



# Câncer de Pulmão

Higor Pereira Cavalcanti



**AYA EDITORA**

**2024**

**Higor Pereira Cavalcanti**

# **Câncer de Pulmão**

**Ponta Grossa  
2024**

## **Direção Editorial**

Prof.º Dr. Adriano Mesquita Soares

## **Autor**

Higor Pereira Cavalcanti

## **Capa**

AYA Editora©

## **Revisão**

O Autor

## **Executiva de Negócios**

Ana Lucia Ribeiro Soares

## **Produção Editorial**

AYA Editora©

## **Imagens de Capa**

br.freepik.com

## **Área do Conhecimento**

Ciências da Saúde

# **Conselho Editorial**

Prof.º Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva

*Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí*

Prof.º Dr. Aknaton Toczec Souza

*Centro Universitário Santa Amélia*

Prof.ª Dr.ª Andréa Haddad Barbosa

*Universidade Estadual de Londrina*

Prof.ª Dr.ª Andreia Antunes da Luz

*Faculdade Sagrada Família*

Prof.º Dr. Argemiro Midonês Bastos

*Instituto Federal do Amapá*

Prof.º Dr. Carlos López Noriega

*Universidade São Judas Tadeu e Lab. Biomecatrônica - Poli - USP*

Prof.º Dr. Clécio Danilo Dias da Silva

*Centro Universitário FACEX*

Prof.ª Dr.ª Daiane Maria de Genaro Chirolí

*Universidade Tecnológica Federal do Paraná*

Prof.ª Dr.ª Danyelle Andrade Mota

*Universidade Federal de Sergipe*

Prof.ª Dr.ª Déborah Aparecida Souza dos Reis

*Universidade do Estado de Minas Gerais*

Prof.ª Ma. Denise Pereira

*Faculdade Sudoeste – FASU*

Prof.ª Dr.ª Eliana Leal Ferreira Hellvig

*Universidade Federal do Paraná*

Prof.º Dr. Emerson Monteiro dos Santos

*Universidade Federal do Amapá*

Prof.º Dr. Fabio José Antonio da Silva

*Universidade Estadual de Londrina*

Prof.º Dr. Gilberto Zammar

*Universidade Tecnológica Federal do Paraná*

Prof.ª Dr.ª Helenadja Santos Mota

*Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Baiano, IF Baiano - Campus Valença*

Prof.ª Dr.ª Heloísa Thaís Rodrigues de Souza

*Universidade Federal de Sergipe*

Prof.ª Dr.ª Ingridi Vargas Bortolaso

*Universidade de Santa Cruz do Sul*

Prof.ª Ma. Jaqueline Fonseca Rodrigues

*Faculdade Sagrada Família*

Prof.ª Dr.ª Jéssyka Maria Nunes Galvão

*Faculdade Santa Helena*

Prof.º Dr. João Luiz Kovaleski

*Universidade Tecnológica Federal do Paraná*

Prof.º Dr. João Paulo Roberti Junior

*Universidade Federal de Roraima*

Prof.º Me. Jorge Soistak

*Faculdade Sagrada Família*

Prof.º Dr. José Enildo Elias Bezerra

*Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Ceará, Campus Ubajara*

Prof.ª Dr.ª Karen Fernanda Bortoloti

*Universidade Federal do Paraná*

Prof.ª Dr.ª Leozenir Mendes Betim

*Faculdade Sagrada Família e Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais*

Prof.ª Ma. Lucimara Glap

*Faculdade Santana*

Prof.º Dr. Luiz Flávio Arreguy Maia-Filho

*Universidade Federal Rural de Pernambuco*

**Prof.º Me. Luiz Henrique Domingues**

*Universidade Norte do Paraná*

**Prof.º Dr. Milson dos Santos Barbosa**

*Instituto de Tecnologia e Pesquisa, ITP*

**Prof.º Dr. Myller Augusto Santos Gomes**

*Universidade Estadual do Centro-Oeste*

**Prof.ª Dr.ª Pauline Balabuch**

*Faculdade Sagrada Família*

**Prof.º Dr. Pedro Fauth Manhães Miranda**

*Universidade Estadual de Ponta Grossa*

**Prof.º Dr. Rafael da Silva Fernandes**

*Universidade Federal Rural da Amazônia, Campus  
Pauapebas*

**Prof.ª Dr.ª Regina Negri Pagani**

*Universidade Tecnológica Federal do Paraná*

**Prof.º Dr. Ricardo dos Santos Pereira**

*Instituto Federal do Acre*

**Prof.ª Ma. Rosângela de França Bail**

*Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais*

**Prof.º Dr. Rudy de Barros Ahrens**

*Faculdade Sagrada Família*

**Prof.º Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares**

*Universidade Federal do Piauí*

**Prof.ª Dr.ª Silvia Aparecida Medeiros**

**Rodrigues**

*Faculdade Sagrada Família*

**Prof.ª Dr.ª Silvia Gaia**

*Universidade Tecnológica Federal do Paraná*

**Prof.ª Dr.ª Sueli de Fátima de Oliveira Miranda  
Santos**

*Universidade Tecnológica Federal do Paraná*

**Prof.ª Dr.ª Thaisa Rodrigues**

*Instituto Federal de Santa Catarina*

© 2024 - **AYA Editora** - O conteúdo deste Livro foi enviado pelo autor para publicação de acesso aberto, sob os termos e condições da Licença de Atribuição *Creative Commons* 4.0 Internacional (**CC BY 4.0**). Este livro, incluindo todas as ilustrações, informações e opiniões nele contidas, é resultado da criação intelectual exclusiva do autor. O autor detém total responsabilidade pelo conteúdo apresentado, o qual reflete única e inteiramente a sua perspectiva e interpretação pessoal. É importante salientar que o conteúdo deste livro não representa, necessariamente, a visão ou opinião da editora. A função da editora foi estritamente técnica, limitando-se ao serviço de diagramação e registro da obra, sem qualquer influência sobre o conteúdo apresentado ou opiniões expressas. Portanto, quaisquer questionamentos, interpretações ou inferências decorrentes do conteúdo deste livro, devem ser direcionados exclusivamente ao autor.

---

C376 Cavalcanti, Higor Pereira

Câncer de pulmão [recurso eletrônico]. / Higor Pereira Cavalcanti. --  
Ponta Grossa: Aya, 2024. 56 p.

Inclui biografia

Inclui índice

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

ISBN: 978-65-5379-473-3

DOI: 10.47573/aya.5379.1.247

1. Pulmões - Câncer. I. Título

CDD: 616.99

---

Ficha catalográfica elaborada pela bibliotecária Bruna Cristina Bonini - CRB 9/1347

---

**International Scientific Journals Publicações  
de Periódicos e Editora LTDA**

**AYA Editora©**

**CNPJ:** 36.140.631/0001-53

**Fone:** +55 42 3086-3131

**WhatsApp:** +55 42 99906-0630

**E-mail:** contato@ayaeditora.com.br

**Site:** <https://ayaeditora.com.br>

**Endereço:** Rua João Rabello Coutinho, 557  
Ponta Grossa - Paraná - Brasil  
84.071-150

# SUMÁRIO

<b>APRESENTAÇÃO .....</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>8</b>
<b>OBJETIVOS DA PESQUISA .....</b>	<b>10</b>
Objetivo Geral .....	10
Objetivos Específicos.....	10
<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>11</b>
<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>12</b>
Sobre o Câncer.....	12
Câncer de Pulmão .....	13
Epidemiologia .....	14
Genética do Câncer .....	17
Diagnóstico .....	19
Métodos Diagnósticos.....	20
Estadiamento e o Estadiamento de Câncer de Pulmão.....	29
O que fazer? .....	43
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>44</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>46</b>
<b>SOBRE O AUTOR .....</b>	<b>51</b>
<b>ÍNDICE REMISSIVO .....</b>	<b>52</b>



# Apresentação

---

Este estudo se dedica à análise do carcinoma pulmonar, uma neoplasia prevalente em um contexto global marcado pela crescente poluição atmosférica. O objetivo central é ressaltar a relevância deste problema de saúde pública, evitando que se torne uma condição marginalizada ou trivializada em meio ao cenário atual, onde outras patologias podem receber maior atenção. Esta condição não deve ser subestimada ou considerada menos significativa em comparação a outras doenças de maior incidência.

Para a realização deste estudo, foi empregada uma metodologia de revisão bibliográfica, consultando uma diversidade de fontes literárias abordando o tema, escritas por uma gama de autores com diferentes perspectivas. O intuito foi, mesmo que de forma não exaustiva, destacar a criticidade de promover o investimento em fontes de energia sustentáveis e a adoção de um estilo de vida livre do tabagismo, dada a extensiva morbidade associada ao câncer de pulmão. Este enfoque é justificado pela evidência científica que correlaciona diretamente a qualidade do ar e hábitos de vida, como o consumo de tabaco, com a incidência e prognóstico deste tipo de câncer.

Boa leitura!

# Introdução

O carcinoma pulmonar representa a neoplasia maligna mais prevalente globalmente. Conforme o Estudo Global de Carga de Doença de 2015, ele também ocupa a posição de maior causa de óbitos relacionados a câncer. Ademais, o câncer no pulmão apresenta uma das menores taxas de cura, atribuída às complicações em seu diagnóstico em estágios iniciais. A proporção geral de cura para indivíduos acometidos por este tipo de câncer é de apenas 10%. É importante salientar a significativa variação entre os diversos estágios e tipos histológicos do câncer. Assim, o que outrora foi considerado uma enfermidade rara, o câncer de pulmão evoluiu para a condição neoplásica mais frequente e letal em escala mundial (Zamboni, 2002).

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer, o tabagismo se destaca como o principal fator de risco para o surgimento do câncer de pulmão, sendo incomparavelmente significativo. O consumo de tabaco está vinculado a uma ampla gama de neoplasias, incluindo as dos pulmões, da cavidade oral, da bexiga, da laringe, do esôfago, do pâncreas, do colo do útero, dos rins, do estômago, além de estar associado à leucemia mieloide aguda. Atualmente, o tabagismo constitui uma epidemia global, especialmente entre mulheres jovens, o que poderá refletir-se em um aumento notável nas taxas de incidência de enfermidades relacionadas ao tabaco nesse segmento da população nos próximos anos. No entanto, o tabagismo não é o único vilão; a exposição à poluição atmosférica, infecções pulmonares recorrentes, desequilíbrios na ingestão de vitamina A, seja por deficiência ou excesso, doença pulmonar obstrutiva crônica (incluindo enfisema pulmonar e bronquite crônica), predisposições genéticas e antecedentes familiares de câncer de pulmão também contribuem para o risco de desenvolvimento dessa patologia (INCA, 2018).

Assim, uma vasta quantidade de pesquisas foi realizada para corroborar a ligação entre o tabagismo e a incidência de câncer de pulmão. No ano de 1950, os cinco primeiros estudos significativos sobre essa temática vieram a público, proporcionando uma compreensão mais aprofundada da conexão entre o consumo de tabaco e o desenvolvimento do câncer pulmonar. Entre esses estudos, destacou-se o conduzido por



Doll e Hill, que não apenas reforçou a estreita vinculação entre o uso do tabaco e o câncer de pulmão, mas também evidenciou a relação direta entre a incidência dessa neoplasia e a quantidade de tabaco consumida pelos indivíduos. Foram precisos mais dez anos para que as conclusões de Doll e Hill ganhassem a aceitação do público e das autoridades, consolidando o tabagismo como a principal causa dessa enfermidade (Doll , Hill, 1950; Doll, Hill, 1954; Zamboni, 2002).

A fumaça originada do tabaco é composta por mais de 4.000 substâncias já identificadas, incluindo mais de 60 agentes com propriedades carcinogênicas. Esses compostos causam lesões no ácido desoxirribonucleico (DNA) mediante a ativação de pré-carcinógenos. As substâncias contidas no tabaco podem funcionar como carcinógenos ou, na maioria das vezes, como pró-carcinógenos, os quais precisam ser convertidos em carcinógenos ativos por meio de enzimas de fase I. Tais carcinógenos têm a capacidade de se associar ao DNA, provocando mutações e o processo de carcinogênese. As enzimas de fase I são responsáveis pela ativação metabólica dos pró-carcinógenos em intermediários que são tóxicos para as células e podem se ligar ao DNA ou ser transformados, por enzimas de fase II, através de conjugação, em intermediários hidrossolúveis que são posteriormente eliminados pela célula. Indivíduos com um metabolismo de fase I eficiente e um metabolismo de fase II deficiente tendem a acumular intermediários tóxicos nas células, elevando o risco de desenvolver câncer de pulmão. Diversas pesquisas já demonstraram a conexão entre o tabagismo e as alterações moleculares que favorecem o surgimento do câncer de pulmão (Duarte *et al.*, 2006).

