



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA E FISIOLOGIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

**JOSÉ AURILLO ROCHA**

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E MOLECULAR EM PACIENTES COM CÂNCER DE  
PULMÃO E ADENOCARCINOMA NO CEARÁ**

**FORTALEZA**

**2015**

JOSÉ AURILLO ROCHA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E MOLECULAR EM PACIENTES COM CÂNCER DE  
PULMÃO E ADENOCARCINOMA NO CEARÁ**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Título de Doutor em Farmacologia Clínica.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes

**FORTALEZA**

**2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca de Ciências da Saúde

---

R571p Rocha, José Aurillo.  
Perfil epidemiológico e molecular em pacientes com câncer de pulmão / José Aurillo  
Rocha. – Fortaleza, 2015.  
103 f. : il. color.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina,  
Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Programa de Pós-Graduação em  
Farmacologia, Doutorado em Farmacologia, Fortaleza, 2015.

Área de Concentração: Farmacologia Clínica.

Orientação: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes.

1. Neoplasias Pulmonares. 2. Epidemiologia. 3. Mutação. I. Título.

---

CDD 616.994

JOSÉ AURILLO ROCHA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E MOLECULAR EM PACIENTES COM  
ADENOCARCINOMA DE PULMÃO NO CEARÁ**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Título de Doutor em Farmacologia Clínica.

Aprovada em 26/02/2015

BANCA EXAMINADORA

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Elisabete Amaral de Moraes (Orientadora)  
Universidade Federal do Ceará–UFC

---

Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho  
Universidade Federal do Ceará–UFC

---

Prof. Dr. Luiz Gonzaga Porto Pinheiro  
Universidade Federal do Ceará- UFC

---

Prof. Dr. Marcelo Jorge Jacó Rocha  
Faculdade de Medicina Christus- Fortaleza-Ceará

---

Prof. Dr. Dr. Israel Lopes de Medeiros  
Universidade de Fortaleza-UNIFOR

Dedico este trabalho a Deus, por permitir que eu concluísse, mesmo com todos os percalços a mim impostos. Ele sempre esteve ao meu lado.

A meus pais, Jose Rocha Neto e Narcisa Ferreira Rocha, irmãos e familiares; pelos exemplos que me deram na vida, fonte de minha oportunidade, perseverança e espelho! Toda retribuição ainda se faz pouca!

A Minha esposa amada, Izabela, minha amiga, companheira e estimuladora; meus filhos Leonardo e Lucas; minhas sementes de Luz; por toda cumplicidade, apoio, sonhos amizade, compreensão, confiança , amor e alegria.

A minha orientadora, Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes pela atenção dedicado nos anos de convívio de sua orientação!

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por ter me iluminado a cada dia desta jornada e permitido esta conquista e desafio.

A Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes por ter acreditado no nosso projeto, pelo apoio, amizade, confiança, transmissão de conhecimentos, pelo exemplo de médica e pesquisadora de alto nível e pela paciência durante todo este duro trajeto.

Agradeço ao Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho; professor titular do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da UFC e Professor da disciplina de Oncologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, pela incansável dedicação à Pós-Graduação dessa instituição.

Agradeço ao Prof. Dr. Luiz Gonzaga Porto Pinheiro pelo prazer da convivência todos esses anos e pela troca de conhecimentos sempre enriquecedora para construção de uma tese.

Agradeço aos excepcionais professores do programa de pós-graduação da UFC e do Departamento de Farmacologia e Fisiologia pelos ensinamentos transmitidos.

As bravas Aura, Teresa e Fabia, da secretaria de pós-graduação do Departamento de Fisiologia e Farmacologia e da UNIFAC, sempre dispostas a ajudar e contribuir aos necessitados alunos!

Ao Hospital de Messejana e colegas; local de apoio a pesquisa e retaguarda ao aprendizado; de pessoal comprometido com a qualidade. Instituição da qual me orgulho de conviver;

Ao Grupo Multidisciplinar de Oncologia do Hospital de Messejana, pela confiança e parceria no desafio do projeto, em especial; Dr. Ernani Ximenes, Filadelfia, Rosineli e Paulo Brito. Cada aprendizado diário e desafio coletivo se fez numa luta pela saúde e qualidade ao serviço público!

Agradeço aos funcionários do Hospital de Messejana - Dr. Carlos Alberto Studart pela ajuda fundamental em diversas etapas na elaboração do meu trabalho, em especial ao técnico do Registro de Câncer Narcélio e as secretárias da direção

Lucia e Grace dentre outros na área de apoio, por toda estrutura fornecida para realização do ambulatório de Oncologia do Hospital de Messejana.

Agradeço especialmente aos pacientes que sempre nos confiam suas vidas e contribuem para o crescimento da ciência, permitindo que sua ausência de saúde sirva para tentar amenizar o sofrimento de outros. Aos familiares que consentiram na retirada das amostras para a realização deste trabalho.

À Universidade Federal do Ceará por propiciar minha formação como médico, oncologista e pesquisador.

A todos que cooperaram de maneira direta ou indiretamente pelo cumprimento do dever e prazer desta tese!

“Por aprendizagem significativa, entendo aquilo que provoca profunda modificação no indivíduo. Ela é penetrante e não se limita a um aumento de conhecimento, mas abrange todas as parcelas de sua existência”. (Carl Rogers).



“Ora, em nosso país, disse Alice, ainda um pouco sem fôlego, geralmente a gente chega em outro lugar quando a gente corre rápido durante muito tempo, como estamos fazendo. País lento, esse! disse a Rainha. Aqui é preciso que se corra o máximo possível para ficar no mesmo lugar. Se quiser ir a outro lugar, tem de correr pelo menos duas vezes mais rápido!”. (Lewis Carroll, Alice através do espelho).

## RESUMO

**Introdução:** O câncer é um dos principais problemas mundiais de saúde e uma das causas mais importantes de morbidade e mortalidade em saúde pública. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) é a segunda causa de morte no mundo; perdendo apenas para as doenças cardiovasculares. Temos alta incidência nacional de pacientes com câncer de pulmão avançado. Há imprevisibilidade de perfis epidemiológicos e respostas terapêuticas. A biologia molecular tem sido importante na caracterização sobre a diferenciação tumoral e prognóstico da doença. Novos tratamentos são direcionados por características farmacogenômicas. Pouco se sabe sobre a prevalência desses genes no Ceará na América Latina, bem como sobre características clínicas e desfechos relacionados. **Objetivo:** Identificar as características e distribuição do perfil epidemiológico dos pacientes portadores de neoplasia de pulmão avançado, atendidos no ambulatório de oncologia do Hospital de Messejana - Dr. Carlos Alberto Studart. **Material e Métodos:** Estudo observacional, prospectivo e analítico com inclusão de 135 pacientes portadores de neoplasia de pulmão avançado, entre 08/2012 a 12/2014; sendo analisados quanto a distribuição de frequência por procedência, sexo, raça, escolaridade, queixas clínicas, tabagismo e perfil molecular. **Resultados:** Houve predominância na procedência de pacientes oriundos de cidades do interior do Ceará (69%); pacientes do sexo feminino (51,1%), baixa escolaridade (1º grau ou menos -19%), agricultores (22,4%), Pardos (47,4%) e tabagistas (79%). O subtipo histológico adenocarcinoma foi predominante (32,5%). Dispneia foi a principal queixa clínica. O atendimento inicial predominante se deu no período de internamento (75,5%). **Conclusão:** Neste grupo de pacientes identificou-se um perfil de características epidemiológicas próprias. Criou-se um registro de câncer do hospital. Há proporcionalidade de resultados com a literatura.

**Palavras chaves:** Neoplasias pulmonares. Epidemiologia. Mutação.

## ABSTRACT

### EPIDEMIOLOGICAL AND MOLECULAR PROFILE IN PATIENTS WITH ADENOCARCINOMA LUNG CANCER IN CEARA

**Introduction:** Cancer is a leading global health problems and one of the most important causes of morbidity and mortality in public health. According to the World Health Organization (WHO) is the second leading cause of death worldwide, second only to the diseases cardiovasculares. Temos national high incidence of patients with advanced lung cancer. There unpredictability of epidemiological profiles and therapeutic responses. Molecular biology has been important in the characterization of tumor differentiation and prognosis of the disease. New treatments are directed by pharmacogenomic characteristics. Little is known about the prevalence of these genes in Ceará and Latin America as well as on clinical characteristics and outcomes related. **Objective:** To identify the characteristics and distribution of the epidemiological profile of patients with advanced lung cancer, treated at the oncology clinic at the Messejana Hospital - Dr. Carlos Alberto Studart. **Material and Methods:** An observational, prospective and analytical study with inclusion of 135 patients with advanced lung cancer, between 08/2012 to 12/2014; being analyzed for the distribution of origin by frequency, sex, race, education, clinical complaints, smoking and molecular profile. **Results:** There was a predominance in the success of patients from small towns of Ceará (69%); female patients (51.1%), low education (first degree or less -19%), farmers (22.4%), Pardos (47.4%) and smokers. (79%) The histological subtype was adenocarcinoma predominantly (32.5%). Dyspnea was the main complaint clinica. O predominant initial treatment occurred in hospital stay (75.5%). **Conclusion:** In this group of patients identified a profile of epidemiological characteristics. Created a hospital cancer registry. There proportionality results with the literature.

**Keywords:** Lung Neoplasms. Epidemiology. Mutation.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Incidência de doenças crônicas não transmissíveis.....	19
Figura 2 -	Câncer de pulmão no mundo: estimativa de idade x incidência por idade.....	20
Figura 3 -	Estimativa de Tumores no Brasil.....	21
Figura 4 -	Estimativa de câncer no Brasil por Região.....	24
Figura 5 -	Análises de sobrevida de diferentes protocolos de quimioterapia para câncer de pulmão avançado.....	26
Figura 6 -	Vias de sinalização celular e biomarcadores moleculares carcinogênese.....	27
Figura 7 -	Expressão de EGFR/HER2 e TGF $\alpha$ em diferentes tumores humanos.....	28
Figura 8 -	Ativação de mutação em receptores de EGFR em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células submetidos a tratamento com droga inibidora de tirosina-quinase.....	29
Figura 9 -	Estudo clinico IPASS- pacientes com adenocarcinoma de CPNPC avançado e que analisaram comparação de inibidor de TKI x quimioterapia.....	31
Figura 10 -	Éxons e benefício clínico: deleção de éxon 19 e 21.....	32
Figura 11 -	Adenocarcinoma de CPNPC: Diferentes perfis moleculares e prognósticos.....	33
Figura 12 -	Importância de correlação entre marcadores clínicos e moleculares.....	34
Figura 13 -	Esquema do diagnóstico e avaliação do paciente oncológico.....	37
Figura 14 -	Desenvolvimento dos fármacos e sub-populações: medicina personalizada.....	38

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Desafios da medicina personalizada na America Latina.....	35
Tabela 2 -	Cálculo do tamanho da amostra para o teste qui-quadrado.....	47
Tabela 3 -	Distribuição de frequência dos 135 pacientes segundo as características epidemiológicas.....	48
Tabela 4 -	Distribuição de frequência dos 135 pacientes segundo as características de procedência.....	50
Tabela 5 -	Distribuição de frequência dos 135 pacientes, segundo as características clínicas.....	52
Tabela 6 -	Distribuição de frequência dos 135 pacientes segundo as características diagnósticas.....	54
Tabela 7-	Distribuição das faixas etárias da amostra de pacientes etária dos pacientes segundo as características estatísticas.....	55
Tabela 8 -	Estimativa de casos novos por 100 habitantes, sexo e localização primaria (2014).....	60
Tabela 9 -	Análise comparativa entre diferentes estudos epidemiológicos de testagem de mutação do EGFR em cortes nacionais e internacionais.....	65
Tabela 10 -	Dados dos exames e resultados dos anos de 2012, 2013, 2014.....	85
Tabela 11 -	Análise parcial quanto à mutações (N=145).....	90
Tabela 12 -	Análise comparativa entre estudos epidemiológicos de testagem de mutação do EGFR em cortes nacionais e internacionais.....	91
Tabela 13 -	Distribuição proporcional local dos casos de câncer segundo estadiamento clínico (1990-2014).....	94

Tabela 14 - Distribuição por estadiamento clínico do percentual local das dez neoplasias mais frequentes 2012-2014.....	94
Tabela 15 - Distribuição percentual do total de neoplasias por sexo e localização do tumor primário 2012-2014.....	95
Tabela 16 - Estimativa dos casos novos no Brasil.....	99
Tabela 17 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes em homens.....	101
Tabela 18 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes em mulheres.....	102
Tabela 19 - Neoplasia de Pulmão no Ceará/Fortaleza em 2014.....	103
Tabela 20 - Mortalidade proporcional não ajustada por câncer no Brasil.....	103
Tabela 21 - Distribuição proporcional do total de mortes por câncer de brônquios e pulmões nos períodos de 1979-1983 e 2008-2012.....	103
Tabela 22 - Taxas de mortalidade das 5 localizações primárias mais frequentes em mulheres entre 1979 e 2012.....	104
Tabela 23 - Taxas de mortalidade das 5 localizações primárias mais frequentes em homens entre 1979 e 2012.....	104

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALK	Linfoma Quinase Anaplásico
ASCO	Sociedade Americana de Oncologia Clínica
ATP	Adenosina Trifosfato
BCR-ABL	Gene mutado da leucemia mielóide crônica
CAP	Colegio Americano de Patologia
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CPNPC	Câncer de Pulmão Não-Pequenas Células
DNA	Acido desoxirribonucleico
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EGFR	Receptores de Fatores de Crescimento Epidérmico
ESMO	Sociedade Europeia de Oncologia Clínica
GTP	Guanosina Trifosfato
HM	Hospital de Messejana
IALSC	Associação Internacional para Estudo ao Câncer de Pulmão
IARC	Agencia Internacional para Pesquisa em Câncer
INCA	Instituto Nacional do Câncer
InCB	Instituto Claude Bernard
ICESP	Instituto de Câncer do Estado de Sao Paulo
IVA	Estadio IV-A
IVB	Estadio IV-B
LMC	Leucemia Mieloide Crônica

MS	Ministério da Saúde
NCCN	Rede Nacional para Estudo/Compreensão do Câncer
NSCLC	Câncer de Pulmão Não-Pequenas -Células
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PDGFR	Receptores de Crescimento Derivado de Plaquetas
PFS	Tempo livre de Progressão de doença
QT	Tratamentos Quimioterápicos
RCBP	Registros de Câncer de Base Populacional
RHC	Registros Hospitalares de Câncer
TB	Tuberculose
TKIs	Receptores Tirosina-Quinase
TNM	Classificação TNM/ Tumor- Linfonodo- Metastases
UFC	Universidade Federal do Ceará
VEGFR	Receptores de Crescimento do Endotélio Vascular
WHO	Organização Mundial de Saúde



## SUMÁRIO

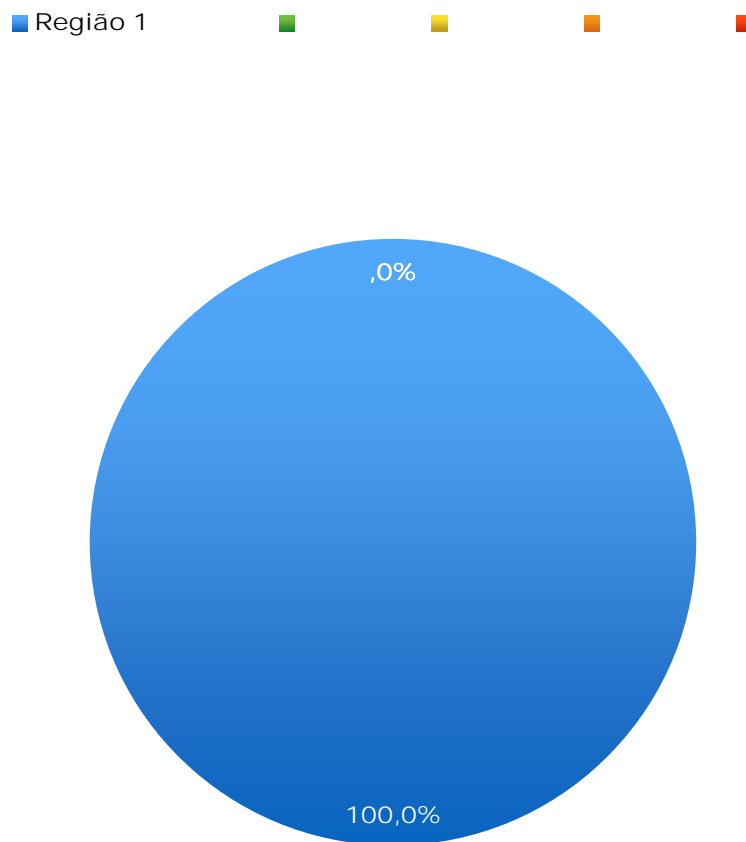
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	18
<b>2 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA</b> .....	39
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	41
3.1 OBJETIVO GERAL.....	41
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	41
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	42
4.1 ASPECTOS ÉTICOS.....	42
4.2 POPULAÇÃO ESTUDADA.....	42
4.3 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	42
4.4 DESENHO DO ESTUDO.....	43
4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	43
4.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	44
4.7 AMOSTRAS DE TECIDO E ANÁLISE DOS TUMORES.....	44
4.8 EXTRAÇÃO E ANÁLISE MOLECULAR.....	45
4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	45
4.10 RESULTADOS.....	47
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	57
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	68
<b>7 CONCLUSÕES</b> .....	70
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	71
<b>APÊNDICE A - CARTA DE SUBMISSÃO AO COMITÊ DE ÉTICA</b> .....	76
<b>APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO/ ROTEIRO</b> .....	77

<b>APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....</b>	<b>79</b>
<b>APÊNDICE D- TERMO DE PARTICIPAÇÃO.....</b>	<b>82</b>
<b>APÊNDICE E - DECLARAÇÃO DE EXECUÇÃO DO PROJETO 1.....</b>	<b>83</b>
<b>APÊNDICE F - DECLARAÇÃO DE EXECUÇÃO DO PROJETO 2.....</b>	<b>84</b>
<b>ANEXO A - PERFIL MOLECULAR DE PACIENTES PORTADORES DE CÂNCER DE PULMÃO ADENOCARCINOMA ATENDIDOS POR TODO HOSPITAL DE MESSEJANA E ANALISADOS QUANTO AO PERFIL DE EGFR (2012-2014).....</b>	<b>85</b>
<b>ANEXO B - BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS.....</b>	<b>92</b>
<b>ANEXO C - NOSSA REALIDADE- REGISTRO HOSPITALAR E ANÁLISE DO HOSPITAL DE MESSEJANA.....</b>	<b>94</b>
<b>ANEXO D - ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO.....</b>	<b>96</b>
<b>ANEXO E – ESTATÍSTICAS: BRASIL/ CEARÁ/ FORTALEZA.....</b>	<b>97</b>

## 1 INTRODUÇÃO

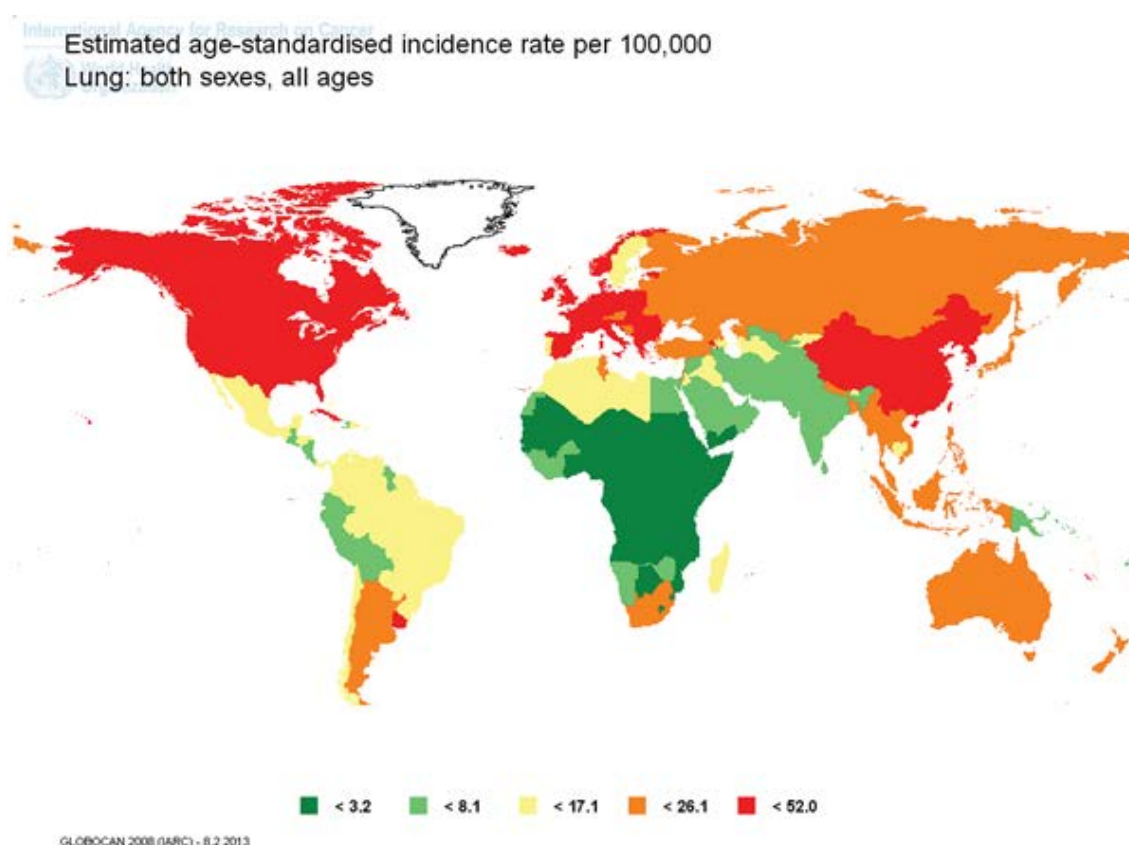
O câncer é um dos principais problemas mundiais de saúde e uma das causas mais importantes de morbidade e mortalidade em saúde pública. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (2015) o câncer é a segunda causa de morte no mundo, perdendo apenas para as doenças cardiovasculares. Redução da mortalidade geral por doenças cardiovasculares e câncer é a 1ª meta da OMS, segundo relatório de 19 de janeiro de 2015 –Genebra (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2015) que discutiu medidas governamentais necessárias para alcançar as metas mundiais que visam a redução da carga das doenças crônicas não transmissíveis (Figura 1). A incidência de câncer aumentou de 12,7 milhões (em 2008) a níveis de 14,1 milhões (em 2012) numa projeção de crescente aumento contínuo; com previsão de aumento a 75% na incidência de casos novos ao ano. Caso essa projeção permaneça, deverá ter-se aproximadamente 25 milhões de casos nas próximas duas décadas. O impacto será inquestionável a todos os países e populações (Figura 2). Apesar do número de casos de câncer de pulmão ser responsável por aproximadamente 15% de todos os casos de câncer, ele é o responsável por 28% do número de mortes de todos os casos de câncer (JEMAL *et al*, 2011; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2010; BRASIL, 2010). Ademais, diferente dos casos de câncer de mama, cólon e próstata, a maioria dos pacientes (84%) diagnosticados com câncer de pulmão irá sucumbir devido a causas ligadas a doença. Câncer de pulmão é o líder dentre as mortes entre homens e mulheres. Mais mulheres morrem de câncer de pulmão a cada ano do que câncer de mama, cervical e uterino juntos (JEMAL *et al*, 2011; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2010; BRASIL, 2010). Mais homens morrem a cada ano de câncer de pulmão do que os pacientes com cânceres de próstata e cólon juntos (LENZ, 2004). A incidência e taxa de mortalidade de câncer de pulmão tem decrescido entre homens, entretanto o mesmo não tem acontecido entre as mulheres após as últimas décadas.

