

ANSELMO DANTAS LOPES

**Estudo de coorte em pacientes com câncer de pulmão em não
tabagistas e *light-smokers*: caracterização epidemiológica e
genotípica**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Gilberto de Castro
Junior

São Paulo

2023

ANSELMO DANTAS LOPES

**Estudo de coorte em pacientes com câncer de pulmão em não
tabagistas e *light-smokers*: caracterização epidemiológica e
genotípica**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Gilberto de Castro
Junior

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Lopes, Anselmo Dantas

Estudo de coorte em pacientes com câncer de pulmão em não tabagistas e light-smokers : caracterização epidemiológica e genotípica / Anselmo Dantas Lopes. -- São Paulo, 2023.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Oncologia.

Orientador: Gilberto de Castro Junior.

Descritores: 1.Carcinoma pulmonar de células não pequenas 2.Estudos de coortes 3.Não fumantes 4.Poluição do ar em ambientes fechados 5.Inquéritos epidemiológicos 6.Oncogene

USP/FM/DBD-188/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Dedico esta dissertação à minha família e aos meus pacientes

Por acreditarem em mim

Agradecimentos

Agradeço a minha esposa Luciana pelo inegável e incondicional apoio nos momentos mais difíceis da minha vida

Agradeço ao meu orientador, Prof Dr Gilberto de Castro Junior, pelo estímulo de iniciar essa jornada e no apoio na elaboração deste trabalho

Agradeço a todos os pacientes e seus familiares que voluntariamente aceitaram participar neste estudo de coorte e permitiram este trabalho tornar-se real

Agradeço aos meus colegas Dr Daniel Negrini Batista, Dr Miguel Trinconi Cunha e Dr Lucas Tadeu Brrak Stangler pelas gentilezas e apoio para o recrutamento

Agradeço à Comissão Examinadora de Exame de Qualificação pelas sugestões e considerações

Agradeço a Deus por me capacitar a todas as escolhas feitas

Por fim, dedico este estudo aos meus pais, pilares da minha educação

RESUMO

Lopes, AD. Estudo de coorte em pacientes com câncer de pulmão em não tabagistas e *light-smokers*: caracterização epidemiológica e genotípica [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: A incidência de câncer de pulmão em não tabagistas e *light-smokers* tem aumentado ao redor do mundo. No Brasil há escassez de dados quanto à epidemiologia, fatores de risco e avaliação molecular desta subpopulação. Apresentamos aqui os resultados de um estudo de coorte prospectivo unicêntrico de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) em pacientes não tabagistas ou *light-smokers*. **Objetivos:** Caracterização clínica e epidemiológica da amostra; descrição das alterações genômicas detectadas e impacto de variáveis como sexo, grau de escolaridade, etnia, tabagismo, etilismo, histórico familiar, exposição a poluentes em ambiente fechado, uso prévio de fogão a lenha, presença de mutação guiadora e mutação identificada em gene EGFR sobre o prognóstico destes pacientes quanto à sobrevida global. **Métodos:** Recrutamos consecutivamente e de modo prospectivo pacientes com CPNPC não tabagistas (definido como pacientes que fumaram menos de 100 cigarros durante a vida toda) ou pacientes *light-smokers* (aqueles que pararam de fumar há pelo menos 15 anos e tiveram carga tabágica total de no máximo 10 maços-ano). Dados epidemiológicos como tabagismo passivo, exposição a poluentes em ambiente fechado, histórico de câncer além de outros dados de interesse foram obtidos por questionários por meio de entrevista pessoal. Aplicação de inventário de sintomas do MD Anderson (MDASI) foi realizado para avaliar a intensidade de sintomas destes pacientes (score 0-10) além da avaliação de performance status de acordo com a escala do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Características histopatológicas e moleculares disponíveis em prontuário também foram coletadas. **Resultados:** 120 pacientes foram recrutados (julho de 2018 a julho de 2022), sendo 75 pacientes do sexo feminino (62%) com idade mediana de 63 anos (30-94 anos). Do total, 109 eram não tabagistas (90%) e 59 eram caucasianos (49%). Exposição a poluentes ou tabagismo em ambiente fechado foi reportado em 83 pacientes (69%). Adenocarcinoma foi a histologia mais frequente (90%) e mutação ativadora de EGFR foi a principal alteração genômica detectada dos 108 pacientes submetidos à análise (44%). Sintomas de dor e fadiga além de interferência na atividade geral e no trabalho apresentaram as maiores pontuações pelo MDASI e ECOG 1 foi a performance status mais frequentemente reportada (48%). Nenhuma das características epidemiológicas e genotípicas avaliadas apresentou impacto quanto ao prognóstico. **Conclusão:** Nesta coorte enriquecida de pacientes do sexo feminino e caucasianos, adenocarcinoma foi a histologia mais frequente sendo a mutação em EGFR a alteração genômica mais comum. Estes achados podem estar relacionados aos fatores de exposição a carcinógenos aqui detectados, como exposição a poluição em ambientes fechados (fogão a lenha, tabagismo passivo ou mesmo poluição ambiental).

Descritores: Carcinoma pulmonar de células não pequenas. Estudos de coortes. Não fumantes. Poluição do ar em ambientes fechados. Inquéritos epidemiológicos. Oncogene.

ABSTRACT

Lopes, AD. Cohort study of lung cancer patients in non-smokers and light-smokers: epidemiological and genotypic characterization [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2023.

Introduction: The incidence of lung cancer in nonsmokers and light smokers has increased worldwide. In Brazil, there is a lack of data regarding this subpopulation's epidemiology, risk factors, and molecular assessment. Here we present the results of a single-center prospective cohort study of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) in non-smokers or light smokers. **Objectives:** Clinical and epidemiological characterization of the sample; description of the genomic alterations detected and impact of variables such as gender, education, ethnicity, smoking, alcoholism, family history, exposure to pollutants in a closed environment, previous use of a wood stove, presence of a guide mutation and mutation identified in the EGFR gene on the prognosis of these patients regarding overall survival. **Methods:** We consecutively and prospectively recruited patients with nonsmoking NSCLC (defined as patients who smoked less than 100 cigarettes during their lifetime) or light smokers (those who quit smoking at least 15 years ago and had a total smoking load of no more than ten packs per year). Epidemiological data such as passive smoking, exposure to indoor pollutants, history of cancer, and other data of interest were obtained by questionnaires through personal interviews. The MD Anderson Symptom Inventory (MDASI) was applied to evaluate the symptom intensity of these patients (score 0-10), and performance status was evaluated according to the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale. Histopathologic and molecular characteristics available in medical records were also collected. **Results:** 120 patients were recruited (July 2018 to July 2022), with 75 patients being female (62%) with a median age of 63 years (30-94 years). Of the total, 109 were non-smokers (90%), and 59 were Caucasian (49%). Exposure to pollutants or indoor smoking was reported in 83 patients (69%). Adenocarcinoma was the most frequent histology (90%), and EGFR activating mutation was the main genomic alteration detected from the 108 patients who underwent analysis (44%). Symptoms of pain and fatigue and interference with general activity and work had the highest MDASI scores, and ECOG 1 was the most frequently reported performance status (48%). None of the epidemiological and genotypic characteristics evaluated had an impact on prognosis. **Conclusion:** In this enriched cohort of female and Caucasian patients, adenocarcinoma was the most frequent histology, and EGFR mutation was the most common genomic alteration. These findings may be related to the exposure factors to carcinogens detected here, such as exposure to indoor pollution (wood stove, passive smoking, or even environmental pollution).

Descriptors: Carcinoma, non-small-cell lung. Cohort studies. Non-smokers. Air pollution indoor. Health surveys. Oncogene.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Diagrama do estudo de corte.	32
Figura 2 - Características Histopatológicas e Avaliação Molecular das Biópsias.	33
Figura 3 - Análise de Kaplan-Meier de sobrevida global de pacientes com estágio IV.	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estudos que comprovam a prevalência de mutação no gene EGFR.....	16
Tabela 2 - Características epidemiológicas dos pacientes.	30
Tabela 3 - Intensidade de consumo de cigarro e exposição em ambiente fechado..	31
Tabela 4 - Carga de sintomas informada pelos pacientes.....	34
Tabela 5 - Número e frequência dos pacientes conforme ECOG - Performance Status.	35
Tabela 6 - Correlação entre status mutacional e variáveis epidemiológicas.....	36
Tabela 7 - Análise univariada por teste log-rank de sobrevida global.....	38

LISTA DE ABEVIATURAS E SIGLAS

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
CPNPC	Carcinoma de Pulmão de Não pequenas Células
DP	Desvio Padrão
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
HPV	Papilomavírus Humano
IARC	Agência Internacional da Pesquisa em Câncer
ICESP	Instituto de Câncer do Estado de São Paulo
ILCCO	Consórcio Internacional de Câncer de Pulmão
INCA	Instituto Nacional de Câncer
MDASI	Avaliação de Inventário de Sintomas M.D. Anderson
REDCap	<i>Research Electronic Data Capture</i>
SEER	<i>National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1	INTRODUÇÃO	11
1.1	Epidemiologia e fatores de risco do câncer de pulmão	12
1.2	CPNPC em não tabagista – Uma doença distinta.....	14
1.3	Principais alterações Genômicas em CPNPC de não tabagista	15
1.4	Relevância sobre o tema.....	18
2	OBJETIVOS	20
3	MÉTODOS.....	22
3.1	Desenho do estudo e seleção de pacientes.....	23
3.2	Coleta de dados por questionários.....	24
3.3	Análise histológica e molecular das amostras biopsiadas.....	25
3.4	Protocolos institucionais de tratamento.....	25
3.5	Armazenamento de dados e considerações éticas.....	27
3.6	Processamento dos dados e análise estatística	27
4	RESULTADOS.....	29
5	DISCUSSÃO	39
6	CONCLUSÃO	45
7	ANEXOS	47
8	REFERÊNCIAS.....	61

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia e fatores de risco do câncer de pulmão

Segundo dados da GLOBOCAN, projeto da Agência Internacional da Pesquisa em Câncer (IARC), órgão da Organização Mundial da Saúde, em 2020 o câncer de pulmão persiste como principal causa de óbito por neoplasia maligna no mundo sendo responsável por cerca de 1,8 milhões de mortes no mundo. Em termos de incidência global, corresponde à neoplasia com maior incidência em homens, e à terceira mais incidente em mulheres (1). Especificamente no Brasil, estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA) apontam que o câncer de pulmão ocupa a terceira posição em incidência em homens e a quarta posição em mulheres (2).

Câncer de pulmão engloba uma série de diferentes histologias, como resultado da transformação maligna de células pulmonares normais a partir de múltiplas etapas envolvendo acúmulos de anormalidades tanto genéticas como epigenéticas. O Carcinoma de Pulmão de Não Pequenas Células (CPNPC) inclui três principais tipos histológicos: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma de grandes células. Somados, estes totalizam cerca de 85% de todos os tipos histológicos de câncer de pulmão (3).

A relação entre o câncer de pulmão e o tabagismo é bem estabelecida. Exposição ao tabagismo está ligada à carcinogênese com mudanças morfológicas do epitélio brônquico normal, evoluindo para metaplasia, displasia severa e carcinoma invasivo. Cerca de 80% dos casos estão associados à exposição ao tabaco, porém outros diversos fatores de risco também são atribuíveis em indivíduos não tabagistas (4). A inalação da fumaça derivada do tabaco em indivíduos não tabagistas em ambiente fechado tem forte associação causal com o câncer de pulmão. Múltiplos estudos revelam que cerca de 15 a 35% dos casos de câncer de pulmão em não tabagistas ocorre devido ao tabagismo passivo (5). Segundo uma metanálise, o tabagismo passivo em casais aumenta as chances de desenvolver câncer de pulmão em 26%, com uma relação linear entre o risco de câncer de pulmão e a quantidade de cigarros consumidos pelo cônjuge, e a duração de exposição (6).

