

## CÂNCER DE PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS

Vanessa de Souza Vieira<sup>1</sup>, Vanessa de Souza Pimenta da Cruz<sup>2</sup>, Nayane Peixoto Soares<sup>1</sup>, Ruan Carlos Pires Faquim<sup>3</sup>, Eugênio Gonçalves Araújo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, (biovanessa23@hotmail.com) Goiânia, Brasil;

<sup>2</sup> Professor (a) doutor (a) do Setor de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Goiás;

<sup>3</sup>Doutorando do Programa de Pós graduação em Recursos Naturais do Cerrado da Universidade Estadual de Goiás.

Recebido em: 08/04/2017 – Aprovado em: 10/06/2017 – Publicado em: 20/06/2017  
DOI: 10.18677/EnciBio\_2017A126

### RESUMO

A organização mundial de saúde divide o câncer de pulmão em dois subtipos histológicos principais: câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) e câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), este tipo de tumor se desenvolve com grande frequência e apresenta um dos maiores índices de mortalidade no Brasil e no mundo, entre os principais fatores que levam a formação deste tipo de tumor está o tabagismo, porém tem se observado nos últimos anos o crescimento deste tipo de câncer em pessoas que não são fumantes. O diagnóstico é realizado através de exames por imagem, com confirmação por exame citológico ou histopatológico e avaliação da disseminação do tumor (estadiamento). Os principais tratamentos realizados em pacientes com diagnóstico de CPNPC são: intervenção cirúrgica, radioterapia, quimioterapia e, recentemente, tratamento direto nos alvos moleculares. A definição do melhor tipo de tratamento ocorrerá de acordo com estadiamento e condições gerais do paciente.

**PALAVRAS-CHAVE:** cancro do pulmão, carcinoma broncogênico, neoplasias pulmonares.

### NON-SMALL CELL LUNG CANCER

#### ABSTRACT

The world health organization (WHO) classifies the lung cancer into two major histological subtypes: small cell lung cancer (SCLC) and non-small cell lung cancer (NSCLC). This type of tumor is recognized for his fast development and for presenting one of the higher mortality rates in Brazil and in the world. Major known factors that causes the formation of this type of tumor is smoking, however, in recent years has been observed the growth of this type of cancer in non smokers people. For this cancer, the diagnosis are done by imaging tests and confirmed by cytological or histopathological examination and the evaluation of tumor spread (staging). Common treatments used in patients diagnosed with NSCLC are surgical intervention, radiotherapy, chemotherapy, and recently the direct treatment in molecular targets. The best treatment definition will occur according to staging and general conditions of the patient.

**KEYWORDS:** bronchogenic carcinoma, lung cancer, lung neoplasm

## INTRODUÇÃO

A expressão câncer de pulmão (CP) é utilizada para designar neoplasias malignas que se originam nas vias aéreas ou no parênquima pulmonar (ROSKOSKI, 2017). É um dos tumores que se desenvolve com maior frequência e mortalidade em todo o mundo (ARAÚJO et al., 2014; SIEGE et al., 2016; GAUTSCHI et al., 2016; FERREIRA et al. 2016; HU et al., 2017; JUERGENS et al., 2017) e está entre as neoplasias com menor taxa de cura, devido à dificuldade para o estabelecimento do diagnóstico precoce e à resistência à terapêutica (INCA, 2016a). Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) apontam que aproximadamente 1,7 milhão de casos são diagnosticados anualmente (INCA, 2016a). No Brasil, a estimativa para o ano de 2016 é o surgimento de cerca de 17.330 novos casos de câncer de pulmão em homens e 10.890 entre as mulheres (INCA, 2016b), o que representa um risco estimado de 17,49 casos novos a cada 100 mil homens e 10,54 entre 100 mil mulheres (INCA, 2016b).

Esta neoplasia tem origem a partir de uma célula epitelial com DNA alterado pela ação de um carcinógeno (hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, radônio, asbesto, sílica cristalina, amianto, alguns metais, e poluição do ar relacionada principalmente à exaustão de motor a diesel entre outros) nas vias áreas traqueobrônquicas (INCA, 2016a). O principal carcinógeno que atua para formação do câncer de pulmão primário é a fumaça de cigarro. O tabagismo é responsável por cerca de seis milhões de óbitos anualmente no mundo e 147 mil no Brasil (INCA, 2016a; OMS, 2015). Ainda que o uso do tabaco seja o causador de cerca 20% das mortes por todos os tipos de câncer no mundo e aproximadamente 70% por câncer de pulmão, observa-se o crescimento de neoplasias pulmonares entre pessoas que nunca fumaram, representando cerca de 3% a 5% entre todos os casos (BARROS SOUZA et al., 2014).

A fumaça do cigarro contém mais de 6.100 substâncias químicas, e destas mais de 60 são carcinogênicas (RODGMAN & PERFETTI, 2013; VIEIRA & SOUZA, 2015). Entre os maiores responsáveis pela formação de tumores estão os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e as nitrosaminas (LUO et al., 2015; LI et al., 2015; BERNARDO et al., 2016). As nitrosaminas ativam as cascatas de sinalização, como a Akt (*v-aktmurinethymoma viral oncogene homolog*) e as MAPKs (*mitogen-activated protein kinases*), que atuam na indução da proliferação de células (AKOPYAN & BONAVIDA, 2006); assim os hidrocarbonetos fazem ligação covalente com o DNA para formar adutos, causando mutações, aumentando assim o risco de formação de neoplasias malignas, principalmente no pulmão (TANG et al, 2001).

A nicotina é o principal alcalóide do tabaco. Sozinha, ela não é cancerígena, porém pode induzir a proliferação das células, a angiogênese, e atuar na supressão da apoptose (TSURUTANI et al., 2005) que são processos associados a formação de tumores. A atuação deste alcalóide acontece por meio dos receptores nicotínicos de acetilcolina, da família de canais de íons dependentes de ligantes, incluindo receptores de serotonina e de ácido g-aminobutírico. Nas células epiteliais dos brônquios, a ativação dos receptores, por meio da nicotina, estimula a cascata Akt e outros alvos como os fatores de transcrição NFkB (nuclear factor kappa B), o que contribui para a sobrevivência e proliferação das células (CATASSI et al., 2008).

Hábitos tabagistas induzem, de forma direta ou indireta, a resposta inflamatória, aumentando o número de espécies reativas do oxigênio (EROS) no pulmão (ECHAVE-SUSTAETA et al, 2014; NOVOTNA et al, 2014; WU et al, 2014; KRISHNAN et al, 2015). EROS provocam estresse oxidativo, que causam danos ao DNA provocando mutação e, quando há a inibição dos genes reparadores de DNA,

ocorre o aumento da expressão de DNA metiltransferases (LAWRENCE et al., 2013; SANTARPIA et al., 2017).

São vários os fatores que estão associados à oncogênese pulmonar. Dentre eles, um importante associado ao tabagismo é a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), inflamação que ocorre nas vias respiratórias inferiores, e aumenta o risco de CP em até 4,5 entre fumantes que possuem e é encontrado em 50-90% dos pacientes com CP (ZAMBONI, 2013; LEITE et al., 2016). Outros fatores que não estão associados ao tabaco como infecções pulmonares repetidas, histórico de tuberculose, deficiência ou excesso de vitamina A, hepatite B e HPV, podem contribuir para o desenvolvimento desse tipo de neoplasia (INCA, 2016a; OMS, 2015).

Existem indícios que a herança genética, associada ao tabagismo, possa ser responsável por mais de 50% dos casos de CP diagnosticado em pessoas com mais de 60 anos de idade. Ainda, os genes de baixa penetrância relacionados ao metabolismo dos carcinógenos do cigarro, no reparo do DNA e no controle do ciclo celular, podem ter influência na susceptibilidade de cada indivíduo às neoplasias pulmonares (MAO et al., 2016).