# Objetivos da Pesquisa

O presente projeto de pesquisa tem por motivação as consequências da poluição atmosférica e das fumaças emanadas nas cidades, de carros, cigarros, chaminés de fábricas e até mesmo de incêndios e o que isso pode acarretar no pulmão de um indivíduo que vive nesse meio.

## Objetivo Geral

Relatar os principais fatores que causam o câncer de pulmão e suas complicações

## Objetivos Específicos

- Identificar o tabagismo, a poluição das chaminés das fábricas, dos carros, do monóxido de carbono e demais partículas em suspensão na atmosfera sobre as grandes cidades, como a principal causa de câncer de pulmão.

- Mostrar seu diagnóstico, estadiamento e prevenção.

# Metodologia

O presente trabalho foi feito usando o método monográfico, baseando-se em diversos livros de vários autores diferentes sobre o mesmo assunto, por ser uma forma sólida e segura para se inclinar sobre o assunto. É uma pesquisa bibliográfica, de caráter básico, descritiva, de abordagem qualitativa e usando o método indutivo. Preocupando-se em apresentar informações a respeito do câncer, e principalmente sobre o câncer de pulmão, um tipo de câncer bem frequente em nosso mundo atual com muita poluição atmosférica.

Dessa forma se pretende analisar o câncer de pulmão, o que é, como ocorre e mostrar que ele tem cura e tratamento. Ao longo da construção da pesquisa, o primeiro procedimento realizado diz respeito ao câncer em si, explicando o que é o câncer. Em seguida, foi definida a epidemiologia do câncer e os fatores de risco, como o tabagismo e fatores ocupacionais, como o asbesto, amianto e o radônio.

Este trabalho aborda o câncer de pulmão, um tipo de câncer comum em um mundo que cada vez mais polui a atmosfera. O propósito é destacar a importância dessa questão para que não seja uma doença esquecida ou banalizada no nosso contexto atual, para que não seja negligenciada ou apenas mais uma entre tantas outras doenças mais recorrentes. Para a realização desta pesquisa, foram consultados diversos livros sobre o tema, de vários autores diferentes. Além disso, foram lidos artigos da SciELO, revistas.usp.br, INCA, Jornal Brasileiro de Pneumologia, FIOCRUZ, e Nature, cobrindo publicações do período de 1950 a 2021, entre abril de 2022 e novembro de 2022. As palavras-chave utilizadas nas buscas foram "Câncer de Pulmão", "Lung Cancer" e "Genetic in Lung Cancer". Mais de 50 artigos diferentes sobre o assunto foram encontrados, e foram selecionados para leitura aqueles que melhor explicavam o tema de interesse.

Este trabalho mostra, ainda que de forma não exaustiva, a importância de investir em fontes de energia limpas e em não fumar, dada a gravidade do impacto deste câncer no pulmão.

# Revisão de Literatura

## Sobre o Câncer

O câncer representa uma das patologias mais sérias e frequentes na prática médica atual. Anualmente, são registrados 14 milhões de novos casos de câncer e mais de 8 milhões de óbitos associados a esta enfermidade globalmente. Segundo os dados mais atualizados, os custos diretos com o tratamento do câncer alcançam 80 bilhões de dólares anualmente, considerando apenas os gastos com saúde nos Estados Unidos. Sem o devido tratamento, o câncer é quase sempre letal. Portanto, a detecção precoce de indivíduos com elevado risco de desenvolver câncer antes mesmo de sua manifestação constitui um pilar crucial da pesquisa genética. Isso se aplica tanto a indivíduos com predisposição hereditária ao câncer quanto à população em geral, onde o diagnóstico precoce e o tratamento adequado do câncer são essenciais. Esses processos dependem crescentemente dos progressos em técnicas de sequenciamento genômico e análise de expressão gênica (Udagawa *et al.*, 2018).

## ***Neoplasia***

Câncer refere-se às variantes mais agressivas de neoplasias, condições patológicas marcadas por um crescimento celular desenfreado que resulta na formação de massas ou tumores (neoplasmas). Este acúmulo anormal de células em neoplasmas deve-se a um desequilíbrio entre os mecanismos de proliferação celular e os de apoptose celular. As células se multiplicam conforme avançam pelo ciclo celular e realizam mitose. A apoptose, ou morte celular programada, atua eliminando células de um tecido. No entanto, para que um neoplasma seja classificado como câncer, ele precisa ser maligno, o que implica não apenas em seu crescimento descontrolado, mas também na sua capacidade de invadir tecidos adjacentes ao local de origem (sítio primário) e de se espalhar (metastatizar) para regiões mais afastadas do corpo. Tumores que não possuem capacidade invasiva ou de metastatização não são considerados cancerígenos, sendo denominados tumores

benignos, apesar de suas dimensões, funções ou localizações atípicas poderem apresentar riscos significativos ao paciente.

O câncer não constitui uma patologia única, mas abrange diversas formas e níveis de agressividade. Identificam-se três categorias principais dessa doença:

- Sarcomas, que se desenvolvem no tecido mesenquimal, como os ossos, músculos ou tecidos conjuntivos, além do tecido nervoso;

- Carcinomas, originados no tecido epitelial, que inclui as células que revestem órgãos como intestinos, brônquios ou ductos mamários;

- Neoplasias malignas hematopoiéticas e linfoides, como leucemias e linfomas, que se espalham pela medula óssea, sistema linfático e sangue periférico.

Dentro dessas categorias principais, os tumores são ainda mais detalhadamente classificados conforme o local de origem, tipo de tecido afetado, características histológicas, nível de malignidade, presença de aneuploidia cromossômica e, cada vez mais, de acordo com as mutações genéticas específicas e alterações na expressão gênica presentes na formação tumoral.

## Câncer de Pulmão

Sob o prisma patológico, o câncer de pulmão segmenta-se em dois tipos principais: o câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) e o câncer de pulmão de pequenas células (CPPC). Ademais, o CPNPC subdivide-se em três subtipos principais: Adenocarcinoma, Carcinoma de Células Escamosas e Carcinoma de Grandes Células. No Brasil, o diagnóstico do CPNPC ocorre, frequentemente, em fases tardias, refletindo em índices reduzidos de sobrevivência. Cerca de 70% dos pacientes são diagnosticados quando a doença já se encontra avançada localmente ou com metástase. O adenocarcinoma é comumente localizado nas regiões periféricas do pulmão e possui um ritmo de crescimento mais lento em comparação aos demais tipos de câncer pulmonar, aumentando a possibilidade de um diagnóstico precoce. O carcinoma de células escamosas, associado

ao consumo de tabaco, geralmente desenvolve-se nas áreas centrais do pulmão, próximas aos brônquios. Por outro lado, o carcinoma de grandes células pode surgir em qualquer região pulmonar, caracterizando-se pelo rápido crescimento e disseminação, o que dificulta o tratamento. Este último é rapidamente progressivo, assemelhando-se ao CPPC em termos de agressividade. O CPPC destaca-se como o mais agressivo entre os tumores malignos pulmonares, com uma expectativa de vida mediana de apenas 3 meses para pacientes que não recebem tratamento. Esta variação do câncer tende a disseminar-se prematuramente, e em mais de 60% dos casos, os pacientes já apresentam doença extensa no momento do diagnóstico (Duarte *et al.*, 2006).

A maioria dos diagnósticos é estabelecida em uma fase em que a doença já se encontra em estágio avançado localmente e/ou com metástase, dado que os tumores em estágios iniciais raramente manifestam sintomas que motivem uma investigação mais aprofundada. Isso sublinha a importância crucial das estratégias de detecção precoce, visto que a excisão cirúrgica, representando a única modalidade terapêutica com potencial curativo, mostra-se eficaz exclusivamente em fases iniciais da doença (Zamboni, 2002).

## Epidemiologia

Conforme informações do GLOBOCAN, o câncer de pulmão destaca-se como o tipo mais prevalente globalmente, com 1,8 milhão de casos, liderando em incidência entre os homens (16,7%) e ocupando a terceira posição entre as mulheres (8,7%) (Bray *et al.*, 2018).

Desconsiderando os diagnósticos de câncer de pele não melanoma, as projeções do INCA para o Brasil no período de 2016-2017 indicam que o câncer de pulmão ocupará a segunda posição em prevalência entre os homens, com uma taxa de 8,1% e 17.330 casos novos, e a quarta posição entre as mulheres, com uma taxa de 5,3% e 10.890 casos novos..

No público masculino, o câncer de pulmão é o segundo tipo mais comum, sucedendo o câncer de próstata. Entre as mulheres, onde sua incidência vem crescendo, ocupa o segundo lugar, ficando atrás apenas do câncer de mama. Esse incremento na incidência e

no volume de casos de câncer de pulmão feminino espelha o crescimento do consumo de tabaco nesse segmento nas últimas décadas. Ademais, o câncer de pulmão é reconhecido por sua elevada agressividade, apresentando uma relação mortalidade/incidência (M/I) próxima a 90% e uma expectativa de sobrevida média de cinco anos entre 10% e 15%. Ele é a principal causa de morte por câncer entre os homens e está em segundo lugar nas causas de óbito por câncer entre as mulheres, logo após o câncer de mama (Bray *et al.*, 2018).

## **Fatores de risco**

### **Tabagismo**

O tabagismo é, indiscutivelmente, o principal fator de risco. Aproximadamente, 80% dos casos estão relacionados ao consumo do tabaco, sendo a ameaça 10 a 30 vezes maior em fumantes ativos e 1,3 vezes maior em fumantes passivos.

O perigo de desenvolver câncer de pulmão eleva-se proporcionalmente à quantidade de cigarros consumidos diariamente (de forma dose-dependente) e à duração em anos do hábito tabagista do indivíduo, seja passado ou atual. Esse risco pode ainda ser avaliado pelo cálculo da carga tabágica, expressa em maços-ano.

A idade em que o paciente começou a fumar, o grau de inalação, a quantidade de tabaco e/ou nicotina presentes no produto e o uso de cigarros sem filtro devem ser mensuradas. Fumantes de mais de 2 maços por dia chegam a ter 30 vezes mais chance de desenvolver câncer do pulmão.

Manter-se abstinente por mais de 15 anos pode diminuir o risco de câncer de pulmão em 80% a 90%, sendo uma prática que deve ser estimulada inclusive em pacientes já diagnosticados com a doença. O uso de charutos e cachimbos eleva o risco, porém em uma escala menor se comparado ao cigarro, enquanto os efeitos do consumo de maconha, cocaína e do cigarro eletrônico ainda são considerados incertos na literatura científica.



## **Tabagismo Passivo**

Em 1990, Jamerich realizou um estudo caso-controle, resultando na constatação de que, em pessoas não fumantes, 17% dos casos diagnosticados de câncer de pulmão podem ser atribuídos à exposição considerável ao tabaco durante a infância e adolescência.

Em 2011, a publicação científica Lancet apresentou um estudo que indica uma estimativa de 3.000 mortes anuais por câncer de pulmão, relacionadas à exposição ao fumo passivo.

## **Fatores Ocupacionais e Ambientais**

Dentre os fatores ocupacionais mais relevantes estão a exposição ao asbesto (relacionado ao câncer do pulmão desde 1950) ou ao amianto (especialmente as fibras de anfibólio) em primeiro lugar, seguido do gás radônio.

O radônio, um elemento naturalmente radioativo, pode ser localizado em espaços internos, tais como casas e escritórios. Esse gás contribui com 55% da radiação recebida pelo ser humano durante sua existência.

Este gás origina-se do processo de decomposição do urânio, um elemento radioativo presente na natureza sob a forma de minerais. O radônio, emergindo do solo, infiltra-se em edificações através de tubulações, fissuras e brechas, acumulando-se e alcançando níveis de concentração potencialmente prejudiciais à saúde. Essas concentrações tendem a ser mais elevadas em residências, pisos térreos e nos níveis mais baixos de prédios.

O radônio produz partículas alfa radioativas que ficam suspensas no ar e, ao serem inaladas, fixam-se no epitélio das vias respiratórias. A exposição prolongada a essas partículas, em contato com o tecido que recobre o interior dos pulmões, pode causar a oxidação do DNA, resultando em câncer pulmonar. No ambiente externo, o radônio representa um risco menor para a saúde, devido à sua diluição no meio ambiente.

Outras substâncias, como arsênio, bis(clorometil)éter, cromo, formaldeído,

radiação ionizante, níquel, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, poeiras de metais pesados e cloreto de vinila, estão associadas, embora em menor grau, a riscos. No que tange aos elementos ambientais, destaca-se a combustão de carvão (especialmente o tipo betuminoso), madeira e biodiesel, além da contaminação atmosférica.