Radônio, gás radioativo produto de degradação do urânio no solo terrestre, tem sido apontado como o segundo fator de risco mais importante para o desenvolvimento de câncer de pulmão. Sua exposição é presente tanto na atividade de mineradores

como também na população em geral por se dispersar na atmosfera, acumulando-se em ambientes fechados, dentro de residências e prédios com fundação direta sobre o solo (7). Uma análise colaborativa de 13 estudos epidemiológicos aponta um incremento de 16% no risco de câncer de pulmão a cada 100 Bq/m³ de aumento de concentração de radônio no ar ambiente (8).

A exposição a poluentes oriundo da queima de combustíveis domésticos também tem sido apontado como fator de risco ao CPNPC em não-tabagistas. Segundo IARC, o uso de carvão leva a produção de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, importante classe de carcinógenos químicos oriundos da combustão incompleta deste material. O consumo deste combustível é comum na Ásia e segundo uma análise combinada de sete estudos epidemiológicos do Consórcio Internacional de Câncer de Pulmão (ILCCO) aqueles indivíduos expostos ao carvão tem 64% mais chances de desenvolver câncer de pulmão em comparação com a população que não consome carvão (9). Devido ao número limitado de evidências epidemiológicas, a combustão de lenha é classificada pela IARC como provável carcinógeno. Segundo metanálise envolvendo 14 estudos de caso-controle, aqueles expostos à queima de lenha apresentam 17% mais de chances de desenvolver câncer de pulmão em comparação com aqueles que não usam (10).

Inflamações crônicas pulmonares secundárias a infecções também são associadas ao processo de carcinogênese pulmonar. Segundo metanálise com a inclusão de 30 estudos oriundos da América do Norte, Ásia e Europa, a tuberculose oferece 76% mais risco de desenvolver câncer de pulmão, independente do tabagismo (11). Outra infecção considerada como possível fator de risco é a exposição ao papilomavírus humano (HPV). Amplamente estudados em outras neoplasias como câncer de colo de útero e de canal anal, alguns subtipos de HPV são encontrados em até 31% de pacientes asiáticos com câncer de pulmão (12). Apesar destas infecções serem apontadas como fatores de risco, os mecanismos etiológicos que favorecem a evolução para o câncer nestes indivíduos permanecem pouco elucidados (13).

Por fim, a carcinogênese da neoplasia pulmonar também está relacionada a mutações oncogênicas relacionadas a mutações germinativas e síndromes hereditárias. Segundo base de dados do programa *The Cancer Genome Atlas* com

análise de 555 pacientes com adenocarcinoma de pulmão submetidos a sequenciamento do genoma e/ou do exoma de tecido normal ou não tumoral foram identificados 14 indivíduos (2,5%) com mutações patogênicas (14).

1.2 CPNPC em não tabagista – Uma doença distinta

Por meio de políticas globais para redução de consumo de tabaco, estimativas da *Global Burden of Disease* apontam que a prevalência de tabagistas ativos tem declinado de 27,8% no ano de 1990 a 20,1% no ano de 2017 mundialmente, inclusive no Brasil (15). Com a redução do consumo de tabagismo nas últimas décadas tem se observado a produção de estudos epidemiológicos reservando uma atenção maior para a população com CPNPC não tabagistas.

Apesar da heterogeneidade de estudos, compreende-se que há uma proporção maior de mulheres com câncer de pulmão que são não tabagistas em comparação com homens. Estimativas globais atribuem que até 53% das mulheres diagnosticadas com câncer de pulmão não seriam associadas ao consumo de cigarro (16).

Também é compreendido que, do ponto de vista étnico, há uma proporção maior de CPNPC não tabagistas na população asiática em comparação com a população caucasiana. Particularmente em países do leste asiático como China, Japão, Mongólia, Coreia do Sul é estimado que a prevalência de CPNPC não tabagistas varie de 39,7% a 32,8% (17).

Quanto a idade ao diagnóstico denota-se uma grande variação conforme a localização geográfica, porém no Leste Asiático tende-se a obter com idade mais jovem ao compararmos com dados de populações europeias e norte-americanas (18).

Assim como do ponto de vista epidemiológico, também são observadas diferenças relevantes dos pontos de vista clínico, fenotípico e genotípico. Em pacientes não tabagistas ou com baixa carga tabágica, o adenocarcinoma corresponde ao tipo histológico mais prevalente, acometendo preferencialmente as vias aéreas periféricas enquanto que em pacientes tabagistas os tipos histológicos de células escamosas e de pequenas células são mais comuns quando comparado aos

não tabagistas, sendo nestes (tabagistas) as vias aéreas centrais as principais acometidas com o câncer de pulmão (19).

Da mesma maneira, as alterações em oncogenes relacionados ao CPNPC também diferem entre esses grupos. Estas mutações genéticas promovem a ativação constitutiva de determinadas proteínas quinases resultando proliferação desenfreada e favorecendo a sobrevivência destas células tumorais. Sabe-se que câncer de pulmão em tabagistas apresentam uma das maiores cargas mutacionais com cerca de 10 mutações por megabase de DNA enquanto que em não tabagistas tendem a apresentar cerca de um décimo dessa magnitude (20).

1.3 Principais alterações Genômicas em CPNPC de não tabagista

Em pacientes com CPNPC, a mutação guiadora de carcinogênese mais frequente em países ocidentais é em *KRAS* (21). Localizado no braço curto do cromossomo 12 e pertencente da família RAS, o gene *KRAS* codifica uma proteína de membrana GTPase que atua como chave interruptora que regula vias de sinalização intracelular responsáveis por diversas atividades relacionadas à sobrevivência, proliferação e diferenciação celular. A partir de determinadas mutações patogênicas no gene *KRAS*, a via *RAS* torna-se constitutivamente ativa acionando outras proteínas intracelulares relacionadas a via *MAPK*, relacionada ao fenômeno de proliferação celular, e a via *AKT/PI3K* associada a inibição de apoptose (22).

Mutações de *KRAS* estão mais associadas a CPNPC em tabagista e com pior prognóstico. Cerca de 95% destas alterações ocorrem no códon 12 e 13. Na literatura médica, mutações em *KRAS* ocorrem em 5 a 10% de paciente não tabagistas ou *light-smokers* (22,23). Desde a descoberta de mutações *KRAS* em 1983, muitos pesquisadores têm se empenhado para o desenvolvimento de drogas, porém somente a partir de 2021 ensaios clínicos demonstraram que drogas como adagrasibe e sotorasibe apresentam benefício terapêutico em pacientes como CPNPC portadores de mutação *KRAS* p.G12C (24,25).

Por outro lado, em se tratando de CPNPC em não tabagistas, mutações em *EGFR* destacam-se como principais mutações guiadoras de carcinogênese (26–33).

Localizado no braço curto do cromossomo 7, este gene codifica uma proteína transmembrana pertencente a uma família de 4 receptores tirosina-quinase (*EGFR*, *HER2*, *HER-3*, *HER-4*) cuja ativação, por meio dos seus ligantes, promove a dimerização, na forma de homodímeros ou heterodímeros, acarretando fosforilação do domínio intracelular e ativação de diversas vias de sinalização intracelular como a via *AKT/PI3K*, via *RAS/RAF/MAPK* além da via *STAT* associadas a diversos fenômenos de carcinogênese envolvendo proliferação e sobrevivência celular (22). Mutação no gene *EGFR* é a mutação guiadora de carcinogênese mais frequente na população de CPNPC não tabagista e múltiplos estudos comprovam a prevalência desta mutação (Tabela 1).

Tabela 1 - Estudos que comprovam a prevalência de mutação no gene *EGFR*.

Autor	Ano	n testados	Frequência de mutação em <i>EGFR</i>
Moreau et al. (22)	2022	79	55%
Devarakonda et al. (23)	2021	160	51%
Grosse et al. (24)	2019	76	59%
Korpanty et al. (25)	2018	518	52%
Couraud et al. (26)	2015	340	45%
Kim et al. (27)	2012	229	48%
Soung et al. (28)	2005	54	46%
Kosaka et al. (29)	2004	115	66%

Outra observação considerável sobre mutações no gene *EGFR* é a maior prevalência em populações do leste asiático (34). Segundo uma metanálise incluindo 456 estudos com cerca de 30.466 pacientes com câncer de pulmão portadores de mutação no gene *EGFR*, a prevalência na população chinesa foi 38,4% enquanto que na Europa correspondia a 14,1% (35). As principais mutações no *EGFR* são identificadas nos éxons 18 a 21 associadas a codificação do domínio de tirosina quinase da proteína levando a sua ativação constitutiva promovendo sucessivos eventos pró-oncogênicos. A identificação deste biomarcador permitiu o desenvolvimento de drogas atuando neste alvo terapêutico. Inibidores de tirosina quinase orais como gefitinibe, erlotinibe, afatinibe, dacomitinibe e osimertinibe

viabilizaram melhores resultados de sobrevida quando comparado à quimioterapia tradicional (36–40).

Apesar de acometer cerca de 5 a 6% dos casos de CPNPC, a translocação de *ALK* também ganha destaque em populações não tabagistas sendo mais predominante em pacientes com idade jovem (41). Este gene localizado no braço curto do cromossomo 2 (2p23), constituído de 30 éxons, codifica um receptor de tirosina quinase transmembrana que pertence à superfamília de receptores de insulina cuja expressão ocorre no sistema nervoso durante período de embriogênese decrescendo durante período pós-natal. Originalmente descoberta a translocação em 1994 em linfoma anaplásico de grandes células, estudos posteriores demonstraram que tal anomalia cromossômica acionaria vias de sinalização intracelular associadas a proliferação e sobrevida celular. Descoberto em 2007 em pacientes CPNPC, o rearranjo de *ALK* com *EML4* resulta em proteína quimérica com domínio de tirosina quinase oncogênica que ativa diversas vias de sinalização intracelular promovendo hiperproliferação celular e ação antiapoptótica (42). Apesar de se tratar da principal translocação relacionada ao *ALK* abrangendo 80% das fusões, outros genes parceiros de fusão com *ALK* podem ser identificados como *TFG*, *KIF5B*, *KLC1*, *STRN*, *TPR* (22). Inibidores de tirosina quinase como crizotinibe, alectinibe, brigatinibe e ceritinibe também já demonstraram impacto de sobrevida nestas pacientes inclusive com ação em sistema nervoso central (43–46).

Outro rearranjo de importância em CPNPC não tabagista envolve o gene *ROS1*. Localizado no braço longo do cromossomo 6, este gene codifica um receptor de tirosina quinase, composto de 2347 aminoácidos, que compartilha muitas similaridades estruturais e funcionais com a proteína *ALK* (47). Genes parceiros comuns de fusão com *ROS1* são *CD74* e *SCL34A2* e a desregulação desta proteína quinase leva a ativação de diversas vias oncogênicas como *PI3K-Akt*, *mTOR* e *RAS-MAPK/ERK* (22). Rearranjos genômicos abrangendo *ROS1* ocorrem em 1 a 2% dos CPNPC e algumas terapias ativas para translocação de *ALK* também atuam nos rearranjos de *ROS1* como o caso de crizotinibe (48).

Estudo recente realizado pela *French Cooperative Thoracic Intergroup* analisou amostras de 17.664 em pacientes com CPNPC em estágio avançado durante um ano e encontrou alterações genômicas de interesse clínico em cerca de metade dos casos.

Em 51% destes, identificaram-se possibilidades de benefício clínico e de mudança nas decisões terapêuticas com base nas análises moleculares (49).

