



Câncer de pulmão no Brasil

Luiz Henrique Araujo^{1,2,a}, Clarissa Baldotto^{1,2,b}, Gilberto de Castro Jr^{3,4,c},
Artur Katz^{4,d}, Carlos Gil Ferreira^{5,6,e}, Clarissa Mathias^{7,f},
Eldsamira Mascarenhas^{7,g}, Gilberto de Lima Lopes^{8,9,h}, Heloisa Carvalho^{4,10,i},
Jaques Tabacof⁸, Jeovany Martínez-Mesa^{11,j}, Luciano de Souza Viana^{12,k},
Marcelo de Souza Cruz^{13,l}, Mauro Zukin^{1,2,m}, Pedro De Marchi^{12,n},
Ricardo Mingarini Terra^{3,o}, Ronaldo Albuquerque Ribeiro¹⁴,
Vladimir Cláudio Cordeiro de Lima^{15,p}, Gustavo Werutsky^{16,q},
Carlos Henrique Barrios^{17,r}; Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
 2. Instituto COI de Educação e Pesquisa, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
 3. Instituto do Câncer do Estado de São Paulo Octavio Frias de Oliveira – Icesp – São Paulo (SP) Brasil.
 4. Centro de Oncologia, Hospital Sírio-Libanês, São Paulo (SP) Brasil.
 5. Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
 6. Fundação do Câncer, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
 7. Núcleo de Oncologia da Bahia, Salvador (BA) Brasil.
 8. Centro Paulista de Oncologia, São Paulo (SP) Brasil.
 9. HCor Onco, São Paulo (SP) Brasil.
 10. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
 11. Faculdade Meridional IMED, Passo Fundo (RS) Brasil.
 12. Hospital de Câncer de Barretos, Barretos (SP) Brasil.
 13. Centro Oncológico Antônio Ermírio de Moraes, São Paulo (SP) Brasil.
 14. Instituto do Câncer do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.
 15. A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo (SP) Brasil.
 16. Latin American Cooperative Oncology Group – LACOG – Porto Alegre (RS) Brasil.
 17. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0001-9486-7139>
b. <http://orcid.org/0000-0001-9539-3094>
c. <http://orcid.org/0000-0001-8765-3044>
d. <http://orcid.org/0000-0002-1811-1169>
e. <http://orcid.org/0000-0002-7228-7018>
f. <http://orcid.org/0000-0002-6219-9858>
g. <http://orcid.org/0000-0001-6107-5098>
h. <http://orcid.org/0000-0002-1151-9903>
i. <http://orcid.org/0000-0003-0979-7768>
j. <http://orcid.org/0000-0003-2540-4506>
k. <http://orcid.org/0000-0001-8506-4414>
l. <http://orcid.org/0000-0001-9496-4596>
m. <http://orcid.org/0000-0002-6439-3136>
n. <http://orcid.org/0000-0001-5259-0215>
o. <http://orcid.org/0000-0001-8577-8708>
p. <http://orcid.org/0000-0003-3955-1101>
q. <http://orcid.org/0000-0001-6271-105X>
r. <http://orcid.org/0000-0001-6021-667X>

Recebido: 27 abril 2017.

Aprovado: 10 julho 2017.

Trabalho realizado pelo Latin American Cooperative Oncology Group – LACOG – e no Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica – GBOT – Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

O câncer de pulmão é um dos tipos de câncer com maior incidência e uma das principais causas de mortalidade por câncer no Brasil. Revisamos a situação atual do câncer de pulmão por meio de pesquisa de dados relevantes a respeito de prevenção, diagnóstico e tratamento no país. Esta revisão mostra várias questões que precisam de atenção, tais como controle do tabagismo, educação dos pacientes, desconhecimento por parte dos pacientes, diagnóstico tardio e desigualdade de acesso ao tratamento de câncer no Brasil. Propomos estratégias para ajudar a superar essas limitações e desafiamos os profissionais de saúde, a sociedade e os representantes do governo a trabalhar em conjunto e dar um passo à frente na luta contra o câncer de pulmão.

Descritores: Neoplasias pulmonares/epidemiologia; Neoplasias pulmonares/terapia; Neoplasias pulmonares/diagnóstico; Biomarcadores; Brasil.

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é a doença maligna mais comum em todo o mundo; de todos os novos casos de câncer, 13% são de câncer de pulmão.⁽¹⁾ De acordo com o *Global Burden of Disease Study 2015*, o câncer de pulmão é também a principal causa de mortalidade por câncer — mais de 1,7-1,8 milhões de mortes por ano e, de todos os tipos de câncer, o que apresenta a maior taxa de mortalidade padronizada pela idade (26,6 mortes por 100.000 habitantes).⁽²⁾ No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimou em 596.000 o número de novos casos de câncer em 2016, 28.220 (4,7%) dos quais foram casos de neoplasia maligna primária de pulmão.⁽³⁾ O câncer de pulmão é o segundo tipo de câncer de maior incidência em homens e o quarto tipo de câncer de maior incidência em mulheres no país (Figura 1).⁽³⁾

Como na maioria dos países, o câncer de pulmão é a principal causa de mortalidade por câncer no Brasil. A taxa de sobrevivência em 5 anos padronizada pela idade no país é de 18%, semelhante às taxas globais, que variam de 10% a 20%.⁽⁴⁾ Em 2012, as taxas de mortalidade por câncer de pulmão padronizadas pela idade foram de 16,5 mortes/100.000 habitantes e 8,6 mortes/100.000 habitantes em homens e mulheres, respectivamente.⁽⁵⁾ No Brasil, de 1979 a 2004, a mortalidade aumentou de 10,6 mortes/100.000 habitantes para 31,1 mortes/100.000 habitantes em homens e de 3,0 mortes/100.000 habitantes para 5,4 mortes/100.000 habitantes em mulheres.⁽⁶⁾ As taxas de mortalidade (tanto as brutas como as ajustadas pela idade) em homens e mulheres diferiram em magnitude em todos os períodos (1980-2007), com um aumento relativo mais significativo nas mulheres que nos homens (78,4% vs. 8,2%), provavelmente em virtude de diferenças na prevalência do tabagismo (Figura 2). Além disso, as taxas de mortalidade por idade aumentaram em homens com idade igual ou superior a 65 anos e em mulheres de todas as idades.⁽⁷⁾

O sistema de saúde brasileiro é dividido em cobertura privada e cobertura pública (27% e 73%, respectivamente).⁽⁸⁾ Como será discutido mais adiante na presente análise, é evidente que há discrepância significativa entre o sistema público e o privado no tocante à disponibilidade de recursos de saúde e aos desfechos dos pacientes.

Endereço para correspondência:

Luiz H. Araujo. Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rua André Cavalcanti, 37, 5º andar, prédio anexo, Centro, CEP 20231-050, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
Tel.: 55 21 3207-6650. Fax: 55 21 3207-6566. E-mail: luiz.lima@inca.gov.br
Apoio financeiro: Nenhum.

HOMENS			MULHERES		
Próstata	61.200	28,6%	Mama	57.960	28,1%
Traquéia, brônquio e pulmão	17.330	8,1%	Cólon e reto	17.620	8,5%
Cólon e reto	16.660	7,8%	Colo do útero	16.340	7,9%
Estômago	12.920	6,0%	Traquéia, 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%

Figura 1. Estimativa do Instituto Nacional de Câncer de novos casos de câncer em 2016, de acordo com o sexo. Adaptado do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.⁽³⁾