## **Outros Fatores**

A radioterapia, aplicada no tratamento do Linfoma de Hodgkin, com doses que variam de 2,6 a 7,0, e no câncer de mama, com doses de 3 a 4, eleva o risco de desenvolvimento do câncer de pulmão.

Dentre as doenças inflamatórias e/ou benignas do pulmão, encontram-se o enfisema, a bronquite crônica, a pneumonia, a tuberculose, a fibrose pulmonar difusa, a insuficiência de um alelo da enzima alfa-1-antitripsina e a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Adicionalmente, há um componente genético relevante: familiares de primeiro grau de indivíduos acometidos por câncer de pulmão apresentam um risco elevado para o desenvolvimento dessa neoplasia.

Homens negros apresentam uma incidência 47% superior em comparação aos homens brancos. Pessoas de ascendência asiática possuem um risco menor em relação aos brancos e um prognóstico mais favorável, diferença esta que pode estar associada à maior prevalência do Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR).

A suplementação de betacaroteno (Provitamina A) eleva de forma significativa o risco de desenvolver câncer de pulmão. Adotar uma dieta rica em frutas e vegetais pode atuar como um elemento de proteção. Pesquisas indicam, adicionalmente, que a terapia de reposição hormonal pode incrementar o risco de câncer pulmonar (Riley *et al.*, 2012).

## **Genética do Câncer**

O estudo intitulado "Genética do Câncer" explora a origem patológica da doença, que surge a partir de mutações genéticas, conferindo ao indivíduo uma predisposição

ao desenvolvimento do câncer. Segundo as teorias de Mendel sobre hereditariedade, a genética opera através de padrões de transmissão de genes específicos que, sob certas condições, podem influenciar o surgimento da doença. Neste contexto, fatores ambientais e de estilo de vida, como variações de temperatura, hábitos alimentares e o equilíbrio do pH (Potencial Hidrogeniônico), entre outros elementos, podem contribuir para o progresso da patologia (Riley *et al.*, 2012.).

Diante da evolução e agravamento do câncer, torna-se imperativo adotar medidas preventivas dirigidas àqueles diagnosticados com a doença. Isso se deve não apenas aos fatores externos (não hereditários) que contribuem para o desenvolvimento do câncer, mas também aos riscos hereditários enfatizados pela genética mendeliana, que destaca a influência da hereditariedade na predisposição à doença. Assim, indivíduos com histórico familiar de câncer são aconselhados a realizar testes genéticos. Essa medida, acompanhada de orientações de profissionais da saúde, visa ao monitoramento e controle da patologia, enfatizando a importância da detecção precoce e da gestão de riscos associados à herança genética (Weitzel *et al.*, 2011; Kim *et al.*, 2016).

O ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) é crucial para o transporte de informações genéticas do DNA (ácido desoxirribonucleico) até o citoplasma, onde acontece a formação de proteínas. Essa movimentação de dados é vital para a organização e operação do genoma, o depositário de todos os códigos genéticos. Conhecido como transcrição, este processo envolve a eliminação de sequências específicas de DNA, chamadas íntrons, incapazes de codificar proteínas. Por outro lado, os éxons, segmentos que realmente codificam proteínas, são conservados e ligados num processo conhecido como splicing. A oncogênese, ou formação de cânceres, está profundamente ligada a mudanças genômicas e à ocorrência de diversas transcrições alternativas, destacando uma ligação direta entre tais alterações genômicas, a expressão gênica e a genética do câncer (Zhang *et al.*, 2013; Ferone *et al.*, 2020).

O câncer pode ser descrito como um comportamento celular anormal, desviando-se dos padrões regulares de atividade do corpo, que incansavelmente busca manter a homeostase. Esse estado de equilíbrio é sustentado por ajustes bioquímicos e fisiológicos

contínuos. No âmbito da genética do câncer, a questão se aprofunda ao abordar distúrbios no processo de mitose, que é fundamental para a formação de novas células. Neste contexto, o câncer interfere drasticamente, promovendo uma produção celular desregulada e bloqueando a apoptose, o processo natural de morte celular. Tal disfunção é referida como o processo evolutivo da doença, marcando um crescimento tumoral descontrolado (Martincorena *et al.*, 2017).

## Diagnóstico

Uma vez considerada a possibilidade diagnóstica de câncer de pulmão, seja pelo quadro clínico do paciente, seja por exames de imagem, o médico atendente deve conduzir o caso de modo a obter a confirmação cito ou histológica da doença e, a seguir, determinar o seu estadiamento. Assim, a escolha do método diagnóstico será pautada pela história, pelo exame físico e pelos exames de imagem de que o paciente já dispuser.

Os achados de tomografia computadorizada (TC), por exemplo, podem sugerir o tipo de tumor com o qual se está lidando. Assim, grandes massas linfonodais mediastinais e hilares, em pacientes fumantes, são características de carcinomas de células pequenas (CPCP). A presença de síndromes paraneoplásicas também são mais frequentes nos casos desse tipo de carcinoma. Na maioria dos pacientes com CPCP, o quadro clínico de abertura mostra doença extensa, ou seja, além dos limites do hemitórax onde está o tumor primário. Nesse cenário, o estadiamento clínico pode revelar outros sítios de doença extratorácica que sejam mais facilmente abordáveis para biópsia que o intratorácico (Thomas *et al.*, 2018).

Nos pacientes com suspeita de carcinoma de pulmão de células não-pequenas (CPCNP), o quadro clínico-radiológico pode ir desde um nódulo pulmonar solitário periférico em paciente assintomático até doença extensamente metastática em paciente caquético. Por conseguinte, o diagnóstico pode ser feito por exames caros e sofisticados, como a punção por ultrassonografia endobrônquica (EBUS - *endobronchial ultrasound*), bem como por exames mais simples, como a citologia de líquido pleural ou a biópsia de linfonodos

supraclaviculares. Esses espécimes podem ser obtidos com procedimentos sob anestesia local, com o paciente acordado (Thomas *et al.*, 2018).

## Métodos Diagnósticos

A estratégia para o diagnóstico e o estadiamento deve considerar riscos, probabilidade de resultado conclusivo e custos, com vistas a maximizar o segundo e minimizar tanto o primeiro como o último. A investigação deve ser o mais simples, menos invasiva e menos dispendiosa possível.

### ***Citologia do escarro***

É o método menos invasivo e de menor risco para o paciente com suspeita de câncer de pulmão. Foi muito utilizado em testes de rastreamento de câncer de pulmão, juntamente com a radiografia de tórax, em estudos da década de 70.

No estudo realizado por Risse *et al.* (1987) observou-se que a citologia do escarro apresenta maior rendimento em casos nos quais a lesão suspeita é de localização central, o paciente apresenta hemoptise e valores reduzidos de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), e quando o tumor tem dimensão superior a 2,4 cm e é classificado como carcinoma epidermoide.

Após a análise da literatura, Schreiber e McCrory (2003) propõem um incremento de 52% a 86% na eficácia dos resultados citológicos do escarro quando a coleta da amostra é realizada de forma induzida, em contrapartida à espontânea, e quando se coletam três amostras ao invés de uma única.

Em revisão mais recente, Rivera *et al.* (2007), encontraram dados de sensibilidade que variam entre 0,42 e 0,97 e de especificidade entre 0,68 e 1,0.

Na prática, a citologia do escarro é pouco utilizada, pois a broncoscopia flexível com possibilidade de biópsia e coleta de citologia proporciona, juntamente com dados

anatômicos importantes, maior rendimento diagnóstico no estadiamento do câncer de pulmão. Sua indicação ficaria restrita a casos de pacientes em estado clínico tal que mal tolerassem, por exemplo, uma broncoscopia sob sedação. Caso a citologia de escarro seja negativa para neoplasia, é imperioso que a investigação prossiga, se o quadro clínico continuar apontando para a presença de doença maligna.

## **Broncoscopia**

A broncoscopia flexível (BF), aliada a câmeras que permitem ampliação das imagens em tempo real (videobroncoscopia), é o método rotineiro para diagnóstico, estadiamento e, por vezes, tratamento do câncer de pulmão. Através do canal interno de trabalho do aparelho, podem-se realizar biópsias com fórceps (brônquicas e transbrônquicas), escovados de lesões, lavado brônquico e lavado bronco-alveolar (LBA), além de punções aspirativas transbrônquicas (PATB) guiadas ou não por EBUS. A BF é o procedimento preferencial para os pacientes com lesões pulmonares centrais, já que o aparelho chega até os brônquios subsegmentares. As massas centrais podem-se apresentar como lesões exofíticas com lesão mucosa, infiltrativas da mucosa ou apenas da submucosa e podem ainda ser peribrônquicas, gerando apenas compressão extrínseca local. De modo geral, a sensibilidade da broncoscopia para lesões centrais é de cerca de 90% (Rivera *et al.*, 2007).

Quando a lesão é vista diretamente, esse rendimento diagnóstico sobe para quase 100%. Recomenda-se a coleta de, no mínimo, três a quatro fragmentos por lesão visualizada. Nas lesões infiltrativas ou submucosas, o escovado e a PATB aumentam o poder diagnóstico. Lavados brônquicos com 30mL a 50mL de solução fisiológica são normalmente adicionados às biópsias e escovados. Esses lavados devem ser feitos após as biópsias, para obtenção do maior número de células possível.

Savage *et al.* (2001), argumentam que a PATB apresenta benefícios em comparação a outros métodos. Segundo eles, a PATB é menos perigosa em situações de lesões com elevado risco de hemorragia ou quando a localização da lesão exige uma angulação excessivamente aguda do equipamento para a realização da biópsia tradicional, ou ainda,

quando a parte aparente do tumor aparenta estar necrosada.

O uso da broncoscopia para diagnóstico de lesões periféricas (aquelas não visíveis com o aparelho) não suscita tanto entusiasmo, conforme se pode constatar quando se revisa a literatura de modo geral. Torna-se um capítulo à parte, no entanto, quando se verificam os avanços tecnológicos recentes.

Nos estudos mais antigos, a sensibilidade da biópsia transbrônquica, do escovado brônquico e do LBA foram de 0,57, 0,54 e 0,43, respectivamente, nos estudos de Jones *et al.* (2001) e de Kawaraya *et al.* (2003).

Na análise conduzida por Arrogliá *et al.* (1993), a efetividade da broncoscopia flexível (BF) com biópsias dirigidas por fluoroscopia variou de 40% a 80%. Conforme esperado, o dimensionamento da lesão se destacou como o fator mais influente no sucesso diagnóstico do método. A probabilidade de confirmação diagnóstica para biópsias transbrônquicas de lesões com dimensões superiores a 4,0 cm aproxima-se de 80%, enquanto para aquelas inferiores a 2 cm, a taxa deprecia para menos de 30%.

O número de fragmentos de biópsia transbrônquica também se mostrou importante, tendo sido reportadas taxas de sensibilidade de 0,45 com um fragmento e de 0,70 com seis fragmentos de biópsia (Popovich *et al.*, 1982).

Pirozynski mostrou achados em que a realização de LBA com 100mL a 200mL de solução fisiológica melhora os resultados diagnósticos das lesões periféricas, principalmente nos casos de carcinoma bronquíolo-alveolar (Pirozynski, 1992).

As taxas de complicações da BF são baixas e incluem tosse, hipoxemia, arritmias cardíacas, sangramentos, pneumotórax e infecção iatrogênica. Sangramentos significativos (acima de 50mL) ocorrem em aproximadamente 25% dos pacientes submetidos a biópsias por BF. O pneumotórax é mais frequente após biópsias transbrônquicas, mas é raro nas biópsias de lesões centrais.



## **Ultra-sonografia endobrônquica**

A EBUS constitui um avanço tecnológico recente, em que um de dois tipos de probes (radial ou convexo) é utilizado para localizar lesões-alvo. O probe convexo é usado para guiar punções mais centrais, como no caso de linfonodos mediastinais ou de tumores com maior componente peribrônquico. Herth *et al.* (2006), analisaram prospectivamente 502 pacientes, em que 572 linfonodos foram puncionados guiados por EBUS. Em 535, o diagnóstico foi conclusivo, levando a uma sensibilidade de 0,94 e especificidade de 100%.

A avaliação das lesões periféricas é feita com o probe radial em sítios que se pensavam inacessíveis pela broncoscopia convencional. Após a localização da lesão com o uso de radioscopia simultânea, introduz-se um canal estendido de trabalho com uma pinça de biópsia ou uma cureta. Kurimoto *et al.* (2004), conduziram um estudo prospectivo não randomizado usando o probe radial em 150 pacientes com lesões pulmonares periféricas. Amostras obtidas guiadas por EBUS estabeleceram o diagnóstico do paciente em 77% dos casos. Os autores concluíram que o EBUS aumentou significativamente o rendimento diagnóstico da broncoscopia para as lesões pulmonares periféricas, mesmo naquelas com menos de 2,0 cm de diâmetro (Kurimoto *et al.*, 2004).

