por biópsia precisam ser definidas e realizadas, utilizando desde métodos menos invasivos até os mais invasivos. Métodos endoscópicos são geralmente preferidos por serem menos invasivos. Broncoscopia convencional com biópsia são habitualmente indicados para casos com lesões endobrônquicas ou parenquimatosas pulmonares mais centrais ou periféricas identificadas nos exames de tomografia. Toracocentese e biópsia pleural são indicadas para pacientes com derrames pleurais associados. Biópsia realizada por punção aspirativa transparietal guiada por tomografia ou ultrassonografia são indicadas para lesões periféricas ou pequenas. Mediastinoscopia, procedimento cirúrgico de menor porte pode ser indicado para avaliação de linfonodos mediastinais, tanto no diagnóstico quanto no estadiamento. Toracoscopia, procedimento cirúrgico mais agressivo, pode também ser utilizada para o diagnóstico, estadiamento e quando em estádios precoces, é a modalidade terapêutica com maior probabilidade de cura. (OST *et al.*, 2013; RIVERA *et al.*, 2013; SILVESTRI *et al.*, 2013).

Outros exames são habitualmente necessários para complementar o estadiamento e avaliar a extensão da doença dentro e fora do tórax: Pet-Scan, que avalia o comportamento metabólico da glicose das lesões suspeitas a nível local ou sistêmicas; Ressonância Nuclear Magnética ou Tomografia computadorizada do crânio para avaliação de possíveis metástases cerebrais em pacientes com sintomas neurológicos (OST *et al.*, 2013; RIVERA *et al.*, 2013; SILVESTRI *et al.*, 2013).

Desta forma, é fundamental a determinação do estadiamento clínico de todo paciente com câncer de pulmão. Segue-se a recomendação T.N.M., onde o “T” representa o tumor primário e classificado de acordo com seu tamanho e o grau de acometimento ou invasão de estruturas adjacentes, como o mediastino ou a parede torácica. O “N” representa a probabilidade ou identificação de células neoplásicas nos linfonodos das cadeias hilares, mediastinais ou supraclaviculares. E o “M” representa a presença de metástases ou acometimento a distância de outros órgãos, como cérebro, fígado, osso, pulmão contralateral e adrenais são os principais sítios metastáticos encontrados. Habitualmente, os exames de imagem ou de medicina nuclear solicitados se destinam principalmente a identificação ou exclusão de metástases nestes sítios acima mencionados (SILVESTRI *et al.*, 2013).

O material pulmonar biopsiado deverá ser avaliado em laboratório de patologia para ser definido o tipo histológico e, se indicado, o seu perfil molecular, a partir de análises de mutações do tecido tumoral (TRAVIS *et al.*, 2013), para direcionar as melhores possibilidades de terapia oncológica, caracterizando o tratamento personalizado do CP (BLAIS *et al.*, 2012).

Uma vez definido o tipo histológico e estadiamento clínico, o paciente com CP deve ser prontamente encaminhado a um serviço especializado em Oncologia para receber alguma das modalidades de tratamento oncológico ou suas associações: a Radioterapia, destinada ao tratamento local, tendo como base a irradiação de lesões específicas, a Quimioterapia, tratamento sistêmico, caracterizado pela infusão e distribuição de drogas que atuam na divisão celular ou as drogas alvo que atuam em alvos moleculares específicos das células tumorais e por fim, a Cirurgia, tratamento local a base de ressecção cirúrgica das lesões, primordialmente destinado aos estádios mais precoces.

Assim, é necessário entender a elevada estrutura tecnológica em saúde para rastrear (*The National Lung Screening Trial.*, 2011) ou identificar lesões suspeitas (LISTA *et al.*, 2008), diagnosticar (OST *et al.*, 2013), estadiar (SILVESTRI *et al.*, 2013), definir o tipo histológico (TRAVIS *et al.*, 2013), caracterizar padrões moleculares nas células tumorais (FERREIRA *et al.*, 2013) e finalmente, disponibilizar as modalidades de terapêutica oncológica ou suas associações, respeitando as decisões dos pacientes e principalmente, sua condição clínica em

tolerar e/ou estimar a sobrevida ou o benefício do tratamento oncológico recomendado para pacientes com câncer de pulmão (NCCN, 2017).

A Lei nº 12.732/12 estabelece que o primeiro tratamento oncológico no SUS deva se iniciar no prazo máximo de 60 dias a partir da assinatura do laudo patológico ou em prazo menor conforme necessidade terapêutica do caso registrada no prontuário do paciente. Em 17 de maio de 2013 foi publicada a Portaria MS/GM nº 876/13, que regulamentou a lei.

### **3.6 HISTOLOGIA DO CÂNCER DE PULMÃO**

#### **3.6.1. CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS**

O câncer de pulmão é dividido em dois principais grupos. O câncer de pulmão de células não pequenas, que corresponde a 85% dos casos, e apresenta os seguintes tipos histológicos: adenocarcinoma (adeno), carcinoma espino celular (CEC) e carcinoma de grandes células. O outro grupo corresponde a 15% dos casos, o carcinoma de células pequenas.

Há uma tendência mundial de mudança nos tipos histológicos do câncer de pulmão de células não pequenas. A distribuição migrou para um perfil com aumento substancial no número dos casos de adeno e regressão nos casos de CEC (HOUSTON *et al.*, 2014; LORTET-TIEULENT *et al.*, 2014). Tais modificações já foram observadas em estudos populacionais na Europa (JANSSEN-HEIJNEN *et al.*, 2003), Estados Unidos da América (GOVINDAN *et al.*, 2014), Canadá (JIANG *et al.*, 2012), França (LOCHER *et al.*, 2013), Japan (YOSHIMI *et al.*, 2003), entre outros países. Provavelmente, essas observações estão relacionadas a mudanças na composição do cigarro e no comportamento populacional relacionado ao tabagismo (LEWIS *et al.*, 2014).

O tipo histológico adeno tem localização frequente nas áreas periféricas do pulmão, principalmente, devido às nitrosamidas, carcinógenos de partículas pequenas provenientes da combustão do fumo e não retidas pelo uso dos filtros. Já

os hidrocarbonetos aromáticos, outra importante classe de carcinógenos, possuem partículas maiores que se depositariam nas áreas mais centrais, estando mais relacionados ao tipo histológico CEC (HOFFMANN *et al.*, 1997; STELLMAN *et al.*, 1997). Sendo expressiva a população de não fumantes, o adeno é também o principal tipo histológico dos pacientes sem antecedentes de tabagismo (ALBERG *et al.*, 2013).

Atualmente, a transição do adenocarcinoma sobre o CEC, como principal tipo histológico, também tem sido atribuída ao tabagismo entre as mulheres. Elas começaram a fumar mais tardiamente em relação aos homens, já na era pós-filtro incorporados ao cigarro. A prevalência do tabagismo sempre foi superior entre os homens, assim o pico da epidemia do tabagismo entre os homens foi anterior ao pico das mulheres, justificando, a identificação em estudos populacionais recentes, o aumento persistente dos casos de câncer de pulmão entre as mulheres e a evidente redução dos casos, entre os homens (HOUSTON *et al.*, 2014; LEWIS *et al.*, 2014; LORTET-TIEULENT *et al.*, 2014). Além disso, as mulheres parecem apresentar maior susceptibilidade ao desenvolvimento de câncer de pulmão, quando fumantes, comparadas aos homens (BELANI *et al.*, 2007).

O adenocarcinoma como o principal tipo histológico possui importantes repercussões seja na prática clínica, visto a necessidade de aperfeiçoar a identificação dos marcadores moleculares para distribuir e direcionar as melhores terapêuticas medicamentosas de forma personalizada, como também, seja na elaboração de ações de políticas públicas e/ou privadas em saúde, para disponibilizar de forma mais regular e abrangente a prevenção, o diagnóstico e o tratamento dos pacientes com CP (FERREIRA *et al.*, 2013).

### **3.6.2. CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS PEQUENAS**

Corresponde até 15% de todos os casos de câncer de pulmão, apresentando uma incidência anual em regressão nos últimos 30 anos nos países desenvolvidos. São habitualmente observados em pacientes do sexo masculino, com elevadas cargas tabágicas. O CPCP apresenta sobrevida média de 15-20 meses e sobrevida global em 2 anos de 20-40% para os casos com doença limitada, e 8 a 13 meses,

5% de sobrevida global em 2 anos, para doença extensa (VAN MEERBEECK *et al.*, 2011).

O câncer de pulmão de células pequenas possui diferenças em relação ao carcinoma de pulmão de não pequenas células. O câncer de pulmão de pequenas células é um tumor neuroendócrino, sendo mais frequentemente associado às síndromes paraneoplásicas, por liberação de hormônios, responsáveis pelo desenvolvimento destas síndromes a distância da localização do tumor. É mais agressivo, seja pela maior taxa de metástases no momento do diagnóstico, seja pelas piores taxas de mortalidade quando comparados aos cânceres de pulmão de não pequenas células. Radiologicamente, é mais frequentemente de localização central ao mediastino, inclusive com importante acometimento linfonodal (HADDADIN *et al.*, 2011).

Na classificação da última edição para o estadiamento da *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC), o sistema T.N.M é o recomendado para todos os tipos de câncer de pulmão, incluindo os cânceres de pulmão de células pequenas. Contudo, o Grupo americano de Veteranos no Estudo do Câncer de Pulmão, de 1957, classifica o câncer de pulmão de células pequenas nos estádios doença limitada e doença extensiva, o que tem sido globalmente aceito e frequentemente referendado, para doença restrita a um único campo de radiação ou doença metastática, respectivamente (HADDADIN *et al.*, 2011; VAN MEERBEECK *et al.*, 2011).

### **3.7 TRATAMENTO ONCOLÓGICO DO CÂNCER DE PULMÃO**

O sistema T.N.M. é o recomendado para classificação dos pacientes em estádios de acordo com a localização do tumor primário (T), do acometimento linfonodal (N) e a existência de metástases a distância (M) (DETTERBECK *et al.*, 2009; SILVESTRI *et al.*, 2013). A última edição do TNM relaciona o estadiamento com a mortalidade esperada, como também, auxilia na padronização das modalidades de tratamento oncológico para cada nível de estadiamento (ETTINGER *et al.*, 2015).

O tratamento oncológico dos pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células consiste na utilização das seguintes modalidades: quimioterapia, radioterapia, cirurgia ou suas associações. Baseado no estadiamento, para os estádios precoces I e II, a sugestão de tratamento padrão é a cirurgia associado ou não a quimioterapia. Nos pacientes que se recusam a cirurgia ou apresentam graves comorbidades, a radioterapia pode ser utilizada com indicação curativa ainda nestes casos. Na doença localmente avançada ou estágio III, é a associação de quimio e radioterapia concomitante ou sequencial a mais frequentemente recomendada, ainda com intenção curativa. Os resultados da associação cirurgia com a quimioterapia não são superiores para este estágio. Na doença metastática ou estágio IV, a indicação é puramente paliativa, sendo a quimioterapia isolada a principal modalidade terapêutica utilizada. Radioterapia para casos de lesões cerebrais ou para controle da dor, em lesões ósseas, é frequentemente realizada (NCCN, 2017)

Fatores de risco já foram identificados como importantes indicadores de prognóstico negativo, sendo também frequentemente associado na tomada de decisão do oncologista para a indicação da(s) modalidade(s) terapêutica(s) oncológica(s). Pacientes com câncer de pulmão não pequenas células com capacidade funcional clínica, abaixo de 70 pelo ECOG, habitualmente não há benefícios de utilização terapêutica oncológica. Pacientes com comorbidades ou depressão grave ou com perda de peso de mais de 10% do seu peso habitual podem tolerar mais precariamente as modalidades de terapias oncológicas.

A utilização de quimioterapia pode ser feita utilizando-se drogas citotóxicas de ação primordialmente na divisão celular das células tumorais, mas também, em células normais, induzindo ao mecanismo de apoptose ou morte celular programada. Ou a partir de drogas-alvos, destinadas especificamente às alterações moleculares identificadas em amostras de tecido tumoral, seja de biópsia ou de peça cirúrgica. Padrões moleculares dos pacientes com câncer de pulmão também têm apresentado melhores resultados com a utilização de drogas-alvo específicas (BLAIS *et al.*, 2012). Quando mutações, tipo EGFR e ALK, estão presentes em pacientes com adenocarcinoma de pulmão, tratamento com drogas-alvo, específicas para estas mutações, exemplo erlotinibe e crizotinibe, respectivamente, têm apresentado melhores resultados clínicos comparados aos tratamentos com drogas



citotóxicas, a base de poliquimioterapia com compostos platínicos (MOK *et al.*, 2013).

Para as demais histologias do câncer de pulmão não pequenas células ou para os pacientes com adenocarcinoma sem as alterações moleculares, as drogas citotóxicas a base de platina são mais frequentemente utilizadas a partir do tipo histológico. Quimioterapia com Gencitabine associado com platínicos (carboplatina ou cisplatina) são sugeridos para as histologias não adenocarcinoma. E o premetrexed e cisplatina, para as linhagens de adenocarcinomas. Desta forma, podemos entender o papel fundamental que o tipo histológico exerce na determinação das drogas utilizadas atualmente para o tratamento quimioterápico câncer de pulmão não pequenas células (BLAIS *et al.*, 2013; LANGER *et al.*, 2010; NCCN, 2017).

O tratamento oncológico para os pacientes com câncer de pulmão de células pequenas com doença extensa é baseado em quimioterapia à base de compostos platínicos, havendo a necessidade de radiação profilática cerebral para os casos com resposta completa ou parcial (DEMEDTS *et al.*, 2010; JETT *et al.*, 2013). Já para os casos com doença limitada, a associação de quimioterapia e radioterapia de forma concomitante tem sido o tratamento padrão atual recomendado, associado a radiação profilática cerebral (PIJL *et al.*, 2007; JETT *et al.*, 2013). A cirurgia, como modalidade de terapêutica oncológica, tem sido reservada para casos bem selecionados de pacientes com doença nodular ou massas, com ausência de acometimento metastático linfonodal. Contudo, houve muito pouco avanço no tratamento deste tipo de câncer nas últimas duas décadas (JETT *et al.*, 2013).

### **3.8 REGISTRO HOSPITALAR DE CÂNCER**

O grande desafio é reduzir a incidência, mortalidade por câncer e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Ações preventivas e a vigilância do câncer e dos seus fatores de risco precisam estar em constante evolução e acessíveis à população com câncer. Assim, os registros de câncer são organizados para coletar, consolidar, analisar e divulgar de forma contínua informações sobre o câncer, suas características, tendências temporais, diagnóstico, tratamento, sobrevida e monitorizam as ações de controle. Estes registros possuem maior eficácia do

seguimento ou acompanhamento dos casos ao longo do tempo, facilidade de auditoria médica e auxílio às pesquisas e vigilância epidemiológica, tendo assim, uma grande importância clínica na avaliação da qualidade da assistência oncológica prestada (REGISTRO HOSPITALAR DE CANCER, MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2010).

No SUS, Sistema único de Saúde, é obrigatório à implantação e a manutenção do RHC informatizado em funcionamento para que as Unidades de saúde sejam habilitadas na assistência de alta complexidade em Oncologia. Há ainda a determinação legal que após a consolidação das bases dos dados anuais, os RHCs as enviem diretamente para o INCA, de acordo com critérios, normas, prazos e temporalidade estabelecidos. Desta forma, em 2007, o INCA desenvolveu um sistema de abrangência nacional para consolidação de dados hospitalares oriundos dos RHCs, conhecido como IntegradorRHC (MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2010).

No Brasil, o IntegradorRHC é o sistema na web desenvolvido para armazenar e consolidar os dados dos Registros Hospitalares de Câncer. O Integrador é aberto para consulta pública e está disponível no site do INCA. Análise de qualidade das informações dos RHC representa uma etapa do processo de avaliação da assistência hospitalar (MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2010).

Um estudo analisou a qualidade das informações enviadas pelos RHCs para o IntegradorRHC, segundo a completude e à consistência das variáveis obrigatórias da ficha de registro do tumor. Identificou uma baixa qualidade de completude, isto é uma falta de dados na ordem de 20 a 50%, para as variáveis TNM, estadiamento, grau de instrução e o estado da doença ao final do primeiro tratamento e uma regular, falta de dados de 10 a 20%, para topografia e lateralidade da doença. Há necessidade de aperfeiçoar junto aos médicos as informações nos prontuários, melhor treinamento dos profissionais que transcrevem as informações, maior participação dos profissionais envolvidos no processo de coleta e uma análise crítica periódica dos dados, como as sugestões de melhorias da qualidade das informações dos RHCs (PINTO *et al.*, 2012).