1.4 Relevância sobre o tema

Apesar dos indicadores populacionais de progressivo abandono de tabagismo e o aumento proporcional de casos de câncer de pulmão em não tabagistas ainda o volume de dados sobre este tema é insatisfatório na literatura médica. Informações acuradas sobre incidência de câncer de pulmão em não tabagistas corresponde a um grande desafio global, uma vez que a maioria dos registros de neoplasias de base populacional como *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) e o INCA não discriminam a informação de antecedente de tabagismo (50).

Por se tratar de pacientes com características clínico-patológicas distintas assim como maior incidência de alterações moleculares potencialmente tratáveis neste subtipo de população, o arsenal terapêutico para o CPNPC, especificamente para terapia alvo, tem se expandido progressivamente ao longo da última década se tornando cada vez mais essencial o conhecimento do perfil das alterações genômicas.

Tanto por apresentar maior probabilidade de mutações passíveis de terapia sistêmica direcionada, como também deter um menor número de comorbidades pela ausência do tabagismo, observa-se melhor prognóstico do câncer de pulmão em não tabagistas (51).

Por outro lado, o câncer de pulmão em não tabagista ainda é subdiagnosticado apesar do aprimoramento de técnicas de imagem, procedimentos endoscópicos, radiologia intervencionista e de medicina nuclear. Também, na presente data, não há na literatura médica qualquer evidência viável e eficaz de programa de rastreamento para câncer de pulmão em população não tabagista (52).

Os dados da literatura médica sobre o câncer de pulmão em não tabagistas na população brasileira são escassos tanto sob o aspecto epidemiológico como também clínico e genotípico. Da mesma maneira, não observamos dados acerca da sobrevida

global desses pacientes se é mais favorável como é observado na literatura médica internacional (53).

Nosso estudo se dedica ao um melhor conhecimento deste perfil de pacientes em um estudo de coorte prospectivo unicêntrico.

2 OBJETIVOS

Caracterizar o perfil epidemiológico de uma coorte de pacientes brasileiros não tabagistas ou *light-smokers* com o diagnóstico de CPNPC.

Identificar mutações genéticas de interesse clínico em amostras dos tumores desses pacientes.

Verificar o impacto de fatores epidemiológicos e genotípicos em termos de prognóstico a tratamentos nesta coorte.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo e seleção de pacientes

Trata-se de um estudo observacional de coorte prospectivo cuja coorte foi constituída por uma amostra convencional de 120 pacientes com diagnóstico de CPNPC atendidos consecutivamente no Instituto de Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) independente do estadiamento e do tipo de tratamento oncológico.

Foram considerados elegíveis para inclusão neste estudo pacientes que apresentassem os seguintes critérios:

- Indivíduos de sexo masculino ou feminino com, pelo menos, 18 anos de idade com diagnóstico histológico de CPNPC, independente do estadiamento;
- Indivíduos não tabagistas (definido como pacientes que fumaram menos de 100 cigarros durante a vida toda) ou pacientes *light-smokers* (aqueles que pararam de fumar há pelo menos 15 anos e tiveram carga tabágica total de no máximo 10 maços-ano);
- Indivíduos concordantes em participar do estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 1).

Foram considerados inelegíveis pacientes que apresentassem qualquer um dos seguintes critérios:

- Apresentassem outro diagnóstico de neoplasia maligna em atividade com exceção de carcinoma *in situ* do colo uterino ou carcinoma escamocelular/basocelular de pele adequadamente tratados;
- Recusa da assinatura do TCLE.

Os pacientes elegíveis foram identificados por lista administrativa do ambulatório de Oncologia Torácica do ICESP entre julho de 2018 a julho de 2022 constatando, em prontuário, os critérios de elegibilidade. Após a identificação, o convite para participação era oferecido durante a consulta ambulatorial ou internação de paciente na instituição hospitalar pelos membros do grupo de pesquisa devidamente treinados e pesquisadores responsáveis.

Todos os sujeitos recrutados neste estudo foram submetidos a estadiamento e seguidos conforme protocolo institucional do ICESP. O estadiamento consistiu em história clínica, exame físico, tomografias de tórax, abdômen e pelve ou tomografia por emissão de pósitrons para pacientes candidatos a tratamento locorregional com intenção curativa, além de ressonância magnética de encéfalo e cintilografia óssea se sintomas. O sistema de estadiamento utilizado foi a oitava edição da *American Joint Committee on Cancer (AJCC)/TNM*.

3.2 Coleta de dados por questionários

Após assinatura do TCLE, um questionário epidemiológico foi aplicado para obtermos dados sobre dados pessoais, local de nascimento, nível de escolaridade, classificação étnica a critério do próprio paciente, exposição a poluição de ar e tabagismo em ambiente fechado, história ocupacional, nível de consumo de álcool, comorbidades prévias, histórico familiar de neoplasia, uso de fogão a lenha e consumo de drogas ilícitas como maconha, cocaína e crack (Anexo 2). Também coletamos o dado de performance status por meio da escala *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* registrado no primeiro atendimento na instituição.

Posteriormente aplicamos, durante o recrutamento do paciente, o inventário de sintomas M.D. Anderson (MDASI) que se trata de um instrumento de avaliação validado para graduar 16 sintomas e 6 itens de interferência de pacientes portadores de câncer de pulmão composto em que indivíduo atribui uma nota de 0 a 10 a depender da intensidade deste sintoma ou item de interferência nas últimas 24 horas (Anexo 3).

Reuniões periódicas mensais seriam realizadas com entrevistadores responsáveis pelas aplicações do questionário epidemiológico e do MDASI para reforçar a imparcialidade e evitar qualquer viés em potencial do entrevistador.

3.3 Análise histológica e molecular das amostras biopsiadas

Com a assinatura do TCLE, o diagnóstico histopatológico da neoplasia foi registrado em nosso banco de dados e, caso material de biópsia externo, este seria solicitado revisão em nossa instituição para confirmação.

Com o início do estudo, o método disponível na rotina assistencial na ocasião da admissão do paciente no Serviço de Oncologia Clínica do ICESP para pacientes com estadio IV de CPNPC com histologia de adenocarcinoma seria submeter a macrodissecção do bloco de parafina, seguida de extração de DNA tumoral, de reação em cadeia da polimerase, de purificação e de sequenciamento via plataforma Sanger das regiões de interesse do gene *EGFR* (éxons 18,19,20 e 21). Amostras teciduais de pacientes com estadio IV com outros tipos de histologias, porém não tabagista também era passíveis de análise quanto á mutação no gene EGFR desde que solicitado pelo médico responsável.

Posteriormente, a partir do segundo semestre de 2020 o exame de patologia molecular contemplaria a inclusão de outros genes como *KRAS*, *NRAS* *BRAF* através do ensaio SureMASTR Tumor Hotspot/Agilent, seguida de sequenciamento massivo paralelo de próxima (segunda) geração (NGS) das regiões de interesse através de equipamento Illumina MiSeq, e seguida pela análise e interpretação dos arquivos gerados com o uso do aplicativo MASTR Reporter, com genoma de referência GRCh37.

Também seriam obtidos dados de análise molecular provenientes de unidades laboratoriais externas (adquiridos pelos meios próprios do paciente) ou oriundas de recrutamento de ensaios clínicos vigentes no ICESP desde que registrado em prontuário eletrônico.

3.4 Protocolos institucionais de tratamento

Em paciente com CPNPC com estadio IB a III totalmente ressecada, nosso protocolo institucional indicaria cisplatina 80mg/m² administrado no dia 1 associado a vinorelbina 30mg/m² sendo administrado nos dias 1 e 8 a cada 3 semanas por 4

ciclos. Para pacientes não candidatos a este esquema, seria favorecido carboplatina AUC 6 associada a paclitaxel 200mg/m², ambos EV, a cada de 21 dias por 4 ciclos.

Para pacientes com neoplasia de estadio IIIA ou IIIB de caráter irressecável seria indicado esquema concomitante com radioterapia de cisplatina de 50mg/m² a ser administrado nos dias 1, 8, 29 e 36 associados a etoposídeo de 50mg/m² a ser administrados nos dias 1 a 5 e 29 a 33.

Para pacientes portadores de adenocarcinoma de pulmão com estadio metastático, cuja neoplasia albergasse mutações ativadoras do gene *EGFR*, nosso protocolo institucional disponibilizaria como tratamento erlotinibe de 150mg, VO, 1 vez por dia ou gefitinibe de 250mg, VO, uma vez por dia caso não houvesse contraindicações.

Para aqueles pacientes que não apresentassem essa alteração genômica ou ainda apresentassem outra histologia, como carcinoma de células escamosas, nosso protocolo indicaria como primeira linha quimioterapia baseada em platina tendo como opções: carboplatina AUC 6 associado a paclitaxel 200mg/m², ambos EV, a cada de 21 dias por 4 a 6 ciclos ou cisplatina 80mg/m² associado a gencitabina 1000mg/m², ambos EV, a cada 21 dias por 4 a 6 ciclos.

Para pacientes com baixa performance status (ECOG-PS 2), mais de 70 anos ou intolerância á platina, o protocolo indicaria a preferência por monoquimioterapia tendo como as opções estas abaixo:

- Docetaxel 75 mg/m², EV, a cada 21 dias
- Gencitabina 1000 mg/m², EV, a cada 28 dias, sendo administrado nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo
- Vinorelbine 30mg/ m², EV, a cada 21 ou 28 dias, sendo administrado nos dias 1 e 8 de cada ciclo

Ajustes como redução de doses das terapias sistêmicas seriam oferecidas aos pacientes em favor da tolerância ao tratamento. Pacientes com metástases cerebrais com doença sistêmica controlada e com boa performance status seriam submetidos a ressecção cirúrgica quanto factível, seguida de radioterapia cerebral ou radioterapia estereotáxica. Para lesões não passíveis de intervenção local seria levantada

discussão sobre benefício de radioterapia total de crânio ou de indicação de cuidados paliativos exclusivos.

Por se tratar de um estudo observacional, pacientes incluídos nesta coorte não seriam impedidos de serem recrutados em protocolos clínicos vigentes no ICESP, caso atendesse critérios para estes.

3.5 Armazenamento de dados e considerações éticas

O projeto foi submetido à avaliação do Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para avaliação (número do parecer 2.286.743, anexo 4) e todos os participantes da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Para assegurar o sigilo, os dados foram coletados manualmente e em seguida armazenados via plataforma *Research Electronic Data Capture* (REDCap), uma sofisticada plataforma eletrônica gratuita para captura e gerenciamento de dados de pesquisa científica.

3.6 Processamento dos dados e análise estatística

Os dados foram exportados do REDCap, por procedimentos próprios da plataforma, para planilha do Microsoft Excel para submissão de análise estatística.

Devido à raridade do câncer de pulmão em não tabagistas, a definição do tamanho da amostra foi pautada pela conveniência e factibilidade. O cálculo de frequências e porcentagens foi realizado para as variáveis qualitativas. As variáveis quantitativas foram caracterizadas pela média, mediana, desvio padrão e valores mínimo e máximo. Associação entre variáveis qualitativas foi realizada pelo teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher, quando indicado. A sobrevida global foi definida como o período entre a data de confirmação anatomopatológica da neoplasia e a data de óbito ou data do último contato registrado.

Curvas de sobrevida foram construídas pelo método de Kaplan-Meier e a comparação entre as curvas foi realizada pelo teste log-rank. O modelo de regressão de Cox simples e múltipla foi utilizado para avaliar os fatores relacionados com a sobrevida global sendo optado para análises das seguintes variáveis: sexo, grau de escolaridade, etnia, tabagismo, etilismo, histórico familiar, exposição a poluentes em ambiente fechado (“exposição indoor”), uso prévio de fogão a lenha, presença de mutação guiadora e mutação identificada em gene *EGFR*. O nível de significância adotado foi 5%. Todas as análises estatísticas foram obtidas por meio do programa SPSS, versão 29.0.