Figura 1 - Incidência de doenças crônicas não transmissíveis



Fonte: Organização Mundial de Saúde – OMS (2015).

Figura 2 - Câncer de Pulmão no mundo: estimativa de idade x incidência por idade



Fonte: Ferreira (2013).

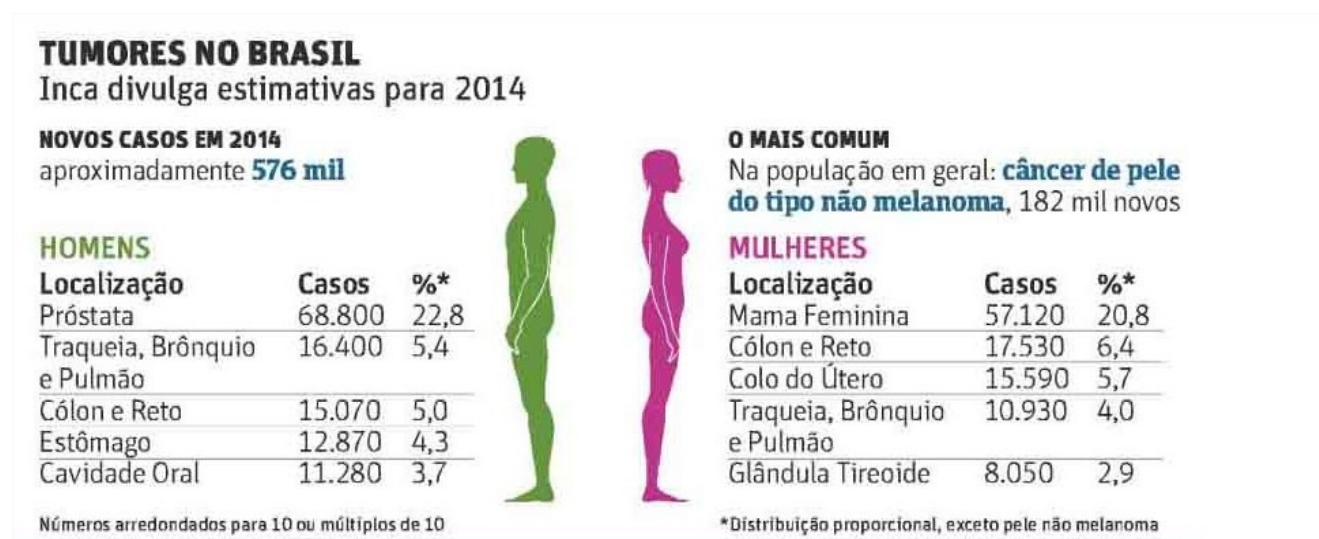
De acordo com estimativas mundiais do projeto Globocan (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012), da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (LARC, do inglês International Agency for Research on Câncer) da Organização Mundial da Saúde (OMS) houve 14,1 milhões de casos novos de câncer e um total de 8,2 milhões de mortes por câncer, em todo o mundo, em 2012. A incidência do câncer continuará aumentando nos países em desenvolvimento e crescerá ainda mais em países desenvolvidos, se medidas preventivas não forem amplamente aplicadas. Nesses, os tipos de câncer mais frequentes na população masculina foram os de próstata, pulmão e cólon e reto; e mama, cólon e reto e pulmão entre as mulheres. Nos países em desenvolvimento, os três cânceres mais frequentes em homens foram pulmão, estômago e fígado; e mama, colo do útero e pulmão nas mulheres. (LENZ, 2004; LONGLEY; ALLEN; JOHNSTON, 2006; JEMAL *et al*, 2011; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2010; BRASIL, 2010; SIEGEL *et al*, 2014; ROCHA, 2009; ROCHA; DAVID; RODRIGUES, 2014).

Em 2030, a incidência global será de 21,4 milhões de casos novos de câncer e 13,2 milhões de mortes por câncer, em consequência do crescimento e do envelhecimento da população, bem como da redução na mortalidade infantil e nas mortes por doenças infecciosas em países em desenvolvimento.

O câncer de pulmão afeta principalmente a população adulta e representa a principal causa de morte no mundo, além de ser o tipo mais comum de câncer. Segundo a última estimativa mundial, ocorreram 1.200.000 casos novos no ano de 2012, sendo 52% em países desenvolvidos. (JEMAL *et al*, 2011; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2010; BRASIL, 2010).

O problema do câncer no Brasil ganha relevância pelo perfil epidemiológico e alta morbidade. Os números são alarmantes (Figura 3).

Figura 3 - Estimativa de Tumores no Brasil



Fonte: Brasil (2014).

A incidência de câncer de pulmão varia entre os diferentes grupos étnicos. No mundo e no Brasil há variação de mudanças em seu perfil demográfico, consequência, entre outros fatores, do processo de urbanização populacional, da industrialização e dos avanços da ciência e da tecnologia. A essas novas características da sociedade mundial e brasileira unem-se os novos estilos de vida e a exposição a fatores de risco próprios do mundo contemporâneo.

Há ainda um processo de mudança demográfica, denominado de “envelhecimento” da população, associado à transformação nas relações entre as pessoas e seu ambiente, trazendo uma alteração importante no perfil de morbimortalidade, diminuindo a ocorrência das doenças infecto-contagiosas e colocando as doenças crônico-degenerativas como novo centro de atenção dos problemas de doença e morte da população brasileira.

O padrão da ocorrência desse tipo de neoplasia pode ser associado a um passado de grande exposição ao tabagismo ou por susceptibilidade genética a certos tipos de alterações fisiopatológicas ou mesmo a exposições ambientais. Em países ou regiões onde existe uma longa história de consumo de tabaco, cerca de 90% dos casos de câncer de pulmão em homens são tabacos-relacionados. Outros fatores de risco envolvem substâncias ambientais e ocupacionais. O risco de desenvolver câncer de pulmão aumenta com número de uso de cigarros, duração do tabagismo, exposição além de susceptibilidade genética, doenças crônicas como doença pulmonar obstrutiva crônica, desordens fibróticas, como pneumoconioses e ainda fatores dietéticos, onde vegetais e frutas podem ter ação protetora. Há redução do risco conforme a cessação do tabagismo. Tabagistas passivos também estão dentre os fatores de risco. O cigarro sabidamente tem milhares de constituintes carcinogênicos, ligados principalmente a nicotina e metabolizadoras enzimáticas que levam a promoção de alterações nas cadeias de DNA (DeVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2011).

O câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC) é responsável por aproximadamente 85% de todos os tipos de câncer de pulmão. Os principais sub-tipos histológicos dentre os CPNPC são: escamoso (ou epidermóide), adenocarcinoma, grandes células e pequenas células. O quadro clínico varia conforme a localização, extensão, presença de metástase e síndromes paraneoplásicas associadas. O câncer de pulmão do tipo carcinoma não pequenas células pode ser estagiado pelo sistema TNM, onde se define a extensão da doença, evolução e prognóstico. Devido à dificuldade para o diagnóstico precoce a maioria se apresenta nos estágios III e IV. (JAMNIK *et al*, 2009). Dentre os sub-tipos histológicos sabemos hoje que há diferenças de sensibilidade a quimioterapia e radioterapia, e ainda diferenças de evolução clínica. Diferente de outros sub-tipos, o adenocarcinoma *in situ* ocorre mais frequentemente em pacientes não-tabagistas, tanto homens quanto mulheres (iguais em frequência) e é associado comumente a

mutações de EGFR. Adenocarcinoma é hoje o mais comum sub-tipo histológico em algumas regiões, como os países ocidentais, entre eles o Brasil; com padrões de comportamento e evolução clínica diferente dos demais. Apresenta-se em sua maioria em não-tabagistas e com altas taxas de mutações de EGFR (epidermal growth factor receptor /fator de crescimento epidermico) e potencial biomarcador.

Os protocolos de tratamentos modernos sugerem ter diferenças clínicas e epidemiológicas entre grupos populacionais diferentes, impactando em resultados aos tratamentos propostos nos diferentes estágios e situações clínicas. Portanto, marcadores preditivos são importantes, além de necessários, a fim de discriminar entre pacientes responsivos e outros sem resposta aos tratamentos. (MITSUDOMI; YATABE, 2007; TOSCHI; CAPPUZZO, 2007; LOUPAKIS *et al*, 2008; TSAO *et al*, 2005; CAPPUZZO *et al*, 2005).

No Brasil, a estimativa do INCA para o ano de 2014 (Figura 4), que será válida também para o ano de 2015, aponta para a ocorrência de aproximadamente 576 mil casos novos de câncer, reforçando a magnitude do problema do câncer no país. É incontestável que o câncer é hoje, no Brasil, um problema de saúde pública, cujos o controle e a prevenção deverão ser priorizados em todas as regiões. Recentes dados do INCA (BRASIL, 2010), mostram que entre os homens, o câncer de pulmão apresenta a maior taxa de mortalidade, seguindo a tendência mundial, uma vez que trata-se de um câncer agressivo e que geralmente apresenta os primeiros sintomas já em estágio avançado. Considerando a análise de uma década, os números apresentam tendência de queda. Em 2002, 16,42 a cada 100 mil morriam pela doença. Em 2012, a taxa foi de 15,54. No entanto, entre as mulheres, o índice saiu de 6,18 para 8,18 a cada 100 mil no mesmo período. Este aumento pode ser explicado pelo fato de 90% dos casos de câncer de pulmão estarem associados ao tabagismo. A expectativa é que a redução de fumantes no país, registrada nos últimos anos, influencie os índices futuros. (BRASIL, 2010).



Figura 4 - Estimativa de câncer no Brasil por Região



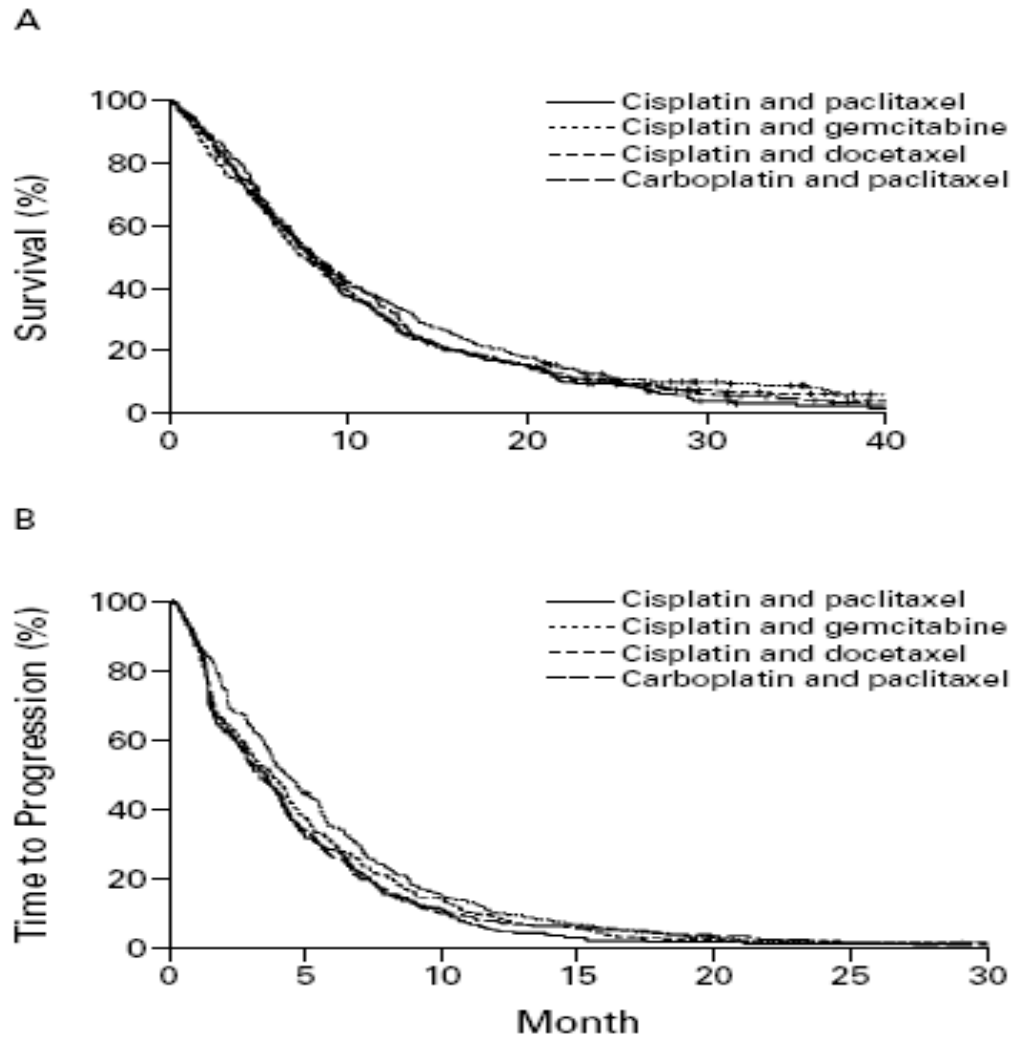
Fonte: Brasil (2014).

Apesar de crescente inúmeras opções terapêuticas para diversas patologias, a maioria das drogas não é efetiva em todos os pacientes. Há muitas variações entre as drogas e o seu efeito desejado. As variações genéticas, tanto no paciente (células germinativas) quanto nos tumores (células somáticas) podem interferir quanto ao resultado clínico. Biomarcadores em CPNPC ocorrem em células com variações somáticas. Os dados clínicos ainda estão dissociados da área da biologia molecular nas neoplasias, pois há enorme abismo entre o conhecimento farmacogenômico e a aplicação clínica. Entretanto, grande parte dos testes moleculares ainda não tem validade clínica para uso rotineiro. Nos últimos anos, o uso de biomarcadores moleculares trouxe grandes melhorias na resposta e

benefício clínico para pacientes com CPNPC. Estudos têm comprovado diferentes características populacionais epidemiológicas e moleculares que se correlacionam a diferenças nas respostas terapêuticas e de sobrevida. O câncer de pulmão é geralmente detectado em estágios avançados, uma vez que a sintomatologia nos estágios iniciais da doença não é comum. Mais de 70% dos pacientes com CPNPC recém-diagnosticados apresentam doença avançada, uma designação tipicamente usada para pacientes com estágio IVA e IVB. Para esses pacientes, o tratamento é feito com intenção paliativa. Em decorrência disso, o câncer de pulmão permanece como uma doença altamente letal. A sobrevida média cumulativa total em cinco anos varia entre 13% e 20% em países desenvolvidos e 12% nos países em desenvolvimento. Ao final do século XX, o câncer de pulmão se tornou uma das principais causas de morte evitável. (KEEDY *et al*, 2011).

Nas últimas duas décadas, tornou-se claro que tratamentos quimioterápicos (QT) de primeira linha em CPNPC, baseada em platina, fornecem uma modesta, mas significativa vantagem de sobrevida, quando comparado com o melhor suporte clínico (Figura 5). (MAEMONDO *et al*, 2010; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2010; PIGNON *et al*, 2008). A última década foi marcada por esforços para melhorar os resultados do tratamento, principalmente tentando entender a carcinogênese do CPNPC. Os protocolos de quimioterapia para uso em CPNPC baseados em associação de platinas e uma 2ª droga ainda são tratamentos padronizados e bastante usados, porém chegaram a provável limite de benefício clínico. A quimioterapia tem tido impacto na maioria dos pacientes, visto que está disponível e há predominância de doença avançada e metastática ao diagnóstico. Nesse sentido, a análise de biomarcadores de resposta e/ou resistência a terapias tem sido promissoras e progressivas. Decisões de tratamento usando estes biomarcadores têm trazido melhorias dramáticas na resposta e benefício clínico para pacientes com CPNPC. Atualmente, enfrentamos questionamentos sobre a utilização de biomarcadores moleculares (Figura 6). Buscamos definir a melhor forma de avaliar a presença de alterações genômicas no câncer de pulmão, através de uma variedade de métodos. Outro desafio é confirmar e ampliar nosso conhecimento sobre as características clínicas e evolução destes pacientes em diferentes populações. (PIGNON *et al*, 2008; KOHLER *et al*, 2011; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2010; McCORMACK *et al*, 2010; BRASIL, 2014).

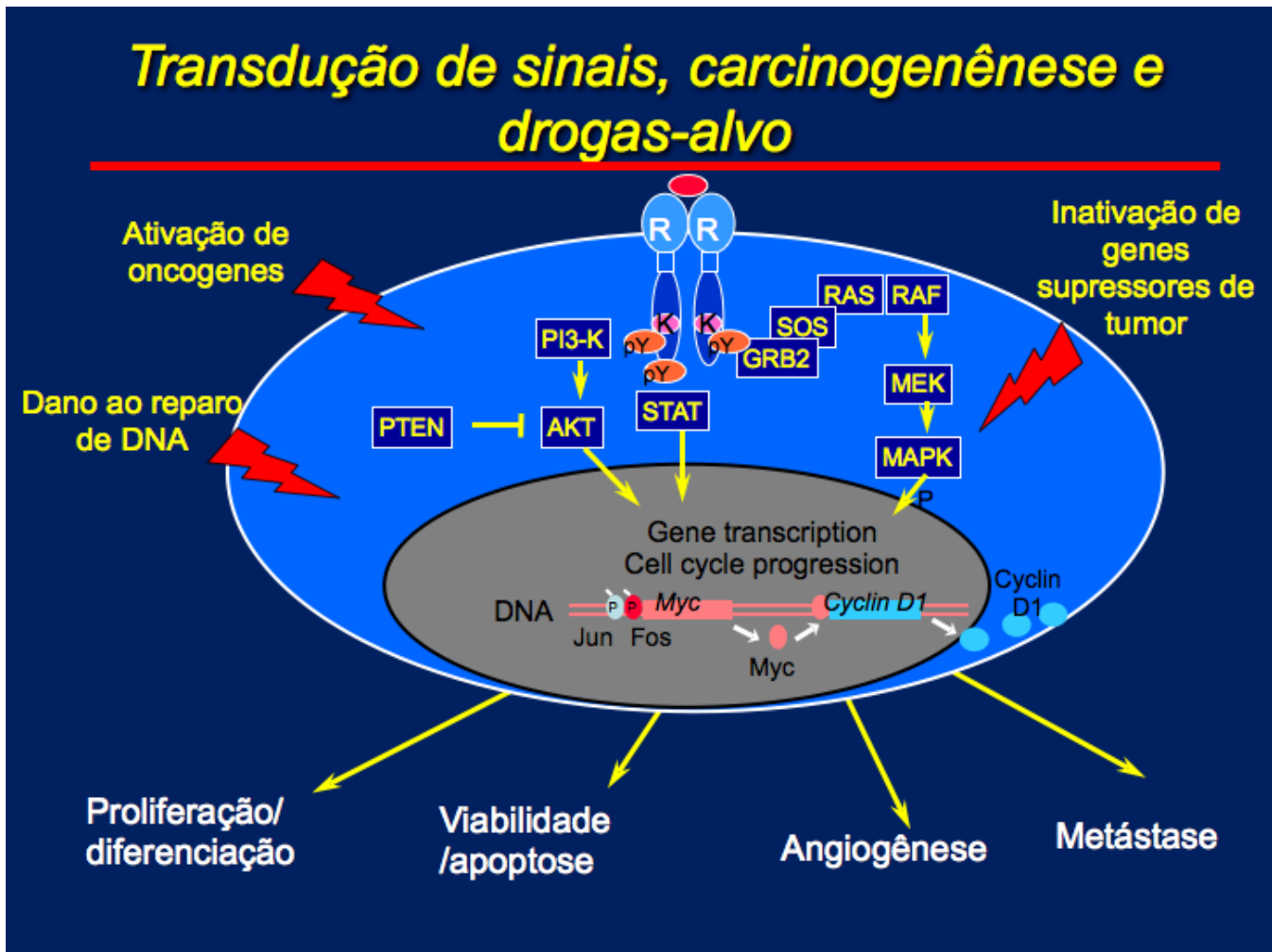
Figura 5 - Análises de sobrevida de diferentes protocolos de quimioterapia paracâncer de pulmão avançado



Fonte: Schiller (2002).

A quimioterapia tem o objetivo de matar células em crescimento e em divisão celular; pode melhorar sintomas da doença e com isso, melhorar qualidade de vida e prolongar sobrevida de alguns grupos de pacientes. Em geral, os protocolos de quimioterapia para CPNPC baseados em associação de platinas e uma 2ª droga promoviam estimativas benéficas de sobrevida semelhantes.

Figura 6 - Vias de sinalização celular, biomarcadores moleculares e carcinogênese



Fonte: Brasil (1996).

Novos tratamentos surgem com agentes anti-neoplásicos modernos envolvendo drogas-alvo e com atuação em vias de sinalização celular (Figura 6), como mutações de receptores específicos, como EGFR. (Figuras 7 e 8). (MAEMONDO *et al*, 2010; CASTRO JÚNIOR *et al*, 2013). Receptores de fatores de crescimento epidérmico (EGFR) são proteínas de superfície celular (Figura 9) que pertencem a família HER (receptor do fator de crescimento epidérmico humano) (família erb). A família erb envolve receptores que incluem EGFR (HER1), HER2 (erb2), HER3 (erb3) e HER4 (erb4). Essas proteínas consistem em ligantes extracelulares, com estrutura transmembrana e sítio de ligação intracelular tirosina quinase (TK) (Figura 9). A superexpressão da proteína de EGFR (Figuras 8 e 9) tem sido

vista em até 70% dos CPNPC e tem sido um fator de prognóstico independente. Inúmeras análises retrospectivas e estudos clínicos tem sido correlacionados a relação entre a expressão de EGFR e respostas terapêuticas. Mutações de EGFR (Figura 9) são mutuamente excludentes a outras conhecidas como KRAS E ALK e associadas a fatores clínicos e patológicos: mulheres, asiáticas, não-tabagistas, e histologia tipo adenocarcinoma. Ocorrem predominantemente em éxons 18, 19, 20, 21 (Até 90% em éxons 19 e 21) (Figura 10). No éxon 21 ha substituições características do tipo L858R. Então a presença de mutação de EGFR vale hoje como prognóstico e fator preditivo de resposta terapêutica. As mutações EGFR são associadas a benefício clínico ao uso de drogas inibidoras de Tirosina-quinase. (BRAMBILLA; TRAVIS, 2014; SILVESTRI *et al*, 2003; HAVEMANN *et al*, 1989; KOHLER *et al*, 2011; PFISTER *et al*, 2004; FELIP *et al*, 2011).