## **Broncoscopia por navegação eletromagnética**

A broncoscopia por navegação eletromagnética (BNE) é um método descrito para diagnóstico de lesões periféricas que também não seriam alcançáveis por broncoscopia convencional. O tórax do paciente é mapeado de modo tridimensional por tomografia computadorizada acoplada a um sistema que gera um campo eletromagnético ao redor do tórax do paciente. Esse sistema permite a localização milimétrica das estruturas torácicas durante o exame de broncoscopia com o auxílio de TC (Tomografia Computadorizada) tridimensional. Esse mapeamento do tórax permite que um sensor na ponta de um canal de trabalho estendido seja guiado até a lesão. Realizam-se as biópsias uma vez confirmada a posição da ponta do canal de trabalho sobre o nódulo-alvo. Schwarz *et al.* (2006), descreveram os resultados iniciais em 13 pacientes, com 4 casos de falsos-negativos para

neoplasia e 9 casos de verdadeiros-positivos. O tamanho médio das lesões biopsiadas foi de 3,5 cm  $\pm$  1,1 cm.

Em outro estudo, fez-se a comparação prospectiva do rendimento diagnóstico do EBUS, BNE e dos dois métodos associados em 120 pacientes que apresentavam nódulos pulmonares periféricos. Os resultados mostraram positividade de 88% para a combinação dos métodos, de 69% para EBUS e de 59% para BNE ( $p=0,02$ ) (Eberhardt *et al.*, 2007).

Estes avanços tecnológicos devem ser vistos com reserva, pois seriam destinados aos pacientes com baixo risco de neoplasia, àqueles em que o risco cirúrgico é altíssimo ou aos que recusam tratamento cirúrgico. Uma vez constatada a presença de nódulo suspeito em paciente com fatores de risco para câncer de pulmão e que não apresente contraindicações para cirurgia, a conduta de melhor relação risco/custo/benefício é a intervenção cirúrgica com ressecção do nódulo, biópsia de congelação e eventual tratamento cirúrgico definitivo.

## ***Ultra-Sonografia Endoscópica Transesofágica***

A ultra-sonografia endoscópica já é método consagrado na avaliação de tumores do esôfago, com resolução suficiente que permite verificar as camadas da parede esofagiana acometidas pela neoplasia. Linfonodos mediastinais também podem ser avaliados durante o exame e submetidos à biópsia aspirativa com agulha fina, havendo várias séries que relatam seu uso no diagnóstico e estadiamento dos pacientes com câncer de pulmão. As cadeias acessíveis pelo método são as da região subcarinal (cadeia 7), da janela aortopulmonar (cadeia 5) e do mediastino inferior (cadeias 8 e 9). Micames *et al.* (2007), publicaram uma metanálise sobre esse assunto, incluindo 18 estudos. A sensibilidade do método foi de 82% e a especificidade, de 97%. Deve-se atentar para o fato de que a sensibilidade caiu para 58% quando foram avaliados linfonodos de aspecto e tamanho normais pela tomografia computadorizada (Micames *et al.*, 2007).

Assim, esse método também deve ser usado em casos em que a informação sobre o acometimento dos linfonodos mediastinais modifica a estratégia terapêutica do paciente em questão.

## **Punção Transtorácica com Agulha**

Apunção transtorácica com agulha (PTTA) é bastante indicada para nódulos e massas pulmonares periféricas. O procedimento pode ser guiado por qualquer exame de imagem, mas os resultados são melhores com a tomografia computadorizada, especialmente para nódulos entre 0,5 cm e 1,5 cm. A presença de um citopatologista durante o procedimento aumenta significativamente a positividade do método. Em revisão recente, Rivera e Mehta calcularam ser de 90% a probabilidade de a PTTA fornecer o diagnóstico de malignidade para nódulos pulmonares periféricos maiores que 2,0 cm. Além disso, a taxa de falso-positivos foi de 1% a 2%, ou seja, um resultado positivo para neoplasia é bastante confiável (Schwarz *et al.*, 2006).

O aumento da experiência com a PTTA permitiu o uso de agulhas tipo core biopsy, em que se pode retirar um fragmento da lesão, elevando a especificidade do método. Dois estudos compararam a agulha fina e a agulha de corte (core biopsy) na avaliação de lesões pulmonares. Para as lesões malignas, a sensibilidade foi semelhante (aproximadamente 90%), mas na determinação da etiologia das lesões benignas (diagnóstico específico), a agulha de corte teve melhor desempenho (Gong *et al.*, 2006; Yamagami *et al.*, 2003).

Yu *et al.* (2002) em um serviço nacional, publicaram resultados da análise de 52 pacientes consecutivos submetidos a biópsias com agulha cortante. Em 98,1% dos casos, a punção resultou em material adequado para o diagnóstico das lesões. O tamanho das lesões variou de 1,8 cm a 15 cm (mediana de 5,4 cm). Em 42 pacientes (80,8%), as lesões eram malignas. A sensibilidade, especificidade e acurácia do método na determinação da presença de doença maligna foram de 96,8%, 100% e 97,2%, respectivamente. Complicações ocorreram em 17,3% dos pacientes, sendo a mais frequente o pneumotórax (6 casos, 11,5%). Deve-se observar nessa casuística que o tamanho mediano das lesões (5,4cm) favoreceu os bons resultados obtidos pelos autores (Yu *et al.*, 2002).

Como se sabe, um resultado negativo ou não conclusivo da PTTA não garante a inexistência de doença maligna. Em algumas séries, até 30% desses pacientes apresentam resultados falso-negativos e acabam tendo suas neoplasias malignas descobertas durante

a cirurgia (Zarbo *et al.*, 1992).

Algumas características clínicas e de exames de imagem são preditivas de malignidade para os nódulos pulmonares solitários, objeto da maioria dos estudos sobre PTTA. Assim, pacientes acima de 40 anos, com história de tabagismo ou de outro tipo de câncer, portadores de nódulos acima de 2,0 cm de diâmetro, espiculados e localizados nos lobos superiores são candidatos a diagnóstico intra-operatório com consequente tratamento cirúrgico no mesmo ato.

Desse modo, pode-se suprimir a PTTA nos pacientes em que é alto o índice de suspeição de neoplasia maligna. O paciente que não apresenta contra-indicações para uma cirurgia diagnóstica e potencialmente curativa deve ser encaminhado diretamente para a cirurgia.

Entretanto, há circunstâncias em que se recomenda a PTTA, com o intuito de se evitarem outros procedimentos mais invasivos. Isso vale para pacientes com risco cirúrgico elevado ou que recusam cirurgia, mas faz-se necessária a confirmação diagnóstica de malignidade para outro tipo de tratamento como a radioterapia e/ou quimioterapia ou ambas. A PTTA também é indicada para pacientes que preferem ter o diagnóstico de câncer antes de se submeterem à cirurgia.

As complicações mais frequentemente observadas na Toracotomia Percutânea com Agulha (PTTA) são o pneumotórax e episódios de sangramento, tanto pleural quanto endobrônquico. Uma revisão realizada por Geraghty *et al.* (2003), apontou que sangramentos pós-biópsia com agulha ocorreram em 5% a 10% dos casos, sendo estes predominantemente autolimitados e ocorrendo em sua maioria após procedimentos de core biopsy. A incidência de pneumotórax mostrou-se variável, influenciada pelo tipo de biópsia, profundidade da lesão, número de tentativas de biópsia e pela presença de enfisema pulmonar. No que diz respeito ao tratamento de pneumotórax, foi necessário o uso de dreno torácico em 5% a 25% dos pacientes que desenvolveram esta complicação no estudo citado por Geraghty *et al.* (2003).

## **Citologia de Líquido Pleural**

Em pacientes que apresentam derrame pleural com suspeita de neoplasia pulmonar, a abordagem diagnóstica inicial recomendada é a realização de uma toracocentese, também conhecida como punção pleural. A eficácia diagnóstica da citologia do líquido pleural obtido na primeira toracocentese alcança 63%, e esta taxa tende a aumentar com a realização de punções subsequentes. A detecção de células cancerígenas no líquido pleural por meio da citologia é considerada suficiente para confirmar o diagnóstico de câncer de pulmão, além de permitir a distinção entre Carcinoma Pulmonar de Células Pequenas (CPCP) e Carcinoma Pulmonar de Células Não Pequenas (CPCNP). Contudo, um resultado negativo na citologia pleural não exclui a possibilidade de câncer, exigindo a continuação da investigação diagnóstica para uma definição conclusiva (Brock *et al.*, 2005; Haddad *et al.*, 2004).

## **Cirurgia Torácica Videoassistida**

Pacientes portadores de nódulos pulmonares periféricos indeterminados e suspeitos para neoplasia podem ser submetidos à ressecção do nódulo por cirurgia torácica videoassistida (VATS). Na suspeita de malignidade, o paciente já deve estar preparado para uma cirurgia definitiva (terapêutica).

O uso da VATS, como em qualquer outra modalidade invasiva de diagnóstico, deve ser criterioso. Em estudo de Hirai *et al.* (2006), 38 de 57 pacientes (67%) tinham nódulos malignos após ressecção por VATS. O tamanho médio dos nódulos era de 1,76 cm, mas nenhum maior que 3,0 cm. Já em outro estudo, um grupo multicêntrico espanhol encontrou nódulos malignos em 48,8% dos 209 casos operados, em que foram excisadas massas de até 5,0 cm (Jimenez, 2001). Em outro extremo, temos a publicação de um grupo italiano com 429 casos de nódulos pulmonares operados por VATS, com diâmetro médio de 1,8 cm. Desses, 86,24% eram benignos, denotando critérios menos estritos na seleção dos pacientes para cirurgia, ou seja, uma proporção muito grande de nódulos benignos operados (Cardillo *et al.*, 2003).

Mesmo com a atelectasia do pulmão no ato operatório, a identificação do nódulo durante a VATS pode ser muito dificultosa. Nos casos de nódulos menores que 1,0 cm e circundados por parênquima de todos os lados, descreveram-se várias técnicas para a sua localização. Marcas na pleura visceral adjacente ao nódulo podem ser identificadas na tomografia computadorizada e visualizadas durante a cirurgia. As técnicas mais corriqueiras são um instrumento cirúrgico de apreensão, que pode dar uma sensação tátil parcial, e o próprio dedo do cirurgião introduzido por uma das incisões.

Com o aumento do número de exames de Tomografia Computadorizada (TC), têm-se encontrado nódulos cada vez menores. Assim, desenvolveram-se alternativas para a localização mais precisa dos nódulos. Entre elas, estão a marcação do nódulo com agulha guiada por tomografia no pré-operatório imediato (Mack *et al.*, 1993), a injeção de contraste próximo ao nódulo (Moon *et al.*, 1999) e a colocação de uma micromola na lesão, seguida de sua ressecção com a utilização da radioscopia intra-operatória (Lizza *et al.*, 2001). Shennib e Bret (1992) descreveram o uso da ultra-sonografia intra-operatória para a localização dos nódulos e a ressecção com VATS, mas com resultados pouco animadores (Shennib *et al.*, 1993).

## ***Mediastinoscopia e Mediastinotomia***

Em casos selecionados, a mediastinoscopia cervical (com ou sem auxílio de microcâmera de vídeo) pode ser método tanto de diagnóstico quanto de estadiamento. É importante que já esteja delineada a estratégia terapêutica para o caso específico (por exemplo, o caráter adjuvante ou neoadjuvante), para que a informação obtida com as biópsias defina o próximo passo do tratamento.

A mediastinoscopia convencional destina-se a lesões e/ou linfonodos paratraqueais altos e baixos, bilateralmente e pré-carinais. Ginsberg (1996), relatou taxa de 2,0% de complicações em 2.259 mediastinoscopias, sendo 0,3% do total graves, a ponto de colocar em risco a vida do paciente. Não houve mortalidades. As taxas de sensibilidade e falso-negativos foram de 69% e 11%, respectivamente. Ginsberg (1996), também descreveu

a chamada mediastinoscopia alargada, em que se pode obter material das cadeias pré-vasculares. No entanto, poucos autores utilizam o método na prática.

A mediastinotomia paraesternal ou incisão de Chamberlain pode ser utilizada no acesso às lesões ou linfonodos pré-aórticos e da janela aortopulmonar. É indicada principalmente nos casos de tumores do lobo superior esquerdo, mas destina-se ao estadiamento de carcinomas pulmonares de quaisquer topografias (McNeil *et al.*, 1966).