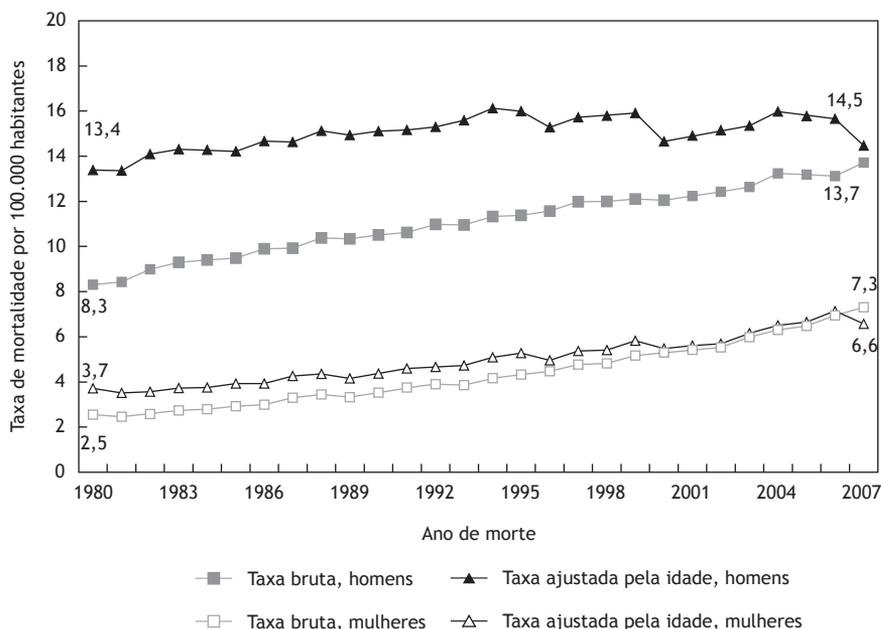


Figura 2. Taxas de mortalidade do câncer de pulmão brutas e ajustadas pela idade, de acordo com o sexo. Brasil, 1980-2007.⁽⁷⁾

FATORES DE RISCO E EXPOSIÇÃO AO TABACO

As tendências da mortalidade por câncer de pulmão no Brasil refletem o modelo epidemiológico da mortalidade relacionada com o tabaco. O uso do tabaco aumentou durante as décadas de 1950 e 1960 e atingiu o ponto máximo na década de 1970. Fortes políticas de saúde pública no Brasil resultaram em redução do consumo de tabaco, o que pode servir de exemplo para outros países de baixa e média renda. Estudos conduzidos no Brasil indicam que tanto a prevalência do tabagismo como as mortes com ele relacionadas diminuíram aproximadamente 50%.⁽⁹⁾ Os dados provenientes de um estudo nacional de vigilância por telefone sobre fatores de risco de doenças crônicas e fatores de proteção contra essas doenças mostraram que 12,7% dos homens e 8,0% das mulheres com 18 anos de idade ou mais eram fumantes em 2016⁽¹⁰⁾; em 1989, as porcentagens eram de 43,3% e 27,0%, respectivamente.⁽¹¹⁾

Os principais componentes das políticas brasileiras antitabaco são a proibição do tabagismo em locais públicos, impostos mais altos sobre produtos do tabaco e alertas de saúde nos rótulos das embalagens de cigarros. Apesar dessa diminuição do consumo de tabaco, pesquisas nacionais com crianças no Brasil ainda mostram uma prevalência significativa de fumantes na população jovem em diversas cidades.⁽¹²⁾ Além disso, as doenças relacionadas com o tabagismo continuam a ser um grande fardo para a saúde econômica. Estima-se que, até 2020, a fração atribuível à população da carga de câncer de pulmão relacionada com o tabagismo no Brasil será de 83,3% em homens e 64,8% em mulheres.⁽¹³⁾ Esses dados são relevantes para reforçar o papel do controle local do tabagismo. Não há dados a respeito da prevalência do câncer de pulmão relacionado com outros fatores de risco, tais como exposição ao amianto, exposição à fumaça proveniente da combustão da lenha no domicílio e exposição ao radônio.

DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

Embora haja relativamente poucos dados no Brasil a respeito de como o câncer de pulmão é diagnosticado e classificado, foram publicados alguns dados nos últimos 15 anos. Assim como ocorre em países desenvolvidos, o câncer pulmonar de células não pequenas (CPCNP) no Brasil é geralmente diagnosticado em estágios avançados e apresenta baixas taxas de sobrevida. No geral, aproximadamente 70% dos pacientes apresentam doença localmente avançada ou metastática (estágio III e IV, respectivamente). De acordo com um grande banco de dados de casos de câncer no estado de São Paulo, apenas 8,8% dos 20.850 pacientes com câncer de pulmão registrados no sistema entre 2000 e 2010 apresentavam doença no estágio I.⁽¹⁴⁾ Essas porcentagens contrastam com as de 15,4% e 14,5% referentes a um período semelhante nos EUA e no Reino Unido, respectivamente.^(15,16) Um ensaio brasileiro de rastreamento de câncer de pulmão foi realizado a fim de determinar a eficácia do rastreamento no país.⁽¹⁷⁾ Entre janeiro de 2013 e julho de 2014, 790 voluntários se ofereceram para participar do estudo, cujos critérios de elegibilidade foram os mesmos que os aplicados em um ensaio nacional de rastreamento pulmonar realizado nos EUA. Do total de participantes, 10 receberam o diagnóstico de CPCNP (prevalência de 1,3%), a maioria dos quais foi classificada em estágio I.⁽¹⁷⁾

Foram publicadas várias séries retrospectivas nas quais foram relatados dados provenientes de uma única instituição a respeito da histologia, estadiamento e desfechos do câncer de pulmão (Tabela 1).⁽¹⁸⁻²⁶⁾ Curiosamente, a presença de células escamosas no exame histológico parece ser mais prevalente em serviços públicos de saúde, ao passo que o adenocarcinoma predomina em instituições privadas. Nos EUA, as taxas de carcinoma de células escamosas e carcinoma de pequenas células do pulmão (CPCP) diminuíram após a década de 1990, e as taxas de adenocarcinoma aumentaram no período entre 2006 e 2010 em todas as raças/etnias/sexos.⁽²⁷⁾ Um importante centro oncológico no estado de São Paulo analisou dados coletados entre 1997 e 2008 referentes a 1.887 pacientes com câncer de pulmão.⁽¹⁸⁾ Houve uma queda da proporção de CPCP em dois períodos

diferentes (1997-2002 e 2003-2008), embora não tenham ocorrido alterações significativas nos subgrupos histológicos de CPCNP.⁽¹⁸⁾ No entanto, em um estudo epidemiológico no qual foram avaliados dados de casos de 35.018 pacientes com diagnóstico de CPCNP nos estados do Rio de Janeiro e São Paulo entre 2000 e 2011, observou-se uma tendência a maior prevalência de adenocarcinoma que de carcinoma de células escamosas no exame histológico nos últimos anos (43,3% vs. 36,5%).⁽²⁸⁾

PROCEDIMENTOS DIAGNÓSTICOS

A demora no diagnóstico de câncer em geral e, em particular, de câncer de pulmão é um dos principais desafios enfrentados no Brasil. Não há informações suficientes a respeito do tempo necessário para que um indivíduo com sintomas suspeitos receba o diagnóstico de câncer de pulmão, visite um serviço terciário de saúde e inicie a terapia. No entanto, a alta taxa de diagnósticos em estágio tardio, a baixa frequência de pacientes que recebem terapia com intenção curativa e o grande número de pacientes que não recebem tratamento voltado à doença refletem significativo atraso e ineficiência do processo diagnóstico, pelo menos no sistema público de saúde.^(21,29) Em geral, o acesso a exames de diagnóstico por imagem é limitado em muitas regiões. Um estudo retrospectivo de duas instituições mostrou que 89% dos pacientes receberam diagnóstico de câncer feito por meio de radiografia de tórax, ao passo que apenas 20% foram diagnosticados por meio de TC.⁽²¹⁾ Além disso, o acesso a procedimentos diagnósticos invasivos é limitado: poucos serviços realizam broncoscopia ou biópsia transtorácica.

Em uma pesquisa realizada em 2005, a taxa de tomógrafos por um milhão de habitantes no Brasil foi de 4,9 no sistema público de saúde e 30,8 no sistema privado.⁽³⁰⁾ Essas taxas revelam as dificuldades no acesso à avaliação diagnóstica adequada no sistema público de saúde, ao passo que as taxas referentes ao sistema privado são semelhantes às observadas em países desenvolvidos, como os EUA e o Japão (31,5 e 32,2, respectivamente). Há também desproporção geográfica da distribuição da tecnologia, com mais

Tabela 1. Distribuição do câncer de pulmão de acordo com a histologia e o estadiamento.