## **4.PROBLEMA E PERGUNTA**

### **4.1 PROBLEMA**

O desconhecimento do perfil histológico dos pacientes com câncer de pulmão no Brasil.

### **4.2 PERGUNTA**

Qual o perfil histológico atual dos pacientes com câncer de pulmão no Brasil?

## **5.OBJETIVO**

Analisar o perfil histológico, clínico e epidemiológico em pacientes com câncer de pulmão no Brasil, cadastrados no Integrador do Sistema de Registro Hospitalar de Câncer do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) e nos Registros Hospitalares de Câncer da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP), entre os anos de 2000 a 2011.

## **6.MÉTODO**

### **6.1 TIPO DE ESTUDO**

Epidemiológico

## **6.2 DELINEAMENTO**

Transversal analítico

## **6.3 FONTE DOS DADOS**

Os dados dos pacientes com câncer de pulmão foram provenientes dos cadastros existentes no Integrador do Sistema de Registro Hospitalar de Câncer do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) entre os anos de 2000 a 2011 e nos Registros Hospitalares de Câncer da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP) entre os anos de 2000 a 2011, tendo o manual como referência para as variáveis estudadas (Brasil, 2010).

## **6.4 POPULAÇÃO ESTUDADA**

Todos os casos de pacientes com câncer de pulmão CID 10 C.34, com cadastros existentes no Integrador do Sistema de Registro Hospitalar de Câncer do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) entre os anos de 2000 a 2011, nos Registros Hospitalares de Câncer da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP) entre os anos de 2000 a 2011. As informações, a partir de 2011, estavam ainda em fase de processamento no momento da análise dos dados desta tese. Assim, estas não foram incluídas.

## **6.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Pacientes com câncer de pulmão CID 10-C.34 e CID 9 162. Morfologias: Adenocarcinoma (8140, 8250, 8251, 8252, 8253, 8254, 8255, 8260, 8310, 8323,

8480, 8481, 8490, 8550), Células escamosas (8050, 8070, 8071, 8072, 8073, 8074, 8075) e Indiferenciado/grandes células (8012, 8020, 8021, 8022, 8031, 8032).

## **6.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Pacientes com menos de 18 anos de idade ou com histológicas de carcinoma não especificado (NOS), sarcomas, linfomas, entre outros.

## **6.7 VARIÁVEL DEPENDENTE:**

Tipo histológico dos pacientes com câncer de pulmão no Brasil

## **6.8 VARIÁVEIS INDEPENDENTES**

**IDADE:** Foi analisada, em anos, data de nascimento até a data do laudo histológico, citológico e/ou imunohistoquímico pelos cadastros no Integrador do Sistema de Registro Hospitalar de Câncer do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), nos Registros Hospitalares de Câncer da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP) (Brasil, 2010).

**GÊNERO:** Foi definido pelo sexo, masculino ou feminino, pelos cadastros no Integrador do Sistema de Registro Hospitalar de Câncer do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), nos Registros Hospitalares de Câncer da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP) (Brasil, 2010).

**TABAGISMO:** Foi considerado o histórico de consumo do tabaco pelos cadastros no Integrador do Sistema de Registro Hospitalar de Câncer do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), nos Registros Hospitalares de Câncer da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP).

Pelo manual do registro hospitalar de câncer: **Fumante**: aqueles com histórico de consumo habitual de tabaco e seus derivados, mesmo que em pequena quantidade e que permaneçam atualmente fazendo uso de tabaco.

**Ex-fumante**: aqueles com história de consumo habitual de qualquer das modalidades de tabaco, durante um período de sua vida, mas que, há pelo menos seis meses, abandonaram esse hábito.

**Nunca fumaram**: aquelas pessoas que relatem nunca ter feito uso de tabaco, ou que ao longo de sua vida tenham feito uso esporádico, com o objetivo de “experimental” (Brasil, 2010).

**ETNIA**: Foi considerada a raça ou cor da pele pelos cadastros no Integrador do Sistema de Registro Hospitalar de Câncer do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), nos Registros Hospitalares de Câncer da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP) (Branca, preta, amarela, parda, indígena) (Brasil, 2010).

**ESCOLARIDADE**: Foi considerada a escolaridade na época da matrícula pelos cadastros no Integrador do Sistema de Registro Hospitalar de Câncer do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), nos Registros Hospitalares de Câncer da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP). Podendo ser: nenhuma, fundamental incompleto, fundamental completo, nível médio, nível superior incompleto, nível superior completo, sem informação (Brasil, 2010).

**ESTADIAMENTO**: Foi utilizado o estadiamento clínico pelo TNM pelos cadastros no Integrador do Sistema de Registro Hospitalar de Câncer do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), nos Registros Hospitalares de Câncer da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP). Agrupados em estágio precoce, I e II, estágio localmente avançado, III e estágio metastático, o IV (Brasil, 2010).

**ANO DE DIAGNÓSTICO:** Foi considerada a data da 1ª consulta no Hospital pelos cadastros no Integrador do Sistema de Registro Hospitalar de Câncer do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), nos Registros Hospitalares de Câncer da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP) (Brasil, 2010).

**PROCEDÊNCIA OU ESTADO DA FEDERAÇÃO:** Foi considerada a Unidade da Federação da Residência pelos cadastros no Integrador do Sistema de Registro Hospitalar de Câncer do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), nos Registros Hospitalares de Câncer da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP) (Brasil, 2010).

**ORIGEM DO ENCAMINHAMENTO:** Foi considerada a origem do encaminhamento do tumor no hospital pelos cadastros no Integrador do Sistema de Registro Hospitalar de Câncer do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), nos Registros Hospitalares de Câncer da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP). Podendo ser: Público (SUS), Não SUS, veio por conta própria, não se aplica, sem informação (Brasil, 2010).

**TIPO DE TRATAMENTO REALIZADO:** Refere-se a resposta ao 1º tratamento realizado no hospital pelos cadastros no Integrador do Sistema de Registro Hospitalar de Câncer do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), nos Registros Hospitalares de Câncer da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP). Podendo ser nenhum, cirurgia, quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia, transplante de medula óssea, imunoterapia, outras, sem informação ou associação entre as mesmas (Brasil, 2010).

**RESPOSTA AO 1º TRATAMENTO:** Refere-se ao 1º tratamento recebido no hospital pelos cadastros no Integrador do Sistema de Registro Hospitalar de Câncer do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), nos Registros Hospitalares de Câncer da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP). Podendo

ser Resposta, caso houvesse resposta completa, resposta parcial ou doença estável. Progressão da doença foi considerado não resposta. (Brasil, 2010).

**MORTE AO FINAL DO 1º TRATAMENTO:** Refere-se a ocorrência de morte ao final 1º tratamento recebido no hospital pelos cadastros no Integrador do Sistema de Registro Hospitalar de Câncer do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), nos Registros Hospitalares de Câncer da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP). Podendo ser sim, quando óbito ou não. (Brasil, 2010).

## **6.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Para análise dos resultados foram utilizados testes não-paramétricos, levando-se em consideração a natureza das distribuições das variáveis estudadas ou a variabilidade das medidas efetuadas.

Foram aplicados os seguintes testes:

Teste do qui-quadrado com a finalidade de comparar a frequência das variáveis categóricas da amostra estudada e, quando indicado, aplicou-se o Teste Exato de Fisher.

O coeficiente de determinação foi calculado para identificar variações anuais. Diferenças foram consideradas significantes quando o valor de p foi menor que 0,05. O programa SPSS versão 20.0 foi utilizado para os cálculos deste estudo.

## **7. ASPECTOS ÉTICOS**

Os procedimentos utilizados nesta pesquisa obedeceram à resolução número 196, de 10 de Outubro de 1996, que regulamenta as diretrizes e normas de pesquisa envolvendo seres humanos. Esse projeto foi submetido ao comitê de ética em pesquisa do IMIP e aprovado sob o número 3681 no ano 2013 (Anexo).



## 8. RESULTADOS

O estudo incluiu 35.108 pacientes com câncer de pulmão não pequenas células, tratados em 258 instituições médicas brasileiras. O número de casos por ano variou de 1301 e 3989 (média de 2.924). Quase 1/3 dos casos (29,1%) foram de parte do pulmão ou brônquio desconhecido. A média de idade foi de 62,9 anos (desvio-padrão de 11 anos), variando de 18 a 103 anos. Houve maior prevalência do sexo masculino, relação de 2:1 para o sexo feminino. A maioria dos pacientes reside na região sul e sudeste (83,9%), eram fumantes (77,93%), com estadiamento avançado ou metastático (54,9%) e quimioterapia (31,3%), como a principal modalidade de terapêutica oncológica efetuada. (Tabela.8.1).

O tipo histológico não pequenas células mais frequente encontrado foi o adenocarcinoma (50,0%), seguido pelo carcinoma espinocelular (42,1%). Ainda, foi verificada uma mudança na distribuição dos subtipos histológicos do câncer de pulmão não pequenas células, a partir do ano de 2003. Assim, o tipo histológico adenocarcinoma não só ultrapassou em frequência o carcinoma espinocelular (CEC), mas persiste em ascensão, ao contrário do CEC que se encontra em regressão. O carcinoma de grandes células e indiferenciado apresentaram pequena redução no período (Figura 8.1A).

Na população masculina, houve redução progressiva de sua prevalência entre 2000 a 2011, essa mudança histológica também foi identificada, a partir de 2008, com ascensão discreta e persistente do percentual dos casos de adenocarcinoma sobre o CEC (Figura 8.1B). No sexo feminino, houve progressivo aumento na sua prevalência no período do estudo, entretanto sem modificação do seu padrão histológico, sendo o adenocarcinoma o mais prevalente e em constante ascensão ao longo do período de estudo (Figura 8.1C). Entre os fumantes ou ex-fumantes, evidenciamos uma similar distribuição entre os casos de adenocarcinoma e CEC foram observados em anos mais recentes (Figura 8.1D).

Quando os fumantes ou ex-fumantes foram analisados separadamente dos não fumantes, o sexo masculino foi o mais prevalente em ambos os tipos histológicos. Já entre os não fumantes, o sexo feminino foi o mais prevalente para o tipo histológico adenocarcinoma (Tabela 8.2). Em comparação ao sexo masculino,

houve aumento significativo na frequência do câncer de pulmão não pequenas células nas mulheres no período estudado (de 28,2 para 37,4%; Teste do qui-quadrado  $p < 0,001$ ) (Figura 8.2).

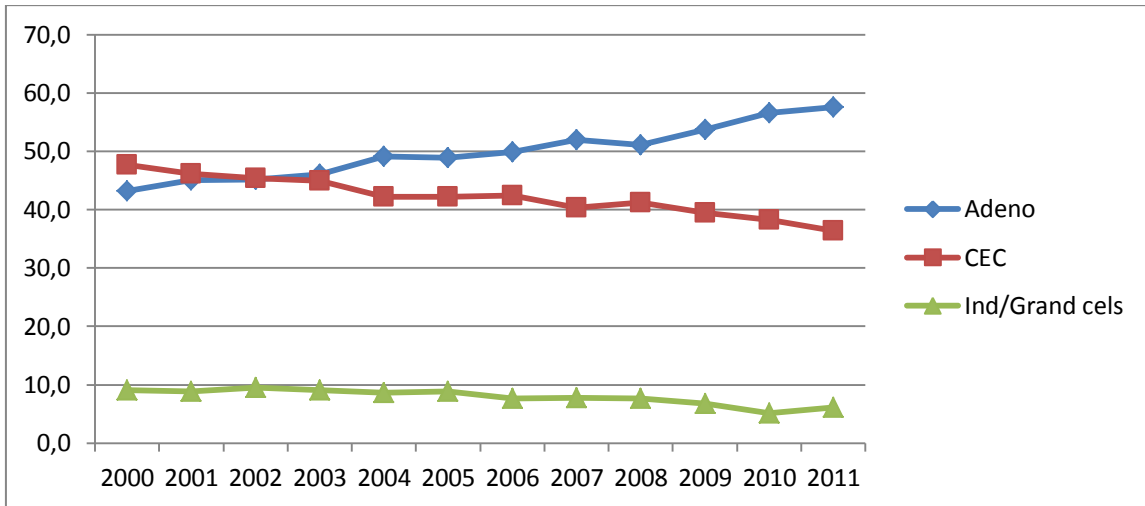
Na análise do estadiamento, houve perda de 20,5% dos casos, devido preenchimento incompleto, analisando dados de 27.823 pacientes. Os estádios III e IV representam 85,2% dos casos (39% e 46,3%, respectivamente). Analisando a ocorrência de casos em estágio IV (doença metastática), por ano, houve um expressivo aumento, com variação percentual relativa (VPR) de 17% (Figura 8.3).

A análise da 1ª linha de tratamento indicou que a quimioterapia como a principal modalidade terapêutica efetuada (56,3%), seguida pela cirurgia (18,8%), isolada ou associação. Nenhum tratamento foi realizado em 11,4% dos pacientes. Na análise de morte ao final do primeiro linha de tratamento, evidenciou que 27,3% dos pacientes faleceram.

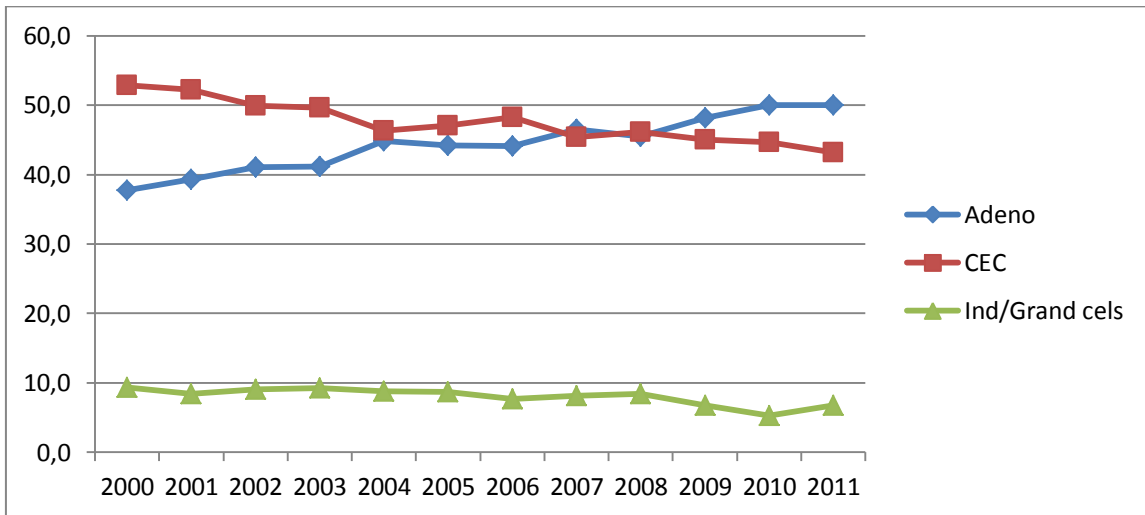
**Tabela 8.1. Características dos pacientes com câncer de pulmão não pequenas células conforme tipo histológico**