4 RESULTADOS

De julho de 2018 até julho de 2022, 120 pacientes foram recrutados. Destes, 109 são não tabagistas, 75 são mulheres e 59 são caucasianos. A região Sudeste foi a principal região brasileira de nascimentos destes pacientes. A média de idade foi 59,7 anos (desvio padrão [DP] = 12,8) e estadios IV foi o mais identificado ocorrendo ao diagnóstico em 105 pacientes. Dentre estes, 21 deles portadores de alguma metástase em sistema nervoso central (tabela 1).

Sobre nível educacional, 62 pacientes tinham Ensino fundamental somente (completo ou incompleto). Quanto a ingestão de bebida alcoólica, somente 35 apresentavam consumo regular com média de consumo de 32,2 anos (DP =15,14).

Comorbidades foram descritas em 59 pacientes sendo hipertensão arterial a mais frequente em 41,7% de pacientes. Sobre histórico familiar, 74 pacientes apresentavam algum familiar com antecedente de neoplasia maligna. Dados sobre informações epidemiológicas são apresentados (Tabela 2).

Tabela 2 - Características epidemiológicas dos pacientes.

Características	N = 120
Idade (anos)	
<45	18
45-60	37
>60	65
Sexo, média (DP)	59,7 (12,8)
Mulheres	75
Homens	45
Grupo étnico	
Asiáticos	2
Caucasianos	59
Indígenas	4
Negros	16
Pardos	39
Local de nascimento (região brasileira)	
Sudeste	74
Nordeste	37
Sul	6
Norte	1
Nível educacional	
Estrangeiro	2
Analfabeto	7

Sobre poluição de ar ambiente em ambiente fechado ou exposição passiva a tabaco foi referido em 68 pacientes e média de tempo de exposição foi 18 anos (DP 16,3). Uso de fogão a lenha foi mencionado por 48 pacientes ao longo da vida destes e somente dois pacientes apresentaram uso de drogas ilícitas, especificamente cocaína e maconha. Detalhes sobre exposição a poluentes inalatórios estão apresentados na tabela 3.

Tabela 3 - Intensidade de consumo de cigarro e exposição em ambiente fechado.

N = 120		
Tabagismo	Nunca fumou	109
	Fumante leve	11
Uso prévio de fogão a lenha	Não	57
	Sim	63
Exposição à poluição de ar em ambiente fechado	Não	107
	Sim	13
Exposição à fumaça de cigarro em ambiente fechado	Não	50
	Sim	70
Tempo de exposição em ambiente fechado (anos)	Média	18,0 (16,3)
	Mediana	16
	Mínimo-máximo	26-74

Adenocarcinoma foi a histologia mais encontrada ocorrendo em 109 pacientes. Histologia espinocelular foi observada em 5 pacientes e pouco diferenciado em 6 pacientes. Testagem molecular foi executada em 108 pacientes sendo ao menos realizado teste de Sanger nas amostras de tecidos para avaliação de mutação em *EGFR*. Dentre aqueles testados, 48 tumores albergavam mutações em *EGFR*, 10 translocações de ALK, 1 continha rearranjo de ROS1 enquanto 4 pacientes detinham mutação em KRAS (Figura 1 e 2).

Sobre pacientes portadores de mutação em *EGFR*, 33 apresentavam deleção do éxon 19 (69%), 10 com mutação de L858R (21%), 3 com mutação de inserção de éxon 20 (6%), 1 com mutação T790 (2%) e outro com dupla mutação no éxon 21 (L833V/H835L – 2%). Quanto aos pacientes portadores de mutação em KRAS, 2 apresentavam mutação p.G12C, 1 apresentava mutação p.G12V e outro apresentava mutação p.Q12H.

Cabe destacar que daqueles que eram *light-smokers* um apresentava mutação em *KRAS* enquanto outro apresentava fusão em *ROS1*. Dados mais específicos e avaliação molecular das biópsias são apresentadas na figura 1 e 2.

Figura 1 - Diagrama do estudo de coorte.

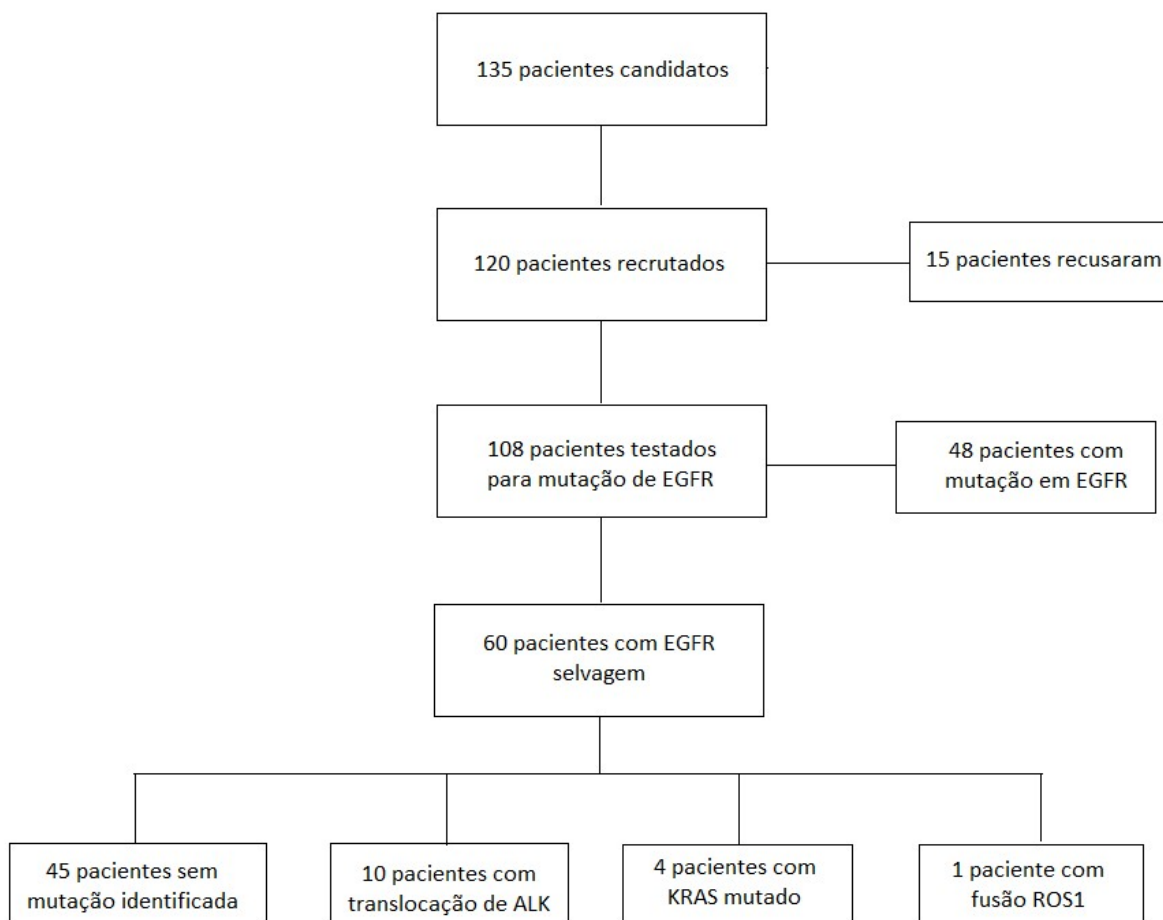
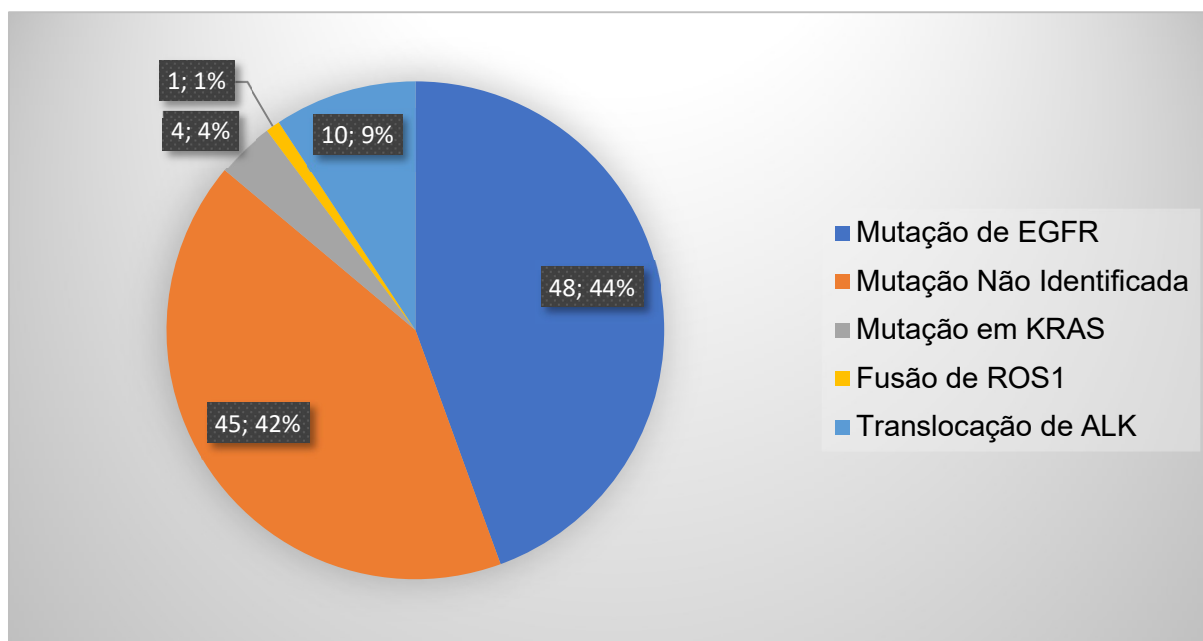


Figura 2 - Características Histopatológicas e Avaliação Molecular das Biópsias.



Do total de 120 pacientes recrutados, 86 foram expostos a alguma quimioterapia durante o seguimento em nossa instituição. Apenas 2 pacientes foram submetidos a imunoterapia com pembrolizumabe. Dos 48 pacientes com mutação ativadora em *EGFR* 43 foram submetidos a inibidor de tirosina quinase específico para esta mutação driver sendo 42 tratados com fármaco de primeira geração, erlotinibe ou gefitinibe, e somente 1 submetido a amivantamabe e lazertinibe em caráter experimental.

Dos 10 pacientes com translocação de *ALK*, somente sete foram tratados com inibidor de tirosina quinase específico sendo 3 submetidos a ceritinibe, 1 ao alectinibe e 1 ao crizotinibe. A única paciente com fusão de *ROS1* foi submetida a entrectinibe. Nenhum paciente com mutação em *KRAS* foi submetido a terapia alvo.

Sobre MDASI, os sintomas mais relevantes foram dor e fadiga enquanto para itens de interferência a atividade geral e o trabalho foram registrados com as maiores graduações conforme demonstra a tabela 4. Durante a aplicação do inventário de sintomas, 38 encontravam-se virgens de tratamento oncológico, 35 encontravam-se em vigência de primeira linha de terapia, 19 encontravam-se em vigência de segunda linha, 5 encontravam-se em vigência de terceira linha e 2 encontravam-se em vigência de quarta linha. 21 pacientes haviam sido expostos a alguma terapia oncológica

prévia, porém durante a aplicação do inventário não se encontravam em vigência de terapia oncológica (Tabela 4).

Tabela 4 - Carga de sintomas informada pelos pacientes.