Autor	N	Tipo de instituição	CPCNP, %	Relação CCE/Ad	III-IV, %
Ismael et al. ⁽¹⁸⁾	1.887	Pública	89	0,93	71
Younes et al. ⁽¹⁹⁾	737	Pública	100 ^a	1,20	74
Westphal et al. ⁽²⁰⁾	352	Pública	91	2,54	66
Barros et al. ⁽²¹⁾	263	Pública	87	1,96	94
Novaes et al. ⁽²²⁾	240	Pública	80	1,25	72
Araujo et al. ⁽²³⁾	566	Privada	100 ^a	0,33	80
Caires-Lima et al. ⁽²⁶⁾	232	Pública	92	0,48	93
Mascarenhas et al. ⁽²⁴⁾	338	Privada	83	0,38	78
Freitas et al. ⁽²⁵⁾	93	Privada	100 ^a	0,33	88

CPCNP: (casos de) câncer pulmonar de células não pequenas; CCE: (casos de) carcinoma de células escamosas; Ad: (casos de) adenocarcinoma; e III-IV: pacientes com doença no estágio III ou IV. ^aEstudos nos quais foram incluídos apenas CPCNP.

serviços de diagnóstico nas regiões sudeste e sul e menos nas regiões norte e nordeste.⁽³⁰⁾ Em 2010, a agência que regula o setor médico privado, a Agência Nacional de Saúde Suplementar, aprovou o uso da *positron emission tomography* (PET, tomografia por emissão de pósitrons) para o estadiamento do câncer de pulmão; entretanto, o sistema público de saúde, o Sistema Único de Saúde (SUS), só incorporou a tecnologia em 2014. O número de serviços que fornecem PET aumentou bastante no país, com 124 tomógrafos e 15 ciclotrons em 2014, distribuídos em 21 dos 26 estados brasileiros e o Distrito Federal (comunicação pessoal). Vale notar que a disponibilidade da tecnologia no sistema público de saúde é menor.

Os relatos a respeito da experiência brasileira com procedimentos diagnósticos invasivos são também escassos ou desatualizados. A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia enviou pelo correio 576 questionários a médicos, a maioria deles pneumologistas, sobre sua experiência com a broncoscopia.⁽³¹⁾ Dos que completaram o questionário, 111 (19,2%) declararam estar familiarizados com a broncoscopia flexível e rígida; a maioria deles (n = 63; 56,7%) realizava pelo menos 100 fibrobroncoscopias por ano, o que está de acordo com as recomendações internacionais.^(32,33) Em 2007, especialistas do INCA relataram sua experiência com a aspiração transbrônquica com agulha guiada por broncoscopia, um procedimento que é considerado seguro e eficaz.⁽³⁴⁾ As amostras foram consideradas satisfatórias em 57% dos casos, 81% das quais levaram ao diagnóstico definitivo.⁽³⁴⁾ Alguns grupos também adquiriram experiência com a aspiração transtorácica com agulha fina guiada por TC, a qual apresentou grande rendimento diagnóstico, precisão e segurança.⁽³⁵⁾ Após 2010, a ultrassonografia endobrônquica foi introduzida em algumas instituições de grande porte, e a experiência inicial com 50 casos foi relatada.^(36,37) Na maioria dos casos, a ultrassonografia endobrônquica foi recomendada para diagnóstico (76%), tendo proporcionado espécimes adequados em 74% dos casos.⁽³⁶⁾ Em geral, esses dados sugerem que os centros de referência têm experiência adequada, mas não se sabe a proporção de pacientes que têm acesso a eles.

TESTES MOLECULARES

A introdução de testes moleculares para casos de câncer de pulmão é fundamental para melhorar os resultados terapêuticos. Infelizmente, as estratégias de acesso, acessibilidade e incorporação continuam a ser desafios significativos em países de baixa e média renda.⁽³⁸⁾ O acesso a testes moleculares é limitado no Brasil, e os dados sobre a frequência de mutações clinicamente úteis ainda são escassos, especialmente no sistema público de saúde. Informações não publicadas (comunicação pessoal) a respeito de aproximadamente 1.700 casos, provenientes de uma pesquisa de mercado realizada no primeiro semestre de 2014, sugerem que, no geral, menos da metade dos pacientes no Brasil são submetidos a testes de mutações do gene *EGFR*. Aproximadamente dois terços dos testes são realizados

no setor privado, e apenas um terço é realizado em instituições públicas. É provável que as taxas de teste do gene *anaplastic lymphoma kinase* (*ALK*, quinase do linfoma anaplásico) sejam menores.⁽³⁹⁾ As principais questões relativas à genotipagem molecular são: 1) reembolso e logística; 2) acesso a terapia específica; 3) informação por parte do médico e do paciente (isto é, desconhecimento); 4) infraestrutura laboratorial limitada para a realização de testes moleculares (restritos a alguns grandes centros ou cidades). As empresas farmacêuticas envolvidas na distribuição de inibidores da tirosina quinase (ITQ) do *EGFR* forneceram a maioria dos testes moleculares realizados nos últimos anos. As agências reguladoras recentemente aprovaram o teste de *EGFR* e o reembolso de seus custos pelas empresas privadas de seguro de saúde. A elaboração de diretrizes locais, a definição de algoritmos de teste e a aplicação de políticas abrangentes que relacionem os testes com um tratamento personalizado são essenciais para permitir um processo funcional que torne a terapia específica uma realidade para uma proporção maior de pacientes.⁽³⁹⁾

Alguns esforços vêm sendo feitos a fim de compilar dados sobre a frequência de anormalidades moleculares em pacientes brasileiros (Tabela 2).⁽⁴⁰⁻⁴⁸⁾ Em geral, os dados sugerem que a frequência de mutações do *EGFR* é menor no Brasil (aproximadamente 25%) que na Ásia, porém maior que em populações brancas na América do Norte e Europa (Figura 3), o que confirma achados de outros países da América Latina.⁽⁴⁹⁾ Especula-se que a origem étnica poderia ser responsável pelo perfil molecular distinto visto nesses casos, talvez em virtude da mistura genética característica observada em brasileiros, herdada de antepassados europeus, africanos e indígenas. A frequência de translocações *ALK* é descrita como sendo de 3% a 4%.^(48,50,51) Para explorar melhor esses pontos, foram iniciados dois estudos multicêntricos, liderados pela Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Câncer e pelo *Latin American Cooperative Oncology Group*. Esses consórcios são apoiados pela indústria farmacêutica, bem como por sociedades norte-americanas, tais como a *American Society of Clinical Oncology* e a *American Association for Cancer Research*.

TRATAMENTO

Cirurgia

Não há dados exatos a respeito do número de procedimentos cirúrgicos realizados para tratar pacientes com câncer de pulmão. De acordo com o Departamento de Informática do SUS — um banco de dados do sistema público de saúde, que cobre aproximadamente 75% da população brasileira — uma mediana de 964 lobectomias e segmentectomias pulmonares foram realizadas anualmente entre 2007 e 2014.⁽⁵²⁾ No entanto, há a possibilidade de que esse número não seja exato: é possível que lobectomias e segmentectomias tenham sido realizadas para tratar doenças que não o câncer de pulmão. O banco de dados é restrito ao sistema público de saúde, e a qualidade dos dados é questionável.

Tabela 2. Frequência de mutações do gene *EGFR* e características clínicas em coortes brasileiras.

Autor	N	Mutação do <i>EGFR</i> , %	NF, %	Mulheres, %	CCNE, %	Cenário
Pontes et al. ⁽⁴⁰⁾	3.371	25	NR	58	100	Clínico
Yen et al. ⁽⁴⁵⁾	417	25	34	57	100	Clínico
Saito et al. ⁽⁴⁶⁾	395	26	27	51	91	Clínico
Domingues et al. ⁽⁴³⁾	288	27	26	56	95	Clínico
Bacchi et al. ⁽⁴¹⁾	207	30	54	58	82	Clínico
Gomes et al. ⁽⁴⁸⁾	162	33	32	48	100	Clínico
Melo et al. ⁽⁴²⁾	157	22	15	47	68	Pesquisa
De Sa et al. ⁽⁴⁴⁾	100	28	NR	NR	100	Clínico

NF: nunca fumou; CCNE: carcinoma de células não escamosas; e NR: não relatado.