## **Toracotomia**

Quando outros procedimentos não são conclusivos e a dúvida sobre uma lesão maligna persiste, recomenda-se o uso da toracotomia tradicional. Nos casos em que a ressecção em cunha é inviável devido à posição ou ao tamanho da lesão, é possível recorrer a biópsias por agulha do tipo core biopsy ou proceder com ressecções mais extensas para remover integralmente a lesão com margens seguras, tais como lobectomias. Assim, a técnica pode ser simultaneamente diagnóstica e terapêutica.

# **Estadiamento e o Estadiamento de Câncer de Pulmão**

A extensão anatômica de um câncer, no momento do diagnóstico, é um elemento chave utilizado para definir o tratamento e para avaliar a probabilidade do seu resultado, se bem-sucedido. Sistemas de estadiamento possibilitam a codificação e a extensão de um câncer, e assim proporcionam aos médicos e pacientes os meios para quantificar o prognóstico, tanto para os pacientes como para comparar os grupos de indivíduos em ensaios clínicos recebedores de tratamento padrão em todo o mundo (Zhou e Zhou, 2018).

Pode-se considerar que um sistema de estadiamento é um sistema de medição em que certas características do tumor são codificadas e transformadas em variáveis hierarquizadas. Como qualquer outro sistema de medição, uma boa classificação em estádios tem de ser válida, confiável e prática, e seu valor será máximo se o mesmo sistema for universalizado.



Um sistema de estadiamento clinicamente válido cria grupos de casos que exigem controle semelhante, ou grupos de casos que têm evoluções semelhantes. Para conseguir isso, o sistema tem de refletir as conclusões clínicas que identificam subgrupos importantes de casos. Isso exige um sistema específico para cada localização do câncer, apropriado para a anatomia do local, para o comportamento característico de um câncer específico e para as opções de tratamento disponíveis (Mackillop *et al.*, 1998).

Um sistema válido deverá ser abrangente, isto é, deve ser capaz de refletir toda a ampla série de possíveis apresentações de cada tipo de câncer. Para manter sua validade ao longo do tempo, o sistema também precisa ser flexível o suficiente para permitir sua adaptação a mudanças importantes na prática médica ou no conhecimento médico.

Os objetivos do estadiamento do câncer são:

- Ajudar o médico no planejamento do tratamento;
- Ajudar na avaliação dos tratamentos;
- Determinar a evolução dos pacientes;
- Contribuir para pesquisas clínicas com vistas ao desenvolvimento de novas estratégias de tratamento.

Usualmente, o tratamento do câncer em estágio inicial é realizado de forma mais conservadora, e o tratamento de doenças mais avançadas de forma mais agressiva, daí ser de fundamental importância o estadiamento correto (Groome *et al.*, 2006).

O sistema de estadiamento mais usado entre os clínicos é o sistema TNM mantido pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC) e a União Internacional de Controle do Câncer (UICC) (Jimenez, 2001; Cardillo *et al.*, 2003; Mack *et al.*, 1993). Este sistema de códigos avalia os seguintes componentes:

T - A extensão do tumor primário.

N - Linfonodos regionais acometidos ou não por invasão.

M - A presença ou ausência de metástases ou metástases à distância.

## **Classificação Clínica e Patológica**

Existem duas modalidades principais de classificação que são: clínica e patológica. O estadiamento clínico (cTNM ou apenas TNM) é baseado nos seguintes critérios: anamnese, exame físico geral, exames de imagem, endoscopia ou exploração cirúrgica sem ressecção, biópsia do sítio primário, biópsia ou excisão de um linfonodo regional ou linfonodo sentinela ou biópsia de um sítio de doença metastática.

A extensão do tumor pode ser avaliada clinicamente por medida direta do tumor, pela sua extensão nas túnicas dos órgãos (mucosas, submucosas, muscular e serosa) - que pode ser avaliada por método de ecografia endoscópica - ou ainda ser confirmado por exames histopatológicos (pT).

No caso da avaliação patológica (pTNM) se requer, além das informações do estadiamento clínico, uma coleta de amostra suficiente para avaliar a extensão do tumor primário geralmente após os achados operatórios e avaliação patológica do espécime ressecado. Do mesmo modo a avaliação linfonodal (pN) exige uma remoção de um número suficiente de linfonodos ou na avaliação específica do linfonodo sentinela (Ng *et al.*, 2020).

A classificação pTNM não substitui a TNM em casos operados. O estágio TNM pré-operatório permanece inalterado, e o estágio pTNM é registrado em separado. O pTNM é usado para orientar decisões relativas ao pós-operatório e oferece informações adicionais sobre o prognóstico (Edges *et al.*, 2009).

Se houver dúvida sobre qual categoria T, N ou M atribuir a um caso, deve-se escolher a mais baixa, ou menos avançada. Depois de designadas as categorias, os casos podem ser reunidos em grupos de estádios (Amin *et al.*, 2017).

Quadro 1 - Dúvida sobre qual categoria T, N ou M

<b>T - TUMOR PRIMÁRIO</b>	
<b>TX</b>	Tumor primário não pode ser avaliado
<b>T0</b>	Sem evidências de tumor primário
<b>Tis</b>	Tumor in situ
<b>T1, T2, T3, T4</b>	Tamanho e/ou comprometimento local progressivamente maiores
<b>N - LINFONODOS REGIONAIS</b>	
<b>NX</b>	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
<b>N0</b>	Sem metástases em linfonodos regionais
<b>N1, N2, N3</b>	Envolvimento crescente de linfonodos regionais
<b>M - METÁSTASES À DISTÂNCIA</b>	
<b>M0</b>	Sem metástases à distância
<b>M1</b>	Metástases à distância

Fonte: Câncer - Tratamento e Estadiamento AJCC/TNM (8ª edição) p. 23

A menos que haja evidência clínica e patológica de metástase à distância, o paciente é classificado como estadiamento clínico M0 ou cM0.

Os patologistas não devem informar a categoria M a não ser que seja apropriado para o espécime avaliado. O termo MX não deve ser informado pelo patologista.

Alguns outros prefixos designam na linha do tempo algumas características do estadiamento do paciente:

**yc:** estadiamento clínico pós-tratamento ou pós-tratamento neoadjuvante (radioterapia ou quimioterapia).

**yp:** estadiamento patológico pós-tratamento neoadjuvante (radioterapia ou quimioterapia).

**R:** estadiamento pós-recorrência ou re-tratamento.

**A:** estadiamento pós-autópsia.

O sufixo (sn) para linfonodo sentinela. O sufixo (f) dos linfonodos, indica PAAF ou biópsia de fragmento (core). O sufixo (m) para o T - indica múltiplos tumores primários. A presença ou ausência de tumor residual após o tratamento é descrito com o símbolo R (maiúsculo).

RX - Presença de tumor residual não pode ser avaliada. R0 - Sem tumor residual.

R1 - Tumor residual microscópico.

R2 - Tumor residual macroscópico no sítio primário ou nos linfonodos regionais.

## Marcadores Tumorais

**Quadro 2 – Câncer de pulmão - Pequenas células**

Marcador	Classificação	Sensibilidade	Especificidade	Função
Enrolase Neurônio Específico	Humoral	40% a 90%	Média	Monitora tratamento Prognóstico

Fonte: Câncer - Tratamento e Estadiamento AJCC/TNM (8ª edição) - p. 552

**Quadro 3 – Câncer de pulmão - Não pequenas células**

Marcador	Classificação	Sensibilidade	Especificidade	Função
CEA CYFRA 21	Humoral Humoral	Alta Média	Baixa Baixa	Monitora Tratamento Diagnóstico de metástases Monitoramento

Fonte: Câncer - Tratamento e Estadiamento AJCC/TNM (8ª edição) - p. 552

O carcinoma de pulmão é responsável pela primeira causa de morte por câncer em ambos os sexos. Nos pacientes suspeitos de ter a doença, o estadiamento acurado determina não só o tratamento, mas também o prognóstico. Na prática clínica, porém, há uma disparidade entre o estadiamento clínico e patológico. Um tumor em estágio clínico IA (T1N0M0) tem sobrevida em 5 anos de 61%, (contra 67% em tumores com estadiamento patológico), e outro tumor em estágio clínico IB (T2N0M0), de 38% (contra 57% no tumor de estadiamento patológico). Ou seja, em tumores de estadiamento patológico a sobrevida em 5 anos é melhor, refletindo a imprecisão do estadiamento clínico (Mountain, 1997).

## Estadiamento Intratorácico

A avaliação inicial do câncer de pulmão inclui história detalhada, exame físico e identificação de sintomas sugestivos de doença localmente avançada (tosse, hemoptise, dor torácica) ou metastática (déficit neurológico, dor óssea, perda de peso). Uma vez completada essa etapa, deve-se proceder à realização de exames de imagem. A radiografia simples de tórax (Raio-X de tórax), quando normal, não exclui a doença, falhando em 77% na identificação de lesões encontradas na tomografia computadorizada de tórax e em 79%

dos tumores menores do que 2 cm. Quando comparados Raio-X de tórax e tomografia computadorizada, esta tem uma taxa de detecção global três vezes maior, com um aumento de cinco vezes na detecção de lesões ressecáveis (Sone, Li, Yang *et al.*, 2000).

Ao diagnóstico dos carcinomas de pulmão de células não-pequenas (CPCNP), constata-se o envolvimento mediastinal em cerca de 28% a 38% dos casos. A tomografia computadorizada de tórax deve ser considerada exame padrão para investigação inicial do envolvimento mediastinal. A sensibilidade desse método de imagem varia de 43% a 81%, e a especificidade de 44% a 94%. Em geral, linfonodos maiores que 1 cm são considerados malignos, embora alguns linfonodos benignos possam ser maiores. Em contrapartida, linfonodos menores podem conter focos de células malignas. Em decorrência dessa falha na análise de linfonodos pequenos pela tomografia computadorizada, são necessários outros métodos diagnósticos (McLoud *et al.*, 1992; Dillemans *et al.*, 1994; Gross *et al.*, 1988; Colice, 1994; Arita *et al.*, 1995).

Cada vez mais a tomografia com emissão de pósitrons (PET-TC) tem sido usada no corpo de ensinamentos introdutórios ou básicos do estadiamento do câncer. Esse método pode examinar todo o corpo, trazendo vantagem na detecção de metástases à distância. Sua sensibilidade varia entre 67% e 100%, e a especificidade entre 70% e 100%. Uma série de estudos demonstra que o PET-TC é superior à tomografia computadorizada, por conseguir demonstrar metabolismo tumoral mesmo em linfonodos de tamanho normal. Em compensação, reações inflamatórias inespecíficas nos linfonodos e uma série de doenças benignas podem acumular fluorodeoxiglicose (FDG). Outra limitação desse exame é a falha na identificação de invasão da parede torácica e da pleura visceral. Reed *et al.* relataram que o PET foi superior à TC (tomografia computadorizada) na detecção de doença N1 (42% vs 13%,  $p=0,017$ ), bem como na doença N2 e N3 (58% vs 32%,  $p=0,0041$ ) em pacientes com câncer de pulmão potencialmente operável. O valor preditivo negativo do PET foi de 87%. A combinação dos métodos confere acurácia em 90% a 93% dos pacientes (Dahlbom *et al.*, 1992; Hagge *et al.*, 2001; Reed *et al.*, 2003; Valk *et al.*, 1995).

A ressonância nuclear magnética (RNM) não parece melhorar o diagnóstico nos casos de câncer de pulmão em comparação à tomografia computadorizada; as informações

são similares quanto ao envolvimento linfonodal e mediastinal. Porém, a RNM é útil para a avaliação de tumores paravertebrais e para a invasão de estruturas vasculares e neurais (Kuriyama *et al.*, 1990).

Há também a ultra-sonografia (US) endoscópica como método de avaliação de linfonodos mediastinais. Esse método permite a detecção anatômica de linfonodos de 3 mm a 5 mm por imagem de alta resolução e oferece a oportunidade de aspiração por agulha fina. Tem a vantagem de ser menos invasivo, com uma pequena taxa de complicações no mediastino, e consegue caracterizar os subtipos histológicos tais como pequenas células, adenocarcinoma ou epidermóide, o que, no que lhe concerne, influencia na subsequente escolha da terapêutica. Diversos estudos compararam a ultra-sonografia endoscópica com biópsia por agulha fina à TC e ao PET na avaliação dos linfonodos mediastinais em pacientes com câncer de pulmão. Fritscher-Raven *et al.* relataram que a ultra-sonografia com biópsia detectou mais linfonodos que a TC e o PET, e a sensibilidade da TC, PET e US foi de 57%, 73% e 94%, respectivamente. A especificidade foi de 74%, 83% e 71%, e a acurácia de 67%, 79% e 82%, respectivamente. Nenhum método isolado foi conclusivo na avaliação do potencial envolvimento mediastinal, mas a combinação de TC e US foi a técnica mais eficaz no manejo dos pacientes operáveis. O PET ofereceu vantagem na detecção de doença à distância (Fritscher-Ravens *et al.*, 2003).