Sintomas	Média de score (DP)	Mediana de score (mín.-máx.)
Dor	4,2 (3,5)	4,5 (0-10)
Fadiga	4,2 (3,3)	4 (0-10)
Náusea	2,4 (3,2)	0 (0-10)
Comprometimento de sono	3,6 (3,6)	3 (0-10)
Sensação de Aflição	3,3 (3,3)	4 (0-10)
Falta de Ar	3,3 (3,4)	3 (0-10)
Problema de Recordação	3,4 (3,6)	2 (0-10)
Falta de apetite	3,4 (3,6)	2,5 (0-10)
Sonolência	3,5 (3,5)	3 (0-10)
Secura na boca	1,6 (3,0)	0 (0-10)
Sensação de tristeza	2,2 (2,9)	1 (0-10)
Vômitos	3,5 (3,6)	2 (0-10)
Entorpecimento	3,1 (3,7)	1,5 (0-10)
Tosse	1,1 (2,3)	0 (0-10)
Constipação	5,1 (3,5)	5,5 (0-10)
Dor de Garganta	4,3 (3,3)	5 (0-10)
Itens de interferência		
Atividade Geral	5,2 (3,4)	5 (0-10)
Humor	3,2 (3,3)	2 (0-10)
Trabalho	4,8 (3,7)	5 (0-10)
Relação com outras pessoas	4,1 (3,6)	4 (0-10)
Caminhada		
Prazer com a Vida		

Sobre performance status, ECOG - Performance Status 1 foi a mais frequentemente reportada com 48% em primeira consulta. Detalhes sobre a frequência das diferentes apresentações de ECOG desta coorte se encontra na tabela 5.

Tabela 5 - Número e frequência dos pacientes conforme ECOG - Performance Status.

ECOG-PS	N = 120
0	24 (20%)
1	58 (48,3%)
2	25 (20,8%)
3	12 (10%)
4	1 (0,8%)

Por meio de teste chi quadrado e teste de Fisher observamos que a identificação de mutação driver estava mais associada ao não tabagismo ($p = 0,017$) enquanto para aqueles com presença de mutação no *EGFR* era mais comum pacientes com histórico familiar de neoplasia em never-smokers ($p = 0,011$) assim como também o não tabagismo ($p = 0,004$). Outras variáveis epidemiológicas não apresentaram associação estatisticamente significativa. Detalhes sobre associação entre as variáveis estudadas encontra-se na tabela 4.

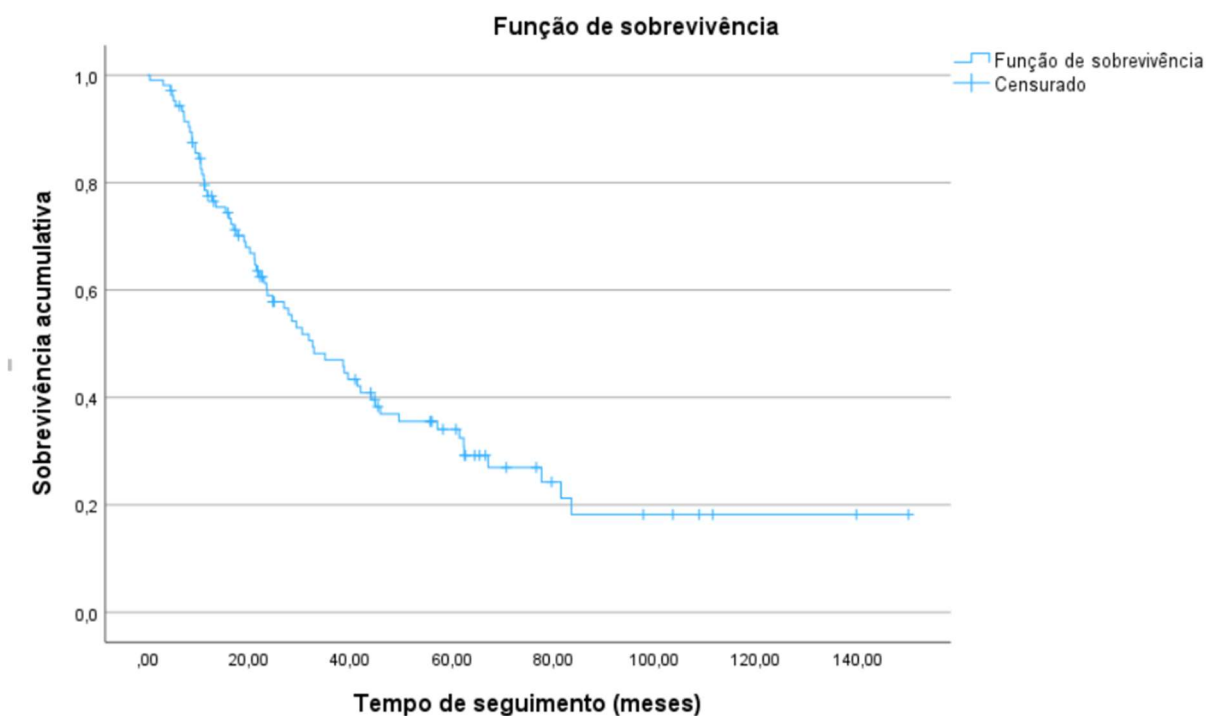
Tabela 6 - Correlação entre status mutacional e variáveis epidemiológicas.

Variável	Nenhuma mutação	Mutação identificada	p	EGFR selvagem	EGFR mutado	p
Sexo						
Homem	20	25	0,604	21	19	0,733
Mulher	37	38		38	30	
Etnia						
Branco	27	32	0,604	28	23	0,677
Negro	6	10		7	8	
Pardo	22	17		22	14	
Asiático	1	1		1	1	
Índio	1	3		1	3	
Escolaridade						
Analfabeto	2	5	0,601	1	5	0,128
Ensino fundamental	32	30		29	26	
Ensino médio	15	16		21	10	
Ensino universitário	8	12		8	8	
Tabagismo						
Nunca fumou	48	61	0,017	50	49	0,004
Fumante leve	9	2		9	0	
Etilismo						
Não etilista	44	41	0,145	40	36	0,52
Etilista	13	22		19	13	
Histórico Familiar						
Sem histórico	18	28	0,148	16	25	0,011
Com histórico	39	35		43	24	
Exposição Indoor						
Sem Exposição	15	22	0,308	18	15	0,991
Com exposição	42	41		41	34	
Fogão a Lenha						
Com Exposição	25	32	0,448	29	24	0,986
Sem Exposição	32	31		30	25	

Devido a predominância de pacientes com estadios IV (105 pacientes) optamos pela realização de análise de sobrevida para somente estes pacientes, uma vez que a diferença de estadios contaminaria os dados. Foi observado como mediana de sobrevida global de 32,5 meses (IC 95%: 22,1 – 42,9 meses) tendo documentado 71

eventos de óbito dos 105 pacientes metastáticos até o dia 09 de janeiro de 2023 com o gráfico de Kaplan-Meier apresentado na figura 3.

Figura 3 - Análise de Kaplan-Meier de sobrevida global de pacientes com estágio IV.



Segundo análise univariada por teste log-rank observou-se que nenhuma variável categórica epidemiológica estudada apresentou significância estatística nas diferentes subcategorias. Detalhes sobre variáveis estudadas na tabela 7.

Tabela 7 - Análise univariada por teste log-rank de sobrevida global.

Variáveis		Mediana de Sobrevida Global (meses)	p
Sexo	Masculino	38,7	0,802
	Feminino	28,4	
Exposição Indoor	Ausência de exposição indoor	31,8	0,987
	Presença de exposição indoor	35,0	
Fogão a Lenha	Não uso de fogão a lenha	30,4	0,151
	Uso de fogão a lenha	41,3	
Mutação Identificada	Ausência de mutação	26,9	0,637
	Presença de mutação	35	
Status EGFR	<i>EGFR</i> selvagem	31,8	0,829
	<i>EGFR</i> mutado	32,5	
Grau de Escolaridade	Analfabeto	21,0	0,183
	Ensino Fundamental	30,4	
	Ensino Médio	81,5	
	Ensino Superior	26,9	
Etnia	Branco	41,3	0,473
	Negro	23,6	
	Pardo	35,0	
	Asiático	11,7	
	Índio	38,7	
Tabagismo	Never Smoker	32,8	0,482
	<i>Light Smoker</i>	23,0	
Etilismo	Não etilista	27,7	0,255
	Etilista	49,57	
Histórico Familiar	Presença de histórico	39,5	0,400
	Ausência de histórico	31,8	

5 DISCUSSÃO

Apesar dos avanços significativos em políticas de saúde pública brasileira em desenvolver esforços na redução de tabagismo por meio de uma legislação de antitabagismo e campanhas educativas para incentivar o abandono de tabaco, a compreensão sobre a epidemiologia e o perfil molecular de CPNPC em não tabagistas deve ganhar prioridade estratégica para o sistema de saúde brasileiro.

Em nosso estudo de coorte prospectivo unicêntrico houve uma maioria do sexo feminino. Esse achado vai ao encontro de estudos prévios que identificam uma maior proporção de mulheres não tabagistas com câncer de pulmão (54,55). Estudos epidemiológicos tem sugerido que estrógenos endógenos e uso exógeno destes estão associados a carcinogênese do câncer de pulmão porém este fenômeno ainda é pouco compreendido (56). Por outro lado, alguns autores defendem que a proporção maior de mulheres seja em razão da população geral não tabagista ser mulher ao invés de indicar um risco maior em mulheres não tabagistas (57).

Apesar de explorarmos o grau consumo de bebida alcoólica de nossos pacientes, que é proporcionalmente baixo, ainda é incerto a relação do álcool como fator de risco para câncer de pulmão em não tabagistas. Alguns estudos relacionados ao tema não consideram o tabagismo passivo destes pacientes como variável de confusão (58).

Adenocarcinoma foi a histologia mais encontrada. Tal achado não difere da literatura médica uma vez que as demais histologias são observadas mais comumente em tabagistas (19).

Quanto ao estadiamento no nosso estudo de coorte, observa-se uma proporção muito elevada de condição metastática de nossos pacientes com 88% da amostra. Segundo o maior estudo brasileiro de análise de estadiamento de câncer de pulmão cerca de 53,4% apresentavam estágio avançado (59). É atribuído que para esta discrepância haja fatores como a baixa suspeita de neoplasia pela condição de não tabagista, assim como a dificuldade da realização de exames complementares pela rede básica para confirmação da hipótese e quão tardio é o acesso do usuário ao atendimento de especialidade oncológica no sistema público de saúde justificando a alta prevalência (60).

Sobre a ocupação profissional dos nossos pacientes recrutados nenhum foi identificado com a atividade de minerador para suspeita de exposição á radônio. Segundo dados da literatura científica brasileira, não há estimativas de casos relacionados diretamente ao radônio, embora seja considerado como potencial risco pelos manuais de *IARC* e outros estudos científicos (61,62). Também quanto a infecções crônicas levantadas como possíveis fatores de risco nenhum paciente referiu tuberculose prévia.

Apesar deste estudo não discriminar a quais poluentes inalatórios estes pacientes foram expostos com exceção do tabagismo passivo e fogão a lenha, observou-se que sobre este último 63 pacientes foram expostos a este tipo de combustão de biomassa. Isso corresponde um pouco acima das estimativas da Organização Mundial de Saúde atribuem que aproximadamente 40% de todas as residências no mundo utilizam combustíveis sólidos para cozimento de alimentos e aquecimento (9). Em população de coorte de avaliando 914 pacientes com câncer de pulmão no México 35% apresentavam uso prévio de fogão a lenha (63). Essa proporção maior em nosso estudo talvez decorra da razão de que os pacientes recrutados proviam de instituição pública de saúde o que, pela estimativa de baixa renda, haveria maior probabilidade de utilizarem fogão a lenha.