<b>Características</b>	<b>Adeno n(%)</b>	<b>CEC n(%)</b>	<b>Ind/Gran cels n(%)</b>	<b>valor de p</b>
<b>Idade</b>				<b>0,001</b>
18 – 49 anos	2520 (14,4%)	1263 (8,6%)	389 (14%)	
50 - 69 anos	10723 (58,7%)	8739 (59,3%)	1656 (59,8%)	
> 70 anos	4706 (26,9%)	4747 (32,2%)	725 (26,2%)	
<b>Sexo</b>				<b>0,001</b>
Masculino	10409 (59,5%)	11129 (75,5%)	1888 (68,2%)	
Feminino	7088 (40,5%)	3617 (24,5%)	882 (31,8%)	
<b>Estadiamento</b>				<b>0,001</b>
Precoce	1894 (18,7%)	1819 (24,5%)	251 (14,8%)	
Localmente avançado	1829 (18,0%)	2460 (33,1%)	433 (25,6%)	
Metastático	6412 (63,3%)	3148 (42,4%)	1007 (59,6%)	
<b>Escolaridade</b>				<b>0,001</b>
0 – 7 anos de estudo	6952 (39,7%)	6851 (46,5%)	995 (35,9%)	
≥ 8 anos de estudo	10547 (60,3%)	7898 (53,5%)	1775 (64,1%)	
<b>Tabagismo</b>				<b>0,001</b>
Nunca fumante	1717 (25,7%)	884 (14%)	157 (15,9%)	
Fumante e ex-fumante	4951 (74,3%)	5452 (86,1%)	830 (84,1%)	
<b>Distribuição geográfica</b>				<b>0,001</b>
Região Norte	525 (3%)	450 (3,1%)	58 (2,1%)	
Região Nordeste	1771 (10,2%)	1642 (11,2%)	260 (9,4%)	
Região Centro-Oeste	463 (2,7%)	401 (2,7%)	44 (1,6%)	
Região Sudeste	11172 (64,1%)	8870 (60,3%)	1744 (63,1%)	
Região Sul	3506 (20,1%)	3341 (22,7%)	658 (23,8%)	
<b>Ano de diagnóstico</b>				<b>0,001</b>
2000-2003	4428 (25,3%)	4520 (30,6%)	897 (32,4%)	
2004-2007	6566 (37,5%)	5478 (37,1%)	1076 (38,8%)	
2008-2011	6505 (37,2%)	4751 (32,2%)	797 (28,8%)	
<b>1ª linha de tratamento</b>				<b>0,001</b>
Cirurgia	1996 (22,3%)	1256 (20,3%)	176 (13,0%)	
Cirurgia/Quimioterapia	1015 (11,3%)	526 (8,5%)	89 (6,6%)	
Cirurgia/Quimio/Radio	55 (6,2%)	338 (5,5%)	74 (5,5%)	
Quimioterapia	5404 (60,3%)	4055 (65,7%)	1010 (74,9%)	
<b>Resposta ao 1º tratamento</b>				<b>0,001</b>
Resposta	4991 (38,7%)	4106 (39,7%)	769 (37,1%)	
Não resposta	7911 (61,3%)	6240 (60,3%)	1305 (62,9%)	
<b>Morte ao final do 1º tratamento</b>				<b>0,001</b>
Sim	4763 (27,2%)	3940 (26,7%)	860 (31,0%)	
Não	12736 (72,8%)	10809 (73,3%)	1910 (69,0%)	

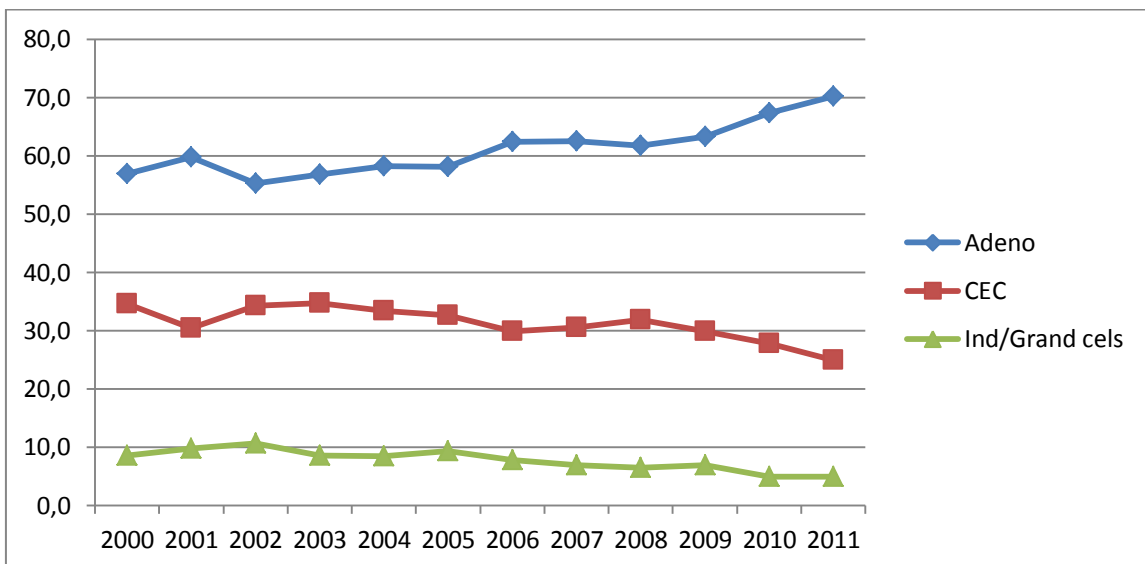
**A**



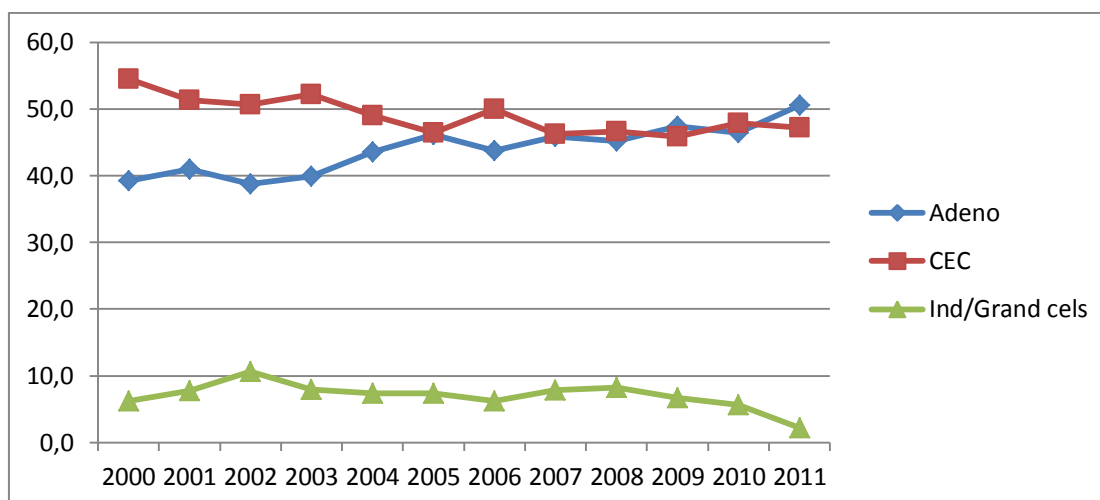
**B**



**C**



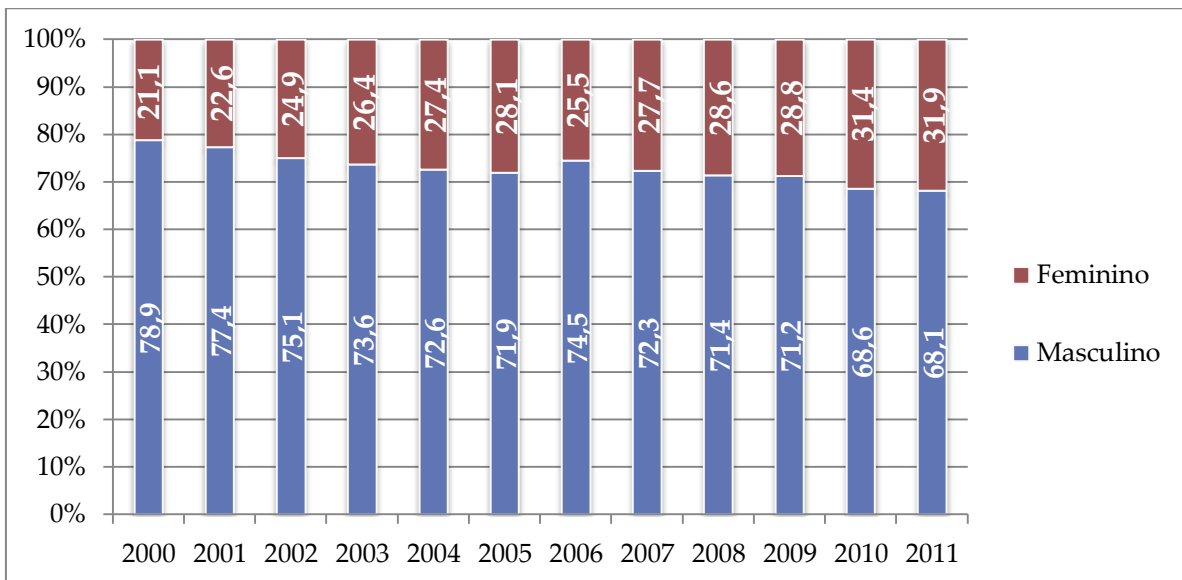
D



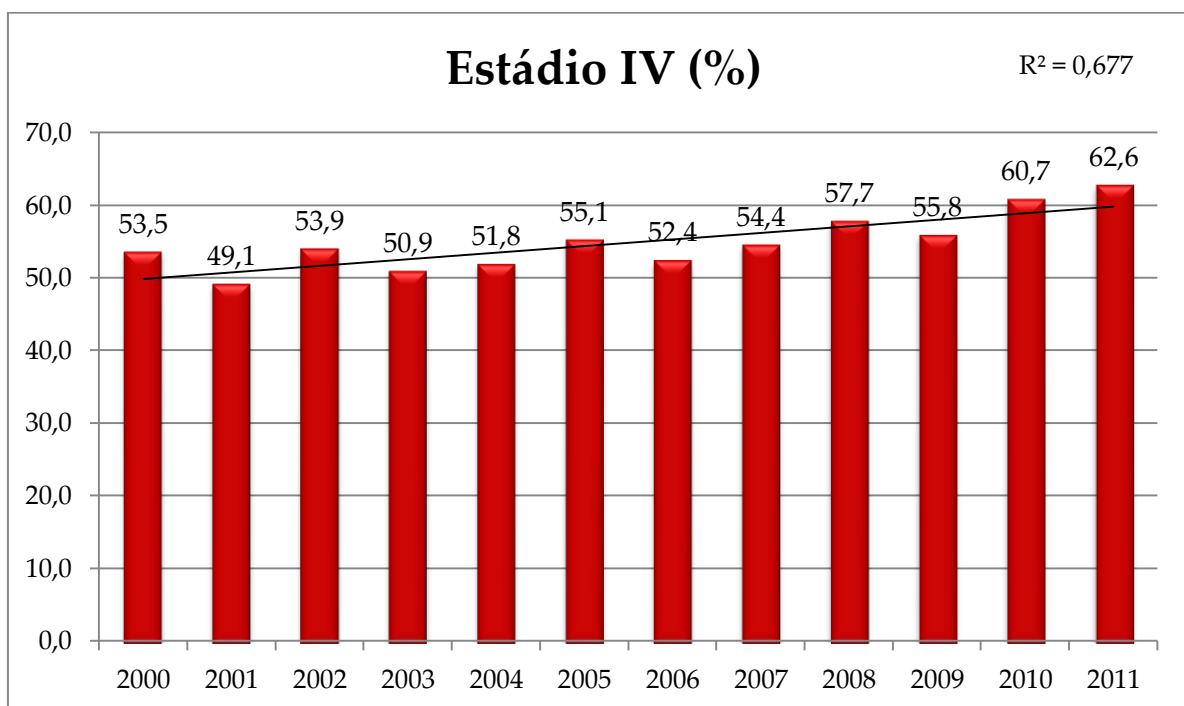
**Figura 8.1 Distribuição do tipo histológico de câncer de pulmão não pequenas células no Brasil entre 2000-2011. A) Todos os casos B) Casos no sexo masculino C) Casos no sexo feminino D) Casos nos fumantes ou ex-fumantes**

**Tabela 8.2. Distribuição do sexo por tipo histológico conforme o tabagismo. Pacientes com câncer de pulmão não pequenas células no Brasil, entre 2000 e 2011.**

Tabagismo	Sexo	Adeno n(%)	CEC n(%)	Ind/Grand cels n(%)	p
Não fumante	Masculino	698 (40,7%)	533 (60,3%)	89 (56,7%)	0,001
	Feminino	1019 (59,3%)	351 (39,7%)	68 (43,3%)	
	Total	1717 (100%)	884 (100%)	157 (100%)	
Fumante	Masculino	3343 (67,5%)	4239 (77,8%)	606 (73,0%)	0,001
	Feminino	1607 (32,5%)	1213 (22,2%)	224 (27,0%)	
	Total	4950 (100%)	5452 (100%)	830 (100%)	
<b>Total</b>	Masculino	4041 (60,6%)	4772 (75,3%)	695 (70,4%)	0,001
	Feminino	2626 (39,4%)	1564 (24,7%)	292 (29,6%)	
	Total	6667 (100%)	6336 (100%)	987 (100%)	



**Fig.8.2 – Distribuição dos casos por sexo no Brasil, entre 2000-2011.**



**Figura 8.3. Distribuição por ano de diagnóstico dos casos com estágio IV ou metastático no Brasil, entre 2000-2011.**

## 9. DISCUSSÃO

Este estudo epidemiológico analisando 35.018 casos de câncer de pulmão não pequenas células no Brasil evidenciou uma mudança do tipo histológico sendo o adenocarcinoma de pulmão, o mais frequentemente identificado a partir do ano de 2003, ultrapassando o carcinoma espinocelular (CEC), na análise de todos os casos. Na análise de subgrupos, o adenocarcinoma já era o tipo histológico mais frequente entre as mulheres no período analisado. Entre os casos no sexo masculino, o adeno ultrapassou o CEC a partir do ano de 2009. Entre os fumantes, o adeno também apresenta uma tendência de elevação em sua prevalência se igualando aos casos de CEC.

Esta mudança histológica do adenocarcinoma sobre o carcinoma espinocelular já tinha sido evidenciada, nas últimas décadas, em vários países da Europa (JANSSEN-HEIJNEN *et al.*, 2003), Estados Unidos da América (GOVINDAN *et al.*, 2014), Canadá (JIANG *et al.*, 2012), França (LOCHER *et al.*, 2013), Japão (YOSHIMI *et al.*, 2003), Tunísia (B'chir *et al.*, 2007), entre outros.

A incorporação do filtro ao cigarro industrializado, principalmente a partir da década de 60, (RIMINGTON *et al.*, 1981) tem sido uma importante mudança na composição do cigarro, responsável pela alta prevalência progressiva do adenocarcinoma em regressão ao CEC (LEWIS *et al.*, 2014). Este filtro retém as maiores partículas da combustão do cigarro na tragada do usuário. Por outro lado, não retém as partículas menores. O objetivo do fumante ao fumar é conseguir níveis plasmáticos de nicotina suficientes para evitar os desconfortos da abstinência, sendo mais efetivo fazendo tragadas mais profundas. Atualmente, cerca de 4.750 substâncias tóxicas já foram isoladas da combustão do cigarro, entre as quais, pelo menos 60 carcinógenos, substâncias conhecidas por potencial de desencadear ou induzir ou ativas genes que iniciam um processo de formação de canceres em diferentes tecidos. Assim, o fumante ao tragar desloca as partículas menores para as partes mais periféricas do pulmão, local mais frequente do tipo histológico adenocarcinoma nos pacientes com câncer de pulmão (HOFFMANN *et al.*, 1997; STELLMAN *et al.*, 1997).

Como também, a composição química da combustão do cigarro com baixo teor de alcatrão e nicotina, mas de elevada quantidade de nitrosaminas, um importante carcinógeno relacionado ao adenocarcinoma, em detrimento aos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, outro importante carcinógeno frequentemente encontrado, porém mais relacionado aos casos de CEC (HOFFMANN *et al.*, 1997; STELLMAN *et al.*, 1997). Nos casos de pacientes que pararam de fumar há mais de 10 anos que desenvolvem câncer de pulmão, o tipo histológico adenocarcinoma também é o mais prevalente. Isto tem sido explicado pela maior deposição dos carcinógenos na periferia do pulmão, devido à profundidade da tragada e a menor excreção destas partículas na periferia do pulmão, favorecendo o surgimento do adeno (POHLABELH *et al.*, 1997).

Avanços tecnológicos e a nova classificação dos subtipos histológicos do câncer de pulmão (TRAVIS *et al.*, 2013) têm favorecido o aumento no número de casos do adenocarcinoma. Técnicas mais modernas de imuno-histoquímica têm contribuído para a redução de casos de tumores indiferenciados ou não classificados, seja na prática clínica, seja em estudos clínicos. Avanços nas técnicas de sequenciamento de DNA, têm também permitido uma melhor subclassificação do adenocarcinoma (LEWIS *et al.*, 2014; TRAVIS *et al.*, 2013; HOUSTON *et al.*, 2014).

Ainda neste estudo, foi evidenciada uma maior frequência da doença câncer de pulmão entre os homens, contudo uma tendência de redução dos casos da doença no sexo masculino ao longo do período analisado, em detrimento ao progressivo aumento dos casos da doença entre as mulheres. Recentemente, três estudos populacionais, dois nos Estados Unidos da América e outro envolvendo onze países situados em três diferentes continentes, também relatou um aumento no número de casos entre as mulheres, um aumento no número de casos de adenocarcinoma em ambos os sexos. Em contraste a este estudo, houve um aumento específico no número dos casos de CEC apenas entre as mulheres, (LEWIS *et al.*, 2013; HOUSTON *et al.*, 2014; LORTET-TIEULENT *et al.*, 2014). Em outro estudo observacional alemão, há também uma tendência de aumento na mortalidade atribuída ao câncer de pulmão entre as mulheres, em contrapartida aos homens, que reduziram sua mortalidade atribuída ao câncer de pulmão nas últimas cinco décadas (JONH *et al.*, 2015).