Figura 7 - Expressão de EGFR/HER2 e TGF $\alpha$  em diferentes tumores humanos

### Expressão de EGFR/HER2 e TGF $\alpha$ em tumores humanos

Tumor	EGFR overexpression (%)	EGFRvIII expression (%)	TGF $\alpha$ expression (%)	HER2 elevated in serum (%)
Lung	45	NA	NA	13–64
NSCLC	32	16	38–61	NA
Colorectal	17	NA	NA	36
Breast	48	78	NA	20
Bladder	60	NA	NA	NA
Esophagus/stomach	50	NA	NA	NA
Head and neck	90	NA	NA	NA
Pancreatic	50	NA	NA	34
Ovarian	55	75	NA	NA
Prostate	10	NA	48	26
Cervical	10	NA	NA	NA
Renal	60	NA	NA	NA
Glioblastoma	40	57	NA	NA
Gastric	19–72	NA	28	12

NA = não aplicável

DeVita, 2013

Fonte: Devita, Lawrence, Rosenberg (2011).

Figura 8 - Ativação e análise de mutação em receptores de EGFR em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células submetidos a tratamento com droga inibidora de tirosina-quinase



Fonte: Lynch *et al* (2004).

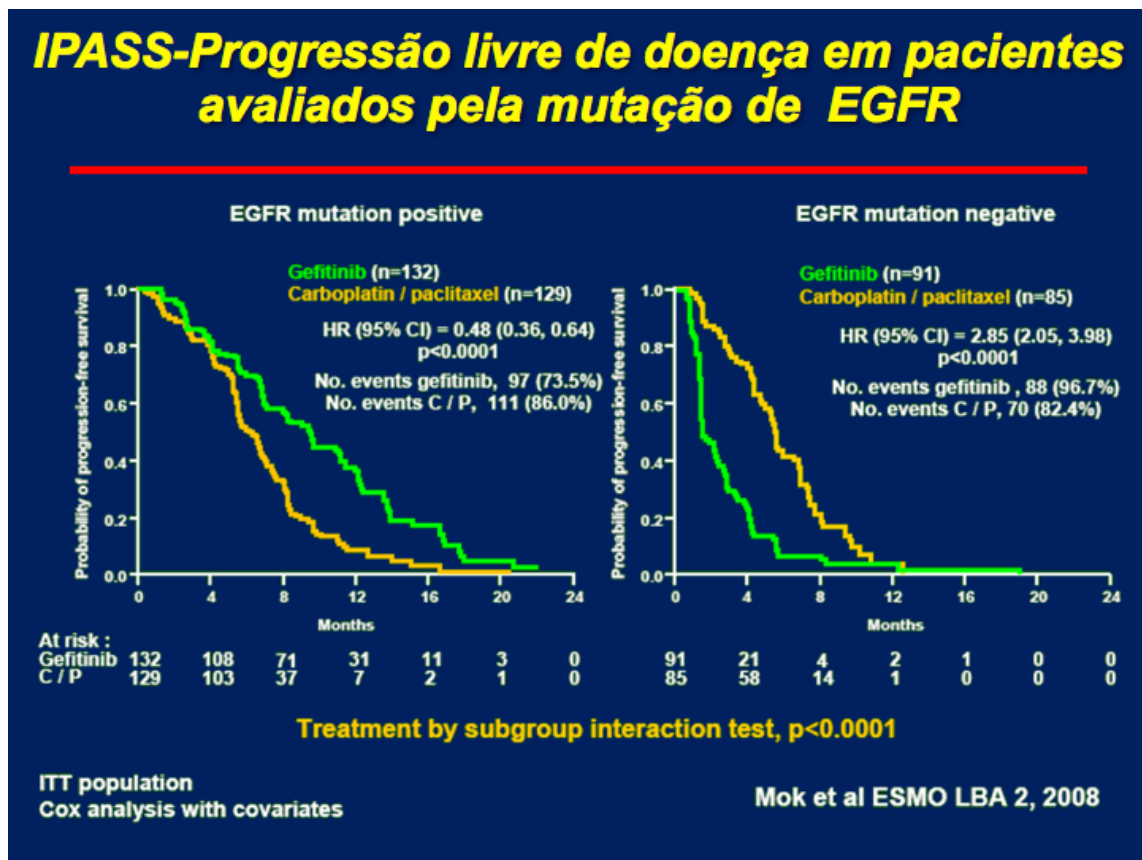
Crerios de pesquisa de mutaões de EGFR ainda no sso discutidos e estabelecidos em ambiente de saude publica no Brasil.

Dados da biologia molecular associados a caracteristicas clinicas e patologicas tem contribuido para compreender melhor a farmacogenetica do cancer e isso permite um melhor manejo clinico dessa doenca. Isso e resultado de melhor conhecimento de estruturas moleculares e das vias de sinalizacao de receptores tirosina-quinase (TKIs) e de anticorpos monoclonais. Alguns dos TKIs disponiveis sao especificos para os receptores de fatores de crescimento epidermico (EGFR) enquanto outros agem em varios alvos, como receptores de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) e receptores de crescimento do endotelio vascular (VEGFR) (Figuras 7 e 8).

Dentre outros genes com significância clínica em CPNPC vale citar alguns exemplos: a fusão de genes EML4-ALK: a fusão de microtúbulos equinodérmicos associados ao gene proteína-like 4 (EML4) com a porção de sinalização do receptor de tirosina quinase do gene linfoma quinase anaplásico (ALK) que pode atuar como potencial orientador de oncogênese em uma minoria de pacientes com CPNPC. Oncogene K-RAS e a expressão de p21ras: genes da família Ras são expressos e creditadas como reguladoras de vias de transdução do controle do crescimento do ciclo celular. Proteínas Ras são ativas quando se ligam ao trifosfato de adenosina (GTP) e são inativadas pela mesma via do GTP. Mutações no domínio de ligação da GTP em códons genéticos 12, 13 ou 61 podem alterar a via de ativação da proteína Ras. (LOUPAKIS *et al*, 2008; LIEVRE *et al*, 2006; EBERHARD *et al*, 2005; SIENA *et al*, 2009; ALLEGRA *et al*, 2009; LINARDOU *et al*, 2008). Em pacientes com CPNPC, a utilidade da determinação do status mutacional de K-ras e assim prever o benefício clínico de terapias anti-EGFR, permanece incerta. O status mutacional de K-ras correlaciona-se a valor preditivo negativo ao biomarcador com terapias anti-EGFR. (MAEMONDO *et al*, 2010). Na maioria dos estudos as mutações Ras são predominantes em adenocarcinomas. Há reconhecido papel clínico de terapias anti-EGFR como em neoplasia colon-retais e pulmão (Figura 8), onde o status da mutação de K-RAS está associado à resistência a terapias anti-EGFR. Assim, o status da mutação ajuda a selecionar a terapia e o melhor resultado clínico (BEAN *et al*, 2007; BRUGGER *et al*, 2011).

A molécula de EGFR tem reconhecido papel em tumores de cólon e reto e, ainda, tumores de pulmão. Constitui-se essencial na definição do tratamento dos pacientes com CPNPC. A ativação desta via permite crescimento tumoral, progressão e resistência à terapia. É importante também considerar sobre “status” da mutação e número de cópias.

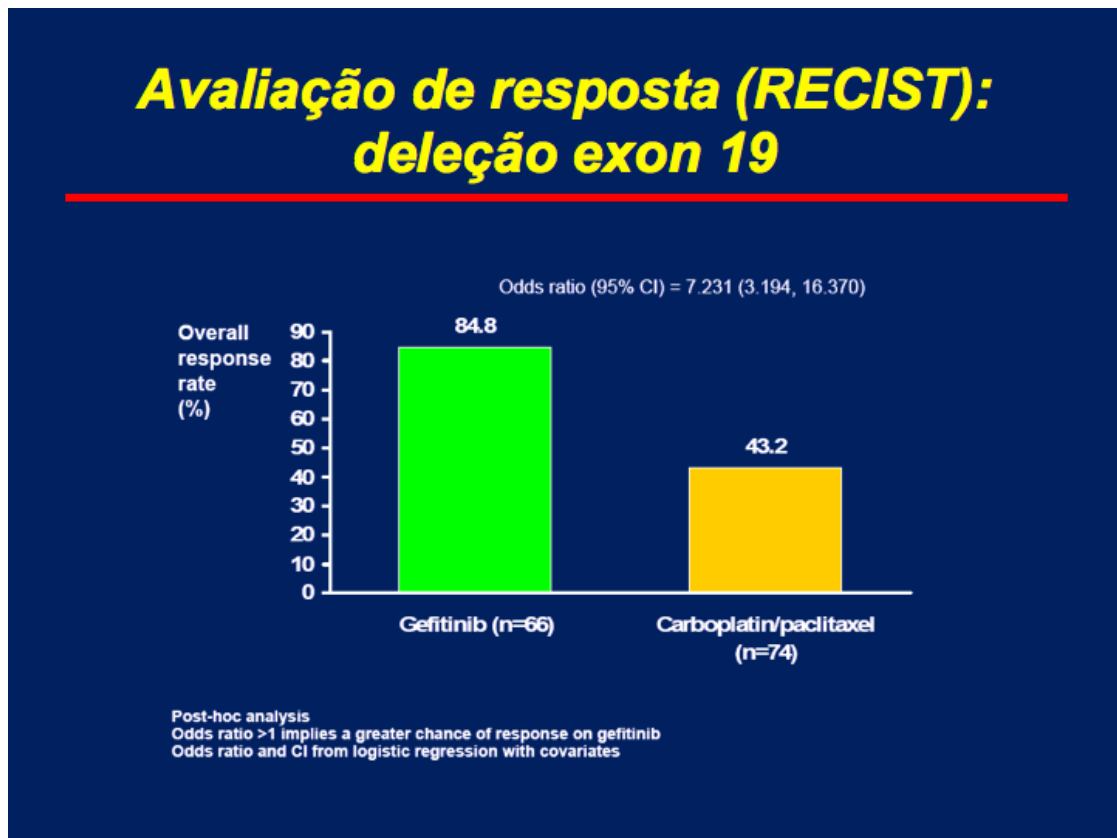
Figura 9 - Estudo clínico IPASS- pacientes com adenocarcinoma de CPNPC avançado e que analisaram comparação de inibidor de TKI x quimioterapia



Fonte: Mok et al (2009).



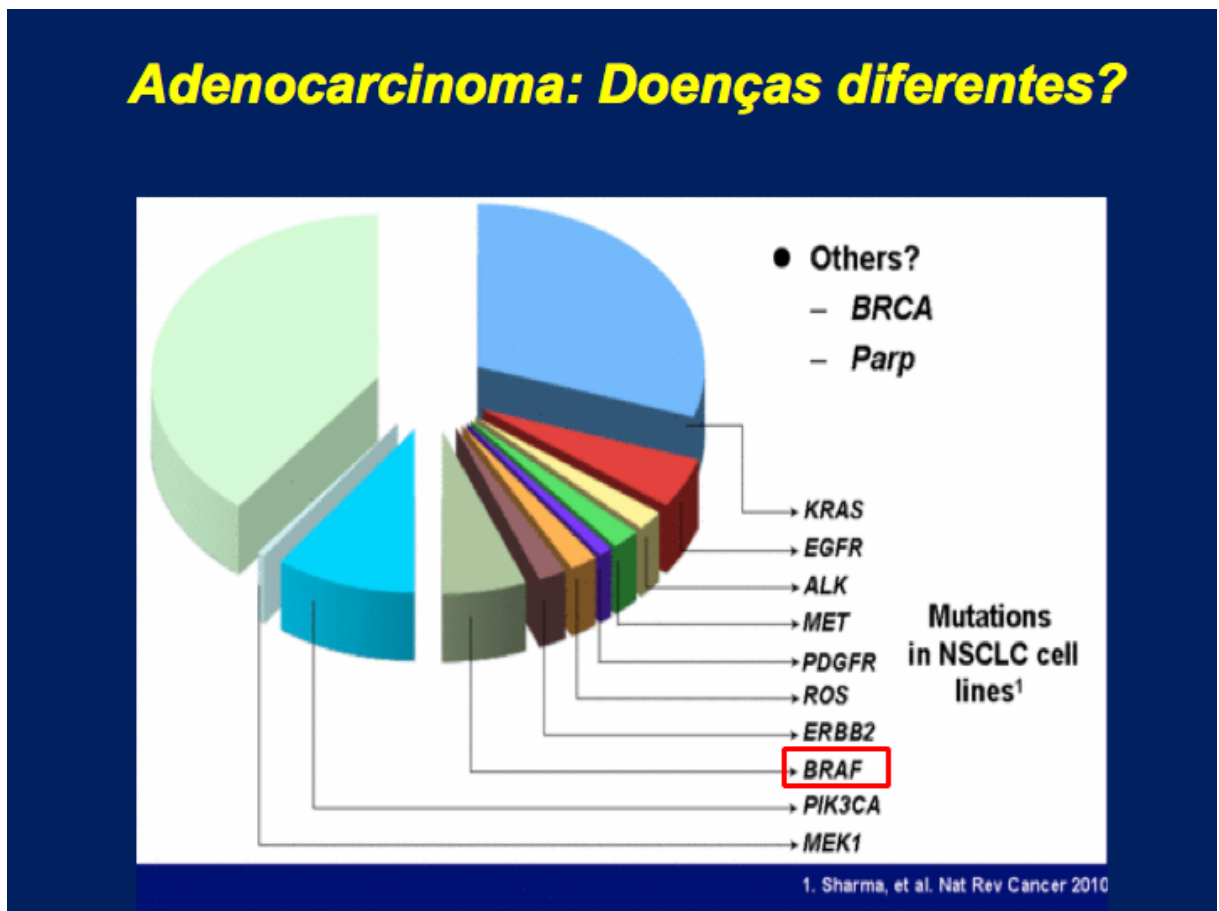
Figura 10 - Éxons e benefício clínico: deleção de éxon 19 e 21



Fonte: Melo *et al* (2011).

Em análise molecular de um adenocarcinoma de pulmão podemos encontrar diferentes perfis moleculares; logo diferentes doenças e prognósticos (Figuras 11 e 12).

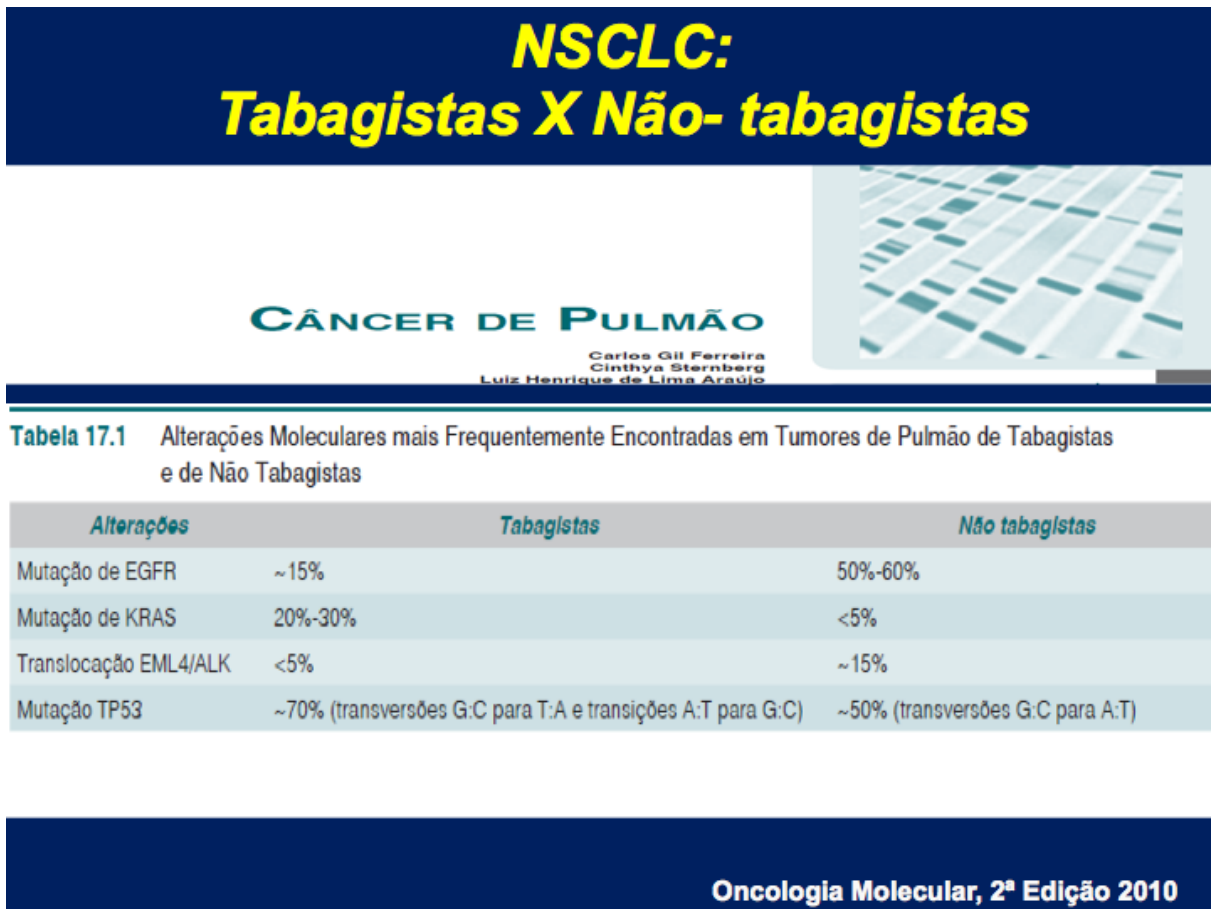
Figura 11 - Adenocarcinoma de CPNPC: Diferentes perfis moleculares e prognósticos



Fonte: Sharma, Haber, Settleman (2010).

Neste sentido, o estudo randomizado IPASS (Iressa Pan-Asia Study - GOLDSTRAW, 2007) foi um marco (Figura 9). Neste estudo fase III, randomizado, aberto, de primeira linha, foi realizada uma comparação entre o inibidor de TKI gefitinibe e QT. Foram incluídos apenas pacientes asiáticos, não-fumantes e com baixa carga tabágica, com CPNPC não-escamoso. Estava prevista análise de marcadores moleculares. Os pacientes portadores de tumores com mutações de EGFR apresentaram maior sobrevida livre de progressão (PFS) com gefitinibe, e os pacientes sem mutações tiveram maior benefício com o uso de QT. (SIENA *et al*, 2009). Desde então, os inibidores de TKI tornaram-se o tratamento de primeira linha de escolha para pacientes com CPNPC com mutação de EGFR. Neste ensaio, a partir de características clínicas pré-especificadas foi identificado um subgrupo molecular do CPNPC.

Figura 12 - Importância de correlação entre marcadores clínicos e moleculares



Fonte: Ferreira, Rocha (2010).

Para recomendação de uso de drogas inibidoras de tirosina-quinase se dá para tratamentos de primeira linha, em monoterapia, naqueles pacientes com NSCLC e exames de mutação positiva para pesquisa de EGFR. O teste de mutação para pesquisa de EGFR é recomendado para todos pacientes portadores de NSCLC avançado e de tipo histológico adenocarcinoma, incluindo sub-tipohistológico adenoescamoso que são candidatos ao uso de tratamento de primeira linha (1º tratamento) independente de idade, sexo, grupo étnico e status tabagista. Desde 2004, diversas publicações têm identificado pacientes com NSCLC, os quais têm sido analisados com uso de drogas inibidoras de tirosina-quinase e comparadas com mutações somáticas do gene EGFR. As análises retrospectivas têm confirmado que naqueles pacientes com NSCLC e portadores da mutação no gene da tirosina-

quinase têm sido o melhor predito de resposta e controle de progressão de doença e sobrevida livre de doença. (FUKUOKA *et al*, 2011; PAEZ *et al*, 2004).

Tabela 1 - Desafios da medicina personalizada na America Latina

LIMITACAO DO TESTE	ESTRATEGIAS
Caracterização do teste da nossa população	Estudos epidemiológicos moleculares regionais
Acesso a teste molecular de alta-qualidade	Certificação do laboratório
	Questões de reembolso
Acesso a drogas -alvo	Registro
	Custo

Fonte: Ferreira (2013).

Não há recomendação, ainda, sobre esquemas de tratamentos quimioterápicos baseados em associações clínicas ou epidemiológicas. Há, portanto, diante de dados inconclusivos, necessidade de diagnosticar nosso perfil epidemiológico e clínico. Sabermos nossas incidências e prevalências, compararmos com outros serviços e literatura; avaliar os métodos de análise molecular quanto a critérios de qualidade, bem como avaliar critérios de acesso, registro e custo das drogas-alvo; enfim, nos avaliarmos nessa patologia de crescente importância na saúde pública.

Está evidente que o tratamento farmacológico do câncer vem evoluindo significativamente e envolve a possível identificação e validação de alvos terapêuticos do câncer, levando ao desenvolvimento de novas classes de drogas, comumente conhecidas como terapias alvo. Essas drogas representam a grande promessa para o aperfeiçoamento dos tratamentos convencionais, além da ressecção cirúrgica tradicional, radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia. A terapia alvo está frequentemente dirigida aos ligantes (fatores de crescimento) aos seus receptores ou, ainda, às moléculas envolvidas na sua sinalização intracelular.

Existem vários alvos terapêuticos potenciais (não objetivos deste estudo): Mutações de EGFR, Rearranjos ALK; Mutações de HER-2; Mutações de BRAF; Amplificação MET; Fusão de genes ROS1; Fusões do gene RET (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2015).