Sobre o tabagismo passivo, 58% de nossos pacientes apresentavam exposição ao tabagismo passivo em ambiente fechado. Numerosos estudos epidemiológicos de diversos países atribuem relação direta e plausibilidade biológica do tabagismo passivo com o desenvolvimento de câncer de pulmão (64). Esta proporção elevada tanto de fogão a lenha como tabagismo passivo em nossos pacientes apontam a importância dessas exposições em nossa população apesar de não termos um grupo controle para avaliar a possibilidade de se tratar como fator de risco.

Mutação no gene *EGFR* foi a principal alteração genética encontrada neste estudo de coorte. A prevalência observada de mutação deste gene em nossos pacientes, 40% da amostra, foi similar àquelas observadas em outras séries como demonstra na tabela 1. Outras alterações genéticas ainda demandam ser pesquisadas, porém observou-se que 52,5% da amostra de pacientes recrutadas apresentava alguma alteração genética potencialmente tratável.

Recentemente, evidências epidemiológicas aliadas a modelos pré-clínicos sugeririam que a frequência de incidência de CPNPCP com mutação em *EGFR* estaria associada a um aumento de partículas inaláveis finas (MP_{2,5}). Tais partículas apresentariam potencial de trafegar pelas pequenas vias aéreas dos pulmões e, acessando os alvéolos pulmonares, promoveriam mudanças inflamatórias no tecido pulmonar favorecendo processo de carcinogênese. Em modelos funcionais murinos demonstraram a causalidade deste processo mediado por interleucina 1 beta oriunda de macrófagos intersticiais, favorecendo clones mutados pré-existentes a expandir viabilizando processo seletivo da promoção da carcinogênese (65).

Da nossa população estudada, 34 pacientes dentre os 48 com mutação em *EGFR* identificada apresentaram alguma exposição de fumaça ou tabagismo em ambiente fechado (70%). Apesar de abordarmos especificamente a inalação de partículas inaláveis visíveis, tal proporção poderia estar associada a este conjunto de evidências uma vez que MP_{2,5} também seria proveniente de processos de combustão.

Quanto a avaliação de sintomas de nossos pacientes utilizamos um MDASI, instrumento de questionário já validado estatisticamente com o propósito de avaliar a intensidade de sintomas destes pacientes (66). Em comparação com outros estudos que também utilizaram esta ferramenta de avaliação observa-se que as graduações de nossos pacientes são mais elevadas (67,68). Possivelmente, o recrutamento de uma maior proporção de pacientes com estadios avançados em nosso estudo assim como a possibilidade de inclusão de pacientes hospitalizados e em vigência de terapia oncológica justifiquem tais circunstâncias, porém também revelam a necessidade de controlarmos melhor seus sintomas a fim de otimizar a qualidade de vida destes. A prática de cuidados paliativos dirigida para estes pacientes já no início do seu seguimento é necessária uma vez que alguns estudos demonstram melhor controle de sintomas, menor grau de depressão assim como também aumento de sobrevida nestes pacientes (69).

Com exceção de dois pacientes nesta coorte, nenhum outro tinha antecedente de ser usuário de droga ilícita. Reconhecemos que, tanto neste estudo como na literatura médica, há uma considerável dificuldade em estabelecer alguma associação dentre drogas como maconha, crack e cocaína com o câncer de pulmão, pois usualmente estes indivíduos também são tabagistas. Apesar das alterações

histopatológicas que a inalação destas drogas ilícitas promove no epitélio brônquico, não há evidências sólidas quanto a associação da utilização destas com ao aumento do risco de câncer de pulmão (70–72).

Sobre as associações do nosso estudo, foi observado que presença de mutação de *EGFR* é mais comum em pacientes com histórico familiar de neoplasia. Em nosso questionário epidemiológico, não foi discriminado o tipo de neoplasia do familiar do paciente, porém, a predisposição hereditária ao câncer de pulmão não deve ser ignorada, apesar de incomum. Apesar do nosso estudo abranger somente análise molecular de amostras somáticas, os poucos estudos presentes na literatura médica que versam sobre mutações germinativas em câncer de pulmão, *EGFR* é a mais importante. Inclusive segundo Gaughan et al., observou-se uma maior frequência de história familiar de câncer de pulmão em pacientes com CPNPC não tabagistas sendo mais observado em pacientes detentores de mutação em *EGFR* (73). Acredita-se que genes como *BRCA* e *TP53* tenham relevância, porém ainda o volume de informações e evidências científicas resumem-se a séries de casos (74,75).

A princípio, nossos resultados apontaram uma maior associação de não tabagismo com a identificação de alguma mutação driver assim como a presença de mutação *EGFR*. Esse achado vai ao encontro de múltiplos estudos que identificam uma maior prevalência de mutações drivers como *ROS-1*, *ALK* e *EGFR* (27,51).

Em se tratando de sobrevida global estima-se que câncer de pulmão em não tabagistas tendem a apresentar sobrevida global superior aos tabagistas ou *light-smokers* (53). Analisando outros trabalhos que abrangem sobrevida global de CPNPC em não tabagistas observa-se grande heterogeneidade entre tais estudos com intervalos que variam de 7,7 a 44,6 meses (76–79). Não identificamos nenhuma variável epidemiológica ou de análise molecular capaz de efeito prognóstico em nosso estudo, porém observamos também não haver conformidade na literatura médica sobre variáveis potencialmente prognósticas para esse perfil de população.

Neste estudo de coorte brasileiro com pacientes não tabagistas acometidos por câncer de pulmão algumas limitações são identificadas. Pacientes foram recrutados independentemente de estarem internados ou não, o que pode levar a um viés de informação principalmente na avaliação de MDASI. As aplicações dos questionários nos pacientes foram executadas por mais de uma pessoa, porém as perguntas eram

formuladas conforme o próprio questionário, porém devido à baixa escolaridade de alguns pacientes ocasionalmente as perguntas eram reformuladas de maneira mais simples para melhor compreensão o que corresponde a um viés do entrevistador. Ainda se ressalta o tempo demasiado para recrutamento pois devido à crise sanitária associada pela pandemia de COVID houve necessidade de isolamento e atendimentos por telemedicina o que impôs dificuldades para o recrutamento.

Ainda cabe reconhecer a necessidade de submeter todas as amostras de biópsias realizadas a análise molecular. Ao início do estudo, somente teste de PCR para pesquisa de mutação ativadora *EGFR* se encontrava disponível na rotina assistencial do Serviço de Oncologia Clínica do ICESP, porém ao longo do tempo outros testes de mutações guiadoras foram incorporados. Desse modo, a heterogeneidade destas análises viria interferir nas associações e análises dos resultados.

Pelo protocolo institucional de tratamento oncológico consideramos também as limitações de terapia alvo uma vez que, em nossa instituição, somente seria disponível o tratamento de pacientes com CPNPCP em estadió avançado com mutação em *EGFR* mutado. Tal condição poderia resultar uma sobrevida menor uma vez não dispendo de outras terapias alvo que sabidamente poderiam estender a sobrevida de nossos pacientes e inclusive resultar em melhor controle de sintomas de nossos pacientes pelo MDASI. Por outro lado, oportunidades de tratamento como uso compassivo e protocolos clínicos disponíveis em nossa instituição também seriam oferecidos caso atendesse critérios desses respectivos estudos e esclarecidos sobre tais tratamentos.

Por fim, outra observação a ser considerada é de que apesar de estudarmos a prevalência de variáveis ditas como potenciais fatores de risco para câncer de pulmão em populações não tabagistas na literatura médica não utilizamos, no entanto, um grupo controle para avaliarmos o efeito de risco destas variáveis.

A despeito do crescente número de estudos internacionais dirigidos a pacientes com CPNPC não tabagistas, no Brasil ainda não dispomos da mesma cadência de produção científica sobre este tema. Estamos testemunhando o surgimento de novas terapias alvo em câncer de pulmão e em decorrência da população não tabagista

apresentar maior prevalência de mutações guiadoras acredita-se que a mesma venha apresentar maior benefício com o advento destas novas drogas

Mais estudos prospectivos voltados para CPNPC em não tabagistas são necessários para compreender esse subtipo de população, uma vez considerando a crescente redução global de consumo de tabaco além de ser uma patologia marcada por fatores de risco, biologias tumorais e histórias naturais distintas.

6 CONCLUSÃO

De acordo com os dados apresentados, caracterizamos este estudo de coorte de 120 pacientes com predomínio de sexo feminino e histologia de adenocarcinoma sendo a mais identificada.

Dentre as alterações genômicas de interesse, *EGFR* foi a principal encontrada (44% da população submetida a análise deste gene) com destaque a deleção do éxon 19.

Dentre as variáveis estudadas como sexo, exposição a poluente, presença de mutação guiadora, grau de escolaridade, etnia, tabagismo, etilismo e histórico familiar, nenhuma destas teve associação de impacto na sobrevida desta coorte.

Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Página 1 de 4

TCLE "Estudo de coorte em pacientes com câncer de pulmão em não tabagistas e light-smokers: caracterização epidemiológica e genotípica"

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº:

DATA NASCIMENTO:/...../.....

SEXO: M F

ENDEREÇO

Nº..... APTO:..... BAIRRO:.....

CIDADE

CEP.....

TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº:

DATA NASCIMENTO:/...../.....

SEXO: M F

ENDEREÇO

Nº..... APTO:..... BAIRRO:.....

CIDADE

CEP.....

TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA "Estudo de coorte em pacientes com câncer de pulmão em não tabagistas e light-smokers: caracterização epidemiológica e genotípica"

PESQUISADOR: Anselmo Dantas Lopes

CARGO/FUNÇÃO:

Médica

Clínico

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº. 150573

UNIDADE: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo "Octávio Frias de Oliveira" – ICESP

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO RISCO BAIXO RISCO MAIOR

Rubrica Paciente _____

Rubrica Responsável pelo Consentimento _____



Página 2 de 4

TICLE "Estudo de coorte em pacientes com câncer de pulmão em não tabagistas e light-smokers: caracterização epidemiológica e genômica"



3. DURAÇÃO DA PESQUISA: 36 meses

4. Desenho do estudo e objetivo(s):

Este termo contém as informações referentes ao estudo para você decidir sua participação voluntária ou não deste estudo. Caso você aceite participar deste estudo, estará livre para se retirar em qualquer momento.

Pelo presente termo de consentimento você está se voluntariando a participar desta pesquisa para que possamos obter uma série de informações com intuito de caracterizar, com as mais distintas variáveis, o perfil epidemiológico de uma população de pacientes brasileiros não fumantes ou indivíduos que pararam de fumar há pelo menos 15 anos e tiveram carga tabágica quantificada como baixa, além de acompanhá-los por um determinado prazo de tempo, estimado de 2 anos, para avaliar seus desfechos clínicos

5. Procedimentos que serão realizados

A) Fornecimento de dados pessoais, por meio de preenchimento de formulário, envolvendo questões referentes a dados pessoais, exposição à poluição de ar interior, história ocupacional, nível de consumo de álcool, consumo de drogas, comorbidades prévias, antecedentes ginecológicos e obstétricos e demais informações de seguimento ambulatorial

B) Fornecimento de queixas associadas principalmente, em particular, sobre seu grau de desconforto respiratório além de descrever sua capacidade funcional as quais serão utilizadas para avaliação objetiva por instrumentos quantitativos para o estudo

C) Disponibilidade e permissão para coleta de sangue para obtenção de dados bioquímicos, hematológicos, pesquisa de ancestralidade genômica assim como de mutações genéticas de relevância clínica.