O tabagismo é a principal fator causal da doença câncer de pulmão, estando mais relacionado quanto maior o número de cigarros fumados e pela maior quantidade de tempo e que o usuário fumou ao longo de sua vida. Contudo, há uma progressiva redução no consumo de tabaco no mundo e no Brasil em ambos os sexos (ALBERG *et al.*, 2013; VIGILEO). A epidemia de tabagismo entre as mulheres foi mais tardia comparada aos homens, ocorrida primordialmente após a era do filtro a aos baixos teores de alcatrão e nicotina, favorecendo, assim, o tipo histológico adenocarcinoma e justificando este persistente aumento no número de casos de câncer de pulmão nas mulheres (BELANI *et al.*, 2007; LORTET-TIEULENT *et al.*, 2014). Estudos têm enfatizado a necessidade de políticas de prevenção o tabagismo e tratamento preferencialmente direcionado às mulheres, como parte integral do seu tratamento oncológico (CATALDO *et al.*, 2010; PARSONS *et al.*, 2010; LORTET-TIEULENT *et al.*, 2014).

O adenocarcinoma é também o tipo histológico mais frequente entre as mulheres, sejam fumantes ou não-fumantes (ALBERG *et al.*, 2013). Há revisões discutindo importantes diferenças entre os sexos em relação ao desenvolvimento do câncer de pulmão. Controlando os resultados pela variável tabagismo, as mulheres possuem maior probabilidade de desenvolver a doença. As mulheres são mais prováveis de sobreviver ao câncer de pulmão, controlados por todos os estádios da doença (BELANI *et al.*, 2007; KIOYHARA *et al.*, 2010). Capacidade de reparo do DNA frente aos carcinógenos foi menor entre as mulheres com câncer de pulmão. Elas também têm maior risco de desenvolver tumores secundários ou sincrônicos comparados aos homens (KIOYHARA *et al.*, 2010). Variações nos genótipos CYP1A1 e GSTM1, enzimas associadas com o metabolismo dos carcinógenos provenientes do cigarro, são mais comuns entre as mulheres. Como também, as mutações TP53, HER-2 e K-RAS, associados ao uso do tabaco, e a mutação EGFR em não fumantes, são mais comum nas mulheres. Prevenção do tabagismo e as terapias alvo contra o câncer de pulmão têm melhores desfechos entre as mulheres comparados aos homens (BELANI *et al.*, 2007; KIOYHARA *et al.*, 2010).

O estadiamento clínico no momento do diagnóstico é importante para determinar a(s) possibilidade(s) de modalidade(s) terapêutica(s) destinada(s) aos pacientes, como também, a sobrevida (ALBERG *et al.*, 2013). Este estudo evidenciou quase 54,9% dos casos com doença metastática e cerca de 20% de ausência de completude sobre estadiamento, no período de 2000 a 2011. Como

também, uma tendência de aumento no percentual dos casos com doença avançada ou estágio IV no momento do diagnóstico. Este aumento no percentual de doença avançada também foi identificado em dados dos EUA. Um estudo que avaliou a distribuição do estadiamento no diagnóstico do câncer de pulmão em mais de 877.000 pacientes com dados do *National Cancer Database*, entre os anos de 2000 a 2001, houve aumento no período de, 35,4% para 38,8% para os casos no estágio IV, atribuído a incorporação do *Pet-Scan*, como método de estadiamento (MORGENSZTERN *et al.*, 2010). Em outro estudo, avaliando dados do GLOBOCAN 2002, entre 1996 a 2003, evidenciou 41% dos casos com doença avançada e apenas 8% sem informação de estadiamento (YOULDEN *et al.*, 2008). Uma análise do *The American Joint Committee on Cancer* (AJCC), com dados entre 2004-2010, de um total de 344.797 casos, evidenciou uma distribuição por estágio IV para de 42,3 para 45,1% quando utilizado a 6ª edição TNM como referência (CHEN *et al.*, 2014). A análise do programa *SEER* identificou um total dos casos de 57% para o estágio IV no momento do diagnóstico, entre os anos 2003 a 2009 (HOWLADER *et al.*, 2013; SIEGEL *et al.*, 2016).

O desenvolvimento e implementação de novas edições de estadiamento (RAMI-PORTA *et al.*, 2014), dificuldades no acesso dos pacientes com suspeita ou diagnóstico de câncer (LISTA *et al.*, 2008; GRABOIS *et al.*, 2013), novas tecnológicas com maior potencial de acurácia na identificação de lesões metastáticas (MORGENSZTERN *et al.*, 2010) e o aumento no número de instituições oferecendo diagnóstico e tratamento do câncer, no Brasil, são alguns dos fatores atribuídos ao aumento no percentual dos pacientes com câncer de pulmão não pequenas células diagnosticados com doença avançada.

O projeto *Expande* do Ministério da Saúde junto com o Instituto Nacional do Câncer – INCA criou 24 novos centros de Oncologia desde ano 2000, para alavancar o diagnóstico e tratamento do câncer no Brasil. Contudo, há ainda importantes discrepâncias regionais no Brasil, seja no acesso e na disponibilidade de Instituições especializadas no diagnóstico e tratamento do câncer, localizadas primordialmente nas grandes metrópoles das regiões Sul e Sudeste. A importância do planejamento da distribuição dos serviços de saúde de acordo com as necessidades da população usuária se faz necessário, visto que em alguns fluxos, pacientes precisam se deslocar em torno de 250 km para ter acesso à radioterapia e/ou quimioterapia (GRABOIS *et al.*, 2013).

Neste estudo, identificamos cerca de 65% dos casos de CP foram diagnosticados na região Sudeste. Somando os seus percentuais, as regiões Sul e Sudeste são responsáveis por cerca de 85% dos casos registrados. Isto reflete um melhor registro e maior concentração de hospitais especializados em câncer no Brasil nestas regiões. Na região Sudeste, há cerca 45% da população brasileira e a quase 50% dos hospitais especializados em câncer. Entretanto, mais de 55% da população brasileira e de 70% dos serviços oncológicos, estão nas regiões Sudeste e Sul do País. Refletindo uma discrepância entre números de brasileiros e o números de serviços especializados em câncer por região. A região Nordeste corresponde a cerca de 28% da população brasileira, porém possui apenas 18% dos hospitais especializados em atendimento de câncer (DATASUS; IBGE). Esta discrepância reflete o importante deslocamento de muitos pacientes com câncer que necessitam percorrer grandes distâncias para conseguir realizar seus tratamentos oncológicos (GRABOIS *et al.*, 2013). Também, podem refletir uma importante subregistro dos casos de câncer no Brasil, seja por falta de serviços especializados em estadiamento, diagnóstico histopatológico, como também, de tratamento, principalmente nas regiões mais carentes deste país.

Para entender e estimar de maneira “simples” a subenumeração da doença câncer de pulmão no Brasil, alguns cálculos matemáticos são necessários. Nos EUA, para o ano de 2014, foram diagnosticados mais de 240.000 pacientes com câncer de pulmão. A população dos EUA era de 320 milhões de habitantes, com cerca de 43 milhões de fumantes (SIEGEL *et al.*, 2014). No Brasil, somos 210 milhões de habitantes, com cerca de 23 milhões de fumantes e em 2014, foram diagnosticados apenas 27 mil pacientes com câncer de pulmão (BRASIL, 2015). Baseado nestes dados, há um enorme déficit nos registros de pelo menos 80.000 casos por ano, seja no diagnóstico e/ou nos registros dos casos de CP. Fica então a pergunta, estamos identificando adequadamente os casos de câncer de pulmão no Brasil?

Entretanto, há que considerar outros fatores que podem contribuir para esta enorme diferença entre os dados americanos e brasileiros com CP. Possíveis diferenças na intensidade da carga tabágica, fumar em ambientes fechados, principalmente nos meses de inverno ou de temperatura mais baixas ao longo do ano e uma eventual susceptibilidade genética podem ser responsáveis pelo número

expressivos de americanos tabagistas, e conseqüentemente, desenvolver a doença CP mais frequente do que a população brasileira.

Como também, diferenças regionais de escolaridade e renda também refletem variações no consumo do cigarro no Brasil, acarretando maior exposição ao tabaco e maior probabilidade de ocorrer doenças tabaco-relacionadas, inclusive o câncer de pulmão. Um estudo nacional identificou relação de baixa escolaridade e maior consumo de cigarros, principalmente entre os mais jovens de faixa etária entre 18 e 29 anos, do sexo masculino. As maiores diferenças entre o consumo de cigarros e o nível de escolaridade foram em mulheres na região Norte. Tabagistas com carga tabágica de mais de 20 a 40 maços-ano e mais de 40, são homens, principalmente da região Sul e Sudeste. E nos homens da região Sul, observou-se uma relação inversa: maior consumo de cigarros com níveis maiores de escolaridade. (SILVA *et al.*, 2009). Há uma correlação de menor escolaridade, menor faixa de renda e consumos de cigarros, gastando cerca de mais de 1,5% de sua renda com produtos derivados do cigarro (BAZOTTI *et al.*, 2016).

Neste estudo, ainda identificamos uma maior escolaridade dos pacientes diagnosticados com câncer de pulmão, provavelmente relacionada aos casos de câncer de pulmão ter sido diagnosticado principalmente nas regiões Sul e Sudeste, de melhores IDHs e renda do país. O Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) é um indicador utilizado pela ONU (Organização das Nações Unidas) que avalia a qualidade de vida de uma determinada população, cujos principais critérios são: grau de escolaridade, renda e nível de saúde da população. De acordo com os dados de 2010 da ONU, o Brasil apresenta um IDH de 0,699, ocupando o 73º lugar no ranking mundial. Segundo dados do IBGE, a região Sudeste corresponde a mais de 55% do Produto Interno Bruto, PIB do país. A renda per capita média dos brasileiros em 2015 foi estimada em R\$1.113,00. As rendas maiores a essa média nacional foram identificados, principalmente no Distrito Federal, estados do Sudeste e Sul. As menores rendas foram concentradas nas regiões Norte e Nordeste. Entretanto, há grandes disparidades sociais e econômicas, ficando os estados das regiões Sudeste e Sul, com os melhores índices e os da região Nordeste, com os piores (IBGE).

Os registros de câncer são fundamentais para o conhecimento e o controle do câncer de uma população. Os registros de centro único são importantes para

identificar as principais características clínicas, tipo e forma de diagnóstico, as terapias utilizadas, padrões de resposta ou benefício clínicos a partir da monitorização dos seus resultados e dados. Entre instituições, de forma periódica, estes dados servem para comparar resultados clínicos e/ou terapêuticos, monitorar prevalência, incidência, sobrevida, identificar fatores de risco e direcionar ações de políticas públicas de saúde direcionadas aos principais tipos de câncer identificados. Esses são alguns dos inúmeros propósitos deste tipo de registro. Para isto, os dados precisam ser registrados de forma sistemática, com qualidade e padronização. O valor deste registro será maior na dependência da qualidade do seu dado, como também, na sua utilização em pesquisa e no planejamento e execução das ações de saúde, seja na etiologia, epidemiologia, prevenção, diagnóstico e/ou terapêutica do câncer (JENSEN *et al.*, 1991).

O Registro Hospitalar de Câncer no Brasil tornou-se obrigatório em 1998, pela portaria número 3.535 do Ministério da Saúde, com a regulamentação dos Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (Cacons). Em 2005, a portaria 741 da Secretária de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde fortaleceu e reafirmou os registros hospitalares de câncer junto aos Unacons, Cacons e demais centros especializados em Oncologia, como também, estabelecendo critérios, prazos e padronizações técnico-operacionais preconizadas pelo Instituto Nacional do Câncer – INCA. Atualmente, estima-se que os Registros Hospitalares de Câncer alcancem mais de 80% das Instituições de alta complexidade em Oncologia. Estão disponíveis no Sistema Integrador do RHC, que é um sistema web, de baixo-custo, uma multiplataforma, flexível e de fácil manutenção (BRASIL, 2007).

Em seu custo-benefício, o RHC possui um financiamento baixo para o seu funcionamento frente ao seu enorme potencial de retorno de informação (BRASIL, 2007). Isto em parte, explica a grande dificuldade na execução de estudo(s) epidemiológico(s) frente à ausência de importantes dados clínicos habitualmente necessários para pesquisa de qualidade em câncer de pulmão, como também, a falta de preenchimento dos dados que deveriam ser adequadamente preenchidos. Cabe ainda, responsabilizar principalmente os profissionais de saúde para um adequado e/ou completo preenchimento dos dados oncológicos nos prontuários dos pacientes, onde os dados são coletados para o preenchimento dos RHCs.

As informações colhidas no RHC devem permitir uma análise do desempenho Institucional na atenção ao paciente oncológico, com dados de prognóstico e sobrevida, como também, análises de tendência temporal dos fenômenos associados à doença (BRASIL, 2010).

O registro hospitalar de câncer foi fundamental para execução deste estudo e para tantos outros no Brasil. Contudo, dentre as informações que deveriam ser colhidas, neste estudo cerca de 20% dos dados sobre estadiamento e 60% dados sobre tabagismo não estavam presentes. Também não havia dados de sobrevida global. Dados sobre mortalidade foram preenchidos apenas ao final do primeiro tratamento e não no final de todo o tratamento preconizado, dificultando qualquer análise comparativa de sobrevida dos casos e das modalidades terapêuticas entre as instituições nacionais e/ou de dados internacionais. E por último, não há qualquer registro sobre dados de: perda de peso, existência de comorbidades e a capacidade funcional clínica dos pacientes. Estas são informações consideradas fundamentais no manuseio oncológico dos pacientes com CP. Em outro estudo, que avaliou os problemas de completude dos dados nacionais sobre câncer no Brasil confirmou a falta de dados, a falta de recurso e sugeriu a necessidade de melhor treinamento dos profissionais que coletam e armazenam os dados do prontuário e maior comprometimento dos profissionais envolvidos no processo do registro no prontuário (PINTO *et al.*, 2012).

Neste estudo, o tratamento do câncer de pulmão mais frequentemente utilizado foi à quimioterapia isolada, seguido pela associação quimioterapia e radioterapia e na sequência, a radioterapia isolada. Estes dados refletem o elevado estadiamento dos pacientes no momento diagnóstico com mais de 85% dos casos nos estádios III e IV, evidenciando um tratamento mais de caráter paliativo do que curativo. Cerca de 12% dos pacientes, não receberam nenhuma modalidade de tratamento oncológico. Cerca de 40% dos pacientes evoluíram para óbito na vigência ou no final do primeiro tratamento instituído. Apesar dos avanços tecnológicos em saúde atuais no mundo, apenas 15% dos pacientes com CP apresentam sobrevida de 5 anos (RIVERA *et al.*, 2013).

Mesmo em países desenvolvidos, tem sido um grande desafio o diagnóstico do câncer de pulmão em estádios precoces. Nestes estádios, a sobrevida possui índices de mais 60% de sobrevida de 5 anos. Uma vez diagnosticado, todos os

pacientes são encaminhados para tratamento oncológico, a menos que o mesmo se recuse ou esteja com capacidade funcional clínica baixa, avaliados por índices, como o ECOG (ALBERG *et al.*, 2013).

## 10. RECOMENDAÇÕES

Considerando que países como os EUA e Canadá recomendam a realização de rastreamento com tomografia computadorizada de tórax de baixa radiação para pacientes de alto risco (pacientes de mais de 55 anos de idade, com carga tabágica superior a 30 maços/ano ou ex-fumantes com até 15 anos de abstinência), fica a sugestão para que o Ministério da Saúde promova estudos de custo-efetividade para avaliar a possibilidade de recomendação rotineira da tomografia computadorizada de tórax de baixa dose para pacientes de alto risco. Esta sugestão se baseia no elevado e progressivo percentual de pacientes com câncer de pulmão diagnosticado com estadiamento avançado ou metastático, que no último ano avaliado, foram cerca de 2/3 dos casos.

A associação do rastreamento tomográfico a programas de cessação do tabagismo é custo-efetiva, com ganhos de sobrevida e a identificação dos casos em estádios precoces. Uma vez ampliado pelo SUS, o programa de cessação de tabagismo, direcionado aos pacientes com ou sem doença tabaco-relacionada, com estratégias específicas para as mulheres, poderia melhorar as condições clínicas destes pacientes e reduzir os elevados custos de assistência médico-hospitalar.