A classificação do CP pela OMS é feita de acordo com as características histológicas, sendo dividida em duas grandes categorias: carcinoma de pulmão de pequenas células (CPPC), que acomete aproximadamente 18% dos pacientes; e carcinoma de pulmão de não-pequenas células (CPNPC) que ocorre em cerca de 80% dos doentes de CP (BUGANO et al., 2016; CASCONI et al., 2016; GOSS & SPAANS, 2016; SOUZA et al., 2016). O CPNPC pode ser dividido em três subtipos histológicos principais: adenocarcinoma; carcinoma de células escamosas; carcinoma de células grandes (HUANG et al., 2014). As duas categorias de CP podem se desenvolver e espalhar de formas distintas e, por isto, são tratados de formas diferentes (HUANG et al., 2014).

Diante do exposto, esta revisão de literatura tem o objetivo de caracterizar o câncer de pulmão de não pequenas células em humanos, mostrando seus aspectos gerais epidemiológicos, forma de diagnóstico e tratamento.

### **CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS CPNPC**

As células de CPPC caracterizam-se por apresentar células com citoplasma escasso, núcleos ausentes ou pequenos e hiper Cromáticos com cromatina de padrão fino e nucléolos indistintos com bainhas de células difusas; o CPPC raramente acomete não fumantes (ROSKOSKI, 2017). Já as células de CPNPC apresentam citoplasma abundante, núcleos pleomórficos com padrão de cromatina grosso, nucléolos proeminentes e arquitetura glandular ou escamosa pavimentosa (IARC, 2015; ROSKOSKI, 2017). O CPNPC agrupa tumores que possuem similaridades prognósticas e comportamentais, os subtipos histológicos mais frequentes são o carcinoma de células escamosas, carcinoma de células grandes, e o adenocarcinoma (RILEY et al. 2013).

As células escamosas não fazem parte do epitélio normal do pulmão. As células normais do pulmão se transformam em escamosas como tentativa de se adequar às agressões sofridas pela presença constante do agente agressor. Dessa forma, as células sensíveis ao passar por estresse mudam o tipo celular para suportar o ambiente hostil (KUMAR et al., 2010). Esse processo de transformação é conhecido como metaplasia. A metaplasia é uma mudança reversível onde um tipo celular diferenciado, epitelial ou mesenquimal, é suprido por outro, de mesma origem embriológica. Nas células epiteliais, a metaplasia mais freqüente é a transição da

colunar para escamosa, como resposta, por exemplo, a irritação respiratória crônica. Em pessoas que possuem o hábito de fumar, as células epiteliais normais, colunares e ciliadas da traquéia e dos brônquios, são frequentemente substituídas por células escamosas estratificadas ((KUMAR et al., 2010).

O carcinoma de células escamosas surge no pulmão de forma geral no brônquio central, tem crescimento endobrônquico e envolve também os lobos dos pulmões. Caracteriza-se histologicamente pela presença de pérolas de queratina, sendo facilmente identificável, com exceção de tumores menores e sem queratinização (RODENHUIS et al., 1987). Os sinais clínicos aparecem precocemente como tosses e hemoptise, por apresentar estes sintomas, o carcinoma de células escamosas possui grandes chances de ser diagnosticado nas fases iniciais, porém pode ocorrer o desenvolvimento de cavitações e disseminação para linfonodos regionais (CAPELOZZI, 2001). Este tipo de tumor tem forte associação com o tabagismo crônico e é predominante em homens (RODENHUIS et al., 1988).

As células de adenocarcinoma de pulmão formam estruturas glandulares e possuem quatro subtipos histológicos: acinar, papilar, broncoalveolar e mucinoso. O tumor origina-se nos bronquíolos e avança de alvéolo a alvéolo, cobrindo os espaços alveolares; por isso, geralmente estão localizados na região periférica do pulmão e penetram em vasos linfáticos, por onde podem chegar à pleura e linfonodos hilares e formar metástases (ZAMBONI, 2002). Neste tipo de neoplasia, as metástases à distância aparecem frequentemente e os sintomas no local do tumor são inexistentes ou aparecem na fase tardia (ZAMBONI, 2002).

O adenocarcinoma é o CP menos associado ao tabagismo. Ocorre em ambos os gêneros, é o mais comum entre mulheres e sua incidência vem aumentando nos últimos anos (BENNETT et al., 2008, SERENO et al., 2013; BALDOTTO et al., 2016). O subtipo broncoalveolar, por sua vez, é o que ocorre com maior frequência em não tabagistas. Os pacientes com carcinoma broncoalveolar possuem melhor prognóstico na fase inicial da doença, porém em estágio avançado o prognóstico é semelhante aos demais subtipos de adenocarcinoma de pulmão. As mutações neste subtipo histológico estão associadas à ação inibidora de tirosina quinases sobre o receptor para fator de crescimento epidérmico (EGFR) das células transformadas (BENNETT et al., 2008).

O carcinoma de células grandes é o mais raro entre os tipos de CPNPC, se origina de epiteliais de pulmão diferenciadas e possui um prognóstico ruim por crescer rapidamente. É formado por células volumosas, que possuem uma quantidade moderada de citoplasma e exibem núcleos proeminentes (ROSKOSKI, 2017) e pode localizar-se em qualquer parte do pulmão (KUMAR, 2010).

### **ALTERAÇÕES GENÉTICAS NOS CPNPC**

São conhecidos cerca de 230 genes ligados ao câncer. Estudos têm demonstrado que os genes de reparo de DNA, que são genes que possuem relação com a proliferação celular e supressão de tumor sejam os mais envolvidos no surgimento do CP (ETTINGER, 2006).

O receptor para fator de crescimento epidérmico (EGFR) é uma glicoproteína da membrana plasmática, constituída por um domínio extracelular de ligação ao EGFR (ligando), uma região transmembranar e um domínio tirosina quinase intracelular (YOSHIDA et al., 2010; YANG et al., 2014; SILVA et al., 2015). O EGFR é integrante da família ErbB que é composta por quatro membros: EGFR/Her1; ErbB2/Neu/Her2; ErbB3/Her3; ErbB4/Her4.

A ativação do EGFR ocorre por meio da homodimerização com outro EGFR ou heterodimerização com membros da família erbB/Her. A dimerização do receptor causa alterações que induzem a ativação de cascatas de sinalização intracelular, mediadas pelas proteínas efetoras AKT, MAPK e STAT (signal transducer and activator of transcription), que exercem um papel fundamental nos processos de regulação, estimulando a proliferação e a sobrevivência celular (YOSHIDA et al., 2010). A superexpressão do gene EGFR está associada à agressividade do câncer, menor sobrevida e maior índice de metástase (LOPES et al., 2015). Estudos demonstraram que o EGFR é um dos genes com maior mutação em CPNPC, atualmente estas mutações são utilizadas como marcadores prognósticos no CP, e são utilizados como alvos de terapias específicas (MOK et al., 2009; BERGER et al., 2013; LOPES et al., 2015).

As mutações no gene EGFR são observadas em cerca de 15% a 40% dos tumores de pulmão do tipo adenocarcinoma, com maior prevalência em mulheres não tabagistas ou ex tabagistas e raramente ocorrem em CP do tipo carcinoma de células escamosas (MOK et al., 2009).

Outro fator associado à formação de CP é a proteína KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog), esta proteína é uma das que acoplam na membrana através da ligação com lipídeos na região citoplasmática da membrana, a KRAS é importante na mitogênese, ela junto a outras proteínas atua transmitindo sinal da superfície da célula para outras estruturas celulares internas (DOWNWARD, 2003). A KRAS alterna entre o estado ativado (quando os sinais são transmitidos) e o estado inativo ou de quiescência. Quando há a estimulação na célula por fatores de crescimento ou por outras interações com receptores, a KRAS se torna ativa (ALBERTS et al., 2002).

A KRAS é uma das proteínas controlam as vias de sinalização, estas vias são as reguladoras de variados aspectos do crescimento normal das células e da transformação em células malignas (DOWNWARD, 2003; ALBERTS et al., 2002; NAOUM & NAOUM, 2016). A KRAS apresenta alterações na maioria dos tumores devido às mutações ativadoras que ocorrem durante a formação destes (ALBERTS et al., 2002).

Mutações no protooncogene KRAS são observadas em 30% a 35% das neoplasias dos pacientes com adenocarcinoma de pulmão e geralmente estão associadas a um mau prognóstico. As mutações do gene KRAS são raras em outros tipos histológicos de CPNPC, como no carcinoma de células escamosas (ROBERTS et al., 2013).