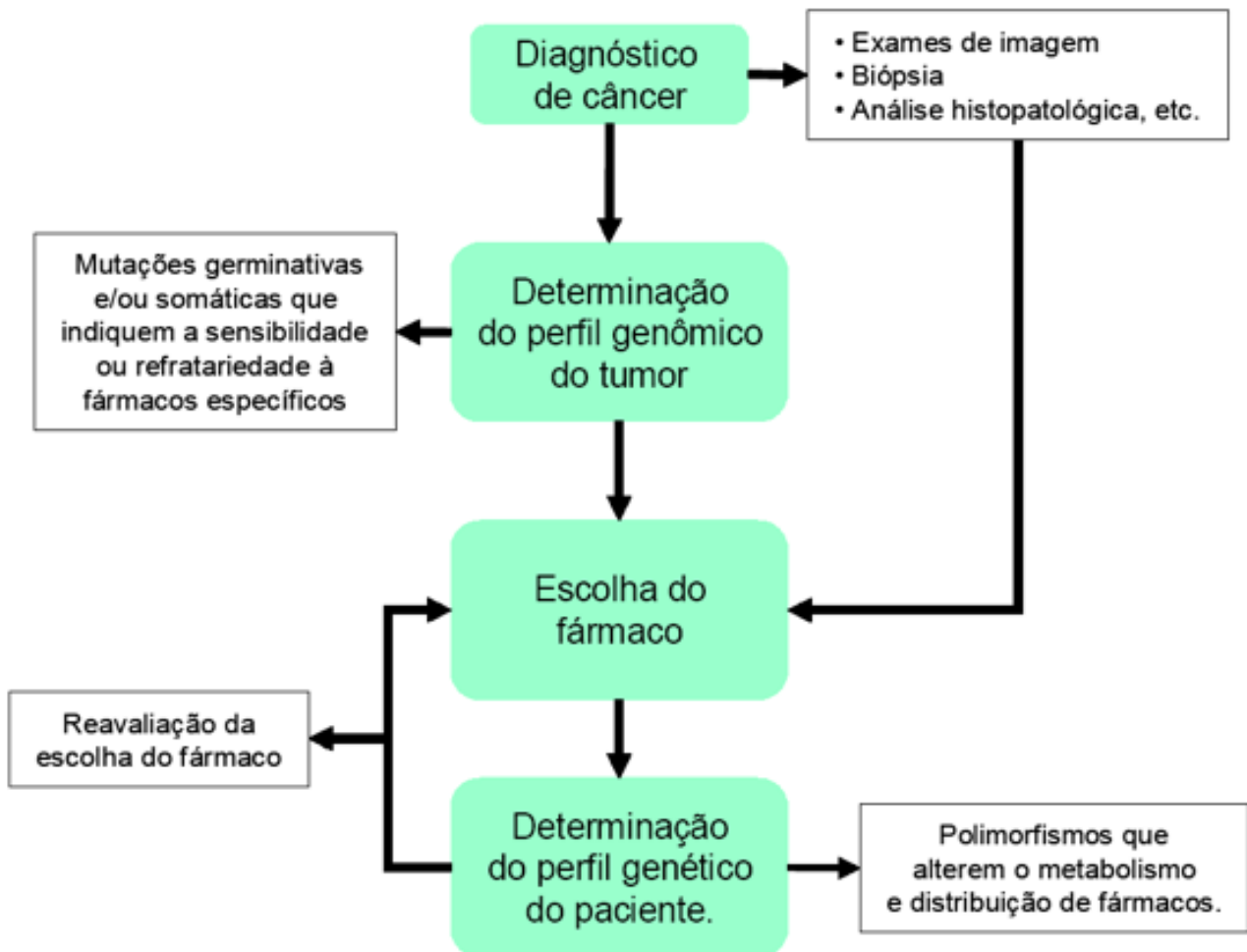
A necessidade de interpretar os avanços na abordagem dos pacientes com câncer de pulmão tem sido imperativa no uso criterioso de fatores de prognóstico e preditivos. Fatores que analisam estadiamento clínico e histológico não mais são únicos e são, portanto necessários atualizações de rotinas que levem em consideração outros critérios de interpretação destes pacientes. Critérios de diferenciação molecular são essenciais. Análises populacionais são imperativas em seleção epidemiológica, e na fisiologia molecular desta população. Carecemos de dados em nossa população e em nossa epidemiologia molecular (CASTRO JÚNIOR *et al*, 2013; BRASIL, 2014; PAEZ *et al*, 2004; ROSKOSKI JÚNIOR, 2014; FERREIRA, 2013; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2015).

Carecemos de dados locais e comparativos nacionais dentre os centros de tratamentos e hospitais terciários.

A farmacogenética, que busca em encurtar o tempo entre o início do tratamento e o desfecho clínico evitando a sucessão de tentativas e erros com diferentes medicamentos, em diferentes doses o que pode resultar em falha terapêutica e efeitos adversos graves. Economizar recursos que hoje são desperdiçados em fármacos que não são eficazes em determinados pacientes

Figura 13 - Esquema do diagnóstico e avaliação do paciente oncológico

# ONCOLOGIA

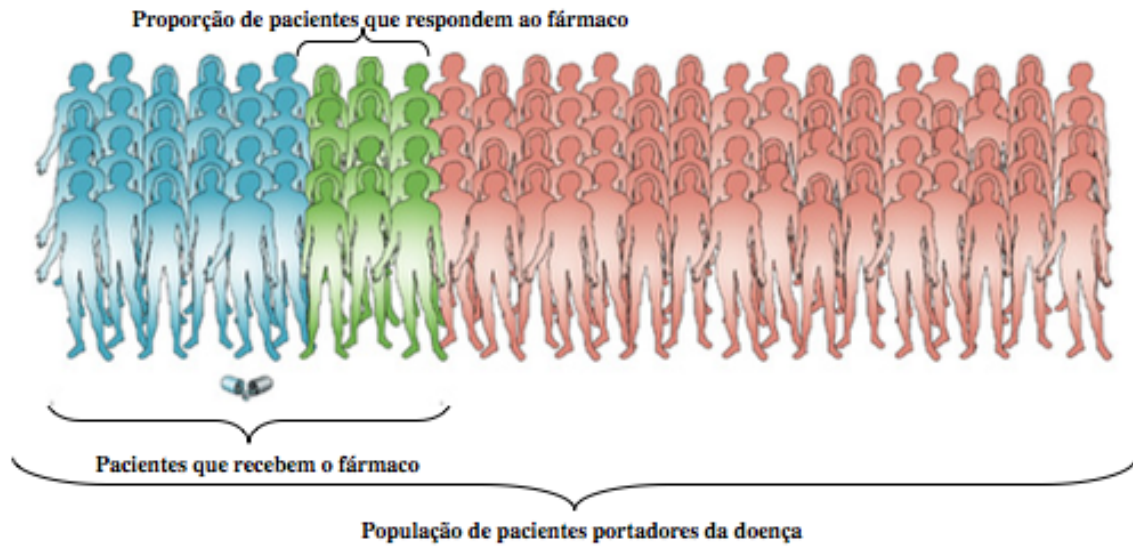


Fonte: Fauci *et al* (2009).

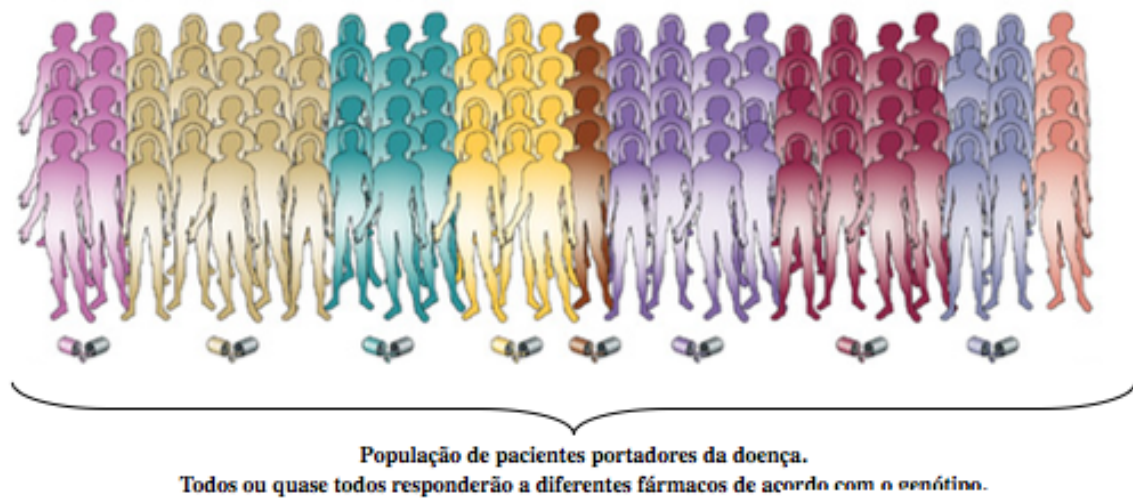
Pessoas diferentes, são abordagens diferentes, dependendo do perfil epidemiológico desta população e do próprio paciente. Medicina personalizada! (Figuras 13 e 14).

Figura 14 - Desenvolvimento dos fármacos e sub-populações: medicina personalizada

**Estágio atual do desenvolvimento dos fármacos: fármacos para tratar a doença.**



**Objetivo futuro do desenvolvimento dos fármacos: fármacos para tratar o doente.**



Fonte: Devita, Lawrence, Rosenberg (2011).

## 2 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

A Biologia molecular criou um novo paradigma na oncologia.

Hácontraponto ao empirismo. Base biológica é imprescindível.

Instrumentos e estratégias requerem validação clínica.

O contexto ideal para terapia-alvo é na presença de fatores prognósticos e preditivos bem definidos.

De acordo com as análises publicadas (BRASIL, 2014) grande parte dos pacientes com câncer no Brasil e no mundo tem a doença diagnosticada em estágio avançado. Boa parte dos pacientes com doença diagnosticada em estágio avançado poderia ser salva se as taxas de diagnóstico em todo o país alcançassem àquelas das melhores áreas e uma melhor atenção à saúde pública. O câncer de pulmão é um dos tumores malignos mais comuns e uma das principais causas de morte por câncer no mundo. Dentre os vários fatores que interferem na fisiopatologia do câncer de pulmão há incertezas nas diferenças populacionais de sintomas e perfis epidemiológicos; nossa prevalência entre os sexos atingidos, diferenças entre a carga tabágica, tipo histológico predominante entre os sexos e na nossa população, nível educacional e raça mais atingidos.

Sabemos que os diferentes marcadores moleculares e os mecanismos de atuação das drogas atuais podem demonstrar comprovação de que características gênicas e proteicas diferentes agrupem-se em subtipos de câncer com comportamentos diversos, levando a estratégias individualizadas. Análises têm destacado as diferenças na evolução entre os tipos e perfis de doença. Menos de 25% dos pacientes de câncer de pulmão são diagnosticados de forma precoce, enquanto 80% dos casos de câncer de mama são detectados de maneira precoce. (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2005).

No total, a maioria dos pacientes com câncer é diagnosticada numa fase tardia da doença. Os resultados obtidos, a partir dessa análise, podem representar uma grande oportunidade para o desenvolvimento de associações epidemiológicas regionais dentre os pacientes com CPNPC. É de crucial importância a identificação do perfil populacional, ressaltando a tentativa caracterizar e correlacionar aos novos marcadores moleculares que possam servir de alvos terapêuticos ou, pelo menos, que sirvam como marcadores preditivos e de prognóstico e, assim, beneficiar as



pacientes diagnosticadas com CPNPC. Assim, o presente estudo tem como objetivo realizar uma análise prospectiva da distribuição do perfil epidemiológico dos pacientes portadores de neoplasia de pulmão avançada em uma população limitada:

- Há importante número de pacientes com câncer de pulmão metastático;
- Há imprevisibilidade de perfis epidemiológicos e de respostas terapêuticas;
- Novos tratamentos são direcionados por características farmacogenômicas;
- Há possível correlação entre o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de neoplasia de pulmão metastática e a concentração de marcadores clínicos e moleculares e predição de respostas terapêuticas, podendo haver correlação na prática clínica, baseada em distribuição epidemiológica.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo primário do estudo proposto é identificar e verificar as características e distribuição do perfil epidemiológico dos pacientes portadores de neoplasia de pulmão metastático, atendidos no ambulatório de oncologia do Hospital de Messejana - Dr. Carlos Alberto Studart.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Correlacionar a distribuição do perfil epidemiológico dos pacientes portadores de neoplasia de pulmão avançada com literatura.
2. Contribuir para formação de Serviço de Registro de Câncer do Hospital de Messejana - Dr. Carlos Alberto Studart.
3. Observar a significância do perfil epidemiológico em relação aos pacientes portadores de neoplasia de pulmão (tipo histológico, biomarcador EGFR e estágio clínico).
4. Contribuir para um ambiente favorável à geração do conhecimento e à formação de recursos humanos de alto nível que consiga transitar da pesquisa básica à pesquisa clínica no Hospital de Messejana - Dr. Carlos Alberto Studart.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1. ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará e pelo CONEP (Proc. nº 231/2012) em 10.08.2012 (APÊNDICE A) com o objetivo de cumprir o disposto na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde/MS.

O Investigador principal foi responsável pela comunicação com o CEP, e seguiu as orientações do CEP. O estudo foi conduzido de acordo com as normas descritas no Manual de Boas Práticas Clínicas (BPC) e regulamentação local aplicável.

Confidencialidade do Sujeito da Pesquisa; Tendo em vista a privacidade do sujeito da pesquisa, todos os dados pessoais foram omitidos em toda a análise de resultados.

### 4.2. POPULAÇÃO ESTUDADA

Foram analisados 135 pacientes portadores de neoplasia de pulmão metastático, entre 08/2012 a 12/2014.

### 4.3 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Utilizou-se ficha clínica padronizado sendo analisados itens quanto a distribuição de frequência por procedência, sexo, raça, escolaridade, queixas clínicas, tabagismo e perfil molecular. itens com variáveis, quantitativas e qualitativas de interesse neste estudo (APÊNDICE B). Esses itens foram coletados e catalogados em forma de banco de dados no Office Excel 2007 da Microsoft®.

#### 4.4 DESENHO DO ESTUDO

Estudo observacional, prospectivo e analítico longitudinal clínica aberta, com inclusão de 135 pacientes portadores de neoplasia de pulmão metastático, entre 08/2012 a 12/2014; sendo analisados quanto a distribuição de frequência por procedência, sexo, raça, escolaridade, queixas clínicas, tabagismo e perfil molecular. em um corte não selecionado de pacientes com CPNPC, metastático.

Os dados foram obtidos através de anamnese e interrogatório clínico dos pacientes com diagnósticos patológicos confirmados. As principais características avaliadas foram: idade no momento do diagnóstico (data de nascimento e data do diagnóstico - biópsia) sexo (masculino feminino) nível de educação ( $\leq$ ensino fundamental, ensino médio,  $>$ ensino médio) endereço (país, cidade, bairro) grupo étnico (Caucasiano, Hispânico, Indígena, Asiático e Negro) tabagismo (não-fumante, ex-fumante, fumante, carga tabágica) profissão, local de residência (zona urbana, subúrbio, zona rural) tipo histológico; estadiamento (III ou IV) história patológica pregressa (ex. TB, DPOC). O diagnóstico patológico foi regularmente realizado pelo SUS, em hospitais terciários, sendo necessária a confirmação de neoplasias.

#### 4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes de ambos os sexos.
- Pacientes portadoras de neoplasia de pulmão metastático, com diagnóstico histológico; independente de que possam verificar por análise de imunohistoquímica (EGFR).
- Concordar livremente e assinar o termo de consentimento (TCLE) (APÊNDICE C).
- Capacidade de compreender e consentir sua participação no estudo. (APÊNDICE D);
- Qualquer Performance status.
- Idade  $>$  18 anos

#### 4.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes sem neoplasias;
- Pacientes de outras neoplasias não pulmonares;
- Pacientes sem diagnóstico histológico;
- Pacientes sem doença metastática de pulmão;

#### 4.7 AMOSTRAS DE TECIDO E ANALISE DOS TUMORES

Foram obtidas e analisadas 135 amostras de tecido tumoral durante a realização de investigação clínica dos pacientes com diagnóstico provável de pacientes portadores de câncer de pulmão metastático, seguidos no Ambulatório de Oncologia Clínica do Hospital de Messejana - Dr. Carlos Alberto Studart. O estudo foi dividido em duas fases: na primeira fase, a consulta, entrevista e solicitação de exames, incluindo a análise patológica; na segunda fase, os dados clínicos foram submetidos à análise de dados epidemiológicos, clínicos e estatísticas. Em seguida ao diagnóstico e a análise histopatológica com coloração pela hematoxilina-eosina e complementada com estudo imunohistoquímico onde o bloco tumoral de cada paciente foi enviado para a realização de testes moleculares no laboratório acordado pelo Hospital de Messejana - Dr. Carlos Alberto Studart, através da metodologia padronizada. Características patológicas, clínicas e de prognóstico dos pacientes foram analisados como objetivos secundários. Não foram realizados estudos intervencionais, principalmente quanto a respostas terapêuticas ou locais de tratamento.

No momento da remoção do tecido tumoral, a amostra foi imediatamente enviada para diagnóstico ao laboratório de patologia do Hospital de Messejana - Dr. Carlos Alberto Studart, e acondicionada em blocos de parafina. Nos pacientes selecionados como portador do tipo histológico adenocarcinoma de câncer de pulmão metastático, a direção do hospital (secretaria Lucia Vasconcelos) preenchia as fichas e encaminhava os envelopes para avaliação externa de patologia molecular; junto ao laboratório Externo (Progenética/ Rio de Janeiro) em acordo com diretriz da direção do hospital.

#### 4.8 EXTRAÇÃO E ANÁLISE MOLECULAR

A testagem molecular seguiu as seguintes etapas:

1. Confirmação do diagnóstico histológico: As amostras recebidas foram revisadas, no setor de patologia do Hospital de Messejana; através da análise de lâminas coradas por hematoxilina-eosina (HE) e, nos casos duvidosos, foi realizado painel de imuno-histoquímica.
2. Genotipagem e análise de alterações em sequências gênicas: Foram enviadas blocos de parafina e avaliadas mutações para genes EGFR através da técnica de sequenciamento direto (metodo Sanger- PCR) conforme descrita na literatura e proposto pelo laboratório patrocinador e laboratório padronizado pela direção do Hospital de Messejana (Progenética).

#### 4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram consideradas e avaliadas as incidências médias de análise do perfil epidemiológico.

Através de entrevista médica e por prontuários dos pacientes foram analisados para obter as seguintes informações:

- Idade no momento do diagnóstico (data de nascimento e data do diagnóstico/ biópsia)
- Gênero (feminino ou masculino)
- Nível de educação ( $\leq$  ensino fundamental, ensino médio,  $>$  ensino médio);
- Profissão;
- Local de residência (zona urbana, suburbana, rural);
- Local de procedência (zona urbana, suburbana, rural);
- Grupo étnico (caucasiano, hispânico, índio, asiático and negro)
- História de tabagismo ((não-fumante, ex-fumante, fumante, carga tabágica);
- Tipo de exame ao diagnóstico;

- Tipo histológico do tumor;
- Estadiamento do tumor;
- História de comorbidade pregressa (DPOC, tuberculose, outras);
- Perfil de imunohistoquímica (análise do biomarcador EGFR) dos pacientes; quando do sub-tipo adenocarcinoma.

Os dados quantitativos foram submetidos à análise estatística univariada. Nesta análise foi utilizada a distribuição de frequência para variáveis qualitativas a fim de evidenciar o perfil dos pacientes pesquisados. Utilizou-se ficha clínica padronizado sendo analisados itens quanto a distribuição de frequência por procedência, sexo, raça, escolaridade, queixas clínicas, tabagismo e perfil molecular. Itens com variáveis, quantitativas e qualitativas de interesse neste estudo (APÊNDICE B). Esses itens foram coletados e catalogados em forma de banco de dados no Office Excel 2007 da Microsoft®.

a) Para a medida do efeito do tamanho desta amostra (coorte), como não se dispõe de dados preliminares prévios, foram considerados os valores descritos na literatura, de acordo com Cohen, conforme os valores de referência abaixo:

- efeito pequeno = 0,10
- efeito médio = 0,30
- efeito grande = 0,50

b) Poder do teste (1- $\beta$ ): quanto menor o valor de  $\beta$ , maior foi o poder de detecção do teste. Escolhemos os valores de  $\beta=0,50$   $\beta=0,40$   $\beta=0,30$   $\beta=0,20$   $\beta=0,10$  e  $\beta=0,05$ .

Nível de significância é de 5% ( $\alpha=0,05$  bicaudal).

c) Grau de liberdade igual a 1, pois a variável *receptor* apresentou duas categorias (sim ou não) e a variável *enzima* apresentou duas categorias (sim ou não).

Com esses parâmetros, o tamanho da amostra observado nas diferentes situações foi apresentado na Tabela 2 a seguir:

Tabela 2 - Cálculo do tamanho da amostra para o teste qui-quadrado

Efeito	Poder					
	50%	60%	70%	80%	90%	95%
0,10	385	490	618	785	1051	1300
0,30	43	55	69	88	117	145
0,50	16	20	25	32	43	52

Fonte: Cohen (1988).

Portanto na amostra acima de 135 indivíduos pôde-se obter um poder estatístico de mais de 90% para um efeito pequeno, mostrando tendências e correlações estatísticas.

#### 4.10 RESULTADOS

Os pacientes foram estratificados segundo as características epidemiológicas da doença e seus perfis clínicos efenotípicos. Foi feita associação estatística entre a expressão epidemiológica e farmacogenômica (resultado do EGFR). Buscou-se encontrar associações entre as variáveis consideradas.

Determinou-se perfis de faixa etária, gênero, procedência, atividade profissional, raça, escolaridade, locais de atendimento inicial dentro do hospital, queixas clínicas iniciais, tabagismo, tipo histológico e estadiamento inicial ao diagnóstico.

- Descrição e análise dos resultados da pesquisa

A distribuição da amostra estudada foi composta por um total de 135 pacientes, sendo 24 (22,4%) agricultores, 23 (21,5%) domésticas, 5 (4,70%) pedreiros, profissionais liberais 29 (21,48%). (Tabela 3).

Em relação ao gênero, 69 pesquisados foram do sexo feminino (51,1%) e 66 do sexo masculino (48,8%). (Tabela 3).

No que se refere ao grau de escolaridade dos pacientes, 27 pessoas (20%) não terminaram o 1º grau. Praticamente, 20% não informaram a escolaridade, 14%



da amostra foram dos pacientes que possuem 1º grau completo e 13% da amostra foram dos pacientes analfabetos. (Tabela 3).