## **Estadiamento Extratorácico**

Apesquisa de metástases é fundamental para a definição do prognóstico e da melhor abordagem terapêutica para os pacientes com câncer de pulmão. No Brasil, estimativas do Ministério da Saúde indicam que o câncer do pulmão é a terceira neoplasia maligna mais frequente (INCA, 2005). A maioria desses pacientes já apresenta doença disseminada por ocasião do diagnóstico. Nos Estados Unidos, onde o carcinoma broncogênico é o segundo mais comum, a presença de metástases é observada em 40% dos casos novos registrados a cada ano (Jemal *et al.*, 2007).

Esses dados revelam que as metástases ocorrem numa grande proporção de

pacientes, e sua presença é o principal marcador de doença avançada. Essa informação é de fundamental importância porque constitui o principal parâmetro para a tomada de decisão terapêutica, uma vez que a identificação de metástases faz com que o foco do tratamento seja a doença sistêmica, e o tratamento local do tumor primário passa a ter caráter apenas paliativo. Além disso, a presença de metástase é o principal fator determinante do prognóstico. Assim, a pesquisa de metástases sistêmicas deve ser realizada logo após o diagnóstico de câncer do pulmão.

Para sabermos como deve ser realizada a pesquisa de metástases nesses pacientes, devemos observar quais são os sítios mais comumente comprometidos. Os principais órgãos-sede de implantes secundários do câncer de pulmão são os seguintes: ossos, cérebro, pulmões, fígado e adrenais (Younes, 2005).

Conhecidos os principais locais de metástases, o próximo passo é definir os exames a realizar para identificar sua presença. Conforme a frequência de distribuição das metástases, os principais exames de imagem empregados são:

- Cintilografia óssea;
- Tomografia Computadorizada ou Ressonância Nuclear Magnética do cérebro;
- Tomografia Computadorizada do tórax;
- Tomografia Computadorizada do abdome superior;
- PET isolado ou associado à TC (PET-TC).

Esses exames não devem ser realizados de forma indiscriminada em todos os pacientes. A decisão sobre os exames a serem solicitados deve considerar a estratégia clínica definida para cada paciente em particular. Por exemplo, se a TC do tórax, utilizada para a avaliação do tumor primário, detectar a presença de metástases no pulmão contralateral ou nas adrenais, não haverá necessidade de realizar PET-TC (Thomas *et al.*, 2018).

Uma das informações mais importantes a respeito dos pacientes a serem escolhidos



para a realização de todos os exames de estadiamento é a presença de anormalidades observadas na anamnese e no exame físico. Silvestri *et al.* (1995), verificaram estreita associação entre a presença de metástases e anormalidades identificadas na anamnese (emagrecimento, dor óssea, cefaléia, síncope, paresia e alteração do estado mental), exame físico (linfonodomegalia, rouquidão, síndrome da veia cava superior, hepatomegalia, sinais neurológicos focais, papiledema) e exames de sangue (anemia, aumento da fosfatase alcalina, gamaglutamiltransferase, transaminases e cálcio) (Silvestri *et al.*, 1995). Esses achados, associados aos de outros estudos, sugerem que, na ausência de anormalidades na anamnese e no exame físico, os exames para rastreamento de metástase poderiam ser dispensados. Entretanto, a classificação do paciente como sintomático ou assintomático é subjetiva e muito variável, conforme cada examinador, como foi demonstrado em estudo conduzido por Guyatt *et al.* (1999). Assim, utilizar esse parâmetro para selecionar os pacientes a serem submetidos à toda a rotina de exames para a pesquisa de metástases ainda é controverso (Guyatt *et al.*, 1999).

Outra característica a ser considerada é o tumor primário, pois a presença de metástases está associada ao estadiamento T e N, principalmente para os pacientes com N2 ou N3, em que a chance de metástases sistêmicas é maior. O tipo histológico é citado por alguns autores como um fator determinante do risco de metástases ao diagnóstico. Alguns estudos, como aquele conduzido por Salvatierra *et al.* (1990), sugerem que os pacientes com adenocarcinoma apresentam maior risco de metástases, principalmente cerebrais. Entretanto, outros autores como Tanaka *et al.* (1999), não observaram associação entre o tipo histológico de CPCNP e o risco de metástases. Dessa forma, esse também não é um bom critério para ser considerado na seleção dos pacientes que devem realizar todos os exames de estadiamento para a pesquisa de metástases sistêmicas.

Outra questão que merece consideração na pesquisa de metástase é a correta interpretação dos exames realizados para o estadiamento. Todos esses exames podem apresentar resultados falsos-negativos ou falsos-positivos. Ambos podem trazer consequências danosas para os pacientes. A não identificação das metástases pelos exames de imagem (falso-negativo) fará com que o paciente seja submetido a tratamento

da doença localizada (cirurgia ou radioterapia), em detrimento do maior enfoque na doença sistêmica. Em contrapartida, o diagnóstico incorreto de metástases (falso-positivo) pode tirar do paciente a melhor possibilidade de controle da neoplasia, através do tratamento da doença localizada. Dessa forma, sempre que houver qualquer dúvida na interpretação dos exames de estadiamento, devem-se realizar exames de imagem adicionais ou mesmo a biópsia de áreas suspeitas de metástases. O correto estadiamento evita a realização de tratamentos desnecessários, que também implicam em maior custo e risco para os pacientes (Hillers *et al.*, 1994; Herder *et al.*, 2002).

## **Pesquisa de metástases ósseas**

O principal exame empregado para a pesquisa de metástases ósseas é a cintilografia com Tc-99m MDP. O grande problema desse mapeamento ósseo é a alta incidência de resultados falso-positivos, em razão da alta prevalência de doenças degenerativas e traumas do esqueleto ósseo. Outro fator limitante é a dificuldade de confirmação de lesões suspeitas, tanto por biópsia como por seguimento. A prevalência de metástases ósseas em pacientes com câncer de pulmão varia de 8% a 34% (Silvestri *et al.*, 2007). Como a cintilografia óssea é um exame muito sensível, mas pouco específico, uma estratégia seria indicá-la apenas para os pacientes com maior risco de metástases ósseas. Nesse sentido, a presença de manifestações clínicas sugestivas de comprometimento metastático dos ossos poderia servir como uma forma de selecionar os pacientes. O problema inicial é como classificar o paciente como assintomático, uma vez que essa determinação é puramente subjetiva e, conforme demonstrado no estudo de Guyatt *et al.* (1999), não há consenso nessa classificação. A análise de diversas séries de pacientes descritas na literatura demonstrou a presença de metástases ósseas em até 10% dos pacientes considerados assintomáticos (Silvestri *et al.*, 2007). Esses dados sugerem que se deve realizar a cintilografia óssea em todos os pacientes, independente da presença de manifestações clínicas sugestivas de metástases ósseas. Como o índice de falso-positivo é elevado, as lesões consideradas suspeitas na cintilografia óssea devem ser avaliadas por outros exames de imagem, como a Ressonância Nuclear Magnética, ou mesmo confirmadas através de biópsia, conforme

o contexto clínico. Na pesquisa de metástases ósseas, a acurácia do PET-TC (93,5%) é superior em relação à cintilografia (72,5%), apesar de a sensibilidade ser semelhante (93% e 92%, respectivamente), segundo Hsia *et al.* (2002).

## ***Pesquisa de metástases cerebrais***

A frequência de comprometimento metastático do cérebro constatada por ocasião do diagnóstico de CPCNP varia de 10% a 20% na maioria das séries descritas (Silvestri *et al.*, 2007). Os principais exames utilizados para a pesquisa de metástases cerebrais são a TC (Tomografia Computadorizada) e a RNM (Ressonância Nuclear Magnética). Em geral, a presença de metástase no sistema nervoso central leva ao aparecimento de alguma manifestação clínica que levanta a suspeita de metástases. A maioria dos estudos descreve o diagnóstico de metástases cerebrais em menos de 10% dos pacientes considerados assintomáticos, o que suscita o questionamento da necessidade de sua pesquisa em todos os pacientes com CPCNP (Ferrigno *et al.*, 1994). Um estudo de Silvestri *et al.* (2007), detectou metástases cerebrais em apenas 6% dos pacientes com CPCNP considerados assintomáticos para metástases em sistema nervoso central. Esses resultados sugerem que a investigação não deve ser realizada em todos os pacientes, mas apenas naqueles considerados de alto risco. Novamente, a crítica que se faz à classificação do paciente como sintomático diz respeito a seu caráter subjetivo. Em contrapartida, a maior incidência de metástases cerebrais tem sido observada em pacientes com os tipos histológicos adenocarcinoma e carcinoma de grandes células, bem como naqueles que apresentam doença loco-regional mais avançada (estádio III) (Shi *et al.*, 2006; Hochstenbag *et al.*, 2003).

Outra questão que se discute na pesquisa de metástases cerebrais é saber qual o melhor exame radiológico para detectá-las. A RNM tem maior sensibilidade para a detecção de metástases cerebrais, principalmente no sentido de detectar maior número de lesões que a TC, entretanto esse melhor rendimento diagnóstico não se refletiu em aumento de sobrevida (Yokoi *et al.*, 1999). Apesar desses resultados, a RNM deve ser considerada o melhor exame para detecção de metástases cerebrais, pois, embora não se tenha ganho em termos de sobrevida, o correto diagnóstico do número e tamanho das lesões

é de fundamental importância para a definição de tratamento desses pacientes. O PET-TC tem acurácia menor que a TC e a RNM para o diagnóstico de metástases cerebrais, principalmente em razão do elevado índice de resultados falso-negativos, o que se justifica pela alta atividade metabólica do sistema nervoso central, dificultando a identificação de lesões no cérebro (Maron *et al.*, 1999).

## ***Pesquisa de metástases abdominais***

Os lugares mais comuns de metástases abdominais em pacientes com CPCNP são as adrenais e o fígado. Geralmente o comprometimento metastático desses órgãos não apresenta manifestações clínicas, a não ser nos casos de comprometimento mais extenso do órgão. Dessa forma, o desafio dos exames de estadiamento é detectar metástases nos pacientes sem suspeita clínica.

As metástases hepáticas e adrenais são menos frequentes que as ósseas e cerebrais. Silvestri *et al.* (2007), analisaram diversas séries de pacientes e verificaram taxa de prevalência de metástases abdominais em 13% dos pacientes com câncer de pulmão, sendo que nos pacientes assintomáticos essa taxa cai para 3%.

A presença de massa ou nódulos em adrenais é um achado comum nas tomografias computadorizadas de rotina do abdômen, porém a maioria destas lesões é benigna. Em pacientes com CPCNP, algumas características se relacionam com a maior probabilidade de essas lesões serem metastáticas. As metástases são mais comuns nas alterações unilaterais (Goerg *et al.*, 1992); nos pacientes com tumor T1N0, as lesões adrenais são geralmente benignas (Heavey *et al.*, 1986); o tamanho do nódulo adrenal (maior que 3,0cm) também é apontado por alguns autores como sendo fator preditivo de metástase (Ettinghausen *et al.*, 1991).

Diante do achado de nódulo adrenal em tomografia computadorizada de abdômen, um desafio que se impõe é diferenciar o adenoma de metástase. Para tal fim, a ressonância nuclear magnética é de grande auxílio, principalmente nos estudos com gadolínio. Dependendo do contexto clínico para a tomada de decisão de cada caso em particular, pode

ser necessária a realização de punção guiada por tomografia computadorizada ou mesmo a adrenalectomia para se ter confirmação histológica do comprometimento metastático da adrenal (Heinz-Peer *et al.*, 1999).

A maioria das lesões hepáticas identificadas em tomografia computadorizada de estadiamento corresponde a lesões benignas (hemangiomas e cistos). O PET-TC também é um bom exame para a detecção dessas metástases, com acurácia que varia entre 92% e 100%. Caso persista a dúvida, as lesões hepáticas geralmente são acessíveis para biópsia por punção guiada por tomografia computadorizada ou ultrassonografia (American Thoracic Society, European Respiratory Society, 1997; Maron *et al.*, 1999).

A tomografia computadorizada de tórax, utilizada para o diagnóstico e estadiamento do tumor primário, geralmente engloba parte do abdômen superior, permitindo a avaliação das adrenais. Mesmo assim, recomenda-se a realização de tomografia computadorizada do abdômen superior para melhor avaliação do fígado.

## ***Modalidades de tratamento***

Conforme o Instituto Nacional de Câncer (INCA), há diversos outros métodos de tratamento.