Este estudo revela a falta de completude de alguns dados fundamentais ao entendimento do câncer. Neste contexto, há iminente necessidade de ampliação dos recursos financeiros, humanos, tecnológicos e normativos para que os RHCs possam apresentar dados com mais qualidade, confiabilidade e proximidade com a real situação oncológica brasileira. Sugere-se, por exemplo, que o repasse financeiro às instituições hospitalares de saúde fosse atrelado mediante a completude dos dados dos RHCs. Além disto, recomenda-se a incorporação de novas variáveis de alta relevância no cenário oncológico atual, tais como, comorbidades clínicas, perfis moleculares dos tipos histológicos, perda de peso,

toxicidade e sobrevida dos tratamentos utilizados, performance clínica e data do óbito ou da última visita médica, dados ausentes atualmente.

## **11. CONCLUSÃO**

Este estudo evidencia a mudança do tipo histológico do câncer de pulmão não pequenas células no Brasil, sendo a histologia adenocarcinoma a mais frequentemente identificada. Houve um aumento progressivo no percentual dos casos identificados como doença metastática ou avançado no período analisado. E por fim, houve aumento na prevalência dos casos no sexo feminino em detrimento ao sexo masculino. Tais informações podem ser valiosas para o planejamento e execução de políticas públicas e/ou privadas em saúde destinadas aos pacientes com câncer de pulmão no Brasil.



## 12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABERLE DR, Abtin F, Brown K. Computed Tomography Screening for Lung Cancer : Has It Finally Arrived ? Implications of the National Lung Screening Trial. J Clin Oncol. 2013;31(8):1002-1008.

ALBERG A.J, Brock M V, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. **Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer**, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5 Suppl):e1S - 29S.

BARBOSA IR, Souza DLB De, Bernal MM, COSTA CC. Cancer mortality in Brazil Temporal Trends and Predictions for the Year 2030. Medicine (Baltimore). 2015;94(16):1-6.

BARBOSA R.B., Souza D.L.B., Bernal M.M., et al. **Cancer mortality in Brazil**. Medicine 94(16):e746, 2015.

BARRETT K, Pierre A, Leighl N, Brade A. **Treatment of the Elderly When Cure is the Goal The Influence of Age on Treatment Selection and Efficacy for Stage III**. J Thorac Oncol. 2011;6(3):537-544.

BAZOTTI A., Finokiet M., et al. **Tabagismo e pobreza no Brasil: uma análise do perfil da população tabagista a partir da POF 2008-2009**. Ciência & Saúde Coletiva, 21(1):45-52, 2016.

BOING A.F. and Rossi T.F. **Temporal trend in and spatial distribution of lung cancer mortality in Brazil between 1979 and 2004: magnitude, regional patterns, and gender-related differences**. J Bras Pneumol. 2007;33(5):544- 551.

BEGUM, S. **Molecular changes in smoking-related lung cancer**.Expert Rev. Mol. Diagn. 12(1), 93–106 (2012).

BELANI C.P, Marts S, Schiller J, Socinski M.A. **Women and lung cancer: Epidemiology , tumor biology , and emerging trends in clinical research**. Lung

Cancer. 2007;55:15-23.

BLAIS N. **Personalized choice of maintenance therapies in.** Curr Oncol. 2012;19:64-72.

BLANCO R, Maestu I, Torre MG De, Cassinello A, Nuñez I. **A review of the management of elderly patients with non-small-cell lung cancer.** Ann Oncol. 2014:1-13.

BOING A.F, Rossi TF. Temporal trend in and spatial distribution of lung cancer mortality in Brazil between 1979 and 2004: magnitude, regional patterns, and gender-related differences. J Bras Pneumol. 2007;120(8):690-695.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Registros Hospitalares de Câncer. 2010.** 2a edição. Pags: 1- 536.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2016: Incidência de Câncer No Brasil.**; Rio de Janeiro : INCA; 2015.

BRASIL. Ministerio da Saúde. Instituto Nacional de Cancer. Registros Hospitalares de Câncer - Planejamento E Gestão. Rio de Janeiro: INCA; 2010.

BRUNELLO A, Sandri R, Extermann M. **Multidimensional geriatric evaluation for older cancer patients as a clinical and research tool.** Cancer Treat Rev. 2009;35(6):487-492.

CANADIAN Task Force on Preventive Health Care. **Lung Cancer 2016.** Disponível em: <http://canadiantaskforce.ca/guidelines/published-guidelines/lung-cancer/>

CHEN J, Jiang R, Garces YIYI, et al.,. **Prognostic factors for limited-stage small cell lung cancer: a study of 284 patients.** Lung Cancer. 2010;67(2):221-226.

CORRÊA P.C.R.P, Barreto S.M, Passos V.M.A. Brazilian capitals, 2003: a prevalence-based study. BMC Public Health. 2009;13:1-13.

COSTA G.J, Fernandes A.L.G, Pereira J.R, Curtis J.R, Santoro I.L. Survival rates

and tolerability of platinum-based chemotherapy regimens for elderly patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*. 2006;53(2):171-176.

COTE ML, Kardia SLR, Wenzlaff a S, Land SJ, Schwartz a G. **Combinations of glutathione S-transferase genotypes and risk of early-onset lung cancer in Caucasians and African Americans: a population-based study.** *Carcinogenesis*. 2005;26(4):811-819.

CRESSMAN S., Lam S, Tammemagi M.C, et al.,. **Resource utilization and costs during the initial years of lung cancer screening with computed tomography in Canada.** *J Thorac Oncol*. 2014;9(10):1449-1458.

CRINOÓ L, Weder W, VAN MEERBEECK J, Felip E. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5(Supplement 5):v103-v115.

DEMEDTS I.K, Vermaelen K.Y, VAN MEERBEECK J.P. **Treatment of extensive-stage small cell lung carcinoma: Current status and future prospects.** *Eur Respir J*. 2010;35(1):202-215.

DAVIDOFF A.J, Tang M, Seal B, Edelman M.J. **Chemotherapy and Survival Benefit in Elderly Patients With Advanced Non – Small-Cell Lung Cancer.** *J Clin Oncol*. 2011;28(13):2191-2197.

DESSANTIS C.E, Lin C.C, Mariotto A.B, et al. *Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2014.* *CA cancer J Clin*. 2014;64:252-271.

DETTERBECK F.C, Boffa DJ, Tanoue LT. **The new lung cancer staging system.** *Chest*. 2009;136(1):260-271.

DOLL R., Peto R., et al. **Mortality in relation to smoking: 50 years observations on male British doctors.** *BMJ* 2004; 1-9.

EKPU V.U, Brown AK. *The Economic Impact of Smoking and of Reducing Smoking Prevalence : Review of Evidence.* *Tob Use Insights*. 2015;8:1-35.

ETTINGER D.S, Wood DE, Akerley W, et al.,. **Non-Small Cell Lung Cancer , featured updates to the NCCN guidelines.** J Natl Compr Cancer Netw. 2015;13(5):515-524.

FERLAY J., Foucher E.S., Lortet-Tieulent J. et al. **Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012.** European Journal of Cancer (2013) 49, 1374– 1403.

FERREIRA C.G. **Lung Cancer in Developing Countries : Access to Molecular Testing.** Asco Educ B. 2013:327-331.

FIGUEIREDO V. C., Szklo A.S., Costa L.C. et al. **ERICA: smoking prevalence in Brazilian adolescents.** Rev Saúde Pública 2016;50(suppl 1):12s.

FIRAT S, Byhardt R.W, Gore E. **Comorbidity and Karnofsky performance score are independent prognostic factors in stage III non-small-cell lung cancer: an institutional analysis of patients treated on four RTOG studies.** Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;54(2):357-364.

FOSTER., J.A., Salinas G.D., Mansell, D., Williamson, J.C., and Casebeer LL. **How does older age influence Oncologists' cancer Management?** Oncologist. 2010;15:584-592.

GAJRA A and JA. **Non – Small-Cell Lung Cancer in Elderly Patients : A Discussion of Treatment Options.** J Clin Oncol. 2014;32(24):2562-2569.

GIRONÉS R, Torregrosa D, Gómez-codina J, Maestu I, Jose M, Rosell R. **Lung Cancer Prognostic impact of comorbidity in elderly lung cancer patients: Use and comparison of two scores.** Lung Cancer. 2011;72:108-113. doi:10.1016/j.lungcan.2010.07.001.

GLORIA A, Vasconcelos G. **Trends in lung cancer mortality in Brazil from the 1980s into the early 21st century: age-period- cohort analysis Tendência de mortalidade por câncer de pulmão no Brasil de 1980 ao século 21 : uma análise.** Cad Saúde Pública. 2012;28(1):21-30.

GOSS P.E, Lee BL, Badovinac-Crnjevic T, et al.,. Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. *Lancet Oncol.* 2013;14(5):391-436.

GOVINDAN R, Page N, Morgensztern D, et al.,. **Changing Epidemiology of Small-Cell Lung Cancer in the United States Over the Last 30 Years : Analysis of the Surveillance , Epidemiologic , and End Results Database.** 2014;24(28):4539-4544.

GRABOIS M.F., Oliveira E.X., Carvalho M.S. **Assistência ao câncer entre crianças e adolescentes: mapeamento dos fluxos origem-destino no Brasil.** *Rev Saúde Pública* 2013;47(2):368-78.

GRIDELLI C, Maione P, Rossi A, Palazzolo G, Colantuoni G, Rossi E. **Management of unfit older patients with advanced NSCLC.** *Cancer Treat Rev.* 2009;35(6):517-521.

GRIDELLI C, Balducci L, Ciardiello F, et al. **Treatment of Elderly Patients With Non e Small Cell Lung Cancer: Results of an International Expert Panel Meeting of the Italian Association of Thoracic Oncology.** *Clin Lung Cancer.* 2015:1-9.

HADDADIN S, Perry MC. **History of small-cell lung cancer.** *Clin Lung Cancer.* 2011;12(2):87-93. doi:10.1016/j.clcc.2011.03.002.

HOFFMANN D.D, Djordjevic M V, HOFFMANN I. **The Changing Cigarette 1.** *Prev Med (Baltim).* 1997;434:427-434.

HOMRICH GK, Andrade CF, Ph D, et al.,. Prevalence of Benign Diseases Mimicking Lung Cancer : Experience from a University Hospital of Southern Brazil. *Tuberc Respir Dis.* 2015;3536(78):72-77.

HOUSTON K.A, Henley SJ, Li J, White MC, Richards TB. **Lung Cancer Patterns in lung cancer incidence rates and trends by histologic type in the United States, 2004 – 2009.** *Lung Cancer.* 2014;86(1):22-28.

HOWLADER N, Noone AM, Krapcho M, et al. **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010**. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2013.

HUTCHINS, L.F. UJM et al.,. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer treatment trials. *N Engl J Med*. 1999;341:2061-2067.

JANSSEN-HEIJNEN M.L.G, Coebergh JW. **The changing epidemiology of lung cancer in Europe**. *Lung Cancer*. 2003;(41):245-258.

JAR, S.D. SAR, J.C. S, S. R. **Projected clinical, resource, and budget impact of implementing low-dose computed tomography lung cancer screening in the United States**. *Value Heal*. 2014;17(3):A75-A76.

JENSEN O.M., Parkin D.M., MacLennan R., Muir C.S, Skeet R.G. **Cancer registration: principles and methods**. *IARC Sci Publ* 1991, 95:1–288.

JETT J.R, Schild S.E, Kesler KA, Kalemkerian GP. **Treatment of small cell lung cancer**: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 SUPPL).

JIANG X, Groh M De, Liu S, Liang H, Morrison H. **Lung Cancer Rising incidence of adenocarcinoma of the lung in Canada**. *Lung Cancer*. 2012;78(1):16-22.

JOHN U., Hanke M. **Lung cancer mortality and years of potential life lost among males and females over six decades in a country with high smoking prevalence: an observational study**. *BMC Cancer* (2015) 15:876

KAWAGUCHI T, Tamiya A, Tamura A, et al.,. **Chemotherapy is Beneficial for Elderly Patients With Advanced Non – Small-Cell Lung Cancer: Analysis of Patients Aged 70-74 , 75-79 , and 80 or Older in Japan**. *Clin Lung Cancer*. 2012;13(November):442-447.

LANGER C.J, Besse B, Gualberto A, Brambilla E, Soria J. **JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY The Evolving Role of Histology in the Management of Advanced Non – Small-Cell Lung Cancer**. *J Clin Oncol*. 2010;28(36).

LANGER C.J. **Clinical Evidence on the Undertreatment of Older and Poor Performance Patients Who Have Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Is There a Role for Targeted Therapy in These Cohorts?** Clin Lung Cancer. 2011;12(5):272-279.

LEWIS D.R, Check DP, Caporaso NE, TRAVIS WD. **US Lung Cancer Trends by Histologic Type.** Cancer. 2014;120:2883-2892. doi:10.1002/cncr.28749.

LISTA M., Bes F.C., Pereira J.R., Ikari F.K., and Nikaedo S.M. **Excessiva demora no diagnóstico clínico do câncer de pulmão. Depende do médico, do paciente ou do sistema?.** Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo 2008; 53(1):6-9.

LIU H, Huang W, Wu C. **Surgery for Elderly Lung Cancer.** Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2013;19(6):416-422. doi:10.5761/atcs.oa.12.02040.

LOCHER C, Debieuvre D, Coëtmeur D, et al.,. **Lung Cancer Major changes in lung cancer over the last ten years in France : The KBP-CPHG studies.** Lung Cancer. 2013;81:32-38.

LORTET-TIEULENT J, Soerjomataram I, Ferlay J, Rutherford M, Weiderpass E, Bray F. **Lung Cancer International trends in lung cancer incidence by histological subtype : Adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women.** Lung Cancer. 2014;84(1):13-22.

MALTA D.C., Abreu D.M.X., et al. **Trends in corrected lung cancer mortality rates in Brazil and regions.** Rev Saúde Pública 2016;50:3.

MAN- G, Cheshire E. **The Effect of Filters on the Incidence in Cigarette Smokers of Lung Cancer.** Enviromental Res. 1981;166:162-166.

MARTERS G.A., Temin S., Azzoli C.G. et al. **Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: America Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update.** J Clin Oncol 33:3488-3515, 2015.

PINTO M.T., Pichon-Riviere A. and Bardach A. **Estimativa da carga do tabagismo no Brasil: mortalidade, morbidade e custos.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 31(6):1283-1297, jun, 2015.

MENDES A.C.R., Toscano C.M., et al. **Costs of the Smoking Cessation Program in Brazil.** Rev Saúde Pública 2016;50:66.

MEONI G, Cecere F.L, Lucherini E, COSTA F Di. **Medical treatment of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients: A review of the role of chemotherapy and targeted agents.** J Geriatr Oncol. 2013;4(3):282-290.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Integração de informações dos registros de câncer brasileiros.** Rev Saúde Pública 2007;41(5):865-68.

MOK T, Yang J, Lam K. **Treating Patients With EGFR-Sensitizing Mutations: First Line or Second Line — Is There a Difference?** J Clin Oncol. 2013;31(8):1081-1088.

MOUNTZIOS G., Fouret P. and Soria J.C. **Mechanisms of Disease: signal transduction in lung carcinogenesis—a comparison of smokers and never-smokers.** Nature 2008, 5 (10) :610-618.

MOURA EC, Silva SA, Pereira P, Oliveira V De, Luiza V. **Prevalência do tabagismo em adultos residentes nas capitais dos estados e no Distrito Federal, Brasil, 2008.** 2008;36(1):75-83.

MOURA M.A.D.S, Bergmann A, Aguiar S.S De, Thuler L.C.S. The magnitude of the association between smoking and the risk of developing cancer in Brazil: a multicenter study. BMJ Open. 2014;4(2):1-8.

MONTEIRO C.A, Cavalcante T.M, Moura E.C, Claro R.M and Szwarcwald C.L. **Population-based evidence of a strong decline in the prevalence of smokers in Brazil (1989-2003).** Bull World Health Organ. 2007;85(7):527-34.



MUSOLF A.M., Simpson C.L, Andrade, M et al. **Familial Lung Cancer: A Brief History from the Earliest Work to the Most Recent Studies.** Genes 2017, 8, 36 1-13.

NCCN. National Comprehensive Cancer Network. **Guidelines Non small cell lung cancer 2017.** Disponível em: <http://www.nccn.org>.

NG R, Boer R De, Green MD. Undertreatment of elderly patients with non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer. 2005;7(3):168-174. doi:10.3816/CLC.2005.n.031.