A proteína BRAF (B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase), está associada à formação de tumores malignos no pulmão (BALDOTTO et al., 2016; PLANCHARD et al., 2016), esta proteína na sua forma ativa envia sinais através da MEK (mitogen-activated protein kinase kinase1) para ativar ERK (extracellular signal-regulated kinase), que atua na ativação de fatores de transcrição a jusante induzindo uma série de processos bioquímicos que incluem a diferenciação, proliferação, crescimento celular e apoptose (SUDA et al., 2010). A hiperativação da BRAF pode dar início à formação de tumores. Tumores que expressam a BRAF são mais agressivos e invasivos (SUDA et al., 2010).

Mutações em EGFR, KRAS, BRAF, ocorrem isoladamente, pois participam da mesma via de sinalização, o que sugere que somente uma mutação na via pode ativar a cascata de sinalização e ser suficiente para a formação do câncer pulmonar (SUDA et al., 2010).

Os mecanismos de formação do câncer pulmonar envolvem as mutações que ativam genes que codificam fatores de crescimento como os protooncogenes supracitados, e rearranjos gênicos e mutações que realizam a ativação dos genes supressores de tumor como o TP53, PTEN (phosphatase and tensin homolog) (COOPER et al., 2013) e ALK (Anaplastic lymphoma kinase) (LINDEMAN et al., 2013).

Em 2% a 5% dos pacientes com adenocarcinoma pulmonar, são encontrados rearranjos que afetam o gene ALK, fenômeno frequente em pacientes não tabagistas ou que já fumaram, homens e pacientes diagnosticados com CP em idade jovem (SHAW et al., 2009). Nesses pacientes, é estimado que 30% apresentarão rearranjo ALK. Rearranjos onde o gene ALK está envolvido não são comuns em carcinoma de células escamosas e são excluídos juntos com as mutações do KRAS e do EGFR (SHAW et al., 2014).

Semelhante ao que acontece com o rearranjo de ALK, em adenocarcinoma de pulmão, é observado o rearranjo do protooncogene *ROS-1*, ocorrendo em 1,2% a 2,6% dos casos, mais comumente em pacientes jovens, que nunca fumaram e de origem asiática. Estudos clínicos indicam que rearranjos no gene *ROS-1* atribuem sensibilidade a inibidores TK, inclusive inibidores *ALK/MET*, como o Crizotinibe (SHAW et al., 2014).

No entanto, apesar de alguns genes que conduzem a tumorigênese em CPNPC terem sido identificados, cerca de 40% das alterações que regem a formação de tumores em CPNPC ainda não são conhecidas.

## EPIDEMIOLOGIA DO CPNPC

Dados recentes apontam que a incidência de câncer de pulmão em países desenvolvidos, como os Estados Unidos e países da União Europeia, continua a ser alta (CHENG et al., 2016). No entanto, as diferenças que existiam no passado sobre as taxas de câncer de pulmão, quando comparadas a países em desenvolvimento, não ocorre mais, já que 49% dos casos de CP no mundo ocorrem em países em desenvolvimento (CHENG et al., 2016).

O carcinoma de pulmão de não pequenas células é um grave problema de saúde pública em todo o mundo, pois é um câncer muito agressivo (RILEY et al., 2013). Entre os cânceres primários de pulmão, constitui aproximadamente 85% dos casos, manifestam-se como nódulos ou massas pulmonares, que acomete com frequência a pleura, porém como é corriqueiro nas neoplasias malignas pulmonares, o diagnóstico ocorre em estágio avançado e inoperável (KUMAR et al., 2010). As principais características do CPNPC quanto à evolução clínica são a baixa resposta ao tratamento e a sobrevida de cinco anos de somente 15% dos pacientes (KUMAR et al., 2010).. Este fato pode ser explicado por cerca de 50% dos pacientes apresentarem metástase quando câncer é diagnosticado (REED et al., 2008).

Os subtipos histológicos mais frequentes do CPNPC são o carcinoma de células escamosas e o adenocarcinoma; porém, nos últimos anos, registrou-se um aumento da incidência de adenocarcinoma (RILEY et al., 2013). O aumento generalizado nas taxas de adenocarcinoma pode ser explicado por mudanças nos componentes do cigarro e sistemas de distribuição, bem como fatores de risco não relacionados ao tabaco. Em geral, a epidemiologia global destas características em relação a incidência e mortalidade por câncer de pulmão precisa ainda ser amplamente estudada (PALLIS et al., 2010).

Cerca de 50% dos casos diagnosticados de CPNPC ocorrem em pacientes com idade superior 65 anos, e 35% em pacientes com idade superior a 70 anos

(GRIDELLI & SHEPHERD, 2005). Pesquisas apontam que a proporção de incidência de CPNPC em razão da idade é de 20,2 a cada 100.000 habitantes com idade menor que 65 anos, enquanto após os 70 anos é de 306,1 (HAMMERSCHMIDT & WIRTZ, 2009).

O principal determinante do sucesso do tratamento em pacientes com CPNPC, é o conhecimento do estágio da doença, os que estão nos estágios iniciais possuem melhores chances de uma sobrevida em longo prazo. A relação entre a extensão anatômica da doença no momento do diagnóstico e a sobrevida é a base para conceito de estadiamento em oncologia (GRIDELLI & SHEPHERD, 2005).

## DIAGNÓSTICO

Infelizmente, apenas um terço dos cdo pulmão são diagnosticados antes que o tumor tenha evoluído para metástase (BUGANO et al., 2016; ROSKOSKI, 2017). Para que o CP seja diagnosticado, deve ser realizado obrigatoriamente um exame para confirmação citológica ou histopatológica, a avaliação da disseminação do tumor (estadiamento), e ainda uma análise das condições de saúde geral do paciente para que sejam analisadas as possibilidades do tratamento que será realizado. O que frequentemente acontece é que grande parte dos pacientes são idosos e possuem co-morbidades que tornam contraindicado um tratamento cirúrgico radical, que seria uma das poucas chances de cura (HAMMERSCHMIDT & WIRTZ, 2009).

A identificação do CP acontece geralmente por meio da radiografia de tórax, onde pode ser encontrado um nódulo solitário no pulmão, ou uma massa pulmonar ou hilar, ou uma pneumonia que evolui fora dos padrões de normalidade, ou ainda derrame pleural (ZHANG et al., 2011). A confirmação do diagnóstico por exame citológico ou histopatológico é fundamental. O material para a realização do exame pode ser obtido por diferentes métodos, como biópsia percutânea guiada pela radioscopia ou com o apoio de exames de diagnóstico por imagem como a tomografia computadorizada (TC), broncoscopia, mediastinoscopia ou toracoscopia (ZHANG et al., 2011).

A tomografia computadorizada (TC) do tórax é indicada a todo paciente que tenha suspeita de câncer pulmonar depois de realizada a radiografia do tórax. Mesmo apresentando uma alta eficiência, a TC não deve ser utilizada isoladamente no diagnóstico do CP; nestes casos, é recomendado como coadjuvante o exame cito ou histopatológico. Sendo assim, a TC do tórax precisa ser realizada antes de outros exames, inclusive da broncoscopia, pois o resultado será necessário para orientação de procedimentos e identificação de estadiamento (RIVERA et al., 2003).

Outra forma de diagnóstico no caso de suspeita clínica e radiológica de CP é o estudo das amostras obtidas por broncoscopia. A técnica de diagnóstico por broncoscopia é a mais utilizada para diagnóstico de todos os tipos de CP (BARROS SOUZA et al., 2014). Hoje, com os broncocópios mais modernos, o diagnóstico é preciso, além de ser um método seguro e com porcentagem baixa de complicações. O acesso às secreções traqueobrônquicas por meio da aspiração pela broncoscopia permite a identificação das células tumorais, sendo que cerca de 70% dos carcinomas pulmonares são visíveis pela broncoscopia (NGUYEN & SCHRUMP, 2006). Os sinais observados durante o exame variam desde a perda do brilho numa zona pequena da mucosa dos brônquios até a presença de massas de tumor (BARROS SOUZA et al., 2014).