Quanto à raça, 67 pacientes ou 49,6% da amostra não informaram ou não sabem a raça e 47,4% foram pardos. (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição de frequência dos 135 pacientes segundo as características epidemiológicas

Variável		Nº	%
OCUPAÇÃO	Sem Informação	19	14,07
	AGRICULTOR	24	22,4
	APOSENTADO	3	2,8
	AUTÔNOMO	2	1,8
	AUX PRODUÇÃO	1	0,9
	AUX SERVIÇOS GERAIS	2	1,9
	COMERCIANTE	2	1,9
	CONTADOR	1	0,9
	COSTUREIRA	4	3,7
	COZINHEIRO	2	1,9
	DOMÉSTICA	23	21,5
	FUNCIONÁRIO PÚBLICO	4	3,7
	GARÇOM	1	0,9
	MECÂNICO	1	0,9
	MERENDEIRA	1	0,9
	MESTRE OBRAS	1	0,9
	MOTORISTA	1	0,9
	OPERÁRIO	1	0,9
	PEDREIRO	5	4,7
PINTOR	1	0,9	
PORTEIRO	1	0,9	

	PROFESSOR	2	1,9
	SERVENTE	1	0,9
	TECELÃO	1	0,9
	VENDEDOR	3	2,8
	Outras profissões liberais	29	21,48
GENERO	FEMININO	69	51,1
	MASCULINO	66	48,8
RAÇA	Sem Informação	67	49,6
	BRANCA	3	2,2
	PARDA	64	47,4
	AFRO-DESCENDENTE	1	0,7
ESCOLARIDADE	Sem Informação	27	20
	2º GRAU COMPLETO	8	5,9
	2º GRAU INCOMPLETO	2	1,4
	ANALFABETO	13	9,6
	1º GRAU COMPLETO	19	14,07
	1º GRAU INCOMPLETO	27	20
	NÃO INFORMADO	34	25,18
	NÍVEL SUPERIOR	5	3,7
TOTAL		135	100

Fonte: Elaborada pelo autor.

Quanto à naturalidade, 22 pacientes ou 16,2% da amostra não informaram a naturalidade, e 44 pacientes ou 32,5% foram de Fortaleza. (Tabela 4).

De acordo com a tabela 4, a maioria dos pacientes reside em Fortaleza, totalizando um percentual de, aproximadamente, 32,5%. O percentual restante, 51,1% de pacientes reside no interior do estado do Ceará.

Tabela 4- Distribuição de frequência dos 135 pacientes segundo as características de procedência

	Variável	Nº	%
NATURAL	Sem Informação	22	20,6
	AMONTADA	1	0,9
	AQUIRAZ	2	1,9
	ARACATI	2	1,9
	ARAIOSSES (MA)	1	0,9
	BANABUIÚ	1	0,9
	BATURITÉ	1	0,9
	BOA VIAGEM	1	0,9
	BREJO SANTO	1	0,9
	CANINDÉ	1	0,9
	CASCADEL	3	2,8
	CAUCAIA	3	2,8
	CEDRO	1	0,9
	CRATEÚS	1	0,9
	FORTALEZA	44	32,5
	GUAIÚBA	1	0,9
	GUARAMIRANGA	1	0,9
	IRAUÇUBA	1	0,9
	ITAPIPOCA	3	2,8
	ITAREMA	1	0,9
	JAGUARIBE	1	0,9
	MARANGUAPE	2	1,9
	MONS TABOSA	1	0,9
MULUNGU	1	0,9	
OCARA	1	0,9	

	PACAJUS	2	1,9
	PACATUBA	1	0,9
	PARACURU	1	0,9
	PARAGUAY	1	0,9
	PARAÍBA	1	0,9
	PEREIRO	1	0,9
	PIQUET-CARNEIRO	1	0,9
	QUIXERAMOBIM	3	2,8
	QUIXERÉ	1	0,9
	RECIFE	1	0,9
	RERIUTABA	2	1,9
	RUSSAS	1	0,9
	SÃO JOÃO DO JAGUARIBE	2	1,9
	SENADOR POMPEU	1	0,9
	SOBRAL	4	3,7
	SOLONÓPOLE	1	0,9
	TAMBORIL	1	0,9
	TRAIRI	3	2,8
	VIÇOSA	1	0,9
RESIDENCIA	Sem Informação	22	16,2
	FORTALEZA	44	32,5
	INTERIOR DO ESTADO	69	51,1
TOTAL		135	100

Fonte: Elaborada pelo autor.

Analisando a tabela 5, adiante, o maior percentual de primeiro atendimento dos pacientes foi no HM, representando 75,5%. Houve muitos pacientes que não souberam explicar e detalhar sintomas iniciais.

Em relação à tosse, 51 pacientes (37,7%) apresentaram tosse e 84 pacientes (62,2%) não apresentaram tosse. (Tabela 5).

Em relação à hemoptise, 22 pacientes (16,2%) apresentaram hemoptise e 113 pacientes (83,7%) não apresentaram. (Tabela 5).

Em relação à dispneia, 69 pacientes (51,1%) apresentaram dispneia e 66 pacientes (48,8%) não apresentaram dispneia. (Tabela 5).

Em relação ao emagrecimento, 116 pacientes (85,9%) não emagreceram e 19 pacientes (14,07%) emagreceram. (Tabela 5).

Em relação ao tabagismo, 79 pacientes (58,5%) apresentaram o uso de tabagismo e 56 pacientes (41,4%) não apresentaram este hábito. (Tabela 5).

Em relação a Tuberculose previa, 127 pacientes (94,07%) não apresentaram essa associação. (Tabela 5).

Em relação à DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica), 23 pacientes (17,03%) apresentaram DPOC e 112 pacientes (82,9%) não apresentaram essa associação clínica. (Tabela 5).

Em relação a outros tumores na família, 38 pacientes (16,01%) apresentaram história familiar de outro tumor e 97 pacientes (71,8%) não apresentaram história de câncer na família. (Tabela 5).

Tabela 5 - Distribuição de frequência dos 135 pacientes, segundo as características clínicas

Variável		N	%
UNIDADE DO PRIMEIRO ATENDIMENTO	Sem Informação	3	2,2
	EMERGÊNCIAS	30	22,2
	HM	102	75,5
TOSSE	0 (Não)	84	62,2
	1 (SIM)	51	37,7
HEMOPTISE	0 (Não)	113	83,7
	1 (SIM)	22	16,2
DISPNEIA	0 (Não)	66	48,8
	1 (SIM)	69	51,1
EMAGRECIMENTO	0 (Não)	116	85,9

	1 (SIM)	19	14,07
TABAGISMO	0 (Não)	56	41,4
	1 (SIM)	79	58,5
PAROU HÁ (ANO)	0	101	74,8
	1	5	3,7
	2	2	0,85
	3	2	0,85
	5	3	1,27
	6	1	0,4
	Sem Informação	21	15,5
TB (PASSADO)	0 (Não)	127	94,07
	1 (SIM)	8	5,9
DPOC	0 (Não)	112	82,9
	1 (SIM)	23	17,03
CÂNCER NA FAMILIA	0 (Não)	97	71,8
	1 (SIM)	38	16,01
TOTAL		107	100

Fonte: Elaborada pelo autor.

No tocante ao método diagnóstico 71 ou 52,5% da amostra, realizaram uma punção aspirativa por agulha fina (PAAF) (biópsia guiada) transtorácica para diagnóstico; enquanto que 37 ou 27,4% não apresentaram informação do método diagnóstico. (Tabela 6).

Observamos, ainda, que o tipo histológico mais frequente foi o adenocarcinoma, que 44 ou 32,5% apresentaram essa histologia e 55 ou 40,7% não tiveram informação sobre o tipo histológico. (Tabela 6).

No que diz respeito ao estágio clínico em relação à amostra total, constatou-se que 92 pacientes (68,14%) encontravam-se no estadiamento IV da doença. (Tabela 6).

Tabela 6 - Distribuição de frequência dos 135 pacientes segundo as características diagnósticas

	Variável	N	%
MÉTODO DIAGNÓSTICO	Sem Informação	37	27,4
	BIOPSIA PLEURAL	13	9,6
	PAAF	71	52,5
	MEDIASTINOSCOPIA	14	10,3
TIPO HISTOLOGICO	Sem Informação	55	40,7
	ADENOCARCINOMA	44	32,5
	CAR INDIFERENCIADO DE GRANDES CELULAS	1	0,7
	CARCINOMA PEQUENASCELULAS	3	2,2
	CARCINOMA ADENOESCAMOSO	5	3,7
	CARCINOMA BRONQUIOLOALVEOLAR	2	1,4
	EPIDERMOIDE	9	6,6
	OUTROS	16	11,8
	TOTAL INFORMADOS	135	100
ESTADIO	Sem Informação	6	4,4
	ESTADIO I	2	1,4
	ESTADIO II	13	9,6
	ESTADIO III	22	16,2
	ESTADIO IV	92	68,14
TOTAL		135	100

Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 7- Distribuição das faixas etárias da amostra de pacientes etária dos pacientes segundo as características estatísticas (N=135)

Variável	Medidas Descritivas						
	Média	D.P	Mínimo	Máximo	1Q	Mediana	3Q
Idade	63,39	10,8	41,00	83,00	54,00	62,00	71,00

Fonte: Elaborada pelo autor.

As nossas análises de mutações de EGFR em pacientes com câncer de pulmão seguiram por períodos entre ano de 2012, 2013 e 2014. Tivemos centralização de coleta e resultados dentro do próprio Hospital que fez parceria com laboratórios de patologia externos, sob coordenação da direção clínica do Hospital de Messejana para realizarem análise de amostras em bloco de parafina e realização de exames de genotipagem do EGFR. O método utilizado foi conforme protocolos padronizados internacionais (Reação em cadeia da polimerase - PCR em Tempo Real - Cobas Roche/ Sanger). O Teste cobas® de Mutação EGFR é um teste de PCR em tempo real para a detecção qualitativa e identificação de mutações nos éxons 18, 19, 20 e 21 do gene do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) em DNA derivado de tecido tumoral. O teste foi concebido para detectar G719X (G719A, G719C e G719S) no éxon 18, deleções e mutações complexas no éxon 19, S768I, T790M e inserções no éxon 20, e L858R no éxon 21. A detecção da mutação foi conseguida através de análise por PCR com o equipamento cobas z 480. Foram incluídos, em cada corrida, para confirmar a validade desta, um controle mutante e um controle negativo. Foram coletados dados dos pacientes na consulta inicial ao ambulatório de oncologia clínica e solicitados exames de estadiamento da doença juntamente com pesquisa de mutação de EGFR naqueles pacientes portadores de câncer de pulmão, e somente para o subtipo adenocarcinoma.

Em nossas coletas e análises buscamos acompanhar todo grupo de pacientes atendidos no ambulatório de oncologia do hospital de Messejana e atingimos o grupo de pacientes discutidos (N=135).

É importante ressaltar outros benefícios ao Hospital de Messejana:

1. Criação do registro único de Câncer; visto que previamente a esse trabalho o hospital não registrava essa patologia e seus impactos; principalmente de forma unificada ao INCA.



2. Recebemos laudos patológicos e moleculares de outro grupo de pacientes atendidos em todo Hospital de Messejana (ANEXO A); portando envolvendo outros setores de atendimento hospitalar; onde foram solicitados exames de histologia tumoral e pesquisa de EGFR. A direção centralizou o recebimento de todos laudos do laboratório de referência. Portanto temos outro grupo a ser analisado, não objetivo deste estudo, porem contribuindo para demonstrar o perfil molecular do enorme público atendido pelo hospital. Encontramos um total de 145 pacientes portadores de adenocarcinoma e conseguiu-se demonstrar a análise de mutações e genes predominantes (parcial; genes 19 e 21). (ANEXO A).

## 5 DISCUSSÃO

Apesar de dados iniciais, há necessidade de maior amostragem para de correlação com indicadores internacionais e nacionais; mas se observa uma tendência a confirmar os dados locais como relevantes e comparáveis a literatura.

Fica claro que os dados são iniciais, devido enorme poder de atendimento do Hospital de Messejana, entretanto, já mostra tendência a confirmar os dados nacionais e internacionais; onde mostram uma mudança de perfil epidemiológico internacional, onde a mulher vem aumentando a incidência de câncer de pulmão, onde os casos demoram a ser diagnosticados tanto pela morbidade da patologia, como por critérios de saúde pública ainda precisando ser melhorada na prevenção, diagnóstico e tratamento ao câncer, em especial ao câncer de pulmão. A urgência em melhor atender e prestar serviços se confronta com aumento da incidência populacional e a maior gravidade constatada pela doença avançada na prática de hospitais oncológicos. É notório que devemos otimizar custos, mas é grave a necessidade de melhor aperfeiçoar todos os níveis de atenção oncológica, nisso envolve ainda a melhor utilização de dados epidemiológicos para utilizar de forma mais direcionada e com dados mais fidedignos. Nisso se encaixa a mudança deste perfil epidemiológico populacional ao qual passamos e encaixa ainda o melhor alvo terapêutico, baseado em nossas diferenças populacionais. Não podemos extrapolar dados de outros centros ou outras realidades epidemiológicas. A nossa realidade deve ser difundida em nossa prática clínica.

A abordagem ao paciente com CPNPC envolve estadiamento, caracterização molecular e características clínicas e epidemiológicas. A identificação de perfis moleculares e a distribuição na população pode ajudar em melhor diagnóstico, prevenção e terapêutica.

Devemos melhorar na busca das ações preventivas até a melhoria de detecção precoce da doença e da atualização de tratamentos clínicos e cirúrgicos. O conhecimento sobre a situação dessa doença permite estabelecer prioridades e alocar recursos de forma direcionada para a modificação positiva desse cenário na população brasileira. Podemos e devemos contribuir de forma estratégica e termos papel nacional no desenvolvimento de ações estratégicas de estruturação e implementação da política de prevenção e controle do câncer, incluindo, de forma especial, compromisso na disseminação de informações que contribuam para o

estabelecimento de prioridades em termos de saúde pública. As estimativas apresentadas são mais uma ferramenta importante para o desenvolvimento do sistema de vigilância do câncer, que tem como grande desafio, colocar em prática, o uso dessas informações e o conhecimento da realidade do país, para que as necessidades da população sejam priorizadas e atendidas pela política pública de saúde, enfim, entender nossas características populacionais peculiares.

As abordagens orientadas para enfrentar esse problema de saúde são, necessariamente, múltiplas, incluindo: ações de educação para saúde; prevenção, geração de opinião pública, apoio e estímulo à formulação de legislação específica para o enfrentamento de fatores de risco relacionados à doença e fortalecimento de ações educacionais.

Salutar foi a criação do grupo para formação de registro de câncer e da equipe interdisciplinar de controle e combate ao câncer de pulmão. Essa equipe envolveu clínicos, cirurgiões, equipe de enfermagem, nutrição, fisioterapia, farmacêuticos, técnicos, etc. Assim, um grande passo foi dado em direção a análise local dos dados e sincronização com ações estaduais e nacionais.

No Brasil, e, como observamos, no Ceará, como em países de terceiro mundo, o diagnóstico da doença se dá predominantemente em estágios avançados, podendo esse fato estar associado a dificuldade de acesso ao tratamento e a cuidados paliativos. Isso se configura como inequidade global ao acesso ao tratamento oncológico. Como custo social, há enorme quantidade de pessoas em idade produtiva acometida por essa patologia de alta morbidade; e como custo econômico há maiores despesas ao estado se atendido tardiamente. É hora de promovermos mudanças e ações efetivas quanto à prevenção, controle e tratamentoda doença. Entender os avanços das doenças é decisivo.

Fundamental também é sabermos como estamos do ponto de vista epidemiológico e contexto global. Na maioria dos países da América Latina, entre os anos 1970 e 2000, a mortalidade por câncer mostrou tendências decrescentes, especialmente no câncer de pulmão e estômago nos homens. Porém, nas últimas décadas, têm crescidos outros tipos de câncer principalmente, nas mulheres. Agora, novos dados de especialistas em epidemiologia de câncer e ciências clínicas foram publicados e atualizados numa pesquisa no *Annals of Oncology* (CHATENOUD *et al*, 2014) que detectou os padrões e tendências da mortalidade causada pelo câncer em 11 países da América (entre 1980 e 2010). Este estudo de Chatenoud e

colaboradores (2014), analisou as bases de dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) sobre mortalidade por 20 tipos de câncer, em 11 países da América Latina: Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, Costa Rica, Cuba, Equador, México, Porto Rico, Uruguai, Venezuela, e comparou com as estatísticas do Canadá e Estados Unidos. Foram calculadas as taxas padronizadas da população mundial (100 mil pessoas por ano) em pessoas entre 35 e 64 anos, que deram um panorama geral das tendências em mortes por câncer desde 1980 no continente. Segundo esses pesquisadores, as taxas totais de mortes por esta doença na última década permaneceu relativamente baixa na maioria dos países da América Latina. No entanto, houve algumas exceções: Uruguai, Cuba, Argentina e Chile, cujas taxas são similares às taxas dos Estados Unidos e Canadá. Outro resultado é que existe uma tendência decrescente em vários tipos de câncer: de estômago, útero e câncer de pulmão em homens. Mas houve uma tendência de crescimento na mortalidade por câncer colorretal em ambos os sexos, de pulmão e câncer de mama em mulheres, na maioria dos países latino-americanos. Também foi encontrada, na maioria dos países, alta mortalidade por câncer do colo do útero, com taxas de mais de 13/100 mil mulheres em Cuba e Venezuela. Além disso, nos homens, foi registrada uma tendência de aumento no número de mortes por câncer de próstata no Brasil, na Colômbia e em Cuba, onde a taxa de 2005-2009 foi mais que o dobro que a dos EUA (23,6 contra 10/100 000). Realidades diferentes.

No Brasil inúmeros obstáculos têm impedido de se atingir o melhor benefício gerados por avanços em estudos internacionais, de forma que outros países têm atingido. Questões importantes como carência de dados epidemiológicos, descontinuidade de ações governamentais e ausência de caracterização moleculares regionais e nacionais; a falta de acesso aos testes moleculares e mesmo aos medicamentos adequados podem estar sendo extrapolados e, deste modo estamos tendo resultados descaracterizados.

Conforme dados do INCA (BRASIL, 2014) o Brasil vem sofrendo mudanças em seu perfil demográfico, consequência, entre outros fatores, do processo de urbanização populacional, da industrialização e dos avanços da ciência e da tecnologia. A essas novas características da sociedade brasileira, unem-se os novos estilos de vida e a exposição, ainda mais intensa, a fatores de risco próprios do mundo contemporâneo. Esse processo de mudança demográfica, denominado de “envelhecimento” da população, associado à transformação nas relações entre as

peças e seu ambiente, trouxe uma alteração importante no perfil de morbimortalidade, diminuindo a ocorrência das doenças infectocontagiosas e colocando as doenças crônico-degenerativas como novo centro de atenção dos problemas de doença e morte da população brasileira. Assim como a transição epidemiológica, também a vigilância foi reformulada, para ampliar o seu objeto, incluindo hoje o grupo de doenças crônico-degenerativas, que, pela importância crescente na morbimortalidade do país, vem, progressivamente, sendo acrescentado ao repertório tradicional da vigilância epidemiológica. De acordo com estimativas mundiais do projeto Globocan (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012), da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (Iarc, do inglês International Agency for Research on CÂNCER) da Organização Mundial da Saúde (OMS) houve 14,1 milhões de casos novos de câncer e um total de 8,2 milhões de mortes por câncer, em todo o mundo, em 2012. A incidência de câncer deve continuar aumentando nos países em desenvolvimento e crescerá ainda mais em países desenvolvidos se medidas preventivas não forem amplamente aplicadas. Nesses, os tipos de câncer mais frequentes na população masculina foram próstata, pulmão e cólon e reto; e mama, cólon e reto e pulmão entre as mulheres. Nos países em desenvolvimento, os três cânceres mais frequentes em homens foram pulmão, estômago e fígado; e mama, colo do útero e pulmão nas mulheres. Em 2030, a carga global será de 21,4 milhões de casos novos de câncer e 13,2 milhões de mortes por câncer, em consequência do crescimento e do envelhecimento da população, bem como da redução na mortalidade infantil e nas mortes por doenças infecciosas em países em desenvolvimento.

Estamos iniciando nosso aprendizado na farmacogenética e perfis epidemiológicos! Devemos aprender a usar melhor as antigas e novas drogas; efeitos colaterais, análises epidemiológicas e clínicas.

Tabela 8 - Estimativa de casos novos por 100 habitantes, sexo e localização primária (2014)

Local Primária	Casos- M ESTADO	Taxa Bruta- M	Casos -M- CAPITAL	Taxa Bruta	Casos -FEMININO	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta
Próstata	2.350	53,69	640	52,25	-	-	-	-

Local Primária	Casos- M ESTADO	Taxa Bruta- M	Casos -M- CAPITAL	Taxa Bruta	Casos -FEMININO	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta
Mama Feminina	-	-	-	-	2.060	44,78	850	61,40
Colo do Útero	-	-	-	-	930	20,27	280	20,53
Traqueia, Brônquio e Pulmão	510	11,63	190	15,52	430	9,34	160	11,39
Cólon e Reto	330	7,51	150	12,52	400	8,81	220	15,83
Estômago	750	17,23	150	12,30	480	10,43	130	9,13
Cavidade Oral	310	6,97	80	6,71	220	4,70	60	4,39
Laringe	260	5,91	90	7,67	70	1,58	20	1,63
Bexiga	110	6,13	80	6,25	130	2,89	30	2,01
Esôfago	270	6,13	80	6,25	130	2,89	30	2,01
Ovário	-	-	-	-	220	4,81	140	10,37
Linfoma de Hodgkin	50	1,10	20	1,69	30	0,62	**	1,12
Linfoma não Hodgkin	160	3,68	60	4,61	140	3,13	60	4,30
Glândula Tireoide	70	1,56	20	1,62	350	7,66	140	9,80
Sistema Nervoso Central	200	4,54	70	5,90	150	3,22	70	4,95
Leucemia	210	4,93	60	5,30	180	3,90	60	4,29
Corpo do Útero	-	-	-	-	210	4,43	100	6,96
Pele Melanoma	90	2,14	40	3,62	90	1,87	30	2,16
Outras Localizações	1.410	32,32	440	36,02	1.320	28,77	370	26,94
Subtotal	7.080	162,01	2.130	174,94	7.460	162,35	2.750	198,79

Local Primária	Casos- M ESTADO	Taxa Bruta- M	Casos -M- CAPITAL	Taxa Bruta	Casos -FEMININO	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta
Pele não Melanoma	2.520	57,66	390	31,72	3.020	65,83	280	20,39
Todas Neoplasias	9.600	219,68	2.520	206,97	10.480	228,07	3.030	219,03

Fonte: Brasil (2014).

Quanto ao câncer de Pulmão no Brasil, para 2014, estimam-se 16.400 casos novos de câncer de pulmão entre homens e 10.930 entre mulheres. Tais valores correspondem a um risco estimado de 16,79 casos novos a cada 100 mil homens e 10,75 a cada 100 mil mulheres. O câncer de pulmão em homens, é o segundo mais frequente nas regiões Sul (33,62/ 100 mil) e Centro-Oeste (14,03/ 100 mil). Nas regiões Sudeste (18,51/ 100 mil) Nordeste (9,01/ 100 mil) e Norte (7,69/ 100 mil) é o terceiro. Para as mulheres, é o terceiro mais frequente nas regiões Sul (21,35/ 100 mil) e Sudeste (11,48/ 100 mil). Nas regiões Centro-Oeste (8,49/ 100 mil) e Nordeste (6,40/100 mil) é o quarto. Já na região Norte (5,11/ 100 mil) é o quinto mais frequente. (BRASIL, 2014).