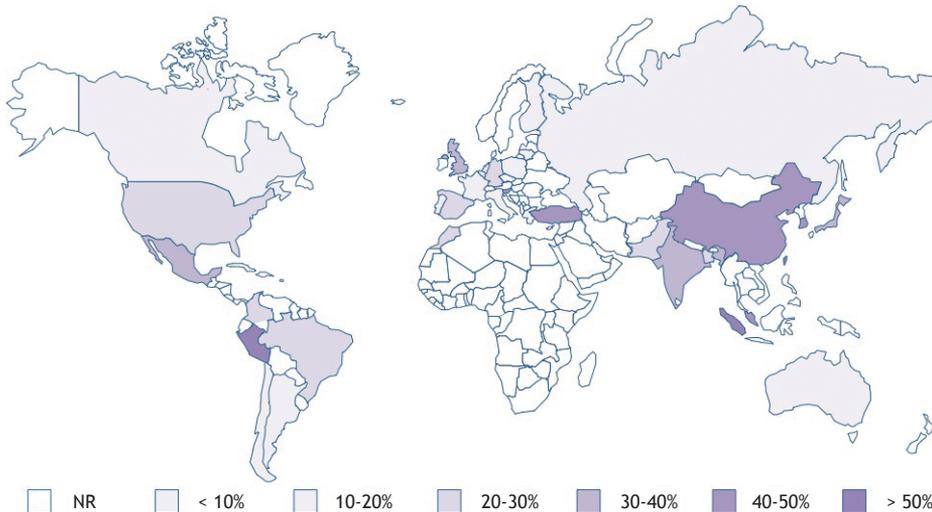


Figura 3. Prevalência de mutações do gene *EGFR* em todo o mundo. Mutações do *EGFR* são, em geral, mais prevalentes em países asiáticos, ao passo que países latino-americanos tendem a apresentar prevalência intermediária entre a da Ásia e a da Europa/América do Norte. NR: não relatada. Baseada em Werustsky et al.⁽⁴⁹⁾

Apenas uma pequena proporção de pacientes é submetida a cirurgia com intenção curativa. Os dados sugerem que aproximadamente 25% dos pacientes são submetidos a tratamento cirúrgico.^(19,22,23) O acesso à cirurgia curativa é provavelmente influenciado por diferenças socioeconômicas, *performance status*, comorbidades, idade avançada e distribuição geográfica.⁽²²⁾ Segundo a Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, a probabilidade de realização de cirurgia é menor em pacientes com menor escolaridade.⁽¹⁴⁾ Atualmente, existem 763 cirurgiões torácicos no Brasil, concentrados nas regiões sul e sudeste do país.⁽⁵³⁾ Em uma pesquisa promovida pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica, 51% dos participantes disseram que trabalhavam em cidades com mais de um milhão de habitantes.⁽⁵⁴⁾ Portanto, mesmo que o número absoluto de cirurgiões torácicos seja adequado, sua distribuição é motivo de preocupação. Cidades de tamanho médio e regiões densamente povoadas no centro, norte e nordeste do Brasil estão mal servidas no tocante à cirurgia torácica.

A cirurgia torácica videoassistida está crescendo rapidamente no país. As taxas de mortalidade em 30 dias nas duas maiores séries de casos cirúrgicos relatados, que incluíram pacientes submetidos a lobectomia em virtude de câncer de pulmão, foram de 2,9% e

4,3%.^(55,56) Grandes séries de casos internacionais publicadas nos anos 2000 revelaram uma taxa de mortalidade um pouco menor (de aproximadamente 1%).⁽⁵⁷⁾ Esses números sugerem que é possível melhorar a cirurgia de câncer de pulmão no Brasil. Espera-se que a disseminação e disponibilidade de novas técnicas, tais como a cirurgia videoassistida e a cirurgia robótica, acelerem esse processo.

Radioterapia

De acordo com a Comissão Nacional de Energia Nuclear, há atualmente no Brasil 224 unidades de radioterapia (RT), 65% das quais são públicas; entretanto, elas estão desigualmente distribuídas pelo país: 2 dos 26 estados brasileiros não possuem unidades de RT.⁽⁵⁸⁾ Essas unidades possuem aproximadamente 250 aceleradores lineares capazes de fornecer tratamento para mais de 150.000 pacientes com câncer por ano. A Organização Mundial da Saúde recomenda que haja um aparelho de megavoltagem para cada 600.000 habitantes, a fim de proporcionar disponibilidade adequada de tratamento. Com uma população estimada em 200 milhões de habitantes, o Brasil precisa de aproximadamente 335 aparelhos de megavoltagem. Isso corresponde a uma carência de quase 100 aparelhos de RT para fornecer cobertura

completa de tratamento para cerca de 100.000 pacientes não tratados por ano.⁽⁵⁹⁾

Aproximadamente 550 rádio-oncologistas trabalham no Brasil, principalmente na região Sudeste, onde está centralizada a maioria dos aceleradores lineares (124/235 unidades; 52,7%).⁽⁶⁰⁾ Há longas listas de espera para iniciar o tratamento (média de tempo de espera: 113 dias), principalmente nos centros públicos de saúde, com potencial impacto no desfecho do paciente. A fim de minimizar esse problema, o governo tem implantado diferentes estratégias.⁽⁶⁰⁾ A mais recente e notável foi a aquisição de 80 aceleradores lineares capazes de fornecer terapia de alta qualidade, incluindo RT tridimensional e potencial para atualizações para fornecer RT de intensidade modulada. Ao mesmo tempo, há planos para expandir 39 das unidades de RT existentes, e 41 unidades de RT serão criadas, com investimento de mais de 250 milhões de dólares por parte do governo federal. Com isso, espera-se que todas as áreas geográficas do país sejam devidamente atendidas em um futuro próximo, evitando a migração de pacientes para tratamento. Não obstante, o acúmulo de pacientes que necessitam de terapia e a necessidade de formação de recursos humanos qualificados ainda são desafios críticos que necessitam de medidas urgentes.

De acordo com uma pesquisa enviada a todos os serviços de RT registrados na Sociedade Brasileira de Radioterapia, aproximadamente 25% de todos os procedimentos de RT são realizados em pacientes com câncer de pulmão. Destes, cerca de metade recebe apenas tratamento paliativo, e muito poucos estão nos estágios iniciais (I ou II). Poucos centros têm RT estereotáxica corporal ou RT estereotáxica ablativa para tratar doença localizada, e apenas um deles atende a pacientes do sistema público de saúde. Dos 13 centros que fornecem essa tecnologia, apenas 10 a usam para o tratamento de câncer de pulmão. A experiência preliminar (21 pacientes; média de idade: 81 anos) com RT estereotáxica corporal em uma instituição privada de saúde mostrou que o tratamento é recomendado principalmente a pacientes idosos ou clinicamente inoperáveis. Com mediana de acompanhamento de 12 meses, obteve-se controle local em 95% dos pacientes, e a taxa de complicações foi muito baixa.⁽⁶¹⁾

Faltam no Brasil dados de desfecho bem anotados a respeito de CPCNP localmente avançado. Embora a radioquimioterapia seja o padrão de tratamento na maioria dos serviços, os protocolos de tratamento são bastante diversos. Por exemplo, em uma análise retrospectiva de 171 pacientes idosos com CPCNP localmente avançado e irremovível cirurgicamente, 39% receberam o melhor tratamento de suporte; 32% receberam RT definitiva apenas (pelo menos 40 Gy) e apenas 29% receberam radioquimioterapia combinada.⁽⁶²⁾ Para melhorar a descrição dos resultados dessa questão no Brasil, o *Latin American Cooperative Oncology Group* e o Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica estão coordenando um estudo multicêntrico para coletar dados sobre CPCNP localmente avançado

provenientes de 7 centros de referência para casos de câncer no país.