- **Cirurgia:** Quando viável, a intervenção cirúrgica visa à excisão do tumor juntamente com uma margem de segurança adicional, incluindo a remoção de linfonodos adjacentes ao pulmão e situados no mediastino. Constitui o método preferencial de tratamento, uma vez que oferece os melhores índices de resultados positivos e controle sobre a enfermidade. Aproximadamente 20% dos pacientes estão aptos a receber tratamento cirúrgico. Entretanto, na vasta maioria dos casos (entre 80 e 90%), a cirurgia se mostra inviável no momento do diagnóstico, seja pela progressão avançada da doença ou pelo estado clínico comprometido do paciente. As intervenções cirúrgicas destinadas ao tratamento do câncer de pulmão abrangem:

- **Segmentectomia e ressecção em cunha:** Procedimentos que consistem na remoção de uma porção reduzida do pulmão (apenas o segmento ou fração do segmento afetado pelo tumor), indicados para pacientes com neoplasias de pequeno porte que, devido à idade avançada ou condições clínicas e respiratórias limitantes, não são candidatos a intervenções mais extensas.
- **Lobectomia:** Representa a intervenção primária no manejo do câncer pulmonar, envolvendo a excisão completa do lobo pulmonar afetado (conjunto de segmentos), sendo considerada a mais eficaz por eliminar integralmente a área acometida pela patologia de maneira precisa.
- **Pneumectomia:** Consiste na extirpação total de um pulmão, com indicações bastante específicas e restritas devido à sua alta morbidade e à possibilidade de não ser tolerada por determinados pacientes.
- **Quimioterapia:** Este tratamento tem por objetivo exterminar as células neoplásicas, além de visar à redução do desenvolvimento tumoral ou ao alívio dos sintomas decorrentes da enfermidade. Contudo, pode acarretar efeitos adversos significativos, não sendo suportado por todos os indivíduos.
- **Radioterapia:** Emprega radiação no intuito de aniquilar as células malignas. Pode ser aplicada tanto antes quanto depois da intervenção cirúrgica, podendo, no entanto, desencadear diversos efeitos colaterais, como pneumonite ou esofagite.
- **Terapia-alvo:** Constitui um método terapêutico inovador, geralmente indicado para pacientes cujos tumores apresentam características moleculares específicas. Estes fármacos estão sendo aplicados primordialmente em casos de patologias em estágios avançados. Pesquisas estão sendo realizadas para determinar os pacientes que mais se beneficiarão dessa abordagem.

## O que fazer?

Em primeiro lugar, é essencial evitar o tabagismo, incluindo o uso de cigarros, cachimbos, charutos, narguilés e cigarros eletrônicos. É imperativo que o governo desenvolva estratégias preventivas que enfatizem a importância de uma alimentação saudável, a realização de atividades físicas e a conscientização sobre os perigos do tabagismo e o risco de câncer de pulmão associado a este hábito.

Ademais, é crucial alocar investimentos significativos em fontes de energia limpa, as quais, além de não poluírem ou causarem danos extensivos ao meio ambiente, como ocorre com a queima de combustíveis fósseis, tampouco prejudicam a saúde humana.

Para indivíduos dependentes de tabaco, é essencial estabelecer extensos centros de reabilitação, nos quais os dependentes, juntamente com outros em situações similares, se motivem mutuamente a cessar o hábito de fumar. Adicionalmente, cabe ao governo desenvolver e oferecer gratuitamente medicamentos que suprimam o desejo de fumar.

É imperativo que o governo amplie os investimentos em tecnologias avançadas capazes de substituir as metodologias vigentes relacionadas à produção de energia em todas as suas formas, visando aprimorar a eficiência na produção de energia limpa, evitando a devastação de vastas extensões de território.

É crucial maximizar os investimentos em energias solares, considerando que o sol representa a principal fonte energética do planeta Terra, bem como nas energias geotérmicas, que exploram o potencial energético do núcleo terrestre. Adicionalmente, é essencial aperfeiçoar as tecnologias de captação de energia marinha, dado que os oceanos, abrangendo a maior parte da superfície terrestre, permanecem subutilizados neste contexto. Há um vasto campo de ações a serem implementadas e melhorias a serem realizadas até que o planeta possa, de fato, sustentar-se exclusivamente por meio de fontes de energia renovável.

Preservar as florestas é crucial, tanto para manter o equilíbrio natural do planeta quanto pela razão de que a fumaça proveniente dos incêndios é altamente prejudicial à atmosfera e, principalmente, à saúde humana.

# Considerações finais

O consumo de tabaco constitui uma questão de saúde pública de vasta repercussão social e econômica globalmente. A prática está ganhando crescente adesão, particularmente entre os jovens, e se propaga de forma rápida e ampliada nos países em desenvolvimento. No Brasil, a comercialização do cigarro já enfrenta restrições, sendo as fabricantes compelidas a inserir nos rótulos e embalagens advertências sobre os riscos que o produto representa para a saúde, incluindo imagens reais e mensagens incentivando a cessação do hábito.

Lembrando que os malefícios causados pelo fumo não acontece somente (e principalmente) com os fumantes ativos, pois que esses aspiram a tóxica fumaça do cigarro diretamente pela boca sem qualquer proteção que as narinas possuem, levando a fumaça diretamente para os pulmões na sua forma pura, como também os fumantes passivos estão sujeitos aos mesmos problemas que os ativos, embora esses levem mais tempo (dependendo do organismo de cada pessoa) para apresentarem os mesmos sintomas de um fumante ativo, visto que neles a fumaça entra pelos narizes, e assim uma parte das impurezas acabam sendo filtradas.

Atualmente, estão disponíveis no mercado diversos medicamentos que contribuem para o processo de cessação do tabagismo, entre eles o Fumasil®.

Um outro elemento que contribui para o surgimento do câncer é a contaminação do ar. As metrópoles, com sua atmosfera densamente poluída por emissões industriais e veiculares, e escassez de vegetação para filtrar o ar naturalmente, enfrentam um grave problema ambiental. Em várias cidades globais, a poluição atmosférica alcança níveis tão elevados que forma uma neblina densa ao nível do solo, conhecida como Smog. É imperativo cessar a queima de combustíveis que emitem gases nocivos à atmosfera, tais como carvão, chumbo, metano, cádmio, mercúrio, amianto, entre outros, e priorizar o investimento em fontes de energia renovável. A aposta deve ser nas energias limpas, incluindo eólica, solar, hidrelétrica, geotérmica, maremotriz, hidráulica, nuclear, além de biocombustíveis como etanol e biodiesel.



Há uma variedade de diagnósticos e abordagens terapêuticas para o câncer de pulmão, permitindo que um indivíduo se recupere dele sem significativas consequências, desde que seja identificado e tratado precocemente. Para os casos mais graves, a quimioterapia se apresenta como uma opção que prolonga a expectativa e melhora a qualidade de vida dos pacientes, sobretudo em idosos acima de 70 anos e naqueles com condições clínicas comprometidas. A seleção da terapia é determinada pela situação clínica do paciente, pela toxicidade dos medicamentos empregados e pela expertise do médico no manejo dessas substâncias.

# Referências

- American Thoracic Society, European Respiratory Society: Pretreatment evaluation of non-small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 156:320-332, 1997.
- AMIN, M.B. *et al.* AJCC Cancer Staging Manual 8. ed. New York. Pringer-Verlag, 2017.
- Arita T, Kuramitsu T, Kawamura M, *et al.*: Bronchogenic carcinoma: incidence of metastasis to normal sized lymph nodes. *Thorax* 50:1257-1269, 1995.
- Arroggia AC, Matthay RA: The role of bronchoscopy in lung cancer. *Clin Chest Med* 14:87-98, 1993.
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativas 2006: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2005.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424.
- Brock MV, Hooker CM, Yung R, *et al.*: Can we improve the cytologic examination of malignant pleural effusions using molecular analysis? *Ann Thorac Surg* 80:1241-1247, 2005.
- Cardillo G, Regal M, Sera F, *et al.*: Videothoroscopic management of the solitary pulmonary nodule: a single-institution study on 429 cases. *Ann Thorac Surg* 75:1607-1611, 2003.
- Colice GL: Chest CT for known or suspected lung cancer. *Chest* 106:1538-1550, 1994.
- Dahlbom M, Hoffmann EJ, Hoh CK, *et al.*: Whole-body positron emission tomography: Part I. Methods and performance characteristics. *J Nucl Med* 3:1191-1198, 1992.
- Dillemans B, Deneffee G, Verschakelen M, *et al.*: Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 9:37-42, 1994.
- Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. *BMJ* 1950; 2:739-758.
- Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits. A preliminary report. *BMJ* 1954; 1:1451-1455.
- DUARTE, Ricardo Luiz de Menezes; PASCHOAL, Marcos Eduardo Machado. Molecular markers in lung cancer: prognostic role and relationship to smoking. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v.32, n. 1, p. 56-65, 2006.
- Eberhardt R, Avantham D, Ernst A, *et al.*: Multimodality bronchoscopic diagnosis of peripheral lung lesions: a prospective controlled trial. *Am J Resp Crit Care Med* 176:36-44, 2007.
- EDGES, S.B. *et al.* AJCC Cancer Staging Manual. 7.ed. New York: Springer-Verlag, 2009.
- Ettinghausen SE, Burt ME: Prospective evaluation of unilateral adrenal masses in patients with operable non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 9:1462-1466, 1991.
- Ferone, G., Lee, M. C., Sage, J. & Berns, A. Cells of origin of lung cancers: lessons from mouse studies. *Genes Dev.* 34, 1017–1032 (2020).

- Ferrigno D, Buccheri G: Cranial computed tomography as a part of the initial staging procedures for patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 106:1025-1029, 1994.
- Fritscher-Ravens A, Bohuslavizki KH, Brandt L, *et al*: Mediastinal lymph node involvement in potentially resectable lung cancer, comparison of CT, positron emission tomography, and endoscopic ultrasonography with and without fine-needle aspiration. *Chest* 123:442-451, 2003.
- Geraghty PR, Kee ST, McFarlane G, *et al*: CT-guided transthoracic needle aspiration biopsy of pulmonary nodules: needle size and pneumothorax rate. *Radiology* 229:475-481, 2003.
- Ginsberg RJ: Extended cervical mediastinoscopy. *Chest Surg Clin N Am* 6:21-30, 1996.
- Goerg C, Scwerk WB, Wolf M: Adrenal masses in lung cancer: sonography diagnosis and follow-up. *Eur J Cancer* 28:1400-1403, 1992.
- Gong Y, Sneige N, Guo M, *et al*: Transthoracic fine-needle aspiration vs concurrent core needle biopsy in diagnosis of intrathoracic lesions: a retrospective comparison of diagnostic accuracy. *Am J Clin Pathol* 125:438-444, 2006.
- GROOME, P.A. *et al*. O papel do estadiamento do câncer na medicina baseada em evidências. In: POLLOCK, R.E. *et al*. Manual de oncologia clínica da UICC. 8.ed. São Paulo: Fundação Oncocentro, 2006. Cap.9.
- Gross B, Glazer, Orringer M, *et al*: Bronchogenic carcinoma metastatic to normal sized lymph nodes: frequency and significance. *Radiology* 166:71-74, 1988.
- Guyatt GH, Cook DJ, Griffith LE, *et al*: Surgeons' assessment of symptoms suggesting extrathoracic metastases in patients with lung cancer. Canadian Lung Oncology Group. *Ann Thorac Surg* 68:309-315, 1999.
- Haddad FJ, Gross JL, Younes RN, Deheinzeln D: Pleurodesis in patients with malignant pleural effusions: talc slurry or bleomycin? Results of a prospective randomized trial. *World J Surg* 28:749-753, 2004.
- Hagge RJ, Wong TZ, Coleman RE: Positron emission tomography: brain tumors and lung cancer. *Radiol Clin North Am* 39:871-881, 2001.
- Heavey LR, Glazer GM, Gross BH, *et al*: The role of CT in staging radiographic T1N0M0 lung cancer. *Am J Roentgenol* 146:285-290, 1986.
- Heinz-Peer G, Hönigschnabl S, Schneider B, *et al*: Characterization of adrenal masses using MR imaging with histopathologic correlation. *Am J Roentgenol* 173:15-22, 1999.
- Herder GH, Verboom P, Smit EF, *et al*: Practice, efficacy and cost of staging suspected non-small cell lung cancer: a retrospective study I two Dutch hospitals. *Thorax* 57:11-14, 2002.
- Herth FJF, Eberhardt R, Villman P, *et al*: Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling of mediastinal lymph nodes. *Thorax* 61:795- 798, 2006.
- Hillers T, Sauve M, Guyatt G: Analysis of published studies on the detection of extrathoracic metastasis in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer. *Thorax* 49:14-19, 1994.
- Hirai S, Hamanaka Y, Mitsui N, *et al*: Role of video-assisted thoracic surgery for the diagnosis of indeterminate pulmonary nodule. *Ann Thor Cardiovasc Surg* 12:388-392, 2006.
- Hochstenbag MM, Twijnstra A, Hofman P, *et al*: MR-imaging of the brain of neurologic asymptomatic patients with large cell or adenocarcinoma of the lung: does it influence prognosis and treatment? *Lung Cancer* 42:189-193, 2003.