O enorme desenvolvimento na medicina e nas pesquisas em oncologia envolve o desenvolvimento de preditores farmacogenômicos efetivos e seguros ao invés de tratamentos padrões e sem foco específico. Há inúmeras pesquisas farmacogenômicas incluindo alvos terapêuticos que visam prever melhores respostas terapêuticas ou menor toxicidade ao tratamento usual. As evidências ainda são esparsas e ainda em constante tentativa de integrar e validar com prática clínica. A farmacogenética estuda amplas aplicações de tecnologias genômicas ao uso terapêutico clínico. O marcador de mutação de EGFR em CPNPC tem sido destaque em aplicabilidade e benefício clínico em pacientes selecionados.

E inquestionável o impacto exercido pelo câncer de pulmão na saúde mundial. (JEMAL *et al*, 2011).

Observamos o aumento de incidência do subtipo histológico adenocarcinoma, em todas as faixas etárias, semelhante ao efeito global, que vem

ainda com aumento da incidência no sexo feminino. Tal fato podemos atribuir a transformação dos fatores de risco, principalmente relacionadas aos agentes carcinogênicos fornecidos pelo tabagismo. Podemos ainda notar outro resultado preocupante relacionado à alta frequência de pacientes com estágios de doença avançados, implicando em pior fator de prognóstico de sobrevida global, inferindo em que o diagnóstico tardio destes pacientes tem efeito deletério para a evolução clínica, e ainda que há um diagnóstico tardio por associação a atenção de serviços de saúde. Apenas pequenos números de pacientes sobrevivem mais de cinco anos. Perspectivas de tratamento atualizado envolvem novos agentes anti-neoplásicos com especial atenção aos agentes anti-tirosinaquinase (EGFR) e do gene linfoma anaplásico (ALK) pela eficácia quanto a sobrevida global.

Dados mundiais tem sugerido que a prevalência de perfis de mutação ativadora de EGFR em populações não selecionadas de CPNPC é de aproximadamente 10-20%. Há ainda características que podem ser selecionadas como sexo feminino, baixa carga tabágica e etnia oriental que podem aumentar a probabilidade de detecção das mutações, segundo as recomendações e guidelines da *International Association for Study of Lung Cancer* (IASLC) *College of American Pathologist* (CAP), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) que recomendam testar genética de todos os pacientes com CPNPC avançado de histologia não escamosa. Dentre as mutações ativadoras, as deleções no éxon 19 e mutação no éxon 21 L858R são as alterações mais frequentes, encontradas em aproximadamente 90% dos casos. As mutações sensibilizadoras de EGFR-TKIs estão com taxas de respostas de até 60-70% e sobrevidas globais de até 30 meses.

Dentre os vários métodos disponíveis para as pesquisas de mutações de EGFR temos sequenciamento genético como padrão ouro; capaz de identificar inserções, deleções, translocações e mutações pontuais em todos os genes. Outros métodos, como PCR e RT-PCR (tempo real) são mais rápidos e baratos. São, porém mais limitados a identificar alterações previamente conhecidas. Esses processos requerem logística e podem dificultar o acesso ao tratamento e diagnóstico. Mas a literatura mundial tem enfatizado a viabilidade da testagem molecular e aplicabilidade clínica. Apesar das informações de novos dados epidemiológicos relativos às mutações ativadoras de EGFR, ainda não possuímos dados robustos para análises mais profundas e reais. A maioria dos dados que temos é de predominância do sudeste brasileiro.



Do INCA – Instituto Nacional do Câncer temos dados apresentados em 2013 no congresso mundial da IASLC (BALDOTTO *et al*, 2013). No período de maio-2011 a novembro-2013 foram analisadas 248 amostras de pacientes com CPNPC avançado por sequenciamento direto dos éxons 18-21 do gene EGFR ou PCR-Cobas. Tivemos que um terço dos pacientes analisados era de não tabaquistas ou tabaquistas leves e a grande maioria possui adenocarcinoma (95%). As deleções dos éxons 19 e as mutações de exon 21 L858R representaram 13% de toda coorte. Mulheres e não tabaquistas foram as características clínicas mais relacionadas as mutações, correspondendo a 72 e 56% dos pacientes mutuados respectivamente.

Do ICESP- Instituto de Câncer do Estado de Sao Paulo também já temos resultados de uma coorte coletada em agosto -2011 a abril-2013 (CASTRO *et al*, 2013). As análises foram realizadas por sequenciamento direto dos éxons 18-21 do EGFR. Foram genotipados 191 pacientes com adenocarcinoma avançados de pulmão. Quase metade da população testada era de não tabagistas ou de tabaquistas leves (49%). Mutações do EGFR foram detectadas em 28% dos casos. Deleção do éxon 19 e a mutação do éxon 21 L858R representaram 26% de toda coorte. Seguindo o padrão esperado, mulheres e não tabagistas/ tabaquistas leves representaram a maioria dos pacientes mutuados, 56 e 77% respectivamente.

Outro estudo (PONTES *et al*, 2014) apresentado no congresso americanos de oncologia clínica mostra a maior coorte nacional submetida a screening para mutações de EGFR no Brasil. Durante o período de 2011 a 2013, no total de 3.364 amostras genotipadas por sequenciamento direto. A frequência da mutação do EGFR foi de 25,5%. Mutações sensibilizadoras (del 19 e L858R) foram encontradas em 20% das amostras. A histologia adenocarcinoma de câncer de pulmão e sexo feminino foram associadas com essas mutações, com prevalências similares nos dois subgrupos, chegando a 30,5% e 30,2% respectivamente. Informações sobre a carga tabágica não foi reportada. Portanto resultados compatíveis com publicações prévias.

Está evidente que o tratamento farmacológico do câncer vem evoluindo significativamente; e envolve a descoberta a identificação e validação de alvos terapêuticos do câncer, levando ao desenvolvimento de nova classe de drogas, comumente conhecidas como terapias alvo. O uso da terapia-alvo envolve enfaticamente os mecanismos de ação, aplicabilidade clínica e perspectivas futuras de viabilidade.

Esses estudos demonstram a viabilidade de dados nacionais na pesquisa de EGFR, com resultados comparáveis as análises internacionais. Mas os números são ainda bastante pequenos se comparada a população brasileira. E quando comparamos as estatísticas nacionais dadas pelo MS-INCA (BRASIL, 2014), a nossa incidência ainda fica diferente da realidade encontrada. Temos características continentais e diferenças epidemiológicas importantes. Características étnicas diferentes e centros de referência com características diferentes, mas que espelham uma realidade nacional; logo as análises moleculares também poderão mostrar realidade a depender de suas características próprias, e ainda somando a inferência de dados laboratoriais sem padronização adequada. Numa análise podemos mostrar que temos frequência de mutações sensibilizadoras discretamente maior que estudos de coorte europeus, porém menor que as asiáticas (Tabela 9). No entanto ainda precisamos esclarecer dados epidemiológicos, etnia e carga tabágica nacionais além de vieses de seleção do estudo, onde o médico envia para análise somente parte das amostras.

Tabela 9 - Análise comparativa entre diferentes estudos epidemiológicos de testagem de mutação do EGFR em coortes nacionais e internacionais\*

ESTUDO	ORIGEM	AMOSTRA	MÉTODO	EGFR MUTADO(%)	DEL 19/EXON 21 L858R(%)
Rosell <i>et al</i> -2009	Espanha	2105	RT-PCR	16,6	16,6
Sequist <i>et al</i> -2011	EUA	552	RT-PCR	13	12
Barlesi <i>et al</i> -2013	Franca	9911	NI	9,4	NI
Baldotto <i>et al</i> -2013	Brasil	248	Sanger	26	13
Castro <i>et al</i> -2013	Brasil	191	Sanger	28	26
Pontes <i>et al</i> -2014	Brasil	3364	Sanger	25,5	20
Shi Y <i>et al</i> -2014	Asia	1482	RT-PCR	51,4	43

ESTUDO	ORIGEM	AMOSTRA	MÉTODO	EGFR MUTADO(%)	DEL 19/EXON 21 L858R(%)
<b>HM et al-2014</b>	<b>Brasil</b>	<b>145</b>	Sanger	<b>34,7</b>	*14

Fonte: Elaborada pelo autor.

Legenda: RT-PCR- real time PCR; NI: nao informado.

\* Análise parcial (145 pacientes) da deleção dos exons 19-21 L858R de apenas parte dos pacientes, devendo ser completada com novas análises posteriores. (ANEXO A).

Diante destes resultados, é importante compararmos o esforço dos grupos e denotar o avanço de dados epidemiológicos e crescimento de informações sobre o perfil molecular dos pacientes com CPNPC no Brasil. Reafirmamos nosso interesse em manter esses dados em constante atualização e com dados sob condições adequadas de registro e boas práticas clínicas (ANEXO B). Buscar dados que atinjam nossa realidade (ANEXO C) em todo país e que possam ser utilizados no desenvolvimento de políticas de saúde, buscando melhorar a prevenção, diagnóstico e tratamento. Devemos ainda melhorar a interação entre os grupos e centros de todas as regiões através de redes de pesquisa e via Ministério de Saúde. Entretanto, sabemos da enorme distância até a prática usual da medicina na ponta da assistência; enorme desafio entre a expansão da caracterização molecular na oncologia, tendo a testagem como fator preponderante para melhor ação e prevenção. Envolve desde a estrutura de assistência de saúde oncológica, a rede laboratorial de análise molecular padronizada, laboratórios de análise patológica e de biologia molecular; melhorar os atuais precários cuidados em treinamentos de equipes multidisciplinares em atenção à oncologia, que seria responsável pela indicação de screening, teste e coleta de material. Somente depois pensaríamos na rede de acesso a medicamentos e guidelines, que envolvam análises de custo e benefícios. No caso dos medicamentos inibidores de tirosina quinase do EGFR foram incluídos no rol de medicamentos da ANS (Agência Nacional de Saúde suplementar) para o setor privado em fevereiro-2014, que tornou obrigatório a assistência e fornecimento do medicamento (terapia alvo) a todos que tenham a mutação de EGFR. Diferente do cenário do SUS (Sistema Único de Saúde). Em

suma, temos avanços importantes e agora seguimos em busca de dados epidemiológicos nacionais e da oncologia personalizada em contexto nacional.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Determinamos um perfil epidemiológico neste grupo de pacientes. A distribuição do perfil epidemiológico dos pacientes portadores de neoplasia de pulmão avançada foi:

1. Há predomínio de pessoas de nível primário, raça parda, sexo feminino, procedentes do interior do estado.
  - A maioria dos pacientes portadores de CPNPC foi atendida durante internamentos (provável recém-diagnosticados) e outros em emergência (provável sem diagnósticos ou origem de outros serviços).
  - A maioria era tabagistas.
  - Predominância de sintomas iniciais: tosse e dispnéia.
2. Há predomínio de pacientes com doença avançada ( EC IV) (68,14%).
  - Há predomínio do tipo histológico Adenocarcinoma.
  - Houve risco associado de tuberculose pulmonar em 5,9% dos pacientes.
  - 17% dos pacientes se apresentaram com DPOC associada.
3. Foi formado Serviço de Registro de Câncer do Hospital de Messejana - Dr. Carlos Alberto Studart; servindo de apoio ao Estado e ao INCA em suprir dados atualizados.
4. Em população não- selecionada, mas atendidos dentro do Hospital de Messejana - Dr. Carlos Alberto Studart percebemos que de 145 pacientes portadores de neoplasia de pulmão metastática, sub-tipo Adenocarcinoma e avaliados quanto ao biomarcador EGFR; obtivemos os primeiros dados de nosso perfil populacional de potencial uso terapêutico e com tendência a prevalência semelhante a outros centros brasileiros.

Ha um ambiente favorável à geração do conhecimento e à formação de recursos humanos de alto nível que transita da pesquisa básica à pesquisa clínica; dentro do Hospital de Messejana - Dr. Carlos Alberto Studart; Centro de formação multidisciplinar de referência nacional.

Há proporcionalidade de resultados de perfis epidemiológicos com outros centros internacionais quanto aos resultados clínicos e de mutação de EGFR; com incidência tendendo a ser equivalente também a outros centros brasileiros.

Ressalta-se a enorme quantidade de pacientes com câncer de pulmão nos ambulatórios do Hospital de Messejana; portanto, sendo referência em alta complexidade, há necessidade de equipe especializada no hospital.

Há desafio entre a expansão da caracterização molecular na oncologia e na saúde pública.

Portanto, o Hospital de Messejana é Hospital de Referência em Câncer de Pulmão!

O Hospital de Messejana e a UNIFAC-UFC podem contribuir na rede de acesso a medicamentos, norteadores de rotinas e estudos que envolvam análises de custo e benefícios ao Estado.

Devido quantidade de pacientes atendidos, bem como ser hospital referência em doenças cardio-respiratórias há enorme quantidade de diagnósticos; bem como pacientes com câncer de pulmão atendidos para tratamento paliativo. A alta proporção de pacientes diagnosticados em estádios avançados desperta o interesse para a necessidade de se priorizar medidas de prevenção primária da doença (como campanhas de controle do tabagismo), bem como novas estratégias de diagnóstico precoce. Desperta ainda a necessidade de o hospital ter serviço de oncologia e cuidados paliativos.

Devemos buscar dados e estimativas que atinjam nossa realidade em todo país e que possam ser utilizados no desenvolvimento de políticas de saúde, buscando melhorar a prevenção, diagnóstico e tratamento.

Os dados epidemiológicos internacionais não podem simplesmente ser replicados no País ;É necessário conduzir estudos locais.

Pacientes diferentes exigem abordagem diferentes; e podem ter resultados distintos; baseados em sub-populações orientadas por farmacogenética.

Estudos farmagenômicos representam evidências que podem ajudar a promover o uso ético e racional; bem como aproximar a Universidade e pesquisas a prática clínica.

## **7 CONCLUSÕES**

Neste grupo de pacientes identificou-se um perfil estratificado de características epidemiológicas. Criou-se um registro de câncer do hospital.

Há proporcionalidade de resultados com a literatura.

## REFERÊNCIAS

ALLEGRA, C. J. *et al.* American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. **J. Clin. Oncol.**, New York, v. 27, n. 12, p. 2091–2096, 2009.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer Facts & Figures 2010**. 2010. Disponível em: <<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/acspc-024113.pdf>>. Acesso em: 06 Fev. 2015.

BALDOTTO, C. *et al.* Results in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) reflex testing implementation in the Brazilian National Cancer Institute (INCA). In: WORLD CONFERENCE OF LUNG CANCER –IALSC, 15<sup>th</sup>, 2013, Sydney. **Pôster...** Sydney: International Association for the Study of Lung Cancer, 2013.

BEAN, J. *et al.* MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, Washington, v. 104, n. 52, p. 20932–20937, 2007.

BRAMBILLA, E.; TRAVIS, W. D. Lung cancer. In: STEWART, B. W.; WILD, C. P. (Eds). **World Cancer Report**. Lyon: World Health Organization, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Como é o processo de carcinogênese?** 1996. Disponível em: <[http://www1.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=319](http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=319)>. Acesso em: 20 Fev. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2010:** Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2010. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estimativa\\_2010\\_incidencia\\_cancer.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estimativa_2010_incidencia_cancer.pdf)>. Acesso em: 06 Fev. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2014:** Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2014. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>>. Acesso em: 09 Fev. 2015.

BRUGGER, W. *et al.* Prospective Molecular Marker Analyses of *EGFR* and *KRAS* From a randomized, Placebo-Controlled Study of Erlotinib Maintenance Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. **J. clin.oncol.**, New York, v. 29, n. 31, p. 4113-4120, 2011.

CAPPUZZO, F. *et al.* Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-smallcell lung cancer. **J. Natl. Cancer. Inst.**, Cary, v. 97, n. 9, p. 643–655, 2005.

CASTRO, G. *et al.* EGFR genotyping and epidemiology, clinica and pathological features in 191 patients with metastatic pulmonar adenocarcinoma in Sao Paulo-



Brazil. In: WORLD CONFERENCE OF LUNG CANCER –IALSC, 15<sup>th</sup>, 2013, Sydney. **Pôster...** Sydney: International Association for the Study of Lung Cancer, 2013.

CASTRO JÚNIOR, G. *et al.* EGFR genotyping and epidemiology, clinica and pathological features in 191 patients with metastatic pulmonar adenocarcinoma in Sao Paulo-Brazil. **J. thorac.oncol.**, Hagerstown, v.8, suppl.2, p. S1290-S1290, 2013.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Racial/Ethnic disparities and geographic differences in lung cancer incidence: 38 States and the District of Columbia, 1998-2006. **MMWR Morb.Mortal. Wkly. Rep.**, Atlanta, v. 59, n. 44, p. 1434-8, 2010.

CHATENOUD, L. *et al.* Trends in mortality from major cancers in the Americas:1980-2010. **Ann. oncol.**, Dordrecht, v. 25, n. 9, p.1843-53, 2014.

COHEN, J. **Statistical power analysis for the behavioral sciences**. 2. ed. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.

DeVITA, V. T.; LAWRENCE, T. S.; ROSENBERG, S. A. **Cancer: Principles & practice of Oncology**. 9. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

EBERHARD, D. A. *et al.* Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. **J. Clin. Oncol.**, New York,v. 23, n. 25, p. 5900–5909, 2005.

FAUCI, A. S. *et al.* **Medicina Interna de Harrison**. 17. ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.

FELIP, E. *et al.* Metastatic non-small-cell lung cancer: consensus on pathology and molecular tests, first-line, second-line, and third-line therapy: 1st ESMO Consensus Conference in Lung Cancer; Lugano 2010. **Ann. Oncol.**, Dordrecht, v. 22, n. 7, p. 1507, 2011.

FERREIRA, C. G. **Lung cancer in developing countries: access to molecular testing** American Society of Clinical Oncology. 2013. Disponível em: <<http://meetinglibrary.asco.org/content/232-132>>. Acesso em: 12 Fev. 2015.

FERREIRA, C. G; ROCHA, J. C. C. (Orgs.). **Oncologia Molecular**. 2. ed. Atheneu: Rio de Janeiro, 2010.

FUKUOKA, M. *et al.* Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). **J. Clin. Oncol.**, New York, v. 29, n. 21, p. 2866-74, 2011.

GOLDSTRAW, P. *et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM

Classification of malignant tumours. **J. Thorac. Oncol.**, Hagerstown, v. 2, n. 8, p. 706-714, 2007.

HAVEMANN, K. *et al.* Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report. **Lung Cancer**, Limerick, v. 5, n. 4-6, p. 119-126, 1989.

JAMNIK, S. *et al.* Estudo comparativo de fatores de prognósticos em portadores de carcinoma não-pequenas células de pulmão: sobrevida superior a cinco anos e inferior a um ano. **Rev. bras. cancerol.**, Rio de Janeiro, v. 55, n. 1, p. 5-10, 2009.

JEMAL, A. *et al.* Global Cancer Statistics. **CA Cancer J Clin.**, New York, v. 61, n. 2, p. 69-90, 2011.

KEEDY, V. L. *et al.* American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: epidermal growth factor receptor (EGFR) Mutation testing for patients with advanced non-small-cell lung cancer considering first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy. **J Clin Oncol.**, New York, v. 29, n. 15, p. 2121-7, 2011.

KOHLER, B. A. *et al.* Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. **J. Natl. Cancer Inst.**, Cary, v. 103, n. 9, p. 714, 2011.

LENZ, H. J. Pharmacogenomics and colorectal cancer. **Ann Oncol**, Dordrecht, v. 15, Suppl. 4, p. iv173–177, 2004.

LIEVRE, A. *et al.* KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. **Cancer Res.**, Baltimore, v. 66, n. 8, p. 3992–3995, 2006.

LINARDOU, H. *et al.* Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. **Lancet Oncol.**, London, v. 9, n. 10, p. 962–972, 2008.

LONGLEY, D. B.; ALLEN, W. L.; JOHNSTON, P. G. Drug resistance, predictive markers and pharmacogenomics in colorectal cancer. **Biochim. Biophys. Acta.**, Amsterdam, v. 1766, n. 2, p. 184–196, 2006.

LOUPAKIS, F. *et al.* EGF-receptor targeting with monoclonal antibodies in colorectal carcinomas: rationale for a pharmacogenomic approach. **Pharmacogenomics.**, London, v. 9, n. 1, p. 55–69, 2008.

LYNCH, T. J. *et al.* Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non–Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. **N Engl J Med.**, Boston, v. 350, n. 21, p. 2129-39, 2004.

MAEMONDO, M. *et al.* Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 362, n. 25, p.2380-8, 2010.

MAEMONDO, M. *et al.* North-East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 362, n. 25, p. 2380-2388, 2010.

McCORMACK, V. A. *et al.* Cigar and pipe smoking and cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). **Int. J. Cancer**, New York, v. 127, n. 10, p. 2402-11, 2010.

MELLO, R. A. *et al.* Epidermal growth factor receptor and K-Ras in non-small cell lung cancer-molecular pathways involved and targeted therapies. **World J Clin Oncol.**, v. 2, n. 11, p. 367-76, 2011.

MITSUDOMI, T.; YATABE, Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. **Cancer Sci.**, Tokyo, v. 98, n. 12, p. 1817–1824, 2007.

MOK, T. S. *et al.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. **N Eng J Med.**, Boston, v. 361, n. 10, p. 947-57, 2009.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). **Non-Small Cell Lung Cancer**.2015. Disponível em: <[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)>. Acesso em: 10 Fev. 2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - OMS. **Doenças crônicas não transmissíveis causam 16 milhões de mortes prematuras todos os anos**. 2015. Disponível em: <[http://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=4766:doencas-cronicas-nao-transmissiveis-causam-16-milhoes-de-mortes-prematuras-todos-os-anos&Itemid=839](http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=4766:doencas-cronicas-nao-transmissiveis-causam-16-milhoes-de-mortes-prematuras-todos-os-anos&Itemid=839)>. Acesso em 20 fev. 2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - OMS. **Boas práticas clínicas**: documento das Américas. 2005. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas\\_americas.pdf](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas_americas.pdf)>. Acesso em: 10 Fev. 2015.

PAEZ, J. G. *et al.* EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. **Science.**, Washington, v.304, n. 5676, p. 1497-1500, 2004.

PFISTER, D. G. *et al.* American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. **J. Clin. Oncol.**, New York, v. 22, n. 2, p. 330-53, 2004.

PIGNON, J. P. *et al.* Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. **J. Clin. Oncol.**, New York, v. 26, n. 21, p. 3552-3559, 2008.

PONTES, L. B. *et al.* EGFR mutation screening in non-small-cell lung cancer.Results from access program in Brasil. **J Clin Oncol.**, New York, v. 32, suppl.5s, 2014.