A experiência brasileira com RT paliativa revela altas taxas de controle dos sintomas (70-84%) e mediana de sobrevida global (SG) de aproximadamente 3 meses após regimes hipofracionados.^(63,64) Os regimes baseados em menos frações de RT podem ser muito convenientes em centros com longas filas de espera. A braquiterapia de alta taxa de dose também está disponível em cerca de metade dos centros, embora o reembolso em serviços públicos de saúde seja limitado a casos de câncer ginecológico.⁽⁶⁵⁾ O procedimento endobrônquico é usado principalmente para fins paliativos e em muito poucos centros (11 de 59 centros pesquisados), sendo que apenas 1 faz parte do sistema público de saúde. A taxa global de alívio dos sintomas foi de 70% em uma série de casos nacionais com 78 pacientes.⁽⁶⁶⁾

Terapia sistêmica

Em comparação com países desenvolvidos, o Brasil está significativamente atrasado no que tange à incorporação de terapias sistêmicas e tecnologias para o diagnóstico e tratamento de câncer de pulmão. Mais importante ainda, são surpreendentes as desigualdades de acesso a medicamentos e testes moleculares entre o sistema público de saúde e o privado. Por exemplo, quimioterápicos-padrão de terceira geração, tais como taxanos e gencitabina, só foram incorporados no sistema público de saúde no fim da primeira década do século XXI, e o pemetrexede ainda não está disponível. Terapias específicas, tais como anticorpos monoclonais (bevacizumabe) e ITQ do EGFR de primeira geração, estão disponíveis apenas para pacientes com cobertura privada de saúde. Embora os ITQ do EGFR tenham sido incluídos no sistema público de saúde em 2015, nem o teste de mutações nem os medicamentos estão adequadamente disponíveis ou são rotineiramente fornecidos aos pacientes ainda. O primeiro inibidor de ALK aprovado para uso no Brasil foi o crizotinibe, em fevereiro de 2016. O ceritinibe ainda está sendo avaliado. Estima-se que o atraso na aprovação do crizotinibe tenha resultado na morte prematura de mais de 700 pacientes em consequência da falta de acesso a esse medicamento eficaz.⁽⁶⁷⁾

Em uma grande revisão retrospectiva, Younes et al. coletaram dados referentes a 2.673 pacientes com CPCNP metastático tratados em dois centros oncológicos na cidade de São Paulo entre 1990 e 2008.⁽⁶⁸⁾ É interessante notar que 49% dos pacientes apresentavam índice de Karnofsky $\leq 70\%$, refletindo o acesso tardio a centros oncológicos especializados. A maioria dos pacientes (57,9%) foi tratada com quimioterapia de primeira linha, ao passo que a quimioterapia de segunda e terceira linha foi oferecida a 23,4% e 8,0% dos pacientes, respectivamente. Em 61% dos pacientes, foi usado como tratamento de primeira linha um regime baseado em platina (mediana de SG: 8,0 meses).⁽⁶⁸⁾ Naime et al. analisaram a heterogeneidade dos regimes sistêmicos empregados em uma coorte de 564 pacientes com CPCNP metastático, também na cidade de São Paulo, entre 1990 e 2003.⁽⁶⁹⁾ Do total de

pacientes, 47% apresentaram *performance status* = 2-3 na escala do *Eastern Cooperative Oncology Group*; a quimioterapia foi usada em 59% dos pacientes, sendo usados 47 regimes diferentes. Embora a maioria dos pacientes (83,5%) tenha recebido uma platina, apenas 57,3% foram tratados com um regime duplo de platina. Taxanos e gencitabina foram oferecidos a apenas 19,0% e 15,8% dos pacientes, respectivamente. A mediana de SG foi de 8,3 meses.⁽⁶⁹⁾ Araujo et al. relataram os resultados da quimioterapia paliativa em 339 pacientes com CPCNP tratados em uma instituição privada de saúde na cidade do Rio de Janeiro entre 1998 e 2010.⁽²³⁾ A maioria dos pacientes recebeu um regime de primeira linha baseado em platina; o mais comum foi a combinação com paclitaxel (em 31%), seguido de pemetrexed (em 21%) e gencitabina (em 17%). A mediana de SG foi de 12,2 meses.⁽²³⁾ Os estudos supracitados e outros estão resumidos na Tabela 3.

Em virtude da taxa relativamente alta de pacientes diagnosticados tardiamente e com doença avançada e *performance status* ruim, os pesquisadores brasileiros estabeleceram uma infraestrutura nacional de pesquisa para investigar a melhor maneira de cuidar de pacientes frágeis. Em um ensaio multi-institucional de fase III, Zukin et al. compararam o uso de carboplatina e pemetrexed combinados com o uso de pemetrexed apenas em 205 pacientes com CPCNP metastático e *performance status* = 2.⁽⁷⁰⁾ Os autores confirmaram o benefício do regime duplo de platina, com melhora da taxa global de resposta, da sobrevida livre de progressão e da SG no grupo que recebeu a terapia combinada. Paralelamente, Pereira et al. demonstraram a viabilidade do uso de cisplatina e vinorelbina combinadas em pacientes idosos com CPCNP em um ensaio prospectivo de fase II.⁽⁷¹⁾

Vários grupos relataram sua experiência com terapias específicas no Brasil, especialmente no que tange a sua experiência local com ITQ do EGFR. Caires-Lima

et al. relataram a eficácia e segurança do erlotinibe em pacientes com adenocarcinoma avançado com mutação sensibilizante do EGFR.⁽⁷²⁾ Nessa experiência em um único centro na cidade de São Paulo, foram avaliados 49 casos consecutivos tratados entre 2010 e 2013; do total de casos, 22% foram tratados com um regime de primeira linha, ao passo que 63% e 14% foram tratados com regimes de segunda e terceira linha, respectivamente. O tratamento foi bem tolerado e resultou em uma taxa de benefício clínico de 64%. A taxa de SG em um ano foi de 94%, e a mediana de sobrevida não havia sido alcançada no momento da publicação.⁽⁷²⁾ Domingues et al. descreveram os desfechos de 32 casos com mutação do EGFR tratados com ITQ do EGFR na cidade do Rio de Janeiro.⁽⁴³⁾ A mediana de SG foi impressionante: 62,9 meses.⁽⁴³⁾ Freitas et al. relataram os desfechos de 61 pacientes tratados com ITQ (de uma coorte de 115 pacientes com CPCNP metastático e mutação do EGFR) entre 2010 e 2014 em outra instituição oncológica na cidade de São Paulo.⁽⁷³⁾ A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 13,9 meses nos pacientes tratados com regime de primeira linha e de 11,4 meses naqueles tratados com regime de segunda linha. Não houve diferença entre os dois grupos quanto à mediana de SG (36,3 meses vs. não alcançada; $p = 0,61$).⁽⁷³⁾ Esses dados confirmam o benefício de selecionar pacientes localmente e reforçam a importância da identificação correta de casos de mutação do EGFR para terapia específica.

Como esses medicamentos só foram aprovados recentemente, ainda não há informações sobre o uso de imunoterapia no país.

PESQUISA CLÍNICA COMO UMA OPORTUNIDADE

A participação de pacientes em ensaios clínicos internacionais patrocinados pela indústria tem sido significativa em várias instituições acadêmicas no Brasil

Tabela 3. Resumo dos estudos mais relevantes sobre o tratamento sistêmico paliativo do câncer pulmonar de células não pequenas no Brasil.

Autor	Desenho	N	Período de estudo	PS ≥ 2, %	Tipo de instituição	mSG, meses
Quimioterapia						
Younes et al. ⁽⁶⁸⁾	Re	2.673	1990-2008	49 ^a	Privada	8,0
Naime et al. ⁽⁶⁹⁾	Re	564	1990-2003	47	Privada	8,3
Araujo et al. ⁽²³⁾	Re	339	1998-2010	11	Privada	12,2
Leite et al. ⁽⁷⁵⁾	Re	163	2006-2013	ND	Pública	ND
Zukin et al. ⁽⁷⁰⁾	Pro	205	2008-2011	100	Pública	5,3/9,3 ^b
Pereira et al. ⁽⁷⁶⁾	Re	82	2007-2011	ND	Privada	26,4/16,4 ^c
Jardim et al. ⁽⁷⁷⁾	Re	56	2006-2011	7,2	Privada	14,8
Pereira et al. ⁽⁷¹⁾	Pro	44	1996-1998	50 ^a	Pública	7,5 ^d
ITQ do EGFR						
Caires-Lima et al. ⁽⁷²⁾	Re	49	2010-2013	ND	Pública	NA ^e
Domingues et al. ⁽⁴³⁾	Re	32	2011-2014	ND	Pública	62,9
Freitas et al. ⁽⁷³⁾	Re	61	2010-2014	ND	Privada	36,3/NA ^f

PS: *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*; mSG: mediana de sobrevida global; Re: retrospectivo; Pro: prospectivo; ND: não disponível; NA: não atingida; e ITQ: inibidor da tirosina quinase. ^aÍndice de Karnofsky ≤ 70%. ^bSobrevida referente aos braços com um e dois quimioterápicos, respectivamente. ^cSobrevida referente aos protocolos com bevacizumabe e pemetrexed, respectivamente. ^dSó foram incluídos pacientes idosos (com idade ≥ 70 anos). ^eSobrevida não atingida após uma mediana de 14 meses de acompanhamento. ^fSobrevida de pacientes que receberam um ITQ do EGFR como tratamento de primeira ou segunda linha, respectivamente.