Hsia TC, Shen YY, Yen RF, *et al*: Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diophosphate bone scan to detect bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Neoplasma* 49:267-271, 2002.

INCA. Estimativa 2018-Incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. 2017. 130 p. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pulmao> (acessado em 31/10/2022 às 16:08)

Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al*: Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 57:43-66, 2007.

Jimenez MF, Spanish Video-assisted Thoracic Surgery Study Group: Prospective study on video-assisted thoracoscopic surgery in the resection of pulmonary nodules: 209 cases from the Spanish Video-Assisted Thoracic Surgery Study Group. *Eur J Cardiothorac Surg* 19:562-565, 2001.

Jones AM, Hanson IM, Armstrong GR, *et al*: Value and accuracy of cytology in addition to histology in the diagnosis of lung cancer at flexible bronchoscopy. *Resp Med* 95:374-378, 2001.

Kawaraya M, Gemba K, Ueoka H, *et al*: Evaluation of various cytological examinations by bronchoscopy in the diagnosis of peripheral lung cancer. *Br J Cancer* 89:1885-1888, 2003.

Kim, D. W. *et al*. Genetic requirement for Mycl and efficacy of RNA Pol I inhibition in mouse models of small cell lung cancer. *Genes Dev.* 30, 1289–1299 (2016).

Kurimoto N, Miyazawa T, Okimasa S, *et al*: Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically. *Chest* 126:959-965, 2004.

Kuriyama K, Kadota T, Kuroda C: CT and MR in the evaluation and staging of lung cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 17:2140-2147, 1990.

Lizza N, Eucher P, Haxhe JP, *et al*: Thoracoscopic resection of pulmonary nodules after computed tomographic-guided coil labeling. *Ann Thorac Surg* 71:986-988, 2001.

Mack MJ, Shennib H, Landreneau RJ, Hazelrigg SR: Techniques for localization of pulmonary nodules for thoracoscopic resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:550-553, 1993.

Mackillop, W. J.; O'sullivan, B.; Gospodarowicz, M. The role of cancer staging in evidence-based medicine. *Cancer Prev Control*, v. 2, p. 269-277, 1998.

Maron E, McAdams H, Erasmus J: Staging non-small cell lung cancer with whole body PET. *Radiology* 212:803-809, 1999.

MARTINCORENA, Iñigo *et al*. Universal patterns of selection in cancer and somatic tissues. *Cell*, v. 171, n. 5, p. 1029-1041. e21, 2017.

McLoud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW: Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph-node mapping and sampling. *Radiology* 182:319-323, 1992.

McNeil TM, Chamberlain JM: Diagnostic anterior mediastinotomy. *Ann Thorac Surg* 2:532-539, 1966.

Micames CG, McCrory D, Pavey DA, *et al*: Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging. A systematic review and metaanalysis. *Chest* 131:539-548, 2007.

- Moon SW, Wang YP, Jo KH, *et al*: Fluoroscopy-aided thoracoscopic resection of pulmonary nodule localized with contrast media. *Ann Thorac Surg* 68:1815-1820, 1999.
- Mountain CF: Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 111:1710-1717, 1997.
- Ng, S. R. *et al*. CRISPR-mediated modeling and functional validation of candidate tumor suppressor genes in small cell lung cancer. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 117, 513–521 (2020).
- Pirozynski M: Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of peripheral primary lung cancer. *Chest* 102:372-374, 1992.
- Popovich J Jr, Kvale PA, Eichenhorn MS, *et al*: Diagnostic accuracy of multiple biopsies from flexible fiberoptic bronchoscopy. *Am Rev Resp Dis* 125:521-523, 1982.
- Reed CM, Posther KE, Woolson SL, *et al*: Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial: the utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small cell lung cancer. *J Thor Cardiovasc Surg* 126:1945-1951, 2003.
- Riley, Bronson D. *et al*. Essential elements of genetic cancer risk assessment, counseling, and testing: updated recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *Journal of genetic counseling*, v. 21, n. 2, p. 151-161, 2012.
- Risse EK, van't Hof MA, Vooijs GP: Relationship between patient characteristics and the sputum cytologic diagnosis of lung cancer. *Acta Cytol* 31:159-165, 1987.
- Rivera MP, Mehta AC: Initial diagnosis of lung cancer. *Chest* 132:131S-148S, 2007.
- Salvatierra A, Baamonde C, Llamas JM, *et al*: Extrathoracic staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 97:1052-1058, 1990.
- Savage C, Morrison RJ, Zwischenberger JB: Bronchoscopic diagnosis and staging of lung cancer. *Chest Surg Clin N Am* 11:701-721, 2001.
- Schreiber G, McCrory D: Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer. *Chest* 123:115S-128S, 2003 (suppl).
- Schwarz Y, Greif J, Becker HD, *et al*: Real-time electromagnetic navigation bronchoscopy to peripheral lung lesions using overlaid CT images. The first human study. *Chest* 129:988-994, 2006.
- Shennib H, Bret P: Intraoperative transthoracic ultrasonographic localization of occult lung lesions. *Ann Thorac Surg* 55:767-769, 1993.
- Shi AA, Digumarthy SR, Temel JS, *et al*: Does initial staging of tumor histology better identify asymptomatic brain metastases in patients with non-small cell lung cancer? *J Thorac Oncol* 1:205-210, 2006.
- Silvestri G, Littenberg B, Colice G: The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer: a meta analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 152:225-230, 1995.
- Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, *et al*: Noninvasive staging of non-small cell lung cancer. ACCP evidenced-based clinical practice guideline (2nd edition). *Chest* 132:178S201S, 2007.
- Sone S, Li F, Yang ZG, *et al*: Characteristics of small cell lung cancers invisible on conventional chest radiography and detected by population based screening using spiral CT. *Br J Radiol* 73:137-145, 2000.

- Tanaka K, Kubota K, Kodama T, *et al*: Extrathoracic staging is not necessary for non-small cell lung cancer with clinical stage T12N0. *Ann Thorac Surg* 68:1039-1042, 1999.
- Thomas, A., Pattanayak, P., Szabo, E. & Pinsky, P. Characteristics and outcomes of small cell lung cancer detected by CT screening. *Chest* 154, 1284–1290 (2018).
- Thompson & Thompson *Genética Médica* /Robert L. Nussbaum, Roderick R. McInnes, Huntington F. Willard; tradução Ana Julia Perrotti-Garcia. - 8ª edição - [Reimpr.]. - Rio de Janeiro: GENGrupo Editorial Nacional. Publicado pelo selo Editora Guanabara Koogan Ltda., 2021. Cap.15 p. 309.
- Udagawa, H. *et al*. Genetic profiling-based prognostic prediction of patients with advanced small-cell lung cancer in large scale analysis. *Lung Cancer* 126, 182–188 (2018).
- Valk PE, Pounds TR, Hopkins DM, *et al*: Staging non-small cell lung cancer by whole-body positron emission tomographic imaging. *Ann Thorac Surg* 60:1573-1582, 1995.
- Weitzel, Jeffrey N. *et al*. Genetics, genomics, and cancer risk assessment: state of the art and future directions in the era of personalized medicine. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 61, n.5, p. 327-359, 2011.
- Yamagami T, Tida S, Kato T, *et al*: Usefulness of new automated cutting needle for tissue-core biopsy of lung nodules under CT fluoroscopic guidance. *Chest* 124:147-154, 2003.
- Yokoi K, Kamiya N, Matsuguma H, *et al*: Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer. A comparison of CT and MRI. *Chest* 115:714-719, 1999.
- Younes RN: Câncer de pulmão: abordagem multidisciplinar. São Paulo, SP. MBC Marketing e Propaganda, 2005.
- Younes, Riad N.; Katz, Artur; Buzaid, Antonio Carlos (Eds.). Câncer de Pulmão: tratamento multidisciplinar. São Paulo: Dendrix Edição e Design, 2008. ISBN 978-85-99453-20-9.
- Yu LS, Deheinzelin D, Younes RN, Chojniak R: Computed tomography-guided cutting needle biopsy of pulmonary lesions. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo* 57:15-18, 2002.
- Yuri Cássio de Lima Silva. Thomás Anjos. Joëlle Moreira - Compreendendo as causas e genética do câncer - Uma revisão de literatura - Vitória De Santo Antão - Pernambuco (Novas Edições Acadêmicas) - 2020 p. 10, 11, 17, 18, 19, 20.
- Zamboni, Mauro. Epidemiologia do câncer do pulmão. *J Pneumol*, v. 28, n. 1, p. 417, 2002.
- Zarbo RJ, Fenoglio-Preiser CM: Institutional database for comparison of performance in lung fine-needle aspiration cytology: a College of American Pathologists Q-Probe study of 5264 cases with histologic correlation. *Arch Pathol Lab Med* 116:463-470, 1992.
- Zhang, Jian; Manley, James L. Misregulation of pre-mRNA alternative splicing in cancer. *Cancer discovery*, v. 3, n. 11, p. 1228-1237, 2013.
- Zhou, F. & Zhou, C. Lung cancer in never smokers — the East Asian experience. *Transl. Lung Cancer Res.* 7, 450 (2018).

# Sobre o Autor

## Higor Pereira Cavalcanti

Graduando em Biomedicina pela Universidade Castelo Branco, situada no Rio de Janeiro, com foco em Análises Clínicas, alcançando o grau de Bacharel nesse campo em 2024.

# Índice Remissivo

## A

atmosfera 10, 11, 43, 44

## B

bronquite 8, 17

## C

câncer 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 26, 27, 29, 30, 33, 34, 35, 36, 38, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 47, 48, 50

câncer de pulmão 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 24, 27, 33, 34, 35, 36, 38, 40, 41, 43, 45

carbono 10

célula 9

celular 12, 18, 19

cigarro 15, 44

cigarros 10, 15, 43

clínicas 26, 30, 38, 40, 42, 45

crônica 8, 17

## D

deficiência 8

diagnóstico 8, 10, 12, 13, 14, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41

diagnósticos 14, 22, 34, 45

DNA 9, 16, 18

doença 8, 11, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 21, 25, 31, 33, 34, 35, 36, 38, 39, 41

doença pulmonar 8

## E

EBUS 19, 21, 23, 24

energia 7, 11, 43, 44

exame 19, 23, 24, 25, 31, 33, 34, 37, 38, 39, 41

## F

fumaça 9, 43, 44

fumantes 15, 16, 19, 44

fumo 16, 44

## H

homens 14, 15, 17



## I

incidência 7, 8, 9, 14, 15, 17, 26, 38, 39

indivíduo 10, 15, 17, 45

indivíduos 8, 9, 12, 17, 18, 29, 42, 43

## M

mama 14, 15, 17

medicamentos 43, 44, 45

meio ambiente 16, 43

metabolismo 9, 34

morte 12, 15, 19, 33

mucosa 21

mulheres 8, 14, 15

## N

não fumantes 16

neoplasia 7, 8, 9, 17, 21, 24, 25, 26, 27, 35, 38

## O

óbito 15

obstrutiva 8

## P

paciente 13, 15, 19, 20, 23, 24, 26, 27, 28, 32, 36, 37, 38, 39, 41, 45

pacientes 13, 14, 15, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 30, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 45

patologia 8, 13, 18, 42

peças 16

poluição 7, 8, 10, 11, 44

população 8, 12

pulmão 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 24, 27, 28, 33, 34, 35, 36, 38, 40, 41, 42, 43, 45, 50

pulmões 8, 44

pulmonar 7, 8, 13, 14, 16, 17, 19, 26, 27, 42

## R

risco 8, 9, 11, 12, 15, 16, 17, 20, 21, 24, 26, 28, 37, 38, 39, 43

riscos 13, 17, 18, 20, 44

## S

saúde 7, 12, 16, 18, 43, 44

---

## T

tabaco 7, 8, 9, 14, 15, 16, 43, 44

tabagismo 7, 8, 9, 10, 11, 15, 26, 43, 44

tabagista 15

terapia 17, 45

tomografia 19, 23, 24, 25, 28, 33, 34, 40, 41

tórax 20, 23, 33, 34, 36, 41

toxicidade 45

tratamento 11, 12, 14, 17, 21, 24, 26, 28, 29, 30, 32, 33, 36, 37, 38, 40, 41, 42, 50

tratamentos 30, 38

tumores 12, 13, 14, 23, 24, 29, 32, 33, 34, 35, 42





**AYA EDITORA**  
**2024**