ROCHA, J. A. **Avaliação dos benefícios clínicos do tratamento adjuvante com Tamoxifeno em pacientes com câncer de mama no Hospital do Câncer do Ceara durante período de Abril-1999 a abril-2004**. 2009. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) –Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2009.

ROCHA, J. A.; DAVID, L. G.; RODRIGUES, F. P. Câncer de Pulmão (CP) e Tuberculose Pulmonar (TB): relato de caso em paciente com comorbidades simultâneas em um hospital de alta complexidade em Fortaleza/ Ce. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, XXXVII, 2014, Gramado. **Pôster...** Gramado: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; 2014. Disponível em: <[http://issuu.com/socbraspneumologia/docs/sbpt2014\\_primeirocomunicado](http://issuu.com/socbraspneumologia/docs/sbpt2014_primeirocomunicado)>. Acesso em: 09 Fev. 2015.

ROSKOSKI JÚNIOR, R. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer. **Pharmacol.Res.**, London, v. 79, p. 34-74, 2014.

SCHILLER, J. H. *et al.* Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. **N Engl J Med.**, Boston, v. 346, p. 92-98, 2002.

SHARMA, S. V.; HABER, D. A.; SETTLEMAN, J. Cell line-based platforms to evaluate the therapeutic efficacy of candidate anticancer agents. **Nat Rev Cancer.**, London, v. 10, n. 4, p. 241-53, 2010.

SIEGEL, R. *et al.* Cancer statistics, 2014. **CA. Cancer. J. Clin.**, New York, v. 64, n. 1, p. 9-29, 2014.

SIENA, S. *et al.* Biomarkers predicting clinical outcome of epidermal growth factor receptor targeted therapy in metastatic colorectal cancer. **J. Natl. Cancer Inst.**, Cary, v. 101, n. 19, p. 1308–1324, 2009.

SILVESTRI, G. A. *et al.* The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. *Chest* Park Ridge, v. 123, Suppl. 1, p.147S-156S, 2003.

TOSCHI, L.; CAPPUZZO, F. Understanding the new genetics of responsiveness to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. **Oncologist.**, Dayton, v. 12, n. 2, p. 211–220, 2007.

TSAO, M. S. *et al.* Erlotinib in lung cancer-molecular and clinical predictors of outcome. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 353, n. 2, p. 133–144, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Globocan 2012**. Disponível em: <<http://globocan.iarc.fr/ia/World/atlas.html>>. Acesso em: 06 Fev. 2015.

**APÊNDICE A- CARTA DE SUBMISSÃO AO COMITÊDE ÉTICA**

**Fortaleza, 22 de fevereiro de 2012**

Ao Comitêde Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará

Prezados (as) Senhores (as)

Serve este para submeter ao Comitêde Ética em Pesquisa o projeto de Pesquisa em Farmacologia intitulado: "ANÁLISE DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E MOLECULAR EM PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO METASTÁTICO" sob a orientação da Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes.

Comprometo-me a desenvolver o projeto de pesquisa supracitado de acordo com a Declaração de Helsinki e Resolução 196/96 do CNS-MS.

Atenciosamente,

JoséAurillo Rocha  
Doutorando em Farmacologia

**APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO/ ROTEIRO**

1. DATA DE DIAGNÓSTICO
2. DATA DE NASCIMENTO, IDADE ATUAL E AO DIAGNÓSTICO
3. SEXO: MASCULINO X FEMININO
4. NÍVEL DE EDUCAÇÃO/ OCUPAÇÃO: FUNDAMENTAL, ENSINO MÉDIO, NÍVEL SUPERIOR.
5. LOCAL DE RESIDÊNCIA E NATURALIDADE: ÁREA URBANA, RURAL; CAPITAL, INTERIOR DO ESTADO.
6. GRUPO ÉTNICO/RACA: caucasiano, hispânico, índio, asiático, negro;
7. TABAGISTA (CARGA TABÁGICA 1, 2, 3,4)(MAÇO/ANO) 1;pequena; 2;moderada; 3; grande e 4=nunca fumou.
8. TIPO HISTOLÓGICO DO TUMOR (não pequenas células) ADENOCARCINOMA x OUTROS.
9. ESTADIAMENTO DO TUMOR:
  - a) CLÍNICO:
    - i. TUMOR
    - ii. LINFONODO
    - iii. METÁSTASE
  - b) PATOLÓGICO:
    - i. TUMOR
    - ii. LINFONODO
10. COMORBIDADES: DPOC, TUBERCULOSE PRÉVIA, OUTRAS (DPOC, DIABETES, HIPERTENSÃO, OUTRAS).
11. Patologia;
  - Ki-67 (0-30%, 31 -60%,61-10%).
12. GRAU TUMORAL:
  - a) I
  - b) II
  - c) III
  - d) INDETERMINADO
13. TRATAMENTO PROPOSTO:

a) CIRURGIA

b) QUIMIOTERAPIA OU RADIOTERAPIA

14. EXAMES REALIZADOS: BRONCOSCOPIA, PAAF/AG,  
MEDIASTINOSCOPIA, BIÓPSIA, ESPIROMETRIA.

15. DATA DA RECIDIVA:

16. CIRURGIA: S/N

17. HISTÓRIA FAMILIAR DE CÂNCER: 1. SIM2. NÃO.

18. DATA E LOCAL DO 1º. ATENDIMENTO.

19. SINTOMAS INICIAIS.

20. EGFR: S/N.

21. ÓBITO: S/N; CAUSA.

## APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### ANÁLISE DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E MOLECULAR EM PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO METASTÁTICO

Você estará sendo avaliado e, por entrevista e pela sua biópsia (que tem de ser feita pela equipe médica) e será estudado quanto ao seu perfil epidemiológico e patológico. Serão estudadas suas características clínicas (idade, sexo, educação, profissão, tabagismo, tipo histológico do tumor) não atrapalhando ou atrasando seu tratamento oncológico. Serão estudados na biópsia marcadores que tem importância médica (o tipo histológico de tumor e um marcador de tumor chamado de EGFR).

Você fará essa avaliação e será encaminhado para o seu tratamento oncológico em um Hospital com serviço especializado de Oncologia do Estado do Ceará. A sua avaliação pode ajudar a mostrar o perfil epidemiológico e a distribuição desse tipo de tumor no estado do Ceará.

O seu tratamento não sofrerá atrasos, influências ou mudanças de protocolos ou medicações devido a essa análise. Esse tratamento será realizado em hospitais conveniados ao SUS e, que definirá qual a melhor escolha para tratar seu tipo de câncer no momento atual.

Antes de decidir se você quer participar deste estudo, é importante que você leia e entenda este documento. Caso deseje, você pode discutir com amigos e parentes. Depois que seu médico (a) explicar o estudo e você decida participar, você deverá assinar este termo de consentimento. Caso você decida não participar, o tratamento que você receberá no futuro, ou que está recebendo, não será modificado de qualquer forma.

O objetivo deste estudo é analisar o perfil epidemiológico e molecular em pacientes com CÂNCER de pulmão metastático, e terá de ser estudado em consultas e na sua biópsia quanto a marcadores tumorais, que servem para saber o comportamento do tumor; tipo de tumor e algumas de suas diferentes variáveis como marcadores biológicos (tipo histológico e EGFR) e o benefício clínico do tratamento. Assim para saber se o tratamento está funcionando, seu médico irá solicitar, pelo SUS, exames de sangue, raios-X, tomografias, sem custo para você ou sua família; que servirão para avaliar o benefício clínico e radiológico. Esses exames servem para diagnóstico e estadiamento (para saber onde e de que tipo é o



tumor; biópsias, raios-X e tomografias) e receber cuidados preventivos e orientações do seu médico (a) para apoiar seu tratamento oncológico; e ainda que esse encaminhamento ao tratamento oncológico realizado em hospitais conveniados ao SUS seja facilitado.

Caso você decida participar do estudo você será considerado sujeito da pesquisa, como são chamados os participantes da pesquisa clínica e terá certos deveres. Portanto é muito importante que você siga todas as orientações, compareça a todas as consultas agendadas e avise sobre todos os medicamentos os quais esteja tomando, mesmo aqueles que você compra na farmácia sem receita médica, incluindo vitaminas e remédios naturais.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da universidade Federal do Ceará. Este Comitê é uma comissão formada por diversos profissionais e representantes da comunidade que analisaram a ética (se o estudo é feito de maneira correta e para conseguir resultados de confiança) e a segurança deste estudo. Todos os estudos têm um investigador, chamado médico do estudo, que é o médico responsável pelos sujeitos de pesquisa que participam.

O Dr. JOSÉ AURILLO ROCHA, CRM 7163, oncologista clínico, ou outros médicos que participam do estudo devem conversar com você sobre este termo, explicar o que está escrito aqui e pedir sua assinatura.

Caso você concorde em participar o investigador irá verificar se você pode ou não participar deste estudo clínico. Para isso ele terá de revisar sua história médica e exames, seus tratamentos anteriores e atuais.

O médico do estudo irá dizer, nas consultas, da importância das suas informações. Além do exame físico, o investigador pedirá análises das amostras patológicas (biópsias) e exames de imagem (tomografias, etc.) pelo SUS.

Caso você tenha alguma dúvida converse com seu médico.

Como se trata de um estudo, não se pode garantir que você tenha algum benefício com sua participação, exceto pelo benefício da informação prestada. Espera-se que este estudo auxilie no entendimento do câncer de pulmão metastático e que possam beneficiar outras pessoas no futuro.

Você é livre para decidir pela sua participação ou não neste estudo a qualquer momento. Caso você não concorde em participar deste estudo ou decidir por se retirar do estudo, pode fazer isto a qualquer momento, não havendo nenhum tipo de

penalidade aos cuidados médicos ou a outros tratamentos; você não perderá qualquer benefício a tenha direito.

Sua participação neste estudo pode ser encerrada a qualquer momento se você não cumprir com as instruções ou se o médico do estudo achar que será de seu interesse, mesmo sem seu consentimento, ou caso seja prejudicial a você. Todos os exames do estudo serão fornecidos sem quaisquer custos ou despesas para você.

Acredita-se que você não irá apresentar qualquer problema por estar participando deste estudo; porque a análise será sobre sua biopsia e por entrevistas; não interferindo em seu tratamento; entretanto caso desenvolva algum problema durante o estudo que exija cuidados médicos, você será examinado e terá o atendimento necessário até a resolução ou estabilização deste problema em seu local de atendimento e por seu médico/ investigador.

Seus dados, durante a participação neste estudo, serão mantidos confidenciais e você será identificado apenas por suas iniciais e por um número. As informações sobre sua saúde durante o estudo podem ser consultadas pela equipe do estudo para que a qualidade dos resultados seja garantida, para isso o médico do estudo solicita sua autorização por meio da assinatura de um compromisso de confidencialidade de seus dados.

Você poderá fazer perguntas a qualquer momento deste estudo.

Caso você tenha algum problema clínico ou tiver mais perguntas a fazer sobre o estudo ou sobre seus direitos como paciente, chame o Dr. JOSÉ AURILLO ROCHA, no telefone 3223.2600; 4009.8346; 3101.4075; hospital de Messejana – Dr. Carlos Alberto Studart; avenida frei Cirilo 3480; Messejana, Fortaleza. Você poderá ligar inclusive nos finais de semana.

Caso você tenha perguntas a fazer sobre seus direitos como paciente nesse estudo, você poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa no telefone 3366-8344 ou no endereço: Rua Coronel Nunes de Melo, 1127, Rodolfo Teófilo, CEP: 60.430-270.

## APÊNDICE D - TERMO DE PARTICIPAÇÃO

Eu li as informações acima e entendi o objetivo deste estudo. Eu tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as perguntas foram respondidas. Ao assinar este documento eu dou o meu consentimento para ser um participante deste projeto. Eu recebi uma via assinada e datada deste documento.

Nome do paciente/ Assinatura (pessoalmente) / data:

Nome do representante/ assinatura / data:

Impressão datiloscópica do sujeito da pesquisa (se aplicável)

Eu, abaixo assinado, expliquei todos os detalhes relevantes deste estudo para o paciente e lhe forneci uma via assinada e datada deste documento.

Investigador/assinatura/ data:

Testemunha/assinatura/data:

(a assinatura da testemunha só é necessária se o sujeito da pesquisa for incapaz de ler e/ou fornecer consentimento por escrito).

## APÊNDICE E - DECLARAÇÃO DE EXECUCAO DO PROJETO 1



Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes

### DECLARAÇÃO

Declaro que estou disposta a autorizar e colaborar na execução das consultas e exames a serem realizadas e utilizadas no desenvolvimento do projeto de pesquisa intitulado: “ANÁLISE DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E MOLECULAR EM PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO METASTÁTICO” a ser desenvolvido pelo oncologista clínico e doutorando em farmacologia clínica pela Universidade Federal do Ceará, Dr. José Aurillo Rocha; CRM 7163.

Sem mais, fico à disposição para adicionais informações.

Fortaleza, 22 de Fevereiro de 2012.

---

Dra. Filadélfia Passos Rodrigues Martins  
Diretora Médica  
Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes

## APÊNDICE F - DECLARAÇÃO DE EXECUÇÃO DO PROJETO 2



Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes

### DECLARAÇÃO

Declaro que estou disposta a autorizar e colaborar na execução das consultas e exames a serem realizadas e utilizadas no desenvolvimento do projeto de pesquisa intitulado: “ANÁLISE DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E MOLECULAR EM PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO METASTÁTICO” a ser desenvolvido pelo oncologista clínico e doutorando em farmacologia clínica pela Universidade Federal do Ceará; Dr. José Aurillo Rocha; CRM 7163.

Sem mais, fico à disposição para adicionais informações.

Fortaleza, 22 de Fevereiro de 2012.

---

Dra. Maria do Perpetuo Socorro Parente Martins  
Direção Geral  
Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes

**ANEXO A -PERFIL MOLEULAR DE PACIENTES PORTADORES DE  
CANCER DE PULMAO ADENICARCINOMA ATENDIDOS POR TODO  
HOSPITAL DE MESSEJANA E ANALISADOS QUANTO AO PERFIL DE  
EGFR (2012-2014), (N=145)**

Laboratório responsável pela análise (Progenética) cedeu resultados sem discriminar quanto a dados clínicos.

Responsável pelo envio de amostras: Direção Clínica- Dra filadelfia Passos.

Tabela 10 -Dados dos exames e resultados dos anos de 2012, 2013, 2014\*

EXAME	MUTAÇÃO	DEL19/21 L858R
28639	MUTADO	NÃO
32912	MUTADO	SIM
29303	MUTADO	SIM
20001	MUTADO	SIM
27202	MUTADO	SIM
27199	MUTADO	NAO
32072	MUTADO	NAO
32087	MUTADO	NAO
32913	MUTADO	SIM
32081	MUTADO	SIM
33898	MUTADO	SIM
32071	MUTADO	SIM
39969	NÃO MUTADO	NAO
43543	NÃO MUTADO	NAO
200036	NÃO MUTADO	NAO
43110	NÃO MUTADO	NAO
39968	NÃO MUTADO	NAO
45633	NÃO MUTADO	NAO
42701	NÃO MUTADO	NAO

EXAME	MUTAÇÃO	DEL19/21 L858R
40333	NÃO MUTADO	NAO
42702	NÃO MUTADO	NAO
43560	NÃO MUTADO	NAO
20002	NÃO MUTADO	NAO
44498	NÃO MUTADO	NAO
45640	NÃO MUTADO	NAO
21904	NÃO MUTADO	NAO
49041	NÃO MUTADO	NAO
A-49255	NÃO MUTADO	NAO
29.682	MUTADO	-
27.338	MUTADO	-
29.470	NÃO MUTADO	-
30.640	NÃO MUTADO	-
24.480	NÃO MUTADO	-
22.286	NÃO MUTADO	-
29.683	MUTADO	-
22.460	NÃO MUTADO	-
31.715	NÃO MUTADO	-
24.006	MUTADO	-
28.527	MUTADO	-
31.713	MUTADO	-
31.271	NÃO MUTADO	-
28.735	NÃO MUTADO	-
19.136	MUTADO	-
23.324	NÃO MUTADO	-
22.605	MUTADO	-
24.876	MUTADO	-

EXAME	MUTAÇÃO	DEL19/21 L858R
25.411	MUTADO	-
31.464	NÃO MUTADO	-
24.137	NÃO MUTADO	-
31.162	NÃO MUTADO	-
23.482	NÃO MUTADO	-
19.867	MUTADO	-
28.731	NÃO MUTADO	-
21.834	NÃO MUTADO	-
30.477	NÃO MUTADO	-
28.111	NÃO MUTADO	-
28.045	NÃO MUTADO	-
29.680	NÃO MUTADO	-
31.990	MUTADO	-
28.318	NÃO MUTADO	-
29.224	MUTADO	-
23.481	NÃO MUTADO	-
31.890	NÃO MUTADO	-
32.575	MUTADO	-
32.193	NÃO MUTADO	-
28.042	NÃO MUTADO	-
32.177	NÃO MUTADO	-
28.528	MUTADO	-
20.807	NÃO MUTADO	-
32.574	NÃO MUTADO	-
20.091	MUTADO	-
27.339	NÃO MUTADO	-
30.057	NÃO MUTADO	-



EXAME	MUTAÇÃO	DEL19/21 L858R
31.463	NÃO MUTADO	-
30.639	NÃO MUTADO	-
30.641	NÃO MUTADO	-
32.058	MUTADO	-
23.156	NÃO MUTADO	-
26.612	NÃO MUTADO	-
30.638	NÃO MUTADO	-
22.461	NÃO MUTADO	-
27.225	NÃO MUTADO	-
30.054	MUTADO	-
31.389	NÃO MUTADO	-
28.127	NÃO MUTADO	-
31.272	NÃO MUTADO	-
24.772	NÃO MUTADO	-
24.878	NÃO MUTADO	-
22.688	MUTADO	-
ARGOS-8003	NÃO MUTADO	NAO
51234	NÃO MUTADO	NAO
51231	NÃO MUTADO	NAO
49036	NÃO MUTADO	NAO
50730	NÃO MUTADO	NAO
50732	NÃO MUTADO	NAO
50733	NÃO MUTADO	NAO
49920	NÃO MUTADO	NAO
49921	NÃO MUTADO	NAO
49934	NÃO MUTADO	NAO
49248	MUTADO	SIM

EXAME	MUTAÇÃO	DEL19/21 L858R
49249	NÃO MUTADO	NAO
49254	NÃO MUTADO	NAO
49037	NÃO MUTADO	NAO
49041	NÃO MUTADO	NAO
47678	MUTADO	NAO
45560	NÃO MUTADO	NAO
45644	MUTADO	SIM
45633	NÃO MUTADO	NAO
44498	NÃO MUTADO	NAO
44500	MUTADO	SIM
43560	NÃO MUTADO	NAO
ARGOS-13000	NÃO MUTADO	NAO
43546	NÃO MUTADO	NAO
43559	MUTADO	NAO
43539	MUTADO	SIM
43540	MUTADO	SIM
43543	NÃO MUTADO	NAO
43550	MUTADO	SIM
40336	MUTADO	NAO
40333	NÃO MUTADO	NAO
39969	NÃO MUTADO	NAO
39968	NÃO MUTADO	NAO
39573	MUTADO	NAO
39567	MUTADO	NAO
39569	MUTADO	NAO
39575	NÃO MUTADO	NAO
35321	NÃO MUTADO	NAO
34184	NÃO MUTADO	NAO

EXAME	MUTAÇÃO	DEL19/21 L858R
34707	NÃO MUTADO	NAO
36278	NÃO MUTADO	NAO
37226	NÃO MUTADO	NAO
ARGOS-2008	MUTADO	NAO
ARGOS-30003	NÃO MUTADO	NAO
36.342	NÃO MUTADO	-
36.899	NÃO MUTADO	-
ARGOS-230002067002	NÃO MUTADO	NÃO
63040	NÃO MUTADO	NÃO
55093	MUTADO	NÃO
61999	MUTADO	NÃO
60963	MUTADO	NÃO
60964	MUTADO	NÃO
60476	NÃO MUTADO	NÃO
ARGOS-0710008368003	NÃO MUTADO	NÃO
58025	MUTADO	NÃO
58022	MUTADO	NÃO

Fonte: Elaborada pelo autor.

\*Registro de Cancer do Hospital de Messejana.

Tabela 11 - Análise parcial quanto à mutações (N=145)

Resultados	Casos	%
Mutados	50	<b>34,7%</b>
Selvagem	95	65,5%
Total casos	145	100%

Fonte: Elaborada pelo autor.

Deleção do éxon 19-21/ L858R: deleções no éxon 19 e mutação no éxon.

Tabela 12 - Análise comparativa entre estudos epidemiológicos de testagem de mutação do EGFR em cortes nacionais e internacionais\*

ESTUDO	ORIGEM	AMOSTRA	MÉTODO	EGFR MUTADO(%)	DEL 19/EXON 21 L858R(%)
Rossel <i>et al</i> -2009	Espanha	2105	RT-PCR	16,6	16,6
Sequist <i>et al</i> -2011	EUA	552	RT-PCR	13	12
Barlesi <i>et al</i> -2013	Franca	9911	NI	9,4	NI
Baldotto <i>et al</i> -2013	Brasil	248	Sanger	26	13
Castro <i>et al</i> -2013	Brasil	191	Sanger	28	26
Pontes <i>et al</i> -2014	Brasil	3364	Sanger	25,5	20
Shi Y <i>et al</i> -2014	Asia	1482	RT-PCR	51,4	43
<b>HM <i>et al</i>-2014</b>	Brasil	145	Sanger	<b>34,7</b>	*

Fonte: Elaborada pelo autor.

Legenda: RT-PCR- real time PCR; NI: nao informado.

\* Análise incompleta da deleção dos exons 19-21 L858R de apenas parte dos pacientes, devendo ser completada com novas análises posteriores.

## ANEXO B - BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - OMS. **Boas Práticas Clínicas**: Documento das Américas. 2005. Disponível em:

<[http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas\\_americas.pdf](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas_americas.pdf)>.

Acesso em: 10 Fev. 2015.

- Estudo Investigador-Patrocinador:

Uma pessoa que inicia e lidera sozinha ou em conjunto com outras, um estudo clínico e sob cuja direção imediata o produto sob investigação é administrado ao sujeito, entregue a ele ou utilizado por ele. (..) As obrigações de um patrocinador-pesquisador ou investigador/patrocinador incluem tanto as de patrocinador como de pesquisador.” (Boas Práticas Clínicas, Documento das Américas, 2005).

- Agências reguladoras brasileiras:

CEP/CONEP: Análise ética e aprovação dos protocolos (proteção dos participantes de pesquisa).

ANVISA: Avaliação e aprovação dos protocolos. Apenas ciência para este Estudo.

- Diretrizes internacionais:

ICH/GCP, 1996: Boas Práticas Clínicas na Europa, Japão e EUA.

Documento das Américas, 2005: Boas Práticas Clínicas na América Latina 346/05.