Quadro 1. Resumo do cenário atual e ações propostas para melhorar o controle do câncer de pulmão no Brasil.

Cenário atual	Ação
<p>O câncer de pulmão é uma das principais causas de morte por câncer no Brasil.</p> <p>O câncer de pulmão causado pelo tabagismo continua a ser um grande fardo para a saúde.</p> <p>São escassos os dados sobre o diagnóstico, estadiamento, tratamento e desfechos do câncer de pulmão.</p> <p>Não há aparelhos de radioterapia suficientes para fornecer cobertura completa de tratamento no país.</p> <p>As agências reguladoras locais demoram muito a aprovar terapias sistêmicas.</p> <p>São notáveis as desigualdades de acesso a diagnóstico, terapia e testes moleculares entre o sistema público de saúde e o privado.</p> <p>Um longo processo de aprovação de pesquisa clínica limita o acesso a oportunidades de ensaios clínicos.</p>	<p>Reforçar o papel do controle do tabagismo e estimular programas dirigidos a toda a população, particularmente aos adolescentes.</p> <p>Coletar dados de alta qualidade sobre epidemiologia e economia da saúde com o objetivo de descrever o diagnóstico, estadiamento, acesso a terapia e desfechos.</p> <p>Fortalecer, reunir e estimular um diálogo produtivo entre sociedades médicas, grupos de apoio (<i>advocacy</i>), governo, empresas farmacêuticas e agências reguladoras.</p> <p>Propor e implantar programas que tenham impacto positivo na prevenção, diagnóstico e acesso a terapia.</p> <p>Aumentar o financiamento local para prevenção, diagnóstico e pesquisa de tratamento de câncer de pulmão.</p> <p>Estimular o desenvolvimento de unidades de pesquisa e a participação em ensaios clínicos.</p> <p>Estimular e implantar colaborações internacionais.</p>

e tem facilitado o acesso a novas terapias. Por exemplo, Zylberberg et al. relataram a experiência com 97 pacientes consecutivos com CPCNP avançado em ensaios clínicos no INCA.⁽⁷⁴⁾ Metade dos pacientes foi inicialmente incluída em um ensaio com um regime de primeira linha; 31% desses pacientes também participaram de um ensaio posterior com um regime de segunda linha ou linhas subsequentes. É interessante notar que todos os pacientes acabaram recebendo um tratamento-padrão contemporâneo, a saber: taxanos, em 49% dos pacientes; pemetrexed, em 30%; gencitabina, em 31%; ITQ, em 37%. Esse grupo altamente selecionado apresentou mediana de SG de 17,2 meses, maior que os dados históricos fora de um ensaio clínico.⁽⁷⁴⁾ À medida que mais ensaios são abertos nacionalmente, a participação de instituições comunitárias tende a aumentar, fazendo com que a pesquisa seja uma opção para mais pacientes. A pesquisa clínica no Brasil enfrenta uma série de desafios, dentre os quais o processo regulatório lento e longo que reduz e limita significativamente as oportunidades de participar de ensaios clínicos. A média de tempo para a aprovação regulatória de um protocolo de pesquisa no Brasil é três vezes maior que nos EUA e outros países líderes de pesquisa, o que afeta a disponibilidade de estudos e reduz o tempo disponível para aumentar o número de pacientes participantes.

PERSPECTIVAS

Investir em pesquisa epidemiológica e no tratamento do câncer de pulmão baseado em evidências deveria ser uma prioridade estratégica para o sistema de saúde brasileiro. Foram dados passos importantes para melhorar os dados de registro de casos; no entanto, os dados disponíveis ainda cobrem apenas uma pequena proporção da população, e a qualidade da coleta de dados é muitas vezes questionável. O controle do câncer de pulmão certamente enfrenta desafios significativos no Brasil (Quadro 1). A coleta de dados de alta qualidade sobre epidemiologia e economia da saúde ajudará a entender o cenário atual

e contribuirá para o processo de definição de planos estratégicos. Exemplos promissores incluem estudos locais que mostram relações favoráveis entre custo e eficácia, que suportam a incorporação de PET-TC para o estadiamento do câncer de pulmão no sistema público de saúde, além de esquemas de poliquimioterapia para o tratamento de primeira linha de pacientes com CPCNP metastático com *performance status* = 2. Reunir representantes da comunidade, profissionais de saúde, empresas farmacêuticas, contribuintes, pesquisadores e autoridades governamentais é uma estratégia importante para permitir a definição e implantação de programas que terão impacto nas áreas de prevenção, diagnóstico e acesso a terapias-padrão. A participação de sociedades e grupos de trabalho de oncologia será fundamental para orquestrar esses esforços. Essas estratégias necessitam de colaboração internacional e de grande concentração na diminuição das discrepâncias relativas à assistência à saúde.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão abrangente mostra o cenário atual e os diversos pontos fracos do tratamento do câncer de pulmão no Brasil. O fato de que dados específicos são frequentemente escassos ou ausentes em vários casos deveria motivar esforços concentrados para abordar esses temas em um futuro próximo. A legislação antitabagismo e as campanhas educativas devem continuar e se intensificar, com foco específico na população mais jovem. Programas para aumentar a conscientização do público a respeito do câncer de pulmão, estimular a cessação do tabagismo, diminuir o tempo de diagnóstico e melhorar o acesso a serviços de saúde especializados são algumas das necessidades mais relevantes para combater o câncer de pulmão e melhorar os resultados terapêuticos.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer à Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, José Leite Filho,

Edson Roman e *Close-up Internacional* as informações valiosas e as orientações a respeito dos dados disponíveis sobre procedimentos diagnósticos. Este estudo é