OST D.E., Yeung S.C.J., Tanoue LT. And Gould M.K.. **Clinical and Organizational Factors in the Initial Evaluation of Patients With Lung Cancer.** CHEST 2013; 143(5)(Suppl):e121S–e141S.

OWONIKOKO T.K, Ragin C.C, BELANI C.P, et al. **Lung cancer in elderly patients: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database.** J Clin Oncol. 2007;25(35):5570-5577.

ÖZLU T, Bülbül Y. Smoking and lung cancer. Tuberk ve Toraks Derg. 2005;53(2):200-209.

PALLIS A.G, Scarci M. Are we treating enough elderly patients with early stage non-small cell lung cancer? Lung Cancer. 2011;74(2):149-154.

PALLIS A.G, GRIDELLI C, Wedding U, Veronesi G, Jaklitsch M. Management of elderly patients with NSCLC ; updated expert ' s opinion paper : EORTC Elderly Task Force , Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology. Ann Oncol. 2014;25:1270-1283.

PALLIS A G, GRIDELLI C. **Is age a negative prognostic factor for the treatment of advanced/metastatic non-small-cell lung cancer?** Cancer Treat Rev. 2010;36(5):436-441.

PIJLS-Johannesma M, De Ruyscher D, Vansteenkiste J, Kester A, Rutten I, Lambin P. **Timing of chest radiotherapy in patients with limited stage small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.**

Cancer Treat Rev. 2007;33(5):461-473.

PINTO M, Bardach A, Palacios A, Biz AN, Alcaraz A, Rodríguez B. et al. **Carga de doença atribuível ao uso do tabaco no Brasil e potencial impacto do aumento de preços por meio de impostos.** Documento técnico IECS N° 21. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Buenos Aires, Argentina. Maio de 2017. Disponível em: [www.iecs.org.ar/tabaco](http://www.iecs.org.ar/tabaco)

PINTO I.V., Ramos, D.N. and Costa M.C.E. **Compleitude e consistência dos dados dos registros hospitalares de câncer no Brasil.** Cad. Saúde Colet., 2012, Rio de Janeiro, 20 (1): 113-20.

QUOIX E, Westeel V, Zalcmán G, Milleron B. Chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2011;74(3):364-368.

QUOIX E. **Prognostic factors for survival in extensive stage small cell lung cancer.** J Thorac Oncol. 2009;4(8):37-43.

RAMI-PORTA R, Bolejack V., Giroux D.J. et al. **The IASLC Lung Cancer Staging Project: The New Database to Inform the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer.** J Thorac Oncol. 2014;9: 1618–1624.

RIVERA, M.P. MAC et al. Establishing the Diagnosis of Lung Cancer Diagnosis and Management of Lung Cancer , 3rd ed : American College of Chest Physicians. Chest. 2013;5(Suppl):142s - 165s.

SANTOS RS, Franceschini JP, Chate RC, Ghefter MC, Kay F, Trajano AL et al. **Do Current Lung Cancer Screening Guidelines Apply for Populations With High Prevalence of Granulomatous Disease? Results From the First.** Ann Thorac Surg. 2016;101:481-488.

SASCO A.J, Secretan M.B, Straif K. Tobacco smoking and cancer : a brief review of recent epidemiological evidence. Lung Cancer. 2004;2:3-9.

SIEGEL R, Miler K. and Jemal A. **Cancer Statistics, 2016.** CA Cancer J Clin.

2016;66:7-30.

SIEGEL R, Miler K. and Jemal A. **Cancer Statistics, 2017**. CA Cancer J Clin. 2017;67:7-30.

SILVA G.A., Valente J.G., Almeida L.M., et al. Tabagismo e escolaridade no Brasil, 2006. Rev Saúde Pública 2009;43(Supl 2):48-56.

SILVA S.T., Martins M.C., et al. **Combate ao Tabagismo no Brasil: a importância estratégica das ações governamentais**. Ciência & Saúde Coletiva, 19(2): 539-552, 2014.

SILVESTRI G.A., Gonzalez A.V., Jantz M.A., et al. **Methods for Staging Non-small Cell Lung Cancer**. CHEST 2013; 143(5)(Suppl):e211S–e250S.

SLATORE C.G, Baumann C, Pappas M, Humphrey L.L. **Smoking behaviors among patients receiving computed tomography for lung cancer screening: Systematic review in support of the U.S. Preventive services task force**. Ann Am Thorac Soc. 2014;11(4):619-627.

SMITH B.D, SMITH G.L, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of Cancer Incidence in the United States : Burdens Upon an Aging , Changing Nation. J Clin Oncol. 2009;27(17):2758-2765.

STELLMAN, S.D, Wynder EL et al.,. **Impact of Filter Cigarette Smoking on Lung Cancer Histology** 1. Prev Med (Baltim). 1997;456:451-456.

SOUZA M.C.,Vasconcelos A.G.G. and Cruz O.G. **Trends in lung cancer mortality in Brazil from the 1980s into the early 21st century: age-periodcohort analysis**. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 28(1):21-30, jan, 2012.

SUBRAMANIAN, R., Morgensztern, D., Goodgame, B., Baggstrom, M.Q., Gao, F., Piccirilo,J., and Govindan R. **Distinctive Characteristics of Non-small Cell Lung Cancer ( NSCLC ) in the Young**. J Thorac Oncol. 2010;5(1):23-28.

SUBRAMANIAN J. and Govindan R. **Lung Cancer in Never Smokers: A Review.** J Clin Oncol 25:561-570, 2007.

SZKLO A.S., Souza M.C., Szklo M. et al. **Smokers in Brazil: who are they?** Tob Control 2015;0:1–7.

The National Lung Screening Trial Research Team. **New england journal.** N Engl J Med. 2011;365:395-409.

TRAMONTANO A.C, Sheehan D.F, McMahon P.M, et al.,. **Evaluating the impacts of screening and smoking cessation programmes on lung cancer in a high-burden region of the USA: a simulation modelling study.** BMJ Open. 2016;6(2):e010227.

TRAVIS W.D, Brambilla E, Nicholson A.G, et al. **The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification.** J Thorac Oncol. 2015;10(9):1243-1260.

TRAVIS W.D, Brambilla E, Riely GJ. **New Pathologic Classification of Lung Cancer: Relevance for Clinical Practice and Clinical Trials.** J Clin Oncol. 2013;31(8):992-1001.

U.S. Preventive Services Task Force. **Lung Cancer: Screening.** Disponível em: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/lung-cancer-screening>

VAN MEERBEECK J.P, Fennell D.A, De Ruyscher D.K.M. **Small-cell lung cancer.** Lancet. 2011;378(9804):1741-1755. doi:10.1016/S0140-6736(11)60165-7.

VIVIEN W. Chen V.W., Bernardo A. Ruiz B.A., Mei-Chin Hsieh M.C et al. **Analysis of Stage and Clinical/Prognostic Factors for Lung Cancer from SEER Registries: AJCC Staging and Collaborative Stage Data Collection System.** Cancer. 2014 December 1; 120(0 0): 3781–3792.

WANG S, Wong M.L, Hamilton N, Davoren J Ben, Jahan T.M, Walter L.C. **Impact of**

**age and comorbidity on non-small-cell lung cancer treatment in older veterans.**

J Clin Oncol. 2012;30(13):1447-1455.

WUNSCH V.F, Mirra AP, López RVM, Antunes LF. Tobacco smoking and cancer in Brazil: evidence and prospects. Rev Bras Epidemiol. 2010;13(2):175-187.

YANO T., Haro A., Shikada Y. et al. **Non-small cell lung cancer in never smokers as a representative ‘non-smoking-associated lung cancer’: epidemiology and clinical features.** Int J Clin Oncol (2011) 16:287–293.

YOSHIMI I, Ohshima A, Ajiki W, Tsukuma H, Sobue T. **Epidemiology Note A Comparison of Trends in the Incidence Rate of Lung Cancer by Histological Type in the Osaka Cancer Registry , Japan and in the Surveillance , Epidemiology and End Results Program , USA.** Jpn J Cclin oncol. 2003;33(2):98-104.

YOULDEN D.R., Cramb S.M., MPH, and Baade P.D. **The International Epidemiology of Lung Cancer Geographical Distribution and Secular Trends.** J Thorac Oncol. 2008;3: 819–831.

## 13. ANEXO

INSTITUTO DE MEDICINA  
INTEGRAL PROFESSOR  
FERNANDO FIGUEIRA -



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO CÂNCER DE PULMÃO NO BRASIL

**Pesquisador:** GUILHERME JORGE COSTA

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 15100013.2.0000.5201

**Instituição Proponente:** Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIP/PE

**Patrocinador Principal:** Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIPIPE

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 371.857

**Data da Relatoria:** 14/08/2013

#### **Apresentação do Projeto:**

Trata-se de um trabalho epidemiológico que visa determinar o perfil histológico do câncer de pulmão no Brasil, a partir de dados obtidos do Registro Hospitalar do Câncer do INCA.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

##### **Objetivo Primário:**

**OBJETIVOS GERAIS** 1. Analisar o perfil clínico e epidemiológico em pacientes com câncer de pulmão no Brasil, cadastrados no Integrador do Sistema de Registro Hospitalar de Câncer do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), nos Registros Hospitalares de Câncer da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP), entre os anos de 2000 a 2011. 2. Determinar a incidência e o prognóstico dos pacientes com câncer de pulmão na cidade de Recife a partir dos dados do Registro de câncer de base populacional, entre os anos de 1995 a 2007.

##### **Objetivo Secundário:**

**OBJETIVO ESPECÍFICO** Artigo 1 - Caracterizar o perfil histológico dos pacientes com câncer de pulmão no Brasil, entre os anos de 2000 a 2011; - Estabelecer medidas de associação entre o tipo histológico e dados clínico-epidemiológicos (sexo, idade, etnia, escolaridade, tabagismo, ano de diagnóstico e estado da federação); Artigo 2 - Definir o tempo entre o 1º sintoma ao diagnóstico histológico no Brasil, como também, o início do 1º

tratamento oncológico, entre os anos de 2000 a 2011; - Estabelecer medidas de associação do

**Endereço:** Rua dos Cavaleiros, 500

**Bairro:** Boa Vista

**CEP:** 50.070-550

**UF:** PE **Município:** RECIFE

**Telefone:** (81)2122-4758

**Fax:** (81)2122-4782

**E-mail:** comitedeetica@imip.org.br

Continuação do Parecer: 371.657

tempo com dados clínico-epidemiológicos (sexo, idade, etnia, escolaridade, tabagismo, estadiamento, origem do encaminhamento, SUS ou não SUS, ano de diagnóstico e estado da federação) Artigo 3 - Comparar as modalidades de tratamento oncológico padrão utilizado para pacientes com câncer de pulmão com mais 70 anos de idade (casos) com pacientes de menos de 70 anos (controles) entre os anos de 2000 a 2011; - Estabelecer medidas de associação entre pacientes com ou menos 70 anos com dados clínicos (sexo, etnia, escolaridade, tabagismo, estadiamento, origem do encaminhamento, SUS ou não SUS, ano de diagnóstico e estado da federação). Artigo 4 Determinar a incidência e sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão da cidade do Recife, diagnosticados entre os anos de 1995 a 2007 e estabelecer medidas de associação com dados clínicos (idade, sexo, etnia, estado civil, escolaridade, estadiamento e morfologia do tipo histológico).

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos mínimos, já que se trata de coleta em banco de dados público

Benefícios para planejamento de políticas públicas voltadas aos pacientes com câncer de pulmão

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de uma pesquisa epidemiológica, em registro de base de dados sem riscos potenciais aos sujeitos de pesquisas

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Termo de dispensa de TCLE apresentado pelo pesquisador de forma clara e objetiva

**Recomendações:**

nenhuma

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

aprovado

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Endereço: Rua dos Coelhos, 300

Bairro: Boa Vista

CEP: 50.070-550

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2122-4758

Fax: (81)2122-4782

E-mail: comitedeetica@mip.org.br

**INSTITUTO DE MEDICINA  
INTEGRAL PROFESSOR  
FERNANDO FIGUEIRA -**



Continuação do Parecer: 371.057

RECIFE, 26 de Agosto de 2013

---

**Assinador por:  
Jose Eulalio Cabral Filho  
(Coordenador)**

Endereço: Rua dos Coelhos, 300  
Bairro: Boa Vista CEP: 50.070-550  
UF: PE Município: RECIFE  
Telefone: (81)2122-4756 Fax: (81)2122-4792 E-mail: [comitedeetica@mip.org.br](mailto:comitedeetica@mip.org.br)

Página 03 de 03





Contents lists available at ScienceDirect

Lung Cancer

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/lungcan](http://www.elsevier.com/locate/lungcan)

## Epidemiological changes in the histological subtypes of 35,018 non-small-cell lung cancer cases in Brazil



Guilherme Costa<sup>a</sup>, Luiz Claudio Santos Thuler<sup>b,\*</sup>, Carlos Gil Ferreira<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Department of Oncology, Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Pernambuco, Brazil

<sup>b</sup> Clinical Research Division, Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, Brazil

<sup>c</sup> National Clinical Cancer Research Network (RNCC), Brazilian Ministry of Health, Brazil

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 2 July 2015

Received in revised form 19 April 2016

Accepted 26 April 2016

#### Keywords:

Non-small-cell lung cancer

Histology

Adenocarcinoma

Brazil and epidemiology

### ABSTRACT

**Objectives:** Regarding the fatality rates stemming from various existing forms of cancers worldwide, lung cancer (LC) is ranked as the main cause of death amongst those who suffer from cancer. Although the epidemiological, clinical, and histological profile of patients with this type of cancer is largely unknown, Brazil has made tremendous efforts to generate data for supporting healthcare policies concerning lung cancer. Taking these factors into account, this study aims to analyse the epidemiological, clinical, and histological profiles of patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) in Brazil.

**Material and methods:** For this study, a cross-sectional epidemiological study was conducted to nationally analyse patient's data within the cancer hospital registries found in the National Cancer Institute (INCA) and the São Paulo Cancer Foundation (FOSP) between 2000 and 2011.

**Results:** A total of 35,018 patients diagnosed with NSCLC in Brazil between 2000 and 2011 were analysed. The analysis demonstrated the occurrence of an epidemiological shift, related to the most prevalent histological type of NSCLC in the study population from 2003. The shift resulted in a higher percentage of adenocarcinoma (43.3%) over squamous cell carcinoma (36.5%). Additionally, there was a significant increase in both the number of cases of LC in women and in the rates of patients diagnosed with metastatic disease.

**Conclusion:** The use of filtered cigarettes since the 60's and the increase in the number of LC cases in women, were one of the causes for the switch in the histological profile of NSCLC in Brazil. Consequently, adenocarcinoma is now the predominant type of cancer detected. Late diagnosis is a hallmark sign.

© 2016 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

When considering the main causes of death among cancer patients worldwide, lung cancer is the leading cause of cancer-related mortality; with an estimated 1.82 million individuals dying annually from this malignant neoplasm [1]. In the United States alone, it is estimated that approximately 221,200 patients were diagnosed with LC in 2015 [2]. In South America, the lowest incidence rates adjusted per age were recorded in Cuenca, Ecuador; constituting 2.2/100,000 for women and 5.0/100,000 for men. The highest incidence rate recorded within the South American context was in Antofagasta, Chile; constituting 19.4/100,000 for women and 55.9/100,000 for men [3]. In Brazil, LC is the second most common type of cancer in males; with 17,330 new estimated cases

found in 2016. Moreover, lung cancer is the fourth most common type of cancer found in females; with 10,890 new cases reported within that same year. This form of cancer is responsible for the greatest number of deaths caused by cancer in the country; with 23,501 of them occurring in 2012 [3]. In terms of treatment, cancer treatment is provided free of cost throughout the whole country by the National Health System: the Sistema Único de Saúde (SUS); whilst, some 25% of the population have private health insurance, even if facilities throughout the country are distributed disproportionately.

Consequently, the high LC incidence rates worldwide, is due to tobacco use and its derivatives. A possible explanation for the changes in the number of lung cancer cases by histology could be correlated to changes in smoking habits, the use of filtered cigarettes, a reduction in the number of smokers, and gender differences. In Brazil, a reduction has been noted in the prevalence of smoking. Nevertheless, 16% of the Brazilian adult population

\* Corresponding author at: Brazilian National Cancer Institute—INCA, Rua André Cavalcanti, 37/2º andar—Centro, 20231-050—Rio de Janeiro—RJ—Brazil.  
E-mail addresses: [lthuler@inca.gov.br](mailto:lthuler@inca.gov.br), [lthuler@gmail.com](mailto:lthuler@gmail.com) (L.C.S. Thuler).

continue to smoke, in spite of governmental agencies' efforts, through policies to restrict cigarette advertisement and sales [2,4].