Pelo exame por mediastinoscopia cervical é possível obter o acesso aos linfonodos paratraqueais e subcarinais, o que viabiliza a biópsia destes linfonodos. É

indicado a pacientes que podem passar por cirurgia e em casos onde a TC não identificou alteração nos linfonodos (FERNANDEZ et al., 2002). Este método de diagnóstico é indicado, ainda, para pacientes com CP que apresentam massa no hilo ou no mediastino e que não foi definido pelo diagnóstico cito e histopatológico (FERNANDEZ et al., 2002).

A toracoscopia vídeo-assistida é um método utilizado para confirmação cito e histopatológica de CP, quando os métodos diagnósticos menos invasivos não foram suficientes para definição do diagnóstico. O exame de lavado broncoalveolar é utilizado para diagnósticos de infecções oportunistas associadas à quimioterapia em doentes com CP (FERNANDEZ et al., 2002; NGUYEN & SCHRUMP, 2006).

O exame de coleta de escarro é utilizado em pacientes debilitados, ou com idade muito avançada, ou com patologia que impeça outras técnicas diagnósticas mais evasivas como, por exemplo: enfarte do miocárdio, DPOC com bolhas grandes ou debilidade na função pulmonar. No exame por escarro, as amostras coletadas são as das primeiras expectorações profundas matinais por 3 a 5 dias subsequentes (BARROS SOUZA et al., 2014). Nestas amostras são realizados exames citológicos, e em caso de diagnóstico afirmativo, outros exames como a TC do tórax devem ser realizados. Os exames atuais que utilizam a citologia de expectoração abrangem métodos como estudos moleculares, microscópicos, que procuram com uso de anticorpos monoclonais dirigidos a antígenos tumorais, identificar alterações imunológicas precoces ou alteração no DNA das células epiteliais brônquicas (BARROS SOUZA et al., 2014).

### **SISTEMA TNM**

Ainda que exames morfológicos tenham capacidade de estratificar os pacientes com CP, há a necessidade de identificação dos pacientes que possuem maior risco de apresentar metástase. Para isso, é utilizado o sistema de estadiamento clínico conhecido como Sistema TNM, que é estabelecido a partir de dados dos exames do primeiro diagnóstico e antes do primeiro tratamento antineoplásico (FERNANDEZ et al., 2002).

De acordo com o INCA, a avaliação das categorias TNM acontece por exame físico, diagnóstico por imagem, broncoscopia ou exploração cirúrgica. Neste sistema, são consideradas situações como: localização, morfologia (tamanho ou volume do tumor), invasão direta ou em linfonodos, metástases à distância, diagnóstico histológico, produção de substâncias, manifestações sistêmicas e duração dos sinais e sintomas (PALLIS et al., 2010).

O sistema TNM é o mais utilizado pelos oncologistas, e é o recomendado pela AJCC (American Joint Committee on Cancer) e pela UICC (Union International e Control Cancer), pois demonstra a extensão anatômica e o avanço da doença. O tumor primário é representado pela letra T, o acometimento dos linfonodos é indicado pela letra N, a presença de metástase é representada por M e todos eles possuem um sufixo que indica o estágio da doença (INCA, 2016 a). A identificação do estadiamento do paciente vai ocorrer conforme demonstrado no Quadro 1. Por exemplo, um paciente no Estágio IIB é classificado como T2/N1/M0.



QUADRO 1 - Descrição final do estadiamento do Câncer de Pulmão pelo sistema TNM

ESTÁGIO	TUMOR	NÓDULO	METÁSTASE
Carcinoma oculto	TX	N0	M0
Estágio 0	Tis	N0	M0
Estágio IA	T1	N0	M0
Estágio IB	T2	N0	M0
Estágio IIA	T1	N1	M0
Estágio IIB	T2	N1	M0
	T3		
Estágio IIIA	T1	N2	M0
	T2		
	T3		
Estágio IIIB	Qualquer T	N3	M0
	T4	Qualquer N	M0
Estágio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: adaptado Uehara et al. (2000)

## TRATAMENTO

Os principais tratamentos realizados em pacientes com diagnóstico de CPNPC são: intervenção cirúrgica, radioterapia, quimioterapia e, recentemente, tratamento direto nos alvos moleculares (HOWLADER et al., 2015; CHENG et al., 2016).

Os estágios I e II do CPNPC são tratados apenas com cirurgia como procedimento padrão, porém a radioterapia radical ou curativa (visa a cura total do tumor) é realizada em pacientes que apresentam risco cirúrgico ou não aceitam passar por cirurgia (ROWELL et al., 2009). O tratamento quimioterápico, nestes estágios, é necessário somente em alguns casos como tratamento pré-operatório (NOVAES et al., 2008), mas é realizado em todos os casos pós operatórios para prevenção de recidiva (ROSKOSKI, 2017). Para cirurgia, é importante a extensão da ressecção anatômica, que abrange a remoção da associação do tecido do pulmão com o brônquio, vasos sanguíneos, linfáticos e linfonodos (NOVAES et al., 2008).

A cirurgia de lobectomia anatômica é utilizada em pacientes com câncer T1N0 e T2N0 com um lobo afetado pela doença, a lobectomia é mais efetiva no estágio II, pois como a taxa de metástase à distância é alta após o processo cirúrgico, devem ser realizadas outras terapias coadjuvantes. No estágio T3N0M0, o câncer é envolvido por músculos da parede torácica ou osso e será necessária a ressecção *em bloc* (ressecção pulmonar junto com a linfadenectomia, e ainda ressecção de estruturas adjacentes - parede torácica, pericárdio e diafragma) (THURSTON, 2006; NOVAES et al., 2008). A segmentectomia é uma excisão anatômica limitada, realizada em pacientes que apresentam risco de intolerância a uma lobectomia.

Para os pacientes com tumores em estágio III, as opções de tratamento são a cirurgia, radioterapia ou quimioterapia. No estadiamento III T3N0-1, a terapia utilizada depende da localização do tumor, se sulco superior, parede do tórax ou mediastino. Sugere-se a utilização de quimioterápicos inicialmente, seguidos da ressecção cirúrgica do tumor e radioterapia (THURSTON, 2006). Porém, em caso de neoplasia onde a ressecção não é possível, o tratamento com quimioterapia e radioterapia é o que apresenta melhor resposta no estágio IIIA e no estágio IIIB (THURSTON, 2006).

No estágio IV, os derivados de platina associados a outros fármacos de 3ª geração, como a Gemcitabina, a Vinorelbina, o Paclitaxel ou o Docetaxel são os

tratamentos quimioterápicos de primeira linha. Em pacientes com histologia não escamosa é utilizada a associação de cisplatina com o Pemetrexed. Nos tratamentos de segunda linha, os quimioterápicos utilizados são o Docetaxel (maior eficácia em carcinomas não-escamosos) ou Erlotinib para todos os tipos histológicos, onde houver falha no tratamento de 1º linha. No tratamento de 3º linha, o único medicamento utilizado é Erlotinib (GARASSINO et al., 2013; SULLIVAN & PLANCHARD, 2016; DHOLARIA et al., 2016).

O paclitaxel é administrado por via intravenosa, combinada com outros quimioterápicos como cisplatina e carboplatina, em casos que evoluíram para metástase, onde não pode haver intervenção cirúrgica e o tratamento padrão com platina não demonstrou eficiência (NOBILI et al., 2009; NAOUM, 2015; NAOUM & NAOUM, 2016). Em caso de metástase, o tratamento quimioterápico poderá ser de 1º, 2º e 3º linha. É recomendada a utilização do quimioterápico platina no tratamento de 1º linha, ele é o quimioterápico com maiores relatos de toxicidades e alcança taxas de reposta de 20-40% e média de sobrevida entre 7 a 12 meses (GENTZLER & PATEL, 2013).

Em estágios avançados, o CP é tratado com combinação de quimioterápicos como por exemplo: Paclitaxel e Carboplatina; ou Cisplatina; Gencitabina e Carboplatina; ou Cisplatina, Etoposídeo e Carboplatina; ou Cisplatina e Vinorelbinae Carboplatina; ou Cisplatina (MASTERS et al., 2015), ou outras combinações, que dependem das condições gerais e clínicas do paciente.