Declaração de Helsinki, 2013: princípios éticos.

- Consentimento Informado:

Resoluções 466/12 e 441/11: o respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe com consentimento livre e esclarecido dos participantes, indivíduos ou grupos que, por si e/ou por seus representantes legais, manifestem a sua anuência à participação na pesquisa.

“Nos casos em que seja inviável a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ou que esta obtenção signifique riscos substanciais à privacidade e confidencialidade dos dados do participante ou aos vínculos de confiança entre pesquisador e pesquisado, a dispensa do TCLE deve ser justificadamente solicitada pelo pesquisador responsável ao Sistema CEP/CONEP, para apreciação, sem prejuízo do posterior processo de esclarecimento.” (Res. CNS 466/12- IV.8).

1. Critério de inclusão: confirmação de neoplasias em pacientes
2. Análise retrospectiva, com métodos já utilizados rotineiramente.

3. O responsável pela instituição que tem a guarda do material, consente sua utilização, salvaguardando os interesses dos doadores do material, sua imagem e sua privacidade. As informações serão registradas de forma sigilosa. O pesquisador e a sua Chefia Imediata também assumem a responsabilidade pelas informações apresentadas.

- Responsabilidades do Investigador:

- a) (ICH/GCP, 1996 e Documento das Américas, 2005)
  - b) Qualificações e Acordos do Pesquisador.
  - c) Recursos Adequados.
  - d) Comunicação com CEP/CONEP.
  - e) Cumprimento do Protocolo de Pesquisa.
  - f) Produto da Pesquisa.
  - g) Registros e Relatórios.
  - h) Arquivo, físico ou digital, por 05 anos (Res. 466/12).
  - i) Relatórios de Progresso.
  - j) Término Prematuro ou Suspensão de um Ensaio Clínico.
  - k) Relatório(s) Final(is) do Pesquisador/Instituição.
  - l) Publicação dos resultados obtidos (Res. 466/12)
  - m) Aspectos Financeiros
  - n) Confidencialidade e privacidade dos registros e identidades dos participantes de pesquisa.
- Documento do Estudo:
    - a) Prontuários.
    - b) Registro de dados/ banco digital.

## ANEXO C - NOSSA REALIDADE- REGISTRO HOSPITALAR E ANÁLISE DO HOSPITAL DE MESSEJANA

SAME- Responsável pelo registro do Hospital: Jose Narcélio da Silva.

Tabela 13 - Distribuição proporcional local dos casos de câncer segundo estadiamento clínico (1990-2014)\*

ESTADIAMENTO	FREQUENCIA	PERCENTUAL
ESTADIO I	4	1,3
ESTADIO II	9	3,0
ESTADIO III	45	15
ESTADIO IV	175	58,5
NAO ESTADIABEL	10	3,3
SEM INFORMACAO	56	18,7

Fonte: Elaborada pelo autor.

\*Com idade superior a 19 anos. Registro de Cancer do Hospital de Messejana.

Evidencia que a maioria dos Canceres predomina em diagnóstico de doença avançada; com grande predominância de tumores em doença com estágio IV.

Tabela 14 - Distribuição por estadiamento clínico do percentual local das dez neoplasias mais frequentes 2012-2014\*

	ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III	ESTADIO IV	SEM INFORMACAO
PULMAO	1,6	3,6	16,4	59,6(149)	18,8
CORACAO E MEDIASINO	0	0	7,6	30,7(4)	61,4
MAMA	0	0	0	83,3(5)	16,6
PROSTATA	0	0	0	100(4)	0
TGI	0	0	0	100(4)	0
GINECOLOGIC OS	0	0	0	100(4)	0

	ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III	ESTADIO IV	SEM INFORMACAO
OSSOS E CARTILAGENS	0	0	0	100	0
UROLOGICOS	0	0	2	100(2)	0

Fonte: Elaborada pelo autor.

\*Distribuição segundo a localização do tumor primário. Registro de Cancer do Hospital de Messejana.

A grande quantidade de casos de cânceres de pulmão se aplica devido perfil do hospital; porem ha diagnóstico de outros tipos de tumores, que em vigência de metástases procuram o hospital pela emergência e para diagnóstico inicial.

Tabela 15 - Distribuição percentual do total de neoplasias por sexo e localização do tumor primário 2012-2014

	FEMININO	MASCULINO	TOTAL
<b>TGI</b>	2,4%(4)	0,7%(5)	1,6%
<b>BRONQUIOS E PULMOES</b>	88,4(146)	85,1(115)	87(261)
<b>CORACAO E MEDIASTINO</b>	1,8	7,4	4,3
<b>OSSOS E CARTILAGENS</b>	1	1	0,3
<b>MAMA</b>	3,6	0	2,0
<b>GINECOLOGICOS</b>	2,4%(4)	0	0,6(4)
<b>UROLOGICOS</b>	0,6%	5%(7)	2,5%(8)

Fonte: Elaborada pelo autor.

Ha incidência de ambos os sexos em atenção de todas as neoplasias.



## ANEXO D - ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO

GOLDSTRAW, P. *et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. **J. Thorac. Oncol.**, Hagerstown, v. 2, n. 8, p. 706-714, 2007.

TX: tumor primário não avaliável; T0: sem evidências de tumor primário; Tis: tumor *in situ*; T1: tumor  $\leq 3$  cm circundado por pulmão ou pleura visceral e sem evidência broncoscópica de invasão mais proximal que o brônquio lobar; T1a: tumor  $\leq 2$  cm; T1b: tumor  $> 2$  cm e  $\leq 3$  cm; T2: tumor  $> 3$  cm e  $\leq 7$  cm e/ou envolvimento do brônquio principal 2 cm ou mais distal à carina, e/ou invasão da pleura visceral, e/ou associação com atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende à região hilar, mas não envolve todo o pulmão; T2a: tumor  $> 3$  cm e  $\leq 5$  cm; T2b: tumor  $> 5$  cm e  $\leq 7$  cm; T3: tumor  $> 7$  cm ou tumor de qualquer tamanho que diretamente invade a parede torácica (incluindo tumor de sulco superior) diafragma, nervo frênico, pleura mediastinal, pericárdio parietal, ou tumor no brônquio principal a menos de 2 cm da carina, mas sem o seu envolvimento, ou presença de atelectasia ou pneumonite obstrutiva de todo o pulmão, ou nódulos tumorais separados no mesmo lobo; T4: tumor de qualquer tamanho que invade mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esôfago, carina, corpo vertebral (chamado T4 invasivo) ou nódulos tumorais separados em diferentes lobos ipsilaterais. NX: linfonodos não podem ser avaliados; N0: sem metástase em linfonodos regionais; N1: metástases em linfonodos peribrônquicos e/ou hilares ipsilaterais e linfonodos intrapulmonares; N2: metástases em mediastino ipsilateral e/ou linfonodos subcarinais; N3: metástases em mediastino contralateral, hilo contralateral, escaleno ipsilateral ou contralateral ou linfonodos supraclaviculares. M0: ausência de metástases à distância; M1: metástase à distância; M1a: nódulos tumorais separados em lobos contralaterais, nódulos pleurais, ou derrame pleural ou pericárdico maligno; M1b: metástase à distância.

Agrupamento TNM simplificado.

Carcinoma oculto: T0N0M0; 0: TisN0M0; IA: T1N0M0; IB: T2aN0M0; IIA: T2bN0M0, T2aN1M0; IIB: T2bN1M0, T3N0M0; IIIA: T3N1M0, T1-3N2M0, T4N0-1M0; IIIB: qqTN3M0, T4N2M0; IV: qqTqqNM1.

## ANEXO E - ESTATÍSTICAS: BRASIL/ CEARÁ/ FORTALEZA

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2014:** Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2014. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>>. Acesso em: 09 Fev. 2015.

No Brasil, para 2014, estimam-se 16.400 casos novos de câncer de pulmão entre homens e 10.930 entre mulheres. Tais valores correspondem a um risco estimado de 16,79 casos novos a cada 100 mil homens e 10,75 a cada 100 mil mulheres.

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de pulmão em homens é o segundo mais frequente nas regiões Sul (33,62/ 100 mil) e Centro-Oeste (14,03/ 100 mil). Nas regiões Sudeste (18,51/ 100 mil) Nordeste (9,01/ 100 mil) e Norte (7,69/ 100 mil) é o terceiro. Para as mulheres, é o terceiro mais frequente nas regiões Sul (21,35/ 100 mil) e Sudeste (11,48/ 100 mil). Nas regiões Centro-Oeste (8,49/ 100 mil) e Nordeste (6,40/100 mil) é o quarto. Já na região Norte (5,11/ 100 mil) é o quinto mais frequente.

O câncer de pulmão era considerado uma doença rara até o início do século XX. Desde então, sua ocorrência aumentou rapidamente, e essa neoplasia tornou-se a mais frequente na população mundial e a causa mais importante de morte por câncer no mundo. A última estimativa mundial apontou uma incidência de 1,82 milhão de casos novos de câncer de pulmão para o ano de 2012, sendo 1,24 milhão em homens e 583 mil em mulheres.

A ocorrência dessa neoplasia expressa a exposição passada ao tabagismo. Esse consumo representa, na maioria das populações, mais de 80% dos casos de câncer de pulmão. Em geral, as taxas de incidência, em um determinado país, refletem seu consumo de cigarros. Os usuários de tabaco têm cerca de 20 a 30 vezes mais risco de desenvolver câncer de pulmão quando comparados aos não fumantes. Com relação ao gênero, os homens apresentam maiores taxas de incidência do que mulheres.

Outros fatores de risco conhecidos incluem exposição a carcinógenos ocupacionais e ambientais, como amianto, arsênico, radônio e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos. Em países industrializados, estima-se que de 5% a 10% dos casos de câncer de pulmão sejam atribuídos a esse tipo de exposição. Além disso,

repetidas infecções pulmonares, história de tuberculose e deficiência ou excesso de vitamina A também são considerados fatores de risco para o desenvolvimento dessa neoplasia.

Os principais tipos histológicos do câncer de pulmão são os carcinomas de células escamosas, de pequenas células (carcinomas oat-cell) de grandes células e os adenocarcinomas. Durante as últimas décadas, houve uma diminuição dos carcinomas de células escamosas e um aumento dos adenocarcinomas. Isso, provavelmente, deve-se a mudanças na composição dos produtos do tabaco, bem como à mudança no comportamento populacional relacionado ao tabagismo.

Esse tipo de câncer é geralmente detectado em estágios avançados, uma vez que a sintomatologia nos estágios iniciais da doença não é comum. Com isso, o câncer de pulmão permanece como uma doença altamente letal, sua razão mortalidade/ incidência (M/I) é de, aproximadamente, 0,86. Estudo recente realizado pelo INCA apontou uma razão M/I de 0,95 em homens e 0,86 em mulheres.

Ao final do século XX, o câncer de pulmão tornou-se uma das principais causas de morte evitável. O consumo de vegetais e frutas tem mostrado um efeito protetor, principalmente porque esses alimentos contêm carotenoides (pigmentos vermelhos e amarelos) que possuem propriedades antioxidantes. Entretanto, o controle do tabaco permanece como a principal forma de redução da ocorrência dessa neoplasia.

Estimativas para o ano de 2014 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária.

Tabela 16 - Estimativa dos casos novos no Brasil\*

Homens				Mulheres				
Estados	Capitais			Estados	Capitais			
Localização Primária	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos
Próstata	68.800	70,42	17.540	82,93	-	-	-	-
Mama Feminina	-	-	-	-	57.120	56,09	19.170	80,67
Colo do Útero	-	-	-	-	15.590	15,33	4.530	19,20
Traqueia, Brônquio e Pulmão	16.400	16,79	4.000	18,93	10.930	10,75	3.080	13,06
Cólon e Reto	15.070	15,44	4.860	22,91	17.530	17,24	5.650	23,82
Estômago	12.870	13,19	2.770	13,07	7.520	7,41	2.010	8,44
Cavidade Oral	11.280	11,54	2.220	10,40	4.010	3,92	1.050	4,32
Laringe	6.870	7,03	1.460	6,99	770	0,75	370	1,26
Bexiga	6.750	6,89	1.910	8,91	2.190	2,15	730	2,97
Esôfago	8.010	8,18	1.460	6,76	2.770	2,70	540	0,00
Ovário	-	-	-	-	5.680	5,58	2.270	9,62
Linfoma de Hodgkin	1.300	1,28	410	5,72	880	0,83	420	8,64

Homens				Mulheres				
Linfoma não Hodgkin	4.940	5,04	1.490	6,87	4.850	4,77	1.680	7,06
Glândula Tireoide	1.150	1,15	470	1,76	8.050	7,91	2.160	9,08
Sistema Nervoso Central	4.960	5,07	1.240	5,81	4.130	4,05	1.370	5,81
Leucemias	5.050	5,20	1.250	5,78	4.320	4,24	1.250	5,15
Corpo do Útero	-	-	-	-	5.900	5,79	2.690	11,24
Pele Melanoma	2.960	3,03	950	4,33	2.930	2,85	1.150	4,57
Outras Localizações	37.520	38,40	9.070	42,86	35.350	34,73	8.590	36,49
<b>Subtotal</b>	<b>203.930</b>	<b>208,77</b>	<b>51.100</b>	<b>241,30</b>	<b>190.520</b>	<b>187,13</b>	<b>58.710</b>	<b>248,46</b>
Pele não Melanoma	98.420	100,75	19.650	92,72	83.710	82,24	22.540	95,26
<b>Todas Neoplasias</b>	<b>302.350</b>	<b>309,53</b>	<b>70.750</b>	<b>334,08</b>	<b>274.230</b>	<b>269,35</b>	<b>81.250</b>	<b>343,85</b>

\*Estimativas para o ano de 2014 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária.

Tabela 17 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes em homens\*



Localização primária	Casos Novos	%
Próstata	68.800	22,8%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	16.400	5,4%
Cólon e Reto	15.070	5%
Estômago	12.870	4,3%
Cavidade Oral	11.280	3,7%
Esôfago	8.010	2,6%
Laringe	6.870	2,3%
Bexiga	6.750	2,2%
Leucemias	5.050	1,7%
Sistema Nervoso Central	4.960	1,6%

\*Dados estimados para 2014, exceto pele não melanoma.

Tabela 18 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes em mulheres\*



Localização primária	casos novos	%
Mama Feminina	57.120	20,8%
Cólon e Reto	17.530	6,4%
Colo do Útero	15.590	5,7%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.930	4,0%
Glândula Tireoide	8.050	2,9%
Estômago	7.520	2,7%
Corpo do Útero	5.900	2,2%
Ovário	5.680	2,1%
Linfoma não Hodgkin	4.850	1,8%
Leucemias	4.320	1,6%

\*Dados estimados para 2014, exceto pele não melanoma.

Tabela 19 - Neoplasia de Pulmão no Ceará/Fortaleza em 2014\*

		Estimativa dos	Casos Novos		
Homens				Mulheres	
Estado	Capital	Estado	Capital		
510 (11,63%)	190 (15,52%)	430 (9,34%)	160 (11,39%)		

\*Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10. / \*\* Menores que 15 casos.

Tabela 20 - Mortalidade proporcional não ajustada por câncer no Brasil

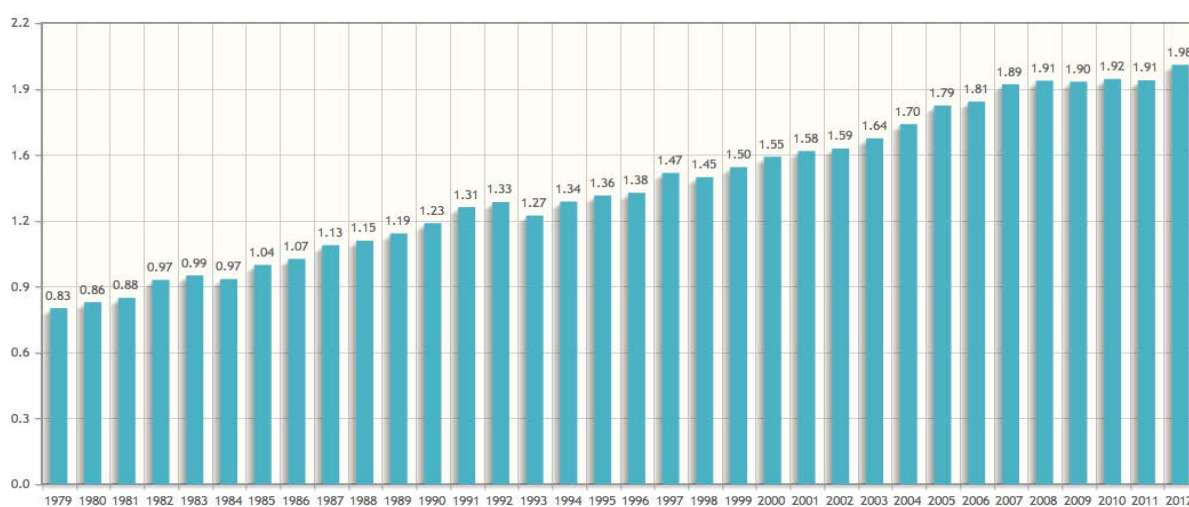
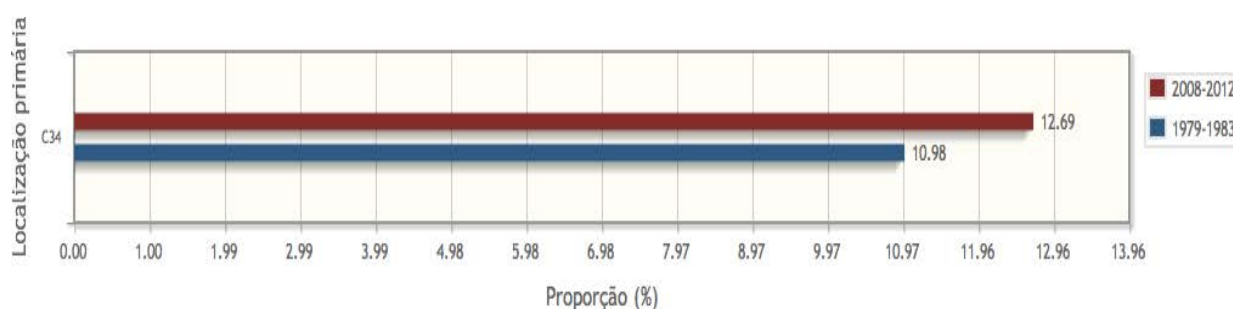


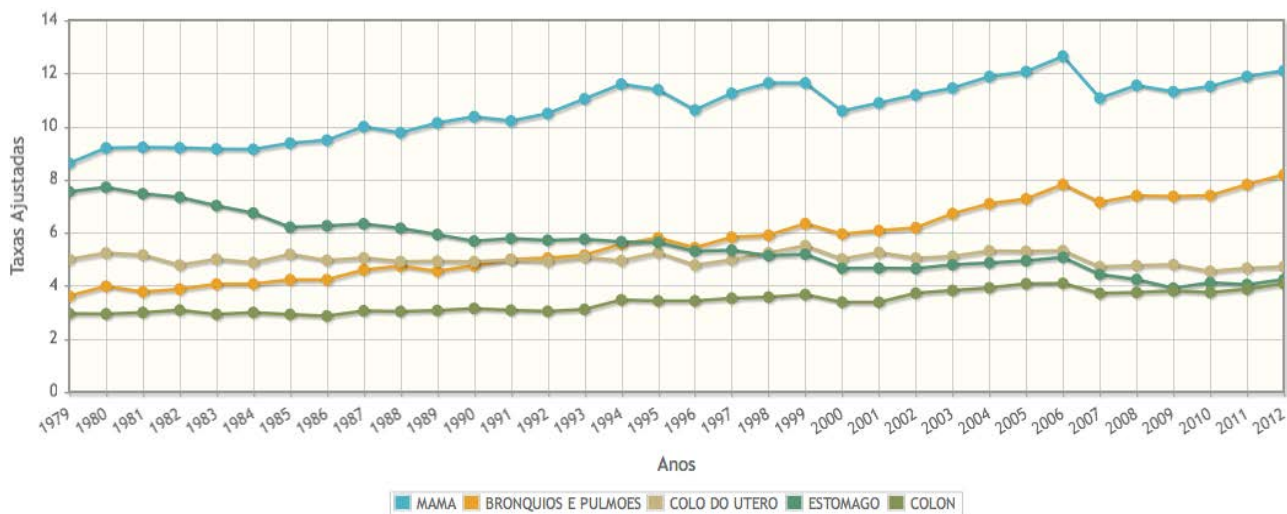
Tabela 21 - Distribuição proporcional do total de mortes por câncer de brônquios e pulmões nos períodos de 1979-1983 e 2008-2012\*



\*Dados segundo localização primária do tumor de homens e mulheres no Brasil.

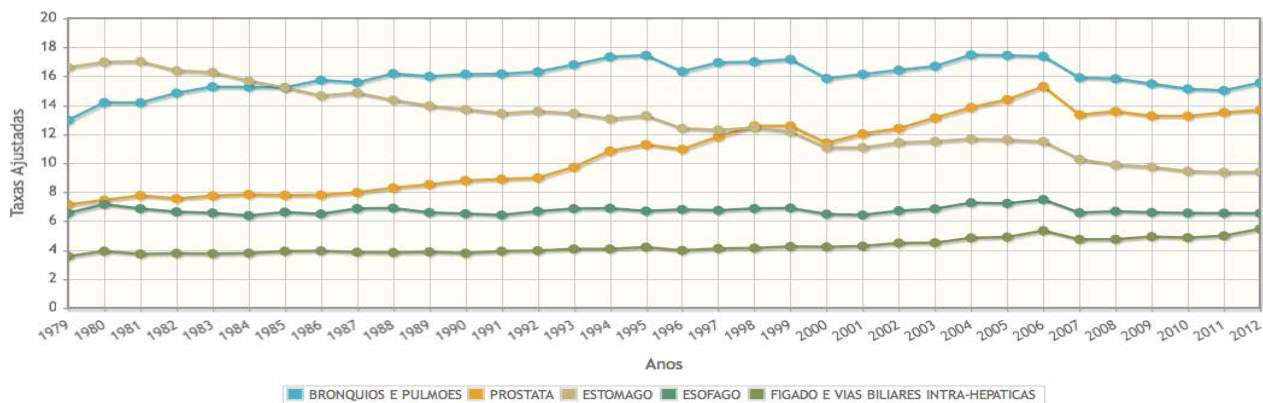


Tabela 22 - Taxas de mortalidade das 5 localizações primárias mais frequentes em mulheres entre 1979 e 2012\*



\*Taxas ajustadas por idade, pela população mundial, por 100.000 mulheres no Brasil.

Tabela 23 - Taxas de mortalidade das 5 localizações primárias mais frequentes em homens entre 1979 e 2012\*



\*Taxas ajustadas por idade, pela população mundial, por 100.000 homens no Brasil.