Respectively, LC has been divided into two main groups: small-cell lung cancer (SCLC) and non-small-cell lung cancer (NSCLC); with the latter being subdivided into adenocarcinoma (ACA), squamous cell carcinoma (SCC), and undifferentiated/large cell carcinoma (LCC). Changes in histological patterns in smokers and males from predominantly SCC to predominantly ACA, were reported in several countries [5,6,8,9–11]. The histological type plays a role in defining the appropriate type of systemic treatment that should be implemented with the largest therapeutic arsenal being available for ACA; mainly in terms of targeted chemotherapy [7].

However, there is still a considerable lack of highly detailed epidemiological data on LC in developing countries. In Brazil, measures within the Ministry of Health, led by the Brazilian Network for Clinical Cancer Research, were taken to generate data to support healthcare policies regarding LC [12]. Within this context, the objective of the present study was to characterise the epidemiological, clinical, and histological profile of patients with NSCLC in Brazil between 2000 and 2011.

## 2. Materials and methods

A cross-sectional retrospective study was conducted on LC patients using data from the cancer hospital registries (CHR) found in the National Cancer Institute (INCA) and the São Paulo Cancer Foundation (FOSP) between 2000 and 2011, encompassing a total of 258 hospitals in the 25 states of Brazil and the Federal District (Brasília). In conjunction, these registries cover about 90% of the Brazilian public health system; where they have been progressively implemented through the entire country overtime. However, it is still difficult to estimate exactly how complete the case ascertainment is. By using histologic codes from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O-3) [13], the following primary incident cancers of the bronchus and lung (ICD 34.0–34.9) were considered for the present analysis: ACA (8140, 8250, 8251, 8252, 8253, 8254, 8255, 8260, 8310, 8323, 8480, 8481, 8490, 8550), SCC (8050, 8070, 8071, 8072, 8073, 8074, 8075), Undifferentiated/LCC (8012, 8020, 8021, 8022, 8031, 8032) and small cell carcinomas (8002, 8041, 8042, 8043, 8044, 8045). From a total of 58954 cases of lung cancer registered in the period, 7512 carcinoma not otherwise specified (NOS), 5385 small cell carcinomas (8002, 8041, 8042, 8043, 8044, 8045), and 11039 cases with other histology types were excluded from this study. The percentage of carcinomas NOS remained practically unchanged throughout the period (12.9% in 2000 to 11.3% in 2012). All cases included in the study were microscopically verified.

In this study, we analysed the following variables: age groups (18–49 years, 50–69 years or  $\geq 70$  years), sex (male versus female), smoking (never smokers versus smokers/former smokers), schooling (0–7 years versus  $\geq 8$  years of schooling), and place of residence (considering the differences across the North, Northeast, Midwest, Southeast, and the Southern regions of Brazil), year of diagnosis (2000–2011), TNM staging according to the 5th (from 2000 to 2005) and 6th (from 2006 to 2011) editions (early disease – stages IA, IB, IIA and IIB; locally advanced disease – stages IIIA and IIIB; or metastatic disease – stage IV), the first line of treatment implemented (surgery, radiotherapy, chemotherapy or best support care), response to the first treatment, and death by the end of the initial treatment (death or survival).

The therapeutic response at the end of the first course of treatment was classified as either an inadequate response (progressive disease or death) or an adequate response (partial remission, stable disease, or complete response).

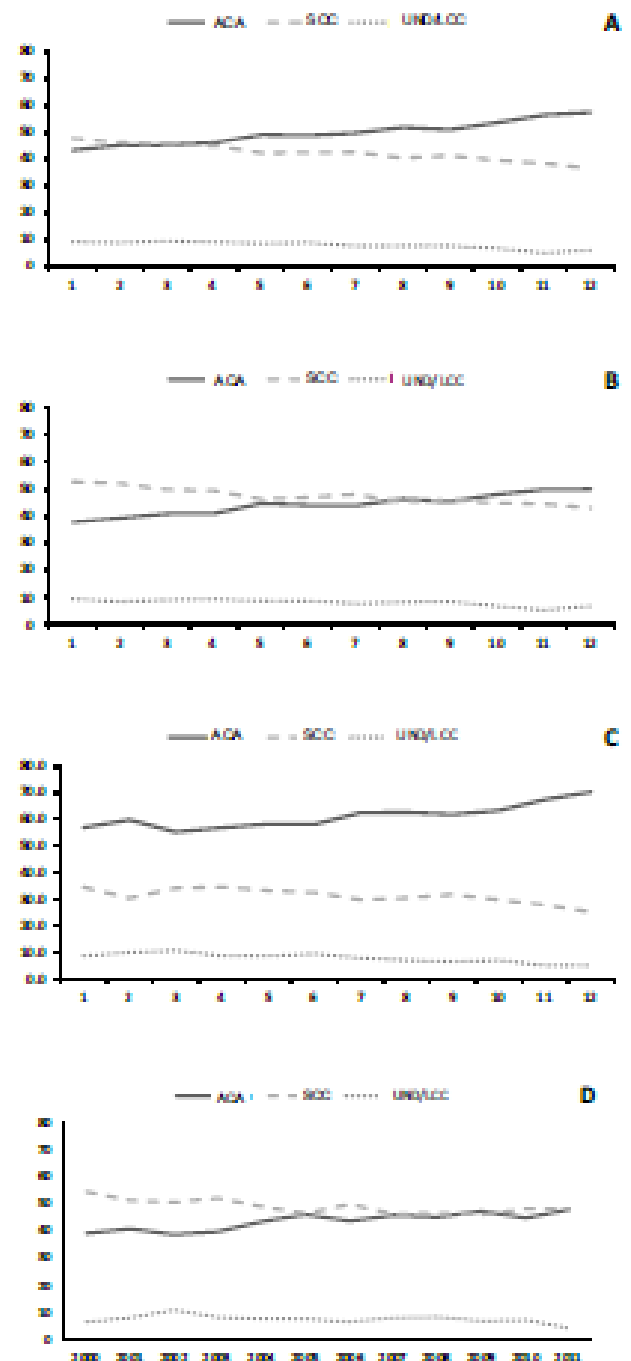


Fig. 1. Distribution of the histological types of non-small-cell lung cancer per year of diagnosis, Brazil, 2000–2011. A) All cases. B) Cases occurring in males. C) Cases occurring in females. D) Cases occurring in smokers/former smokers.

SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) software, version 21.0, was used for the data analysis. A descriptive analysis was performed using central tendency and dispersion measures for the continuous variables and to determine the frequency distribution of the categorical variables. The chi-square test was used to compare the frequency of the categorical variables. The coefficient of determination was calculated to identify annual variations. Differences were considered to be statistically significant when the p-values were  $< 0.05$ .

**Table 1**  
Characteristics of the patients with non-small-cell lung cancer according to histological type, Brazil, 2000–2011.

Characteristics	Adenocarcinoma n (%)	Squamous cell carcinoma n (%)	Undifferentiated/large cell n (%)	p-value
<b>Age</b>				0.001
18–49 years	2520 (14.4)	1263 (8.6)	389 (1.4)	
50–69 years	10,723 (58.7)	8739 (59.3)	1656 (59.8)	
≥70 years	4706 (26.9)	4747 (32.2)	725 (26.2)	
<b>Sex</b>				0.001
Male	10,409 (58.5)	11,129 (75.5)	1888 (68.2)	
Female	7088 (40.5)	3617 (24.5)	863 (31.8)	
<b>Staging</b>				0.001
Early	1894 (18.7)	1819 (24.5)	251 (14.8)	
Locally advanced	1829 (18.0)	2460 (33.1)	433 (25.6)	
Metastatic	6412 (63.3)	3148 (42.4)	1067 (59.6)	
<b>Schooling</b>				0.001
0–7 years of schooling	6952 (39.7)	6851 (46.5)	995 (35.9)	
≥8 years of schooling	10,547 (60.3)	7898 (53.5)	1775 (64.1)	
<b>Smoking</b>				0.001
Never-smoker	1717 (25.7)	884 (14.0)	157 (15.9)	
Smoker/former smoker	4951 (74.3)	5452 (86.1)	836 (84.1)	
<b>Geographical distribution</b>				0.001
North	525 (3.0)	450 (3.1)	58 (2.1)	
Northeast	1771 (10.2)	1642 (11.2)	260 (9.4)	
Midwest	463 (2.7)	401 (2.7)	44 (1.6)	
Southeast	11,172 (64.1)	8870 (60.3)	1744 (63.1)	
South	3506 (20.1)	3341 (22.7)	658 (23.8)	
<b>Year of diagnosis</b>				0.001
2000–2003	4428 (25.3)	4520 (30.8)	897 (32.4)	
2004–2007	6586 (37.5)	5478 (37.9)	1076 (38.8)	
2008–2011	6505 (37.2)	4751 (32.2)	797 (28.8)	
<b>First line of treatment</b>				<0.001
Chemotherapy	5404 (31.1)	4925 (32.6)	1010 (36.9)	
Chemo/Radiotherapy	2967 (17.0)	3691 (25.1)	582 (21.2)	
Radiotherapy	2379 (13.7)	3049 (20.8)	427 (15.6)	
Surgery	1996 (11.5)	1256 (8.6)	176 (6.4)	
Best Support care	1992 (11.4)	1705 (11.6)	284 (10.4)	
Surgery/Chemo/Radiotherapy	552 (3.2)	338 (2.3)	74 (2.7)	
Surgery/Chemotherapy	1015 (5.8)	526 (3.6)	89 (3.2)	
Surgery/Radiotherapy	302 (1.7)	216 (1.5)	26 (0.9)	
Other	796 (4.6)	443 (3.0)	72 (2.6)	
<b>Response to first treatment</b>				0.001
Response	4891 (38.7)	4106 (38.7)	769 (37.1)	
No response	7511 (61.3)	6240 (60.3)	1306 (62.9)	
<b>Death at end of first treatment</b>				0.001
Yes	4763 (27.2)	3840 (26.7)	860 (31.0)	
No	12,736 (72.8)	10,829 (73.3)	1910 (69.0)	

The study was approved by the internal review board of the Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP).

### 3. Results

The study included 35018 patients with NSCLC, who were treated in 258 medical institutions. The number of cases per year, ranged between 1301 and 3989 (median=2924). Almost a third of the cases (29.1%) were of unspecified part of bronchus or lung (n=10,204), ranging from 21.8% in 2007 to 45.9% in 2011. The average age of the patients was 62.9 years (SD 11.0 years; range 18–103 years). Most of the individuals included in the study were male (male/female ratio of 2 to 1). The majority of the patients lived in the South or Southeast of the country (83.9%); were smokers/former smokers (77.9%); were classified as having an advanced stage of lung cancer or metastatic disease (54.9%); and underwent chemotherapy (31.3%) as the main method of oncological treatment (Table 1).

The most common histological type of NSCLC found was ACA (50.0%), followed by SCC (42.1%). Still, a change was found in the

distribution of the subtypes of NSCLC, with ACA taking over SCC as the most common histological type from 2003. Indeed, the ACA case proportions continues to rise in comparison with SCC; which is actually decreasing. There was a slight reduction in the number of cases of undifferentiated large-cell carcinoma during the same period (Fig. 1A). In the male population, there was a progressive reduction in the prevalence of NSCLC cancer between 2000 and 2011, with a slight but persistent increase in the number of cases of ACA compared with SCC detected from 2008 (Fig. 1B). In the female population, there was a progressive increase in the prevalence of NSCLC during the period of the study; however, there was no change in the histological pattern, with ACA remaining the most prevalent histological type and increasing steadily throughout the study period (Fig. 1C). Contrary to the case of smokers/former smokers, a similar distribution of ACA and SCC was observed in recent years (Fig. 1D).

When current and former smokers were analysed separately from the never-smokers, there was a greater prevalence of males in all histological subtypes. Yet, in the case of never-smokers, there was a greater prevalence of women with ACA (Table 2). In compari-

**Table 2**  
Distribution of histological subtypes of non-small-cell lung cancer according to sex and smoking habits, Brazil, 2000–2011.

Smoking status	Sex	Adenocarcinoma n(%)	Squamous cell carcinoma n(%)	Undifferentiated/large cell carcinoma n(%)	p-value
Never-smoker	Male	698 (40.7)	533 (60.3)	89 (56.7)	0.001
	Female	1019 (59.3)	351 (38.7)	68 (43.3)	
	Total	1717 (100)	884 (100)	157 (100)	
Smoker/former smoker	Male	3343 (67.5)	4239 (77.8)	696 (73.0)	0.001
	Female	1607 (32.5)	1213 (22.2)	224 (27.0)	
	Total	4950 (100)	5452 (100)	920 (100)	
Total	Male	4041 (60.6)	4772 (75.3)	805 (70.4)	0.001
	Female	2628 (39.4)	1684 (24.7)	232 (28.6)	
	Total	6669 (100)	6456 (100)	1037 (100)	

son to the male counterparts, there was a significant increase in the frequency of NSCLC in women throughout the study period (from 28.2% to 37.4%; chi-square for trend  $p < 0.001$ ) (Fig. 2).

Regarding disease staging, there was a 20.5% lack of patient data, due to incomplete records; thus, requiring the analysis to be conducted using data from 27,823 patients. Stages III and IV accounted for 85.2% of the valid cases (39.0% and 46.3%, respectively). When the metastatic disease occurrence was analysed annually, a significant increase was found over the study period, resulting in a relative percent change of 17% (Fig. 3).

Analysis of the first line of treatment indicated that chemotherapy was the main type of treatment implemented (56.3%), followed by surgery (18.8%), alone or associated with another form of therapy. In 11.4% of the cases, no treatment was given. Analysis of deaths at the end of the first line treatment, indicated that 27.3% of the patients had died.

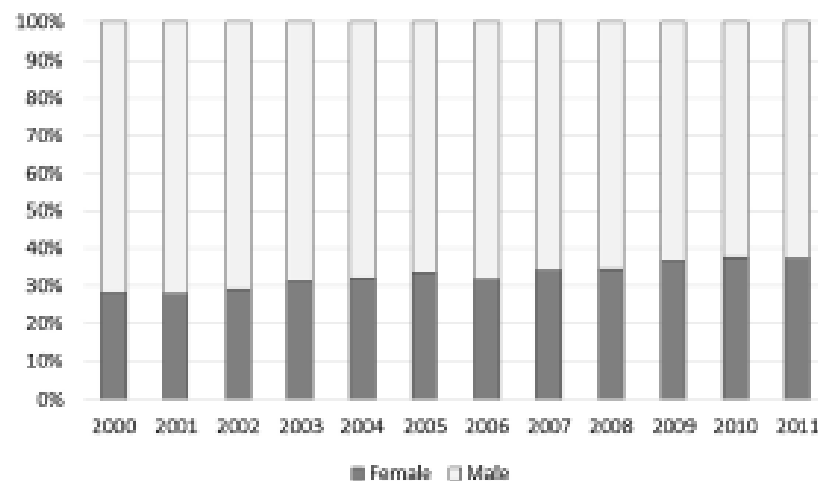
#### 4. Discussion

Analysis of 35018 cases of NSCLC treated at oncology centers throughout Brazil between 2000 and 2011, showed changes in the epidemiology of the disease insofar as concerning its histological profile, with ACA becoming the most common histological type starting in 2003. In addition, a persistent increase was found in the percentage of cases occurring in women during the study period and an increase in the percentage of cases diagnosed at advanced stages of the disease.

In retrospect, this change in histology patterns in which ACA rather than SCC became the most common histological type of LC, had already been reported in recent decades in Europe [8], the

US [5], France [8], Tunisia [10], Canada [6], and Japan [11]. This worldwide trend towards a change in the histological pattern of the disease, has been attributed to the composition of cigarettes and the use of filters; particularly since the 1960s [14]. Cigarette filters only block the larger particles of tar; hence, allowing the smaller particles to pass through the filter. Furthermore, smokers adapt themselves by smoking more intensively, taking deeper puffs to achieve a greater absorption of nicotine, thus favouring the penetration and deposit of carcinogens in the peripheral lung; a more common site of ACA. Additionally, the chemical composition of cigarettes with a lower tar and nicotine content contains a greater concentration of nitrosamines; an important carcinogens for peripheral lung tumours rather than the polycyclic aromatic hydrocarbons that cause SCC [15,16]. In the case of former smokers who stopped smoking for more than 10 years and developed NSCLC, ACA was the most common histological type [17]. This has been related to a greater exposure to carcinogens, due to deeper inhalation and less excretion in the peripheral lung. Also, ACA is the most common histological type in never-smokers [18].