A utilização da cisplatina junto a Gencitabina tem sido uma das opções mais eficazes, apresentando toxicidade moderada como primeira linha em de CP localmente avançados ou em casos de metástases. A maioria dos protocolos terapêuticos indicam 4 a 6 ciclos de quimioterapia seguidos de um período sem tratamento até a progressão doença. Depois do período de progressão, a melhor terapêutica como segunda linha são os quimioterápicos docetaxel e pemetrexede e erlotinibe (CARDENAL et al., 1999).

A identificação de mutações no EGFR permitiu que fossem desenvolvidas drogas que tem esse receptor como alvo molecular, como por exemplo, os inibidores TK, Gefitinibe, Erlotinibe Afatinibe (WU et al., 2014, SULLIVAN & PLANCHARD, 2016; DHOLARIA et al., 2016). Os pacientes indicados para o tratamento com este tipo de droga são aqueles que possuem tumor com mutação no domínio TK do EGFR. Este foi eleito um dos melhores tratamentos disponíveis, pois os pacientes apresentaram boa qualidade de vida quando comparados a pacientes submetidos às terapias tradicionais (LYNCH et al., 2004). Os inibidores de proteína quinase para receptores moleculares que são aprovados pelo Food and Drug Administration (FDA) - Agência reguladora dos Estados Unidos incluem ainda: alectinib (um inibidor de ALK), ceritinib (um inibidor de ALK, IGF-1R e ROS1), Crilotinib (um inibidor de ALK, c-MET, ROS1) (SHAW et al., 2013; SOLOMON et al., 2014; KIM et al., 2016; SULLIVAN & PLANCHARD, 2016; DHOLARIA et al., 2016; DRILON et al., 2016).

O Nivolumab, que é uma entre várias drogas chamadas “inibidores de checkpoint”, tem sido utilizado como primeira linha e aumenta a sobrevida dos pacientes com CP. O sistema imunológico é induzido a combater agressões, e a reconhecer as células tumorais como *non self*. Porém, algumas neoplasias encontram formas de “enganar” os mecanismos imunológicos e sobreviver a esse ataque, produzindo uma proteína denominada PD-L1, que inativa a parte do sistema imunológico que tenta combatê-lo. O Nivolumab é o primeiro inibidor PD-L1 que foi

recentemente indicado como monoterapia de primeira linha para CPNPC (GETTINGER et al., 2016).

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento de câncer de pulmão está intimamente associado ao hábito tabagista, pessoas que fumam estão entre os mais suscetíveis ao desenvolvimento deste tipo de neoplasia, sendo assim este tipo de tumor seria potencialmente evitável.

Nos últimos anos tem sido observado o crescimento de diagnóstico de adenocarcinoma, que é um câncer que não está relacionado ao cigarro, entre as hipóteses para este aumento pode estar à diminuição dos hábitos tabagistas, e por conseqüência a diminuição dos tumores diretamente relacionados ao cigarro, e ainda a exposição crônica dos indivíduos a poluição atmosférica, principalmente a fumaça derivada da queima de combustíveis fósseis que é um carcinógeno potente. Fatores genéticos associados à exposição aos carcinógenos induzem o aparecimento do CP.

A tumorigênese pulmonar apresenta grande variação de genes, por ser um câncer de diagnóstico tardio, que possui alta agressividade e alto índice de mortalidade, é importante o investimento em pesquisas para desenvolvimento de novas drogas que atuem em alvos moleculares específicos, e assim possua maior eficiência na cura/sobrevida dos pacientes.

Uma importante fonte de pesquisa de novos fármacos é o estudo *in vitro* de atividades citotóxica neste tipo de câncer, estudo com cultura de células tem demonstrado um campo promissor para o tratamento de neoplasias malignas, um exemplo é extrato da planta conhecida popularmente como sangra d'água que demonstrou um potencial maior de morte celular em CP que medicamentos padrão utilizados no tratamento como a cisplatina por exemplo.

### REFERÊNCIAS

AKOPYAN, G.; BONAVIDA, B. (2006). Understanding tobacco smoke carcinogen NNK and lung tumorigenesis (Review). **International journal of oncology**, v. 29, n. 4, p. 745-752, 2006. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16964372>>

ARAÚJO, L. H. L., BALDOTTO, C. S., ZUKIN, M., VIEIRA, F. M. A. C., VICTORINO, A. P., & ROCHA, V. R. Sobrevida e fatores prognósticos em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas assistidos na saúde suplementar. **Revista Brasileira de Epidemiologia [Internet]**, v. 17, n. 4, p. 1001-14, 2014. <<http://dx.doi.org/10.1590/1809-4503201400040017>>

ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P. (2002). **Cell junctions, cell adhesion, and the extracellular matrix**. Molecular Biology of the Cell. 4th edition.

AUPERIN, A.; LE, P. C.; ROLLAND, E. CURRAN, W.J.; FURUSE, K.; FOURNEL P.; et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 13, p. 2181-2190, 2010. < <http://discovery.ucl.ac.uk/1406351/>> DOI 10.1200/JCO.2009.26.2543

AZAMBUJA, R.; BETTENCOURT, M.; COSTA, C.H.; RUFINO, R. Panorama da doença pulmonar obstrutiva crônica. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 12, n. 2, p. 13-18, 2013. < <http://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/8483>> doi: 10.12957/rhupe.2013.8483

BARROS SOUZA, F.J.F.; PERIN, G.T.; DA SILVA, A.L.L. (2014). Rendimento diagnóstico de câncer de pulmão por intermédio de fibrobroncoscopia e tomografia. **Revista Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 12, n. 1, p. 51-6, 2014. <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=707351&indexSearch=ID>

BALDOTTO, C., MASSON, P., ZUKIN, M., & ARAUJO, L. H. Mutações drivers em câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC). **Pulmão RJ**, v. 25, n. 2, p. 23-28, 2016. < [www.sopterj.com.br/.../7-mutacoes-drivers-em-cancer-de-pulmao-nao-pequenas-celul..](http://www.sopterj.com.br/.../7-mutacoes-drivers-em-cancer-de-pulmao-nao-pequenas-celul..)>

BENNETT, V.A.; DAVIES, E.A.; JACK, R.H.; MAK, V.; MØLLER, H. Histological subtype of lung cancer in relation to socio-economic deprivation in South East England. **BMC cancer**, v.8, n. 1, p.1, 2008. < <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-8-139>> DOI: 10.1186/1471-2407-8-139

BERNARDO, D. L.; BARROS, K. A.; SILVA, R. C.; PAVÃO, A. C. Carcinogenicity of polycyclic Aromatic Hydrocarbons. **Química Nova**, v. 39, n. 7, p. 789-794, 2016. < <http://dx.doi.org/10.5935/0100-4042.20160093> >

BERGER, L. A.; RIESENBERG, H.; BOKEMEYER, C.; ATANACKOVIC, D. CNS metastases in non-small-cell lung cancer: current role of EGFR-TKI therapy and future perspectives. **Lung Cancer**, v. 80, n. 3, p. 242-248, 2013. **Lung Cancer**, v. 80, n. 3, p. 242-248, 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.02.004>

KANTARJIAN HM, WOLFF RA (Eds.), **The MD Anderson Manual of Medical Oncology**, thirded., McGraw-Hill Education, New York, 2016, 343–376.

CAPELOZZI, V. L. Entendendo o papel de marcadores biológicos no câncer de pulmão. **Jornal Brasileiro de Pneumologia** , v. 27, n. 6, p. 321-28, 2001.