dedicado a Ronaldo A. Ribeiro (in memoriam) por sua inestimável contribuição à assistência ao paciente, pesquisa e ensino no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer (IARC) [homepage on the Internet]. Lyon: IARC; c2016 Mar 1]. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459-1544. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31012-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31012-1)
3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA; [cited 2016 Jan 2]. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil; 2015. Available from: <http://inca.gov.br>
4. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015;385(9972):977-1010. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62038-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62038-9)
5. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA; [cited 2015 Oct 1]. Estatísticas do Câncer: Mortalidade. Available from: <http://inca.gov.br/vigilancia/mortalidade.asp>
6. Boing AF, 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;33(5):544-51. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000500009>
7. Souza MC, Vasconcelos AG, Cruz OG. Trends in lung cancer mortality in Brazil from the 1980s into the early 21st century: age-period-cohort analysis. *Cad Saude Publica*. 2012;28(1):21-30. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2012000100003>
8. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: IBGE [cited 2016 Mar 2]. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios 2008. Available from: <http://www.ibge.gov.br>
9. Levy D, de Almeida LM, Szklo A. The Brazil SimSmoke policy simulation model: the effect of strong tobacco control policies on smoking prevalence and smoking-attributable deaths in a middle income nation. *PLoS Med*. 2012;9(11):e1001336. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001336>
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção de Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério [cited 2017 Jun 22]. Vigilante Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico; 2017. [Adobe Acrobat document, 162p.]. Available from: http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/junho/07/vigilante_2016_jun17.pdf
11. Monteiro CA, Cavalcanti TM, Moura EC, Claro RM, Szwarcwald CL. 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. <https://doi.org/10.2471/BLT.06.039073>
12. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA; [cited 2015 Oct 1]. Vigescola - Vigilância de tabagismo em escolares. Dados e fatos de 17 cidades brasileiras; 2006. Available from: <http://www.inca.gov.br/vigescola/>
13. Azevedo E Silva G, de Moura L, Curado MP, Gomes Fda S, Otero U, Rezende LF, et al. The Fraction of Cancer Attributable to Ways of Life, Infections, Occupation, and Environmental Agents in Brazil in 2020. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148761. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148761>
14. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Fundação Oncocentro de São Paulo [homepage on the Internet]. a Fundação [cited 2015 Oct 1]. Acesso ao TABNET. Available from: <http://fosp.saude.sp.gov.br/publicacoes/tabnet>
15. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) [homepage on the Internet]. Bethesda: National Cancer Institute; [cited 2015 Oct 1]. Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
16. Cancer Research UK [homepage on the Internet]. London: Cancer Research UK; [cited 2015 Oct 1]. Lung Cancer Statistics. Available from: <http://cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/lung-cancer>
17. dos 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 Brazilian Lung Cancer Screening Trial (BRELT1). *Ann Thorac Surg*. 2016;101(2):481-6; discussion 487-8. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.07.013>
18. Ismael GF, Coradazzi AL, Neto FA, Abdalla KC, Milhomem PM, Oliveira JS, et al. Aspectos clínicos e histopatológicos em câncer de pulmão: análise dos dados de uma instituição no interior paulista entre 1997 e 2008. *J Bras Oncol Clin*. 2010;7(22):72-8.
19. Younes RN, Deutsch F, Badra C, Gross J, Haddad F, Dehezelin D. Nonsmall cell lung cancer: evaluation of 737 consecutive patients in a single institution. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2004;59(3):119-27. <https://doi.org/10.1590/S0041-87812004000300005>
20. Westphal FL, Lima LC, Andrade EO, Lima Netto JC, Silva AS, Carvalho BC. Characteristics of patients with lung cancer in the city of Manaus, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2009;35(2):157-63. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009000200009>
21. Barros JA, Valladares G, Faria AR, Fugita EM, Ruiz AP, Vianna AG, et al. Early diagnosis of lung cancer: the great challenge. *Epidemiological variables, clinical variables, staging and treatment*. *J Bras Pneumol*. 2006;32(3):221-7. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132006000300008>
22. Novaes FT, Cataneo DC, Ruiz Junior RL, Defaveri J, Michelin OC, Cataneo AJ. Lung cancer: histology, staging, treatment and survival. *J Bras Pneumol*. 2008;34(8):595-600. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008000800009>
23. Araujo LH, Baldotto CS, Zukin M, Vieira FM, Victorino AP, Rocha VR, et al. Survival and prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer treated in private health care. *Rev Bras Epidemiol*. 2014;17(4):1001-14. <https://doi.org/10.1590/1809-4503201400040017>
24. Mascarenhas E, Lessa G. Perfil clínico e sócio-demográfico de pacientes com câncer de pulmão não-pequenas células atendidos num serviço privado. *J Bras Oncol Clin*. 2010;7(22):49-54.
25. Freitas ED. Aspectos epidemiológicos do câncer de pulmão em uma instituição privada. *J Bras Oncol Clin*. 2010;7(22):55-9.
26. Caires-Lima R, Takahashi TK, Mak MP, Roiteberg FS, Teixeira CH, Mesquita CS, et al. Referral of lung cancer patients to specialized clinical oncology care: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo 2010-2011. *J Thorac Oncol*. 2012;7(7):S111.
27. Lewis DR, Check DP, Caporaso NE, Travis WD, DeVesa SS. US lung cancer trends by histologic type. *Cancer*. 2014;120(18):2883-92. <https://doi.org/10.1002/cncr.28749>
28. Costa G, Thuler LC, Ferreira CG. Epidemiological changes in the histological subtypes of 35,018 non-small-cell lung cancer cases in Brazil. *Lung Cancer*. 2016;97:66-72. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.04.019>
29. de Souza MC, Vasconcelos AG, Rebelo MS, Rebelo PA, Cruz OG. Profile of patients with lung cancer assisted at the National Cancer Institute, according to their smoking status, from 2000 to 2007. *Rev Bras Epidemiol*. 2014;17(1):175-88. <https://doi.org/10.1590/1415-790X201400010014ENG>
30. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: IBGE [cited 2015 Oct 1]. Escassez e fatura: distribuição da oferta de equipamentos de diagnóstico por imagem no Brasil. Indicadores sociodemográficos e de saúde no Brasil, Rio de Janeiro; 2009. Available from: <http://www.ibge.gov.br>
31. Zamboni M, Monteiro AS. Bronchoscopy in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2004;30(5):419-25. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132004000500004>
32. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, Chaudhuri N, Gupta V, Khalid S, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. *Thorax*. 2013; 68 Suppl 1:i1-i44. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203618>
33. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, Chaudhuri N, Gupta V, Khalid S, et al. Summary of the British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax*. 2013;68(8):786-7. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203629>
34. Lannes D, Monteiro AS, Toscano E, Cavalcanti A, Nascimento M, de Biasi P, et al. Transbronchial needle aspiration of hilar and mediastinal lymph nodes [Article in Portuguese]. *Rev Port Pneumol*. 2007;13(5):651-8. [https://doi.org/10.1016/S2173-5115\(07\)07036-3](https://doi.org/10.1016/S2173-5115(07)07036-3)
35. Lima CD, Nunes RA, Saito EH, Higa C, Cardona ZJ, Santos DB. Results and complications of CT-guided transthoracic fine-needle aspiration biopsy of pulmonary lesions. *J Bras Pneumol*. 2011;37(2):209-16. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132011000200011>
36. Tedde ML, Figueiredo VR, Terra RM, Minamoto H, Jatene FB. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of mediastinal lymphadenopathy: initial experience in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2012;38(1):33-40. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000100006>
37. Figueiredo VR, Jacomelli M, Rodrigues AJ, Canzian M, Cardoso