Recent increases in the number of cases of lung ACA can also be reflected by the development of technological advances and the implementation of a new classification system for the histological LC subtypes [19,20]. The incorporation of immunohistochemical techniques such as TTF-1 as a marker of ACA and p63 and p40 for SCCs has contributed towards the reduction of the rates of undifferentiated or unclassified tumours in clinical practice and in clinical studies [19–21]. Moreover, advances in DNA sequencing techniques have allowed ACA subclassification and have led to progress in individualised or personalised cancer treatment and the development of new therapeutic options [20].



**Fig. 2.** Gender distribution of patients with non-small-cell lung cancer per year of diagnosis, Brazil, 2000–2011.

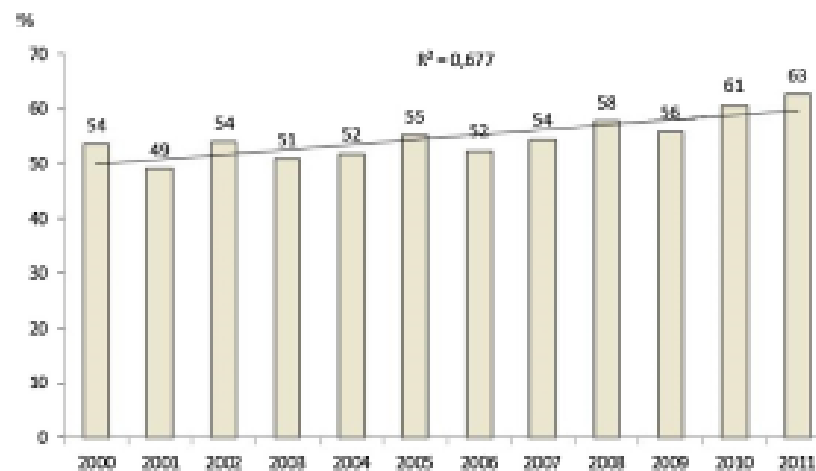


Fig. 3. Distribution of metastatic cases of non-small-cell lung cancer per year of diagnosis, Brazil, 2000–2011.

In terms of LC, smoking is the main cause of this disease; because a direct correlation can be drawn between the number of cigarettes smoked and the amount of time in which an individual smokes over a lifetime. In recent decades, smoking has decreased progressively in populations worldwide and also in Brazil [2,4,18]. However, we can find that LC has always been more prevalent in males. Consequently, the current male/female ratio is steadily decreasing because the smoking epidemic that first involved predominantly men later also reached women, with a persistent increase in the number of cases of LC in women, most of whom began smoking after the introduction of filters and low-tar, low-nicotine cigarettes [21–23]. Concerning women, ACA is the most common histological type; both in smokers and in non-smokers [18,22]. Recently, three large population-based studies; two in the United States [20,21] and one involving eleven countries situated in three different continents [23], reported a persistent increase in the number of cases of LC in women, an increase in the number of cases of ACA in both sexes, and an increase in SCC in women alone. Those authors emphasised the need to introduce new, broader-reaching policies and therapy aimed at preventing smoking within the general population [23] and in LC patients as an integral part of their treatment [24,25].

The last version of Cancer Incidence in Five Continents (CISC) included 6 Brazilian cancer Population Based Cancer Registries (PBCR): Aracaju, Belo Horizonte, Curitiba, Fortaleza, Goiânia and São Paulo. According to this publication, from 2003 to 2007, 12278 new lung cancers cases were diagnosed in these 6 cities [26]. Although data from the present study comes from CHR, in order to compare them with the incidence data from CISC, we performed a sub-analysis of the cases from these 6 cities (Supplementary Table 1). Of 35018 cases included in the present study, 5548 (15.8%) were recorded by these CHR. The percentage of cases in males were very similar in both data bases (64.3% in CISC versus 61.7% in CHR). Moreover, the distribution of cases according to the histological type, has shown that SCC was predominant in both registries; being 3 times more frequent in men than in women (4.8 versus 1.5 and 74.7% versus 25.3%, respectively in CISC and the CHR). In contrast, the presence of ACA was 1.9 and 1.4 times more frequent in men than in women, respectively in CISC and the CHR.

The analysis of LC highlights important differences between males and females. Women are more likely than men to develop cancer, even after controlling for smoking in the analysis [22,27]. Women are more likely than men to survive LC at all stages of the disease. Indeed, being a male is a negative prognostic factor for

patients with advanced or metastatic stages of the disease [22]. DNA repair capacities was found to be lower in female lung cancer patients [27]. They are also at a greater risk of developing secondary tumours to primary cancer of the lungs, head and neck, oesophagus, kidneys, and bladder compared to men [27]. Variations in the CYP1A1 and GSTM1 genotypes; enzymes associated with the metabolism of carcinogens from cigarettes, are more common in women [22]. In addition, the TP53, HER-2 and KRAS mutations, which are associated with tobacco use, are more common in women, as is the EGFR mutation in non-smokers [22,27]. Therefore, smoking prevention and targeted molecular therapy may have different outcomes in women than in men. Alternative hypothesis for these trends could include second-hand smoking in spouses of smokers and regional or occupational exposure, as well as air pollution.

In the period analysed, a progressive increase occurred in the percentage of cases of advanced stages of LC. A population-based study conducted in the United States between 1998 and 2006 with more than 877,000 cases of LC also reported an increase in the percentage of cases of advanced stages of the disease; which increased from 35.5% to 38.8% over the study period. The increase was attributed to the development and implementation of new staging techniques [28] and to an increase in the number of institutions offering cancer treatment. Similarly, in Brazil, the Project Expande, from the Ministry of Health joined the National Cancer Institute – INCA, has been creating 24 new Oncology institutions since 2000 to increase treatment and diagnosis centers in Brazil [4]. However, the absence of an effective routine LC screening program [29] and the difficulties encountered by the population in accessing healthcare services proves that diagnosing the disease during advanced stages continues to persist.

The majority of the patients diagnosed with LC worldwide reside in developing countries such as Brazil [1]. Important technological advances in imaging, radiotherapy, minimally invasive surgery, less toxic chemotherapy and molecular analysis have been incorporated as a routine, with a significant increase in cancer treatment costs; both in public and private healthcare sectors. Biomarkers are being validated and new molecular tests are incorporated with the objective of improving and defining optimal therapy in a personalised manner, and these advances are already available for patients with lung ACA. This may represent the future for other histological subtypes such as SCC. Therefore, in addition to clinical epidemiological data, future molecular epidemiological data on LC

in Brazil will be required to improve the balance of costs and to meet oncological demands [7,12].

The TNM definitions and the stage grouping have not changed from the 5th to the 6th TNM editions, ensuring the stability of the classification of cases throughout the study period. Both TNM editions (5th and 6th) did not consider the significant changes related to the re-classification of the size and location of the primary tumor, satellite nodules, and the site of metastasis presented in the 7th edition. The 7th edition was introduced in Brazil only in 2012. Not using the new classification may have interfered mainly in the categorization of cases with metastatic disease. Patients with an additional tumor nodules (metastatic nodules) outside the primary lobe but in the same lung were considered in the present study as M1 (stage IV), while in the 7th TNM edition were down staged from M1 to T4, leading to a potential overestimation of the percentage of metastatic cases. Additional changes of the 7th edition such as the division of T1, T2 and M1 into “a” and “b”, and T > 7 cm reclassification as T3 may not have affected the classification of cases in this study. Moreover, the nodal characteristic and designations did not change between the 5th, 6th, and 7th TNM editions [30]. However, the use of the old definitions in this study may have potentially impacted therapeutic decisions and consequently the prognosis of the patients. On the other hand, a reclassification of the cases into the TNM 7th edition done in a retrospective manner may be inaccurate and introduces bias in the analysis.

Nonetheless, there are some limitations to this study. Firstly, it consists of a retrospective analysis of data from CHR. As the CHR collect information on cancer patients from a specific healthcare organization, they are not population-based and, so do not represent the Brazilian population as a whole. Another downside to this study, is the lack of information due to incomplete records (e.g. tumour stage) or the fact that the collection of some variables (e.g. tobacco consumption) was not mandatory for the CHR. In addition, variables such as molecular subtype, performance status and therapeutic protocol were not available. As Brazil is a huge country, regional contrasts, social inequalities, socio-economic and demographic differences, may have interfered with the epidemiological, clinical and histological profile of these patients with NSCLC. Besides that, it was not possible to review the histology results due to the large number of cases and the multiplicity of oncological sites involved. Finally, associations may have been statistically significant due to the large sample size. Yet, despite these limitations, we feel that this is a consistent database that is representative of LC in Brazil.

This is the largest population-based study conducted in Brazil with patients with NSCLC in which the histological subtypes were evaluated. Previous studies conducted in this country involving fewer centers and patients showed SCC to be the most common histological type [31–34].

## 5. Conclusion

In conclusion, this article confirms the trending higher prevalence of adenocarcinoma as the main histological type of NSCLC in Brazil and the world. In addition, it highlights the progressive prevalence of NSCLC cases among women. Furthermore, there was the identification of the increasing percentage of advanced disease; stage IV at the time of diagnosis. These shifts suggest a need for immediate adjustments to the current oncology/medical practice and public health policies to ensure that advances in diagnosis and targeted therapy are incorporated in a rational and personalized manner to optimize the low survival rate of lung cancer patients.

## Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest regarding this subject.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at [10.1016/j.lungcan.2016.04.019](http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.04.019).

## References

- [1] A. Jemal, F. Bray, M.M. Center, J. Ferlay, E. Ward, D. Forman, Global cancer statistics, *CA Cancer J. Clin.* 61 (2011) 69–90.
- [2] D.C. Malta, E.C. Moura, S.A. Silva, P.P. Oliveira, V.L. Costa e Silva, Prevalence of smoking among adults residing in the Federal District and in the state capitals of Brazil, 2008, *J. Bras. Pneumol.* 36 (2010) 75–83.
- [3] Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. <http://www.inca.gov.br>.
- [4] I. Godoy, Prevalence of smoking in Brazil: additional measures for smoking control should be a priority in the Year of the Lung, *J. Bras. Pneumol.* 36 (2010) 4–5.
- [5] E.L. Wynder, J.E. Mrazek, The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology, *Environ. Health Perspect.* 103 (Suppl. 8) (1995) 143–148.
- [6] K. Jiang, M. de Groh, S. Liu, H. Liang, H. Morrison, Rising incidence of adenocarcinoma of the lung in Canada, *Lung Cancer* 78 (2012) 16–22.
- [7] M. Blais, I. Corrales-Rodriguez, Personalized choice of maintenance therapies in non-small-cell lung cancer, *Curr. Oncol.* 19 (Suppl. 1) (2012) S64–72.
- [8] M.L. Janssen-Heljens, J.W. Coebergh, The changing epidemiology of lung cancer in Europe, *Lung Cancer* 41 (2003) 245–258.
- [9] C. Locher, D. Delislewicz, D. Coiffman, F. Goupil, D. Moliner, T. Collin, C. Dayen, J. Le Treut, B. Asselain, F. Martin, F. Blanchon, M. Gervaux, Major changes in lung cancer over the last ten years in France: the KSP-CPAC studies, *Lung Cancer* 81 (2013) 32–38.
- [10] F. Felch, A. Lacouture, S. Kuhl, M.J. Arnsau, S. Saguena, Cigarette filter and the incidence of lung adenocarcinoma among Turanian population, *Lung Cancer* 57 (2007) 26–33.
- [11] I. Yoshimi, A. Ohshima, W. Ajiki, H. Tsukuma, T. Sobue, A comparison of trends in the incidence rate of lung cancer by histological type in the Osaka Cancer Registry, Japan and in the Surveillance, Epidemiology and End Results Program, USA, *Jpn. J. Clin. Oncol.* 33 (2005) 98–104.
- [12] C.G. Ferreira, Lung cancer in developing countries: access to molecular testing, *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book* 1 (2013) 327–331.
- [13] A. Fritz, C. Percy, A. Jack, et al., International Classification of Diseases for Oncology, 3rd edition, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2000.
- [14] J. Krestington, The effect of filters on the incidence of lung cancer in cigarette smokers, *Environ. Res.* 24 (1981) 162–166.
- [15] D. Hoffmann, M.V. Djordjevic, I. Hoffmann, The changing cigarette, *Prev. Med.* 26 (1997) 427–434.
- [16] S.D. Stellman, J.E. Mrazek, D. Hoffmann, E.L. Wynder, Impact of filter cigarette smoking on lung cancer histology, *Prev. Med.* 26 (1997) 451–456.
- [17] H. Pohlmann, K.H. Jöckel, K.M. Müller, The relation between various histological types of lung cancer and the number of years since cessation of smoking, *Lung Cancer* 18 (1987) 223–229.
- [18] A.J. Alberg, M.V. Brock, J.G. Ford, J.M. Samet, S.D. Spivack, Epidemiology of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines, *Chest* 143 (5 Suppl) (2013) e15–395.
- [19] W.D. Travis, E. Brambilla, G.J. Riely, New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials, *J. Clin. Oncol.* 31 (2013) 993–1001.
- [20] D.K. Lewis, D.P. Check, N.E. Caporaso, W.D. Travis, S.S. Devesa, US lung cancer trends by histologic type, *Cancer* 120 (2014) 2803–2807.
- [21] E.A. Houston, S.J. Henley, J. Li, M.C. White, T.B. Richards, Patterns in lung cancer incidence rates and trends by histologic type in the United States, 2004–2009, *Lung Cancer* 86 (2014) 23–28.
- [22] C.P. Delani, S. Marts, J. Schaller, M.A. Socinolt, Women and lung cancer: epidemiology, tumor biology, and emerging trends in clinical research, *Lung Cancer* 55 (2007) 15–23.
- [23] J. Lavret-Triandaf, I. Soerjomataram, J. Ferlay, M. Rutherford, E. Weiderpass, F. Bray, International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women, *Lung Cancer* 84 (2014) 13–22.
- [24] J.E. Cataldo, S. Dubey, J.J. Prochaska, Smoking cessation: an integral part of lung cancer treatment, *Oncology* 78 (2010) 289–301.
- [25] A. Parsons, A. Daley, R. Begg, P. Aveyard, Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis, *BMJ* 340 (2010) b5563.
- [26] D. Forman, F. Bray, D.H. Brewster, C. Gornbein-Mbulawa, B. Kohler, M. Pihrens, E. Stellanova-Paucher, R. Swaminathan, J. Ferlay (Eds.), *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X (Electronic Version)*, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2013, Available from: <http://cis.iarc.fr> accessed.

- [27] C. Kiyohara, Y. Ohno, Sex differences in lung cancer susceptibility: a review, *Genet. Med.* 7 (2010) 381–401.
- [28] D. Mergemontem, S.H. Ng, P. Gao, R. Govindan, Trends in stage distribution for patients with non-small cell lung cancer: a National Cancer Database survey, *J. Thorac. Oncol.* 5 (2010) 29–33.
- [29] National Lung Screening Trial Research Team, D.R. Aberle, A.M. Adams, C.D. Berg, W.C. Black, J.D. Clapp, R.M. Faganstrom, L.F. Gareen, C. Gatsonis, P.M. Marcus, J.D. Sicks, Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening, *N. Engl. J. Med.* 365 (2011) 395–409.
- [30] S. Miralman, D. Orwol, Y. Alizadeh, A. Cuzo, E. van Beek Jr., The 7th lung cancer TNM classification and staging system: review of the changes and implications, *World J. Radiol.* 4 (April (4)) (2012) 128–134, <http://dx.doi.org/10.4329/wjr.v4.i4.128>.
- [31] G.J. Costa, A.L. Fernandes, J.R. Pereira, J.R. Curita, L.L. Sartore, Survival rates and tolerability of platinum-based chemotherapy regimens for elderly patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC), *Lung Cancer* 53 (2006) 171–176.
- [32] F.T. Novais, D.C. Citames, R.L. Ruiz Junior, J. Defaver, D.C. Michelin, A.J. Citames, Lung cancer: histology, staging, treatment and survival, *J. Bras. Pneumol.* 34 (2008) 595–600.
- [33] F.L. Wisniphá, L.C. Lima, E.O. Andrade, J.C. Lima Netto, A.S. Silva, B.C. Carvalho, Characteristics of patients with lung cancer in the city of Manaus, Brazil, *J. Bras. Pneumol.* 35 (2009) 157–163.
- [34] E.N. Younes, F. Dentisch, C. Badra, J. Gross, F. Haddad, D. Debatzoolin, Non-small cell lung cancer: evaluation of 737 consecutive patients in a single institution, *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo* 59 (2004) 119–127.