CATASSI, A.; SERVENT, D.; PALEARI, L.; CESARIO, A.; RUSSO, P. (2008). Multiple roles of nicotine on cell proliferation and inhibition of apoptosis: implications on lung carcinogenesis. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 659, n. 3, p. 221-231, 2008. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18495523>> DOI: 10.1016/j.mrrev.2008.04.002

CANTWELL-DORRIS, E.R.; O'LEARY, J.J.; SHEILS, O.M. BRAFV600E: implications for carcinogenesis and molecular therapy. **Molecular cancer therapeutics**, v.10, n.3, p.385-394, 2011. < <http://mct.aacrjournals.org/content/10/3/385.article-info> > DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0799

CARDENAL, F., LÓPEZ-CABRERIZO, M. P., ANTÓN, A., ALBEROLA, V., MASSUTI, B., CARRATO, A., & MONTALAR, J. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 17, n. 1, p. 12-12, 1999. < <http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.1999.17.1.12>>

CASCONE, T.; GOLD, K. A.; GLISSON, B. S. Small cell carcinoma of the lung, in Kantarjian HM, Wolff RA (Eds.), **The MD Anderson Manual of Medical Oncology**, third ed., McGraw-Hill Education, New York, 2016, 323–342p.

CHENG, T. Y. D., CRAMB, S. M., BAADE, P. D., YOULDEN, D. R., NWOGU, C., & REID, M. E. The international epidemiology of lung cancer: latest trends, disparities, and tumor characteristics. **Journal Of Thoracic Oncology**, v.11, n.10, p.1653-1671, 2016. < <http://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.05.021>.

COOPER, W.A.; LAM, D.C.; O'TOOLE, S.A.; MINNA, J.D. Molecular biology of lung cancer. **Journal of thoracic disease**. v.5 Suppl 5, p.479-90, 2013. < <http://doi.org/10.1016/j.ccm.2011.08.003>

DHOLARIA, B.; HAMMOND, W.; SHREDERS, A.; LOU, Y. Emerging therapeutic agents for lung cancer. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 9, n. 1, p. 138, 2016. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5148871/>> doi: 10.1186/s13045-016-0365-z

DOWNWARD, J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. **Nature Reviews Cancer**, v.3, n.1, p.11-22, 2003. <http://www.nature.com/nrc/journal/v3/n1/abs/nrc969.html> doi:10.1038/nrc969

DRILON, A.; OU, S. H.; CLARK, J.; CAMIDGE, D. R.; SOCINSKI, M.; WEISS, J.; WANG, S. MA16. 09 Antitumor Activity and Safety of Crizotinib in Patients with MET Exon 14-Altered Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. **Journal of Thoracic Oncology**, v. 12, n. 1, p. S438-S439, 2017. < DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2016.11.512>>

ETTINGER, D.S. Clinical implications of EGFR expression in the development and progression of solid tumors: focus on non-small cell lung cancer. **The oncologist**, v.11, n.4, p.358-373, 2006. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3387977/> > doi: 10.1007/s10555-010-9201-z. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23770567>>DOI:10.1038/nature12213

ECHAVE-SUSTAETA, J. M.; CASANOVA, L. C.; COSIO, B.J.; SOLER-CATALUNA, J.J.; GARCIA-LUJAN, R.; RIBERA, X. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease. Related to disease severity?. **International journal of chronic obstructive pulmonary disease**, v. 9, p. 1307, 2014. < <https://doi.org/10.2147/COPD.S71849>>

FERNANDEZ, A.; JATENE, F. B.; ZAMBONI, M. Diagnóstico e estadiamento do câncer de pulmão. **Jornal de Pneumologia**, v. 28, n. 4, p. 219-28, 2002. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0102-35862002000400006> >

FERREIRA, N. C.; BLUNK, V.; FELIPE, F.S. C.; SQUIASSI, H. (Impacto socioeconômico do câncer de pulmão não-pequenas células no Brasil. **JBES: Brazilian Journal of Health Economics/Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 8, n. 2, 2016. <<http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/vj7k2>>

GARASSINO, M.C.; MARTELLI, O.; BROGGINI, M.; FARINA, G.; VERONESE, S.; RULLI, E. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. **The lancet oncology**, v. 14, n. 10, p. 981-988, 2013. <[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70310-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70310-3)>

GAUTSCHI, O., ROTHSCHILD, S. I., LI, Q., MATTER-WALSTRA, K., ZIPPELIUS, A., BETTICHER, D. C., FRÜH, M.; et al.; Bevacizumab Plus Pemetrexed Versus Pemetrexed Alone as Maintenance Therapy for Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-cell Lung Cancer: Update From the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) 19/09 Trial. **Clinical lung cancer**. Nov 23. v. S1525-7304, n.16, p. 30361-30368, 2016. <DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2016.11.007>>

GENTZLER, R. D.; PATEL, J. D. Maintenance treatment after induction therapy in non-small cell lung cancer: latest evidence and clinical implications. **Therapeutic advances in medical oncology**, v. 6, n. 1, p. 4-15, 2014. <<http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2016.66.9861>>

GETTINGER, S.; RIZVI, N. A.; CHOW, L. Q.; BORGHAEI, H.; BRAHMER, J.; READY, N.; JUERGENS, R. A. Nivolumab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 34, n. 25, p. 2969-2979, 2016. <<http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2016.66.9929?journalCode=jco>>

GRIDELLI, C., & SHEPHERD, F. A. (2005). Chemotherapy for elderly patients with non-small cell lung cancer: a review of the evidence. **CHEST Journal**, v. 128, n. 2, p. 947-957, 2005. <<http://doi.org/10.1378/chest.128.2.947>>

GOSS, G. D.; SPAANS, J.N. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition in the Management of Squamous Cell Carcinoma of the Lung. **Oncologist**, v. 21, n. 2, 2016.<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26768483>> DOI:10.1634/theoncologist.2015-0209.

HAMMERSCHMIDT, S., & WIRTZ, H. (2009). Lung cancer: current diagnosis and treatment. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 106, n. 49, p. 809-18, 2009. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20038979>> DOI:10.3238/arztebl.2009.0809

HOWLADER, N.; NOONE, A. M.; KRAPCHO, M. Cancer Statistics Review, 1975-2012, based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2015. <**Forrás: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/).(2015. június 10. 17: 41)>**.

HUANG, C.Y.; HUANG, H.Y.; FORREST, M.D.; PAN, Y.R.; WU, W.J.; CHEN, H.M. Inhibition effect of a custom peptide on lung tumors. **PloS one**, v. 9, n. 10, p.109174, 2014. < DOI: 10.1371/journal.pone.0109174 >

HU, Q.G.; ZHOU, Y.; YING, K.; RUAN, W. IGF1R, a novel target of lung cancer?. **Clinica Chimica Acta**, v. 466, p. 172-177, 2017. <<http://doi.org/10.1016/j.cca.2017.01.017>>.

IARC, Asbestos (Chrysotile, Amosite, Crocidolite, Tremolite, Actinolite, and Anthophyllite), 2015. Disponível em: < <http://www.iarc.fr/> >

INCA, Instituto Nacional de Câncer (2016a). ABC do câncer. Acessado em junho de 2016. [acesso 28 agosto 2016]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc\\_do\\_cancer.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf)

INCA, Instituto Nacional de Câncer (2016b). Estimativas 2016: Incidências do câncer no Brasil. [acesso 10 setembro 2016]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>

JUERGENS, R.A.; BRATMAN, S.V.; TSAO, M.S.; LAURIE, S.A.; KURUVILLA, M.S.; RAZAK, A.R.; HANSEN, A.R. Biology and patterns of response to EGFR-inhibition in squamous cell cancers of the lung and head & neck. **Cancer Treatment Reviews**, v.54, p. 43-57. 2017. < <http://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017> >  
KARTZ, A. *100 perguntas chave em Câncer de Pulmão. São Paulo, SP. 2ª ed.* Editora Permanyer Brasil Publicações, 2014, 7p..01.003

KIM, D.W.; TISEO, M.; AHN, M. J.; RECKAMP, K. L. Brigatinib (BRG) in patients (pts) with crizotinib (CRZ)-refractory ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): first report of efficacy and safety from a pivotal randomized phase (ph) 2 trial (ALTA). **J Clinical Oncology Journal**, v. 34, n. suppl, 2016. < <http://meetinglibrary.asco.org/content/124125?media=vm>>

KRISHNAN, J. A.; GUSSIN HA, PRIETO-CENTURION V.; SULLIVAN, J. L.; ZAIDI, F.; THOMASHOW, B. M. National COPD Readmissions Summit: Integrating COPD into patient-centered hospital readmissions reduction programs. **Chronic obstructive pulmonary diseases (Miami, Fla.)**, v. 2, n. 1, p. 70, 2015. < : <http://doi.org/10.15326/jcopdf.2.1.2014.0148>>

KUMAR V.; ABBAS A.K.; FAUSTO N. Robbins e Cotran: **Patologia – Bases patológicas das doenças** . 9 ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2010.