- PF, Jatene FB. Current status and clinical applicability of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *J Bras Pneumol.* 2013;39(2):226-37. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000200015>
38. de Lima Lopes G Jr, Segel JE, Tan DS, Do YK, Mok T, Finkelstein EA. Cost-effectiveness of epidermal growth factor receptor mutation testing and first-line treatment with gefitinib for patients with advanced adenocarcinoma of the lung. *Cancer.* 2012;118(4):1032-9. <https://doi.org/10.1002/ncr.26372>
 39. Ferreira CG. Lung cancer in developing countries: access to molecular testing. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2013:327-31. https://doi.org/10.1200/EdBook_AM.2013.33.327
 40. Pontes LB, Bacchi CE, Queiroga EM, Piha T, Miranda PA, Freire S, et al. EGFR mutation screening in non-small cell lung cancer: results from an access program in Brazil. *J Clin Oncol.* 32:15 Suppl:1526.
 41. Bacchi CE, Ciol H, Queiroga EM, Benine LC, Silva LH, Ojopi EB. Epidermal growth factor receptor and KRAS mutations in Brazilian lung cancer patients. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(5):419-24. <https://doi.org/10.6061/clinics/2012/05/03>
 42. Melo AC, Inada HK, Barros M, Terra SB, Ligorio C, Sugawara E, et al. Non-small cell lung cancer genotyping in a Brazilian cohort. Proceedings of the 14th World Conference on Lung Cancer; 2011 Jul 3-7; Amsterdam: The Netherlands. Aurora (USA): IASLC; 2011. P2.123.
 43. Domingues PM, Montella T, Zukin M, Baldotto C, Ferreira C. Epidemiology and clinical outcomes of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutant patients at the Brazilian National Cancer Institute (INCA). Proceedings of the 16th World Conference on Lung Cancer; 2015 Sep 6-9; Denver: USA. Aurora (USA): IASLC; 2015. P2.04-032.
 44. De Sa VK, Nascimento EC, Meireles SI, Capelozzi VL. Epidermal growth factor receptor mutations in primary and metastatic adenocarcinomas from a tertiary hospital in São Paulo, Brazil. Proceedings of the 16th World Conference on Lung Cancer; 2015 Sep 6-9; Denver: USA. Aurora (USA): IASLC; 2015. P1.18-002.
 45. Yen C, Bitton RC, De Lima LGCA, Amadio AV, Takahashi TK, Marini AM, et al. Characterization of EGFR activating mutations in Brazilian patients with pulmonary adenocarcinoma. Proceedings of the 16th World Conference on Lung Cancer; 2015 Sep 6-9; Denver: USA. Aurora (USA): IASLC; 2015. P2.04-041.
 46. Saito A, Lima VCC, Dettino ALA, Macedo MP, Cunha IW, Dal Molin GZ, et al. Patterns of EGFR mutations in a cohort of 395 patients from a single institution in Brazil. Proceedings of the 16th World Conference on Lung Cancer; 2015 Sep 6-9; Denver: USA. Aurora (USA): IASLC; 2015. P2.04-033.
 47. de Melo AC, Karen de Sá V, Sternberg C, Olivieri ER, Werneck da Cunha I, Fabro AT, et al. Mutational Profile and New IASLC/ATS/ERS Classification Provide Additional Prognostic Information about Lung Adenocarcinoma: A Study of 125 Patients from Brazil. *Oncology.* 2015;89(3):175-86. <https://doi.org/10.1159/000376552>
 48. Gomes JR, Amarante MP, D'Alpino RD, Moreira RB, Souza TT, Lino AR, et al. Mutation profile in non-small cell lung cancer: analysis of a Brazilian population. *J Clin Oncol.* 2015; 33,15 Suppl:e19115.
 49. Werutsky G, Debiasi M, Sampaio FHD, Nunes Filho PRS, Lopes Junior GDL. Global epidemiology of EGFR mutation in advanced non-small cell lung cancer. Proceedings of the 16th World Conference on Lung Cancer; 2015 Sep 6-9; Denver: USA. Aurora (USA): IASLC; 2015. P2.04-023.
 50. Melo AC. Estudo epidemiológico de biomarcadores em câncer de pulmão não pequenas células [dissertation]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2011.
 51. Lopes LF, Bacchi CE. Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangement in non-small-cell lung cancer in a Brazilian population. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(7):845-7. <https://doi.org/10.6061/clinics/2012/07/23>
 52. Departamento de Informática do SUS - DATASUS [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2015 Mar 15]. Assistência à Saúde. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0202&id=11633>
 53. Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP) [homepage on the Internet]. São Paulo: CREMESP; [cited 2016 Mar 1]. Demografia Médica no Brasil. Available from: <http://cremesp.org.br>
 54. Tedde ML, Petrele O Jr, Pinto Filho DR, Pereira ST, Monteiro R, Sasaki AM, et al. General thoracic surgery workforce: training, migration and practice profile in Brazil. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015; 47(1):e19-24. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu411>
 55. Sánchez PG, Vendrame GS, Madke GR, Pilla ES, Camargo Jde J, Andrade CF, et al. Lobectomy for treating bronchial carcinoma: analysis of comorbidities and their impact on postoperative morbidity and mortality. *J Bras Pneumol.* 2006;32(6):495-504. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132006000600005>
 56. Stanzani F, Paisani Dde M, Oliveira Ad, Souza RC, Perfeito JA, Faresin SM. Morbidity, mortality, and categorization of the risk of perioperative complications in lung cancer patients. *J Bras Pneumol.* 2014;40(1):21-9. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000100004>
 57. Allen MS, Darling GE, Pechet TT, Mitchell JD, Herndon JE 2nd, Landreneau RJ, et al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(3):1013-9; discussion 1019-20. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.06.066>
 58. Brasil. Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações. Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) [homepage on the Internet]. Brasília: CNEN; c2015 [cited 2015 Feb 15]. Instalações Autorizadas. Available from: <http://cnen.gov.br/instalacoes-autorizadas>
 59. Sociedade Brasileira de Radioterapia [homepage on the Internet]. São Paulo: a Sociedade [cited 2015 Feb 15]. Panorama da radioterapia no Brasil. Available from: <http://sbradioterapia.com.br>
 60. Moraes FY, Marta GN, Hanna SA, Leite ET, Ferrigno R, da Silva JL, et al. Brazil's Challenges and Opportunities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(4):707-12. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.12.063>
 61. Siqueira GS, Carvalho HA, Neves-Junior WF, Arruda FF, Correa SF, Silva JL, et al. Atualização de Análise Institucional de Radioterapia Estereotáctica Extracraniana em Tumores de Pulmão não Pequenas Células em Estádio Inicial em Pacientes Inoperáveis. *Rev Bras Cancerol.* 2011;57(4):570.
 62. Domingues PM, Zylberberg R, da Matta de Castro T, Baldotto CS, de Lima Araujo LH. Survival data in elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *Med Oncol.* 2013;30(1): 449. <https://doi.org/10.1007/s12032-012-0449-8>
 63. Carvalho H, Saito NH, Gomes HC, Aquilar PB, Nadalin W. Hypofractionated radiotherapy in advanced lung cancer. *Radiol Bras.* 1996;29(2):81-4.
 64. Gabrielli FC, Abreu CE, Carvalho HA. Radioterapia torácica paliativa hipofracionada conformacional: experiência e resultados do Hospital Sírio-Libanês. *Rev Bras Cancerol.* 2011;57:566.
 65. Sociedade Brasileira de Radioterapia. Braquiterapia no Brasil: análise do perfil dos centros de tratamento. São Paulo: a Sociedade; 2015.
 66. de Aquino Gorayeb MM, Gregório MG, de Oliveira EQ, Aisen S, Carvalho Hde A. High-dose-rate brachytherapy in symptom palliation due to malignant endobronchial obstruction: a quantitative assessment. *Brachytherapy.* 2013;12(5):471-8. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2012.10.007>
 67. Barrios P, Debiasi M, Lopes G, Barrios C. Impact of regulatory delays for cancer treatments in Brazil: An estimate of life-years lost due to the lack of approval of crizotinib for the treatment of ALK-positive lung cancer patients. Proceedings of the 16th World Conference on Lung Cancer; 2015 Sep 6-9; Denver: USA. Aurora (USA): IASLC; 2015. ORAL27.07.
 68. Younes RN, Pereira JR, Fares AL, Gross JL. Chemotherapy beyond first-line in stage IV metastatic non-small cell lung cancer. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2011;57(6):686-91. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302011000600017>
 69. Naime FF, Younes RN, Kersten BG, Anelli A, Beato CA, Andrade RM, et al. Metastatic non-small cell lung cancer in Brazil: treatment heterogeneity in routine clinical practice. *Clinics (Sao Paulo).* 2007;62(4):397-404. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322007000400005>
 70. Zukin M, Barrios CH, Pereira JR, Ribeiro Rde A, Beato CA, do Nascimento YN, et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol.* 2013;31(23):2849-53. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.1911>
 71. Pereira JR, Martins SJ, Nikaedo SM, Ikari FK. Chemotherapy with cisplatin and vinorelbine for elderly patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC). *BMC Cancer.* 2004;4:69. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-4-69>
 72. Caires-Lima R, et al. Erlotinib in metastatic pulmonary adenocarcinomas harbouring EGFR activating mutations in São Paulo–Brazil. Proceedings of the 15th World Conference on Lung Cancer; 2013 Oct 27-30; Sydney: Australia. Aurora (USA): IASLC; 2015. P2.11-009.
 73. Freitas HC, Saito AO, Santos FN, Cunha IW, Dettino ALA, Macedo MP, et al. Treatment and clinical evolution of a cohort of 105 EGFR mutant patients from a single institution. Proceedings of the 16th World Conference on Lung Cancer; 2015 Sep 6-9; Denver: USA. Aurora (USA): IASLC; 2015. P3.01-019.
 74. Zylberberg R, Reinart T, Carbone DP, Araujo LH. Clinical outcomes and prognostic factors of patients with advanced non-small cell lung treated in clinical trials in Brazil: A single institution experience. *J Clin Oncol.* 2014;32 15 Suppl:e19144.
 75. Leite GM, França MVS, Santana LM, Taveira MC, Zanardo G, Teles LT, et al. Descrição epidemiológica e clínica dos pacientes com câncer de pulmão tratados no Hospital Universitário de Brasília. Proceedings of the XVIII Congresso da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Brasília; 2013 Oct 23-26; São Paulo: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. 606.
 76. Pereira AA, Martins SJ, Lessa RC, Pinto FA, Gagliato DM, Santos ES, et al. Comparison of bevacizumab versus pemetrexed in combination with platinum-based doublets in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2012. 30;15 Suppl:e18078.
 77. Jardim DL, Gagliato Dde M, Ribeiro KB, Shimada AK, Katz A. Bevacizumab as first-line therapy in advanced non-small-cell lung cancer: a Brazilian center experience. *Drugs R D.* 2012;12(4):207-16. <https://doi.org/10.2165/11636760-000000000-00000>