LAWRENCE, M. S.; STOJANOV, P.; POLAK, P., KRYUKOV, G. V.; CIBULSKIS, K., SIVACHENKO, A. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. **Nature**, v.499, p. 214-8, 2013.

LEITE, E. L.; PINTO, S. C. S.; PILATTI, G. L. RELAÇÃO BIDIRECIONAL ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA-REVISÃO DE LITERATURA. **Braz J Periodontol-September**, v. 26, n. 03, 2016. < [http://www.revistasobrape.com.br/ed\\_setembro\\_2016.asp](http://www.revistasobrape.com.br/ed_setembro_2016.asp)>

LOPES, G. L.; VATTIMO, E. F. Q.; CASTRO JUNIOR, G. Identifying activating mutations in the EGFR gene: prognostic and therapeutic implications in non-small cell lung cancer. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 41, n. 4, p. 365-375, 2015. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-3713201500004531>

LINDEMAN, N.I.; CAGLE, P.T.; BEASLEY, M.B.; CHITALE, D.A.; DACIC, S.; GIACCONE, G.; THUNNISSEN, E. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. **Journal of Thoracic Oncology**, v., n.7, p.823-859, 2013. <<http://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318290868f>>

LI, J.; LU, S.; LIU, G.; ZHOU, Y.; LV, Y.; SHE, J.; FAN, R. Co-exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons, benzene and toluene and their dose-effects on oxidative stress damage in kindergarten-aged children in Guangzhou, China. **Science of the Total Environment**, v. 524, p. 74-80, 2015. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25889546>> doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.04.020

LUO, P.; BAO, L.; LI S.; ZENG, E. Y. Size-dependent distribution and inhalation cancer risk of particle-bound polycyclic aromatic hydrocarbons at a typical e-waste recycling and an urban site. **Environmental Pollution**, v. 200, p. 10-15. <<http://doi.org/10.1016/j.envpol.2015.02.007>>

LYNCH, T. J.; BELL, D. W.; SORDELLA, R.; GURUBHAGAVATULA, S.; OKIMOTO, R. A.; BRANNIGAN, B. W.; LOUIS, D. N. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. **New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 21, p. 2129-2139, 2004. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15118073>> DOI: 10.1056/NEJMoa040938

NAOUM, P.C.; NAOUM, F.A. *Biologia medica do cancer humano [livro eletronico]* / SÃO Jose do Rio Preto, SP: Vitrine Literaria Editora, 2016. 4 Mb ; PDF  
Naoum P.C. Interfaces celular, molecular, imunologica e terapeutica do cancer. **Laes & Haes**, v. 213, p.74-96, 2015. <http://www.laes-haes.com.br/index.php?edicao-2036111112>

NGUYEN, D. M.; SCHRUMP, D. S. Lung cancer staging in the genomics era. **Thoracic surgery clinics**, v. 16, n. 4, p. 329-337, 2006. DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.thorsurg.2006.07.004>>

NOVAES, F. T.; CATANEO, D. C.; RUIZ JUNIOR, R. L.; DEFAVERI, J.; MICHELIN, O. C.; CATANEO, A. J. M. Lung cancer: histology, staging, treatment and survival. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34, n. 8, p. 595-600, 2008. <<http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008000800009>>

NOVOTNA B, KOBLIZEK V, ZATLOUKAL J, PLUTINSKY M, HEDJUK K, ZBOZINKOVA Z. Czech multicenter research database of severe COPD.



**International journal of chronic obstructive pulmonary disease**, v. 9, p. 1265, 2014. <<https://doi.org/10.2147/COPD.S71828>>

MASTERS, G. A.; TEMIN, S.; AZZOLI, C. G.; GIACCONE, G.; BAKER, S. JR.; BRAHMER, J. R.; Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 30, p. 3488-3515, 2015. <<http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2015.62.1342>>

MINNA, J. . 2008. "**Neoplasias de pulmão**". In Harrison: Medicina interna, 1:551–562. 17a ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill.

OMS, **Organização Mundial da Saúde**. [Acesso outubro 2015]. Disponível em: <http://www.who.int/eportuguese/countries/bra/pt/>

PALLIS, A.G.; GRIDELLI, C.; VAN MEERBEECK, J.P.; GREILLIER, L.; WEDDING, U.; LACOMBE, D.; AAPRO, M. EORTC Elderly Task Force and Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology (SIOG) experts' opinion for the treatment of non-small-cell lung cancer in an elderly population. **Annals of oncology**, v.21, n.4, p.692-706, 2010. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19717538>> DOI:10.1093/annonc/mdp360

PLANCHARD, D.; BESSE, B.; GROEN, H. J. **An open-label phase II trial of dabrafenib (D) in combination with trametinib (T)** in patients (pts) with previously treated BRAF V600E–mutant < <http://meetinglibrary.asco.org/content/163554-176>>

REED, C.E.; GRAHAM, A.; HODA, R.S.; KHOOR, A.; GARRETT-MAYER, E.; WALLACE, M. B.; MITAS, M. A simple two-gene prognostic model for adenocarcinoma of the lung. **The Journal of thoracic and cardiovascular surgery**, v.135, n.3, p.627-634, 2008. <<http://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.10.058>>

RILEY, J.S.; HUTCHINSON, R.; MCART, D.G.; CRAWFORD, N.; HOLOHAN, C.; PAUL, I.; GATELY, K. Prognostic and therapeutic relevance of FLIP and procaspase-8 overexpression in non-small cell lung cancer. **Cell death & disease**, v. 4, n.12, p. 951, 2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3877552/> DOI: 10.1038/cddis.2013.481.

ROBERTS, P.J.; STINCHCOMBE, T.E. KRAS mutation: should we test for it, and does it matter? **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**. v.31, n.8, p.1112-21, 2013.<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/8309333>>

RODENHUIS, S.; VAN DE WETERING, M.L.; MOOI WJ, EVERS S.G.; VAN ZANDWIJK, N.; BOS, J.L. Mutational activation of the K-ras oncogene. A possible pathogenetic factor in adenocarcinoma of the lung. **The New England journal of medicine**. v.317, n.15, p.929-35, 1987. <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199008303230902#t=article>> DOI: 10.1056/NEJM19900830323090

RODENHUIS, S.; SLEBOS, R.J.; BOOT, A.J.; EVERS, S.G.; MOOI, W.J.; WAGENAAR, S.S.; BOS, J.L. Incidence and possible clinical significance of K-ras oncogene activation in adenocarcinoma of the human lung. **Cancer Research**, v.48, n.20, p.5738-5741, 1988. < <http://cancerres.aacrjournals.org/content/48/20/5738>>

HOQUE, M.O.; BRAIT, M.; ROSENBAUM, E.; POETA, M.L.; PAL, P.; BEGUM, S.; SIDRANSKY, D. Genetic and epigenetic analysis of erbB signaling pathway genes in lung cancer. **Journal of Thoracic Oncology**, v.5, n.12, p.1887-1893, 2010. < DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e31820a3780>>

RIVERA, M. P.; DETTERBECK, F.; & MEHTA, A. C. (2003). Diagnosis of lung cancer: the guidelines. **CHEST Journal**, 123(1\_suppl), 129S-136S. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12527572>>

RODGMAN, A.; PERFETTI, T. A. **The chemical components of tobacco and tobacco smoke**. CRC press, 2013.

ROSKOSKI, R. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors in the treatment of ALK-driven lung cancers. **Pharmacological Research**, v.117, p. 343-356, 2016. <<http://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.01.007>>

ROWELL, N. P.; WILLIAMS, C. J. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. **Thorax**, v. 56, n. 8, p. 628-638, 2001. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1746110/> doi: 10.1136/thorax.56.8.628

SANTARPIA, M.; RAMIREZ, J.L.; DE AGUIRRE, I.; GARRIDO, P.; CANO, M. P.; QUERALT, C.; GONZALES-LARRIBA, J.L.; INSA, A.; PROVENCIO, M.; ISLA, D.; Camps, C.; BLANCO, R; MORAN, T; ROSELL, R . Correlation of DNA Repair Gene Polymorphisms With Clinical Outcome in Patients With Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving Induction Chemotherapy Followed by Surgery. **Clinical Lung Cancer**. v.18, Issue 2, p. 178–188.e4, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2016.08.007>

SERENO, M.; CEJAS, P.; MORENO, V.; BELDA-INIESTA, C.; LÓPEZ, R.; NISTAL, M.; DE CASTRO, C.J. ERCC1 and topoisomerase I expression in small cell lung cancer: prognostic and predictive implications. *Int J Oncol*, v.40, n.6, p.2104-2110, 2012. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22344449>> DOI:10.3892/ijo.2012.1378  
SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* v.66,p.7–30, 2016. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26742998>> DOI:10.3322/caac.21332

SPIRO, S. G.; PORTER, J. C. Lung cancer--where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 166, n. 9, p. 1166-1196, 2002. <http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200202-070SO>

SHAW, A. T.; KIM, D. W.; NAKAGAWA, K.; SETO, T.; CRINÓ, L.; AHN, M. J.; WU, Y. L. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. **New**

**England Journal of Medicine**, v. 368, n. 25, p. 2385-2394, 2013. <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMx150036#t=article>>

SHAW, A. T.; OU, S.H.I.; BANG, Y.J.; CAMIDGE, D.R.; SOLOMON, B.J.; SALGIA, R.; DOEBELE, R.C. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. **New England Journal of Medicine**, v.371, n.21, p.1963-1971, 2014. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1406766#t=article>

SCHILLER, J. H.; HARRINGTON, D.; BELANI, C. P.; LANGER, C.; SANDLER, A.; KROOK, J.; JOHNSON, D. H. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 346, n. 2, p. 92-98, 2002. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11784875>> DOI: 10.1056/NEJMoa011954

SILVA, H. A. P.; MAINENTI, P.; LAIZO, Ar. O papel de marcadores tumorais no câncer de pulmão: revisão da literatura. **Revista Médica Minas Gerais**, v. 25, n. 4, 2015. < DOI: 10.5935/2238-3182.20150128>

SMELTZER, S.; BARE B.G.; HINKLE, J.L.; CHEEVER, K.H. **Tratado de enfermagem medico-cirúrgica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

SUBRAMANIAN, J.; GOVINDAN, R. Molecular genetics of lung cancer in people who have never smoked. **The Lancet Oncology**.v.9, n.7, p.676-82, 2008. <[http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70174-8](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70174-8)>

SMIT, E. F.; VAN MEERBEECK, J. P.; LIANES, P.; DEBRUYNE, C.; LEGRAND, C.; SCHRAMMEL, F.; NEYMARK, N. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group—EORTC 08975. **Journal of clinical oncology**, v. 21, n. 21, p. 3909-3917, 2003. <<http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2003.03.195>>

SOLER, V. T.; ISAMITT, O. D; CARRASCO, A. O. Rendimiento de la biopsia, cepillado y lavado bronquial por fibrobroncoscopia em el diagnóstico e câncer pulmonar com lesiones visibles endoscópicamente. **Revista médica de Chile**, v. 132, n. 10, p. 1198-1203, 2004. <<http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872004001000006>>

SOLOMON, B. J.; MOK, T.; KIM, D. W.; WU, Y. L.; NAKAGAWA, K.; MEKHAIL, T.; IYER, S. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 23, p. 2167-2177, 2014. <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMx150034#t=article>>

SULLIVAN, I.; PLANCHARD, D. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: the latest evidence and developments. **Therapeutic advances in medical oncology**, v. 8, n. 1, p. 32-47, 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4699265/> doi: 10.1177/1758834015617355.

TANG, D.; PHILLIPS, D.H.; STAMPFER, M.; MOONEY, L.A.; HSU, Y.; CHO, S.; PERERA, F.P. (2001). Association between carcinogen-DNA adducts in white blood

cells and lung cancer risk in the physicians health study. **Cancer research**, v. 61, n. 18, p. 6708-6712, 2001. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11559540>>

THOMAS, R.K.; BAKER, A.C.; DEBIASI, R.M.; WINCKLER, W.; LAFRAMBOISE, T.; LIN, W.M.; LEE, J.C. High-throughput oncogene mutation profiling in human cancer. **Nature genetics**, v.39, n.3, p.347-351, 2007. < <http://www.nature.com/ng/journal/v39/n3/abs/ng1975.html>> doi:10.1038/ng1975

THURSTON, D. E. **Chemistry and Pharmacology of Anticancer Drugs**. (Taylor & Francis), Boca Raton FL, USA: CRC Press; 2006 281p.

NOBILI, S.; LIPPI, D.; WITORT, E.; DONNINI, M.; BAUSI, L.; MINI, E. ; CAPACCIOLI, E. Natural compounds for cancer treatment and prevention. **Pharmacological research**, v. 59, n. 6, p. 365-378, 2009. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19429468>> DOI:10.1016/j.phrs.2009.01.017

TSURUTANI, J.; CASTILLO, S.S.; BROGNARD, J.; GRANVILLE, C.A.; ZHANG, C.; GILLS, J.J.; DENNIS, P.A. (2005). Tobacco components stimulate Akt-dependent proliferation and NFκB-dependent survival in lung cancer cells. **Carcinogenesis**, v. 26, n. 7, p. 1182-1195, 2005. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15790591>> DOI:10.1093/carcin/bgi072

YOSHIDA, T.; ZHANG, G.; HAURA, E.B. Targeting epidermal growth factor receptor: central signaling kinase in lung cancer. **Biochemical pharmacology**, v.80 n.5, p.613-623, 2010. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20519133>> doi: 10.1016/j.bcp.2010.05.014

ZHANG, J.; YANG, F.; LI, B.; LI, H.; LIU, J.; HUANG, W. Which is the optimal biologically effective dose of stereotactic body radiotherapy for Stage I non-small-cell lung cancer? A meta-analysis. **International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics**, v. 81, n. 4, p. e305-e316, 2011. < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.04.034>>

WATANABE, Y. TNM Classification for Lung Cancer. **Ann Thorac Cardiovasc Surg**, v. 9, n. 6, 2003. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15003094>>

VIEIRA, Â. C.; SOUZA, F. V. Tabagismo e Sua relação com o Câncer Bucal: uma revisão de literatura . **Revista Bionorte**, v. 4, n. 2, 2015. < [www.revistabionorte.com.br/arquivos\\_up/artigos/a11.pdf](http://www.revistabionorte.com.br/arquivos_up/artigos/a11.pdf)>

WU, Y.L.; ZHOU, C.; HU, C. P.; FENG, J.; LU, S.; HUANG, Y. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. **The lancet oncology**, v. 15, n. 2, p. 213-222, 2014. < DOI:[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70604-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70604-1)>

WU, W.; LIU, X.; WANG, L.; WANG, Z.; HU, J.; YAN, J. Effects of Tai Chi on exercise capacity and health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. **International journal of chronic obstructive pulmonary disease**, v. 9, p. 1253, 2014. < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0061806> >

YANG, Z.M.; DING, X.P; PEN, L.; MEI, L.; LIU, T. Analysis of CEA expression and EGFR mutation status in non-small cell lung cancers. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 15, n. 8, p. 3451-3455, 2014. < DOI:<http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.8.3451>>

ZAMBONI, M. Epidemiologia do câncer do pulmão. **Jornal de Pneumologia** , v.28, n.1, p.41-47, 2002.

ZAMBONI, M.. Câncer do Pulmão e DPOC. **Sumário Content**, v. 22, n. 2, p. 4440, 2013. < [www.sopterj.com.br/profissionais/\\_revista/2013/n\\_02/09.pdf](http://www.sopterj.com.br/profissionais/_revista/2013/n_02/09.pdf)>