D) Autorização para avaliação de sua tomografia computadorizada quanto à medida da área muscular na altura da terceira vértebra lombar através de protocolo específico de imagem para estimar a perda de massa muscular

6. Relação dos procedimentos rotineiros

Serão utilizadas tomografias computadorizadas já feitas pela rotina para avaliação do grau de sarcopenia destes pacientes por meio protocolo específico da medida da área muscular na altura da terceira vértebra lombar, exames estes que já seriam realizados com propósito de estadiamento dos pacientes. Além disso, seriam utilizados materiais de coleta de sangue dos pacientes para exame de Marcadores Informativos de Ancestralidade a

A caracterização genômica das amostras de cânceres de pulmão de células não pequenas será feita pelo método de Sanger, ou outro mais sensível, com intuito de pesquisa de mutação de determinados genes EGFR, RAS, Her-2, PI3CA, RET e BRAF. A pesquisa de rearranjo de ALK será feita por imunohistoquímica. Estes exames serão feitos futuramente numa plataforma NGS

7. Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3;

O risco esperado com a coleta de sangue é dor passageira no local da punção. Os dados pessoais fornecidos além de sintomas informados serão analisados e utilizados para pesquisa, contudo sigilo sobre sua identidade será mantido. A realização de tomografia computadorizada, apesar dos riscos inerentes à radiação, cabe um passo necessário para o estadiamento da doença tumoral e portanto será aproveitado na ocasião para avaliação de massa muscular

8. Benefícios para o participante

Não há benefício direto para o(a) participante, uma vez que se trata apenas de voluntariado a procedimento de coleta de sangue e coleta de dados pessoais e sintomas

Rubrica Paciente _____

Rubrica Responsável pelo Consentimento _____



Página 3 de 4

TCLE "Estudo de coorte em pacientes com câncer de pulmão em não tabagistas e light-smokers: caracterização epidemiológica e genotípica"



8. Tratamentos alternativos, pelos quais você pode optar

Não se aplica

10. Garantia de acesso:

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr Anselmo Dantas Lopes que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Arnaldo, 251, quinto andar Telefones (11) 3893-2619 às quartas feiras e (11) 997093211 (em qualquer dia da semana, 24 horas ao dia). Se você tiver alguma pergunta sobre o estudo, questões médicas ou achar que o estudo causou algum dano a você ou se tiver dúvidas sobre seus direitos como participante da pesquisa, favor entrar em contato com a equipe do estudo descrita acima no: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - "Octavio Frias de Oliveira", Av. Doutor Arnaldo, 251 - 12º andar - Cerqueira César - São Paulo /SP - 01246-000, telefone (11) 3893-2646 de segunda a sexta-feira das 08:00hs às 18:00hs ou no telefone 24hrs: (11) 3893-4531.

Seus direitos como participante da pesquisa e à ética do estudo, você deverá contatar:

- CEP-FMUSP - Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, cuja função no estudo é garantir a condução ética do mesmo. Contato no telefone (11) 3893-4401/ (011) 3893-4407 email: cep_fm@usp.br ou no endereço: Av. Dr. Arnaldo, 251 - 21º andar - sala 36 - Cerqueira César - São Paulo/SP - 01246-000, horário de funcionamento: segunda à sexta-feira das 10:00hs às 17:00hs

11. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição

12. Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros voluntários, não sendo divulgado a identificação de nenhum voluntário

13. Você tem direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores

14. Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa

16. O pesquisador se compromete em utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

CONSENTIMENTO

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Estudo de coorte em pacientes com câncer de pulmão em não tabagistas e light-smokers: caracterização epidemiológica e genotípica"

Eu discuti com o Dr. sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Rubrica Paciente _____

Rubrica Responsável pelo Consentimento _____



Página 4 de 4

TCLÉ "Estudo de coorte em pacientes com câncer de pulmão em não tabagistas e light-smokers: caracterização epidemiológica e genotípica"



Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura da testemunha

Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

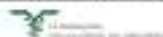
Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

Rubrica Paciente _____

Rubrica Responsável pelo Consentimento _____



Anexo 2 – Questionário epidemiológico.

QUESTIONÁRIO

DADOS INICIAIS

Nome	
Sexo	<input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/> Masculino
Data de nascimento	/ /
Cidade e estado de nascimento	
Cidade e estado de residência	
Escolaridade	<input type="checkbox"/> Analfabeto
	<input type="checkbox"/> Alfabetizado sem frequentar a escola
	<input type="checkbox"/> Primária incompleta
	<input type="checkbox"/> Primária completa
	<input type="checkbox"/> Secundária incompleta
	<input type="checkbox"/> Secundária completa
	<input type="checkbox"/> Curso técnico
	<input type="checkbox"/> Superior incompleto
	<input type="checkbox"/> Superior completo
Raça	<input type="checkbox"/> Branco
	<input type="checkbox"/> Negro
	<input type="checkbox"/> Pardo ou mulato
	<input type="checkbox"/> Asiático
	<input type="checkbox"/> Índio
	<input type="checkbox"/> Outro
Qual a sua profissão atual?	
Em caso de ser aposentado, qual foi a ocupação que desempenhou por mais tempo?	

SOBRE TABAGISMO

Fumou mais do que 100 cigarros durante sua vida?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
--	---

EXPOSIÇÃO EM AMBIENTE FECHADO

Você já foi exposto a algum tipo de fumaça durante a sua vida?		<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	
Se sua resposta foi sim responda então com que idade começou e terminou esta exposição de fumaça ou tabaco seja em casa ou no trabalho?			
Idade Inicial	Idade Final	Tipo de exposição	Local de exposição
		(1) Tabaco (2) Fumaça	(1) Casa (2) Trabalho
		(1) Tabaco (2) Fumaça	(1) Casa (2) Trabalho
		(1) Tabaco (2) Fumaça	(1) Casa (2) Trabalho
		(1) Tabaco (2) Fumaça	(1) Casa (2) Trabalho

HISTORIA OCUPACIONAL

Descreva, caso você tenha realizado alguma delas, com que idade começou e terminou as atividades abaixo:			
Idade de início (anos)	Idade final (anos)	Q16c Atividade ou produção	Q16d Local de exposição
		<input type="checkbox"/> Trabalho administrativo <input type="checkbox"/> Construção <input type="checkbox"/> Pintura <input type="checkbox"/> Solda <input type="checkbox"/> Trabalho com madeira <input type="checkbox"/> Agricultura <input type="checkbox"/> Criação de animais <input type="checkbox"/> Cozinha	<input type="checkbox"/> Em sua casa <input type="checkbox"/> Fora de sua casa
		<input type="checkbox"/> Trabalho administrativo <input type="checkbox"/> Construção <input type="checkbox"/> Pintura <input type="checkbox"/> Solda <input type="checkbox"/> Trabalho com madeira <input type="checkbox"/> Agricultura <input type="checkbox"/> Criação de animais <input type="checkbox"/> Cozinha	<input type="checkbox"/> Em sua casa <input type="checkbox"/> Fora de sua casa
		<input type="checkbox"/> Trabalho administrativo <input type="checkbox"/> Construção <input type="checkbox"/> Pintura <input type="checkbox"/> Solda <input type="checkbox"/> Trabalho com madeira <input type="checkbox"/> Agricultura <input type="checkbox"/> Criação de animais <input type="checkbox"/> Cozinha	<input type="checkbox"/> Em sua casa <input type="checkbox"/> Fora de sua casa

SOBRE CONSUMO DE ÁLCOOL

Você consome ou consumia bebidas alcoólicas? Se sim, descreva abaixo com que idade começou e terminou além do tipo de bebida, quantidade e frequência				<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim, no passado <input type="checkbox"/> Sim, atualmente	
Idade de início (anos)	Idade Final (anos)	Tipo de bebida	Unidade	Quantidade	Frequência
		(1) Cerveja (2) Vinho (3) Cachaça (4) Uísque (5) Aperitivos	(1) Copo pequeno (100 ml) (2) Copo médio (250 ml) (3) Garrafa (600 ml) (4) Garrafa (1 l)		(1) Dia (2) Semana (3) Mês
		(1) Cerveja (2) Vinho (3) Cachaça (4) Uísque (5) Aperitivos	(1) Copo pequeno (100 ml) (2) Copo médio (250 ml) (3) Garrafa (600 ml) (4) Garrafa (1 l)		(1) Dia (2) Semana (3) Mês
		(1) Cerveja (2) Vinho (3) Cachaça (4) Uísque (5) Aperitivos	(1) Copo pequeno (100 ml) (2) Copo médio (250 ml) (3) Garrafa (600 ml) (4) Garrafa (1 l)		(1) Dia (2) Semana (3) Mês

APRESENTA ALGUMA OUTRA DOENÇA OU PROBLEMA DE SAÚDE?

Pressão Alta?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
Diabetes?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
Coolesterol Elevado?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
Doença renal?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
Doença Cardíaca?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
Doença Pulmonar?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
Outras doenças de saúde? Se sim descreva no espaço abaixo	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim

PERGUNTAS APENAS PARA MULHERES:

Com que idade teve a sua primeira menstruação?	_____ anos	
Você ainda menstrua?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
Idade com a qual parou de menstruar	_____ anos	
Número de filhos		
Uso de método contraceptivo	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
Pílula anticoncepcional	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
Injeção anticoncepcional	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
Implante anticoncepcional	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
DIU dispositivo intrauterino de cobre	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
DIU dispositivo intrauterino hormonal	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
Camisinha	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
Espermaticida	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim

HISTÓRIA FAMILIAR QUANTO A CÂNCER

O Sr.(a) tem ou já teve algum familiar com câncer? (parentes de primeiro grau: pais, irmãos, filhas, avós e tios)			<input type="checkbox"/> 0 Não <input type="checkbox"/> 1 Sim, especificar abaixo
	Tipo de parente	Tipo de câncer	Idade do diagnóstico
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			

SOBRE USO DE FOGÃO A LENHA

Você usa ou já usou fogão a lenha para preparar seus alimentos?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim, no passado <input type="checkbox"/> Sim, atualmente
Por quanto tempo você usou o fogão a lenha? (anos)	
Que idade você tinha quando começou a usar fogão a lenha para preparar seus alimentos?	
Qual era a frequência de uso do fogão a lenha?	<input type="checkbox"/> Diária <input type="checkbox"/> Semanal <input type="checkbox"/> Quinzenal <input type="checkbox"/> Menos de uma vez por mês

SOBRE CONSUMO DE DROGAS

O Sr.(a) já consumiu alguma vez na vida maconha?	<input type="checkbox"/> Não, nunca <input type="checkbox"/> Sim, no passado <input type="checkbox"/> Sim, atualmente
Qual a idade que consumiu pela primeira vez maconha?	
Com que idade parou de fumar?	
Qual a frequência?	<input type="checkbox"/> Diariamente <input type="checkbox"/> Semanalmente <input type="checkbox"/> Mensalmente
O Sr.(a) já consumiu alguma vez na vida cocaína?	<input type="checkbox"/> Não, nunca <input type="checkbox"/> Sim, no passado <input type="checkbox"/> Sim, atualmente
Qual a idade que consumiu pela primeira vez cocaína?	
Com que idade parou de consumir cocaína?	
Qual a frequência?	<input type="checkbox"/> Diariamente <input type="checkbox"/> Semanalmente <input type="checkbox"/> Mensalmente
O Sr.(a) já consumiu alguma vez na vida crack?	<input type="checkbox"/> Não, nunca <input type="checkbox"/> Sim, no passado <input type="checkbox"/> Sim, atualmente
Qual a idade que consumiu pela primeira vez crack?	
Com que idade parou de consumir crack?	
Qual a frequência?	<input type="checkbox"/> Diariamente <input type="checkbox"/> Semanalmente <input type="checkbox"/> Mensalmente

Data:

Nome do Participante:

Numero do Participante:

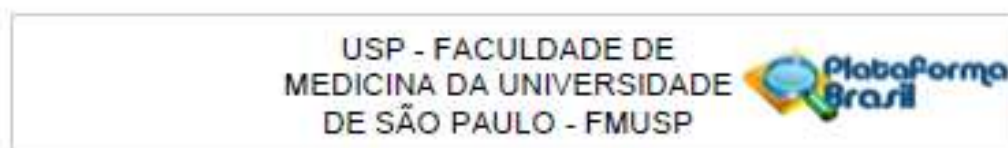
Instituição:

Prontuario Hospitalar:

Gradação	Descrição da dispnéia
0	Só sofro de falta de ar durante exercícios intenso
1	Sofro de falta de ar quando ando apressadamente em terreno plano ou subindo uma rampa leve.
2	No terreno plano, ando mais devagar do que pessoas da mesma idade por causa de falta de ar ou tem que parar para respirar mesmo quando andando devagar.
3	Paro para respirar depois de andar cerca de 100 metros ou após alguns minutos em terreno plano
4	Sinto tanta falta de ar que não saio mais de casa, ou quando tenho que me vestir

ECOG?	
-------	--

Anexo 4 – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo de coorte em pacientes com câncer de pulmão em não tabagistas e light-smokers: caracterização epidemiológica e genotípica

Pesquisador: Gilberto de Castro Junior

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 64066417.2.0000.0065

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO FACULDADE DE MEDICINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.266.743

Apresentação do Projeto:

O Projeto está apresentado de maneira clara e objetiva

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos deste Projeto de Pesquisa serão: caracterizar o perfil epidemiológico de uma coorte de pacientes brasileiros não tabagistas ou light-smokers com o diagnóstico de CPCNP; demonstrar, por meio de questionário epidemiológico os possíveis fatores de risco associados ao diagnóstico de CPCNP nessa coorte; identificar mutações genéticas de relevância clínica em amostras dos tumores desses pacientes; caracterizar o perfil de ancestralidade genômica dos pacientes; verificar o impacto dos fatores identificados em termos de prognóstico e preditivo de resposta a tratamentos nesta coorte.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O risco esperado com a coleta de sangue é dor passageira no local da punção. O dados pessoais fornecidos além de sintomas informados serão analisados e utilizados para pesquisa, contudo sigilo sobre sua identidade será mantido. A realização de tomografia computadorizada, apesar dos riscos inerentes à radiação, cabe um passo necessário para o estabelecimento da doença tumoral e portanto será aproveitado na ocasião para avaliação de massa muscular

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21ª andar sala 36
Bairro: PACAEMBU CEP: 01.246-903
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 E-mail: cep_fm@usp.br

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 2.206.743

8. Benefícios para o participante

Não há benefício direto para o(a) participante, uma vez que se trata apenas de voluntariado a procedimento de coleta de sangue e coleta de dados pessoais e sintomas

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O risco esperado com a coleta de sangue é dor passageira no local da punção. O dados pessoais fornecidos além de sintomas informados serão analisados e utilizados para pesquisa, contudo sigilo sobre sua identidade será mantido. A realização de tomografia computadorizada, apesar dos riscos inerentes à radiação, cabe um passo necessário para o estabelecimento da doença tumoral e portanto será aproveitado na ocasião para avaliação de massa muscular.

Não há benefício direto para o(a) participante, uma vez que se trata apenas de voluntariado a procedimento de coleta de sangue e coleta de dados pessoais e sintomas

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE está descrito de maneira clara e objetiva.

Recomendações:

Não há recomendações a serem consideradas.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O Projeto de Pesquisa não apresenta pendências éticas

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PE_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_847114.pdf	31/08/2017 14:36:24		Aceito
Outros	CronogramadeAtividades.docx	31/08/2017 14:35:24	Gilberto de Castro Junior	Aceito
Outros	memo63217respostaaoparecer.pdf	05/07/2017 13:21:01	Gilberto de Castro Junior	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	FinalMilenaRosanaatualizadojunho2017m.docx	05/07/2017 13:20:32	Gilberto de Castro Junior	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	23/01/2017	Gilberto de Castro	Aceito

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 2º andar sala 96
Bairro: PACAEMBU CEP: 01.248-003
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)3823-4401 E-mail: cep_fm@usp.br

8 REFERÊNCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. INCA. Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro : INCA, 2019 [Internet]. [citado 8 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
3. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 1º de setembro de 2015;10(9):1243–60.
4. Akhtar N, Bansal JG. Risk factors of Lung Cancer in nonsmoker. *Curr Probl Cancer.* 2017;41(5):328–39.
5. Nyberg F, Agudo A, Boffetta P, Fortes C, González CA, Pershagen G. A European validation study of smoking and environmental tobacco smoke exposure in nonsmoking lung cancer cases and controls. *Cancer Causes Control CCC.* março de 1998;9(2):173–82.
6. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ.* 18 de outubro de 1997;315(7114):980–8.
7. Kang JK, Seo S, Jin YW. Health Effects of Radon Exposure. *Yonsei Med J.* 1º de julho de 2019;60(7):597–603.
8. Darby S, Hill D, Deo H, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, et al. Residential radon and lung cancer—detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 persons with lung cancer and 14 208 persons without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe. *Scand J Work Environ Health.* VL - 32 de 2006;(1):1–84.
9. Hosgood HD, Boffetta P, Greenland S, Lee YCA, McLaughlin J, Seow A, et al. In-Home Coal and Wood Use and Lung Cancer Risk: A Pooled Analysis of the International Lung Cancer Consortium. *Environ Health Perspect.* dezembro de 2010;118(12):1743–7.
10. Bruce N, Dherani M, Liu R, Hosgood HD, Sapkota A, Smith KR, et al. Does household use of biomass fuel cause lung cancer? A systematic review and evaluation of the evidence for the GBD 2010 study. *Thorax.* maio de 2015;70(5):433–41.
11. Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous Lung Diseases and Lung Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. Myer L, organizador. *PLoS ONE.* 31 de março de 2011;6(3):e17479.
12. Bae JM, Kim EH. Human papillomavirus infection and risk of lung cancer in never-smokers and women: an ‘adaptive’ meta-analysis. *Epidemiol Health.* 17 de novembro de 2015;37:e2015052.

13. Corrales L, Rosell R, Cardona AF, Martín C, Zatarain-Barrón ZL, Arrieta O. Lung cancer in never smokers: The role of different risk factors other than tobacco smoking. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1º de abril de 2020;148:102895.
14. Parry EM, Gable DL, Stanley SE, Khalil SE, Antonescu V, Florea L, et al. Germline Mutations in DNA Repair Genes in Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. novembro de 2017;12(11):1673–8.
15. Stanaway JD, Afshin A, Gakidou E, Lim SS, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. novembro de 2018;392(10159):1923–94.
16. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2):74–108.
17. Zhou F, Zhou C. Lung cancer in never smokers-the East Asian experience. *Transl Lung Cancer Res*. agosto de 2018;7(4):450–63.
18. Toh CK, Gao F, Lim WT, Leong SS, Fong KW, Yap SP, et al. Never-smokers with lung cancer: epidemiologic evidence of a distinct disease entity. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de maio de 2006;24(15):2245–51.
19. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung Cancer. *N Engl J Med*. 25 de setembro de 2008;359(13):1367–80.
20. Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, Guarize J, Karachaliou N, Mok T, et al. Non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primer*. 17 de dezembro de 2015;1(1):15009.
21. Ferrer I, Zugazagoitia J, Herberth S, John W, Paz-Ares L, Schmid-Bindert G. KRAS-Mutant non-small cell lung cancer: From biology to therapy. *Lung Cancer Amst Neth*. outubro de 2018;124:53–64.
22. Fois SS, Paliogiannis P, Zinellu A, Fois AG, Cossu A, Palmieri G. Molecular Epidemiology of the Main Druggable Genetic Alterations in Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Mol Sci*. 9 de janeiro de 2021;22(2):612.
23. Ritu K, Kumar P, Singh A, Nupur K, Spalgias S, Mrigpuri P, et al. Untangling the KRAS mutated lung cancer subsets and its therapeutic implications. *Mol Biomed*. 17 de dezembro de 2021;2(1):40.
24. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J, et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med*. 24 de junho de 2021;384(25):2371–81.
25. Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, Heist RS, Ou SHI, Pacheco JM, et al. Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRASG12C Mutation. *N Engl J Med*. 14 de julho de 2022;387(2):120–31.

26. Moreau D, Huchot E, Foch E, Allou N, Caumont C, Merlio JP, et al. Molecular profile of non-small cell lung cancer in reunion Island. *Respir Med Res*. novembro de 2022;82:100939.
27. Devarakonda S, Li Y, Martins Rodrigues F, Sankararaman S, Kadara H, Goparaju C, et al. Genomic Profiling of Lung Adenocarcinoma in Never-Smokers. *J Clin Oncol*. 20 de novembro de 2021;39(33):3747–58.
28. Grosse C, Soltermann A, Rechsteiner M, Grosse A. Oncogenic driver mutations in Swiss never smoker patients with lung adenocarcinoma and correlation with clinicopathologic characteristics and outcome. *PLoS One*. 2019;14(8):e0220691.
29. Korpanty GJ, Kamel-Reid S, Pintilie M, Hwang DM, Zer A, Liu G, et al. Lung cancer in never smokers from the Princess Margaret Cancer Centre. *Oncotarget*. 27 de abril de 2018;9(32):22559–70.
30. Couraud S, Souquet PJ, Paris C, Dô P, Doubre H, Pichon E, et al. BioCAST/IFCT-1002: epidemiological and molecular features of lung cancer in never-smokers. *Eur Respir J*. maio de 2015;45(5):1403–14.
31. Kim HR, Shim HS, Chung JH, Lee YJ, Hong YK, Rha SY, et al. Distinct clinical features and outcomes in never-smokers with nonsmall cell lung cancer who harbor EGFR or KRAS mutations or ALK rearrangement. *Cancer*. 1º de fevereiro de 2012;118(3):729–39.
32. Soung YH, Lee JW, Kim SY, Seo SH, Park WS, Nam SW, et al. Mutational analysis of EGFR and K-RAS genes in lung adenocarcinomas. *Virchows Arch Int J Pathol*. maio de 2005;446(5):483–8.
33. Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Kuwano H, Takahashi T, Mitsudomi T. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications. *Cancer Res*. 15 de dezembro de 2004;64(24):8919–23.
34. Imyanitov EN, Iyevleva AG, Levchenko EV. Molecular testing and targeted therapy for non-small cell lung cancer: Current status and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*. janeiro de 2021;157:103194.
35. Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF, Fu XH, Han XR, Threapleton D, et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 29 de novembro de 2016;7(48):78985–93.
36. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 24 de junho de 2010;362(25):2380–8.
37. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 14 de julho de 2005;353(2):123–32.
38. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-

- small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* novembro de 2017;18(11):1454–66.
39. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* fevereiro de 2014;15(2):213–22.
 40. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2 de janeiro de 2020;382(1):41–50.
 41. Du X, Shao Y, Qin H, Tai Y, Gao H. ALK-rearrangement in non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Thorac Cancer.* abril de 2018;9(4):423–30.
 42. Boi M, Zucca E, Inghirami G, Bertoni F. Advances in understanding the pathogenesis of systemic anaplastic large cell lymphomas. *Br J Haematol.* março de 2015;168(6):771–83.
 43. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 4 de dezembro de 2014;371(23):2167–77.
 44. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DSW, Felip E, Chow LQM, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 27 de março de 2014;370(13):1189–97.
 45. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 31 de agosto de 2017;377(9):829–38.
 46. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Lee JS, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 de novembro de 2018;379(21):2027–39.
 47. Gendarme S, Bylicki O, Chouaid C, Guisier F. ROS-1 Fusions in Non-Small-Cell Lung Cancer: Evidence to Date. *Curr Oncol Tor Ont.* 28 de janeiro de 2022;29(2):641–58.
 48. Shaw AT, Ou SHI, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 20 de novembro de 2014;371(21):1963–71.
 49. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *The Lancet.* abril de 2016;387(10026):1415–26.
 50. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, Keegan TH, Feskanich D, Clarke CA, et al. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 de fevereiro de 2007;25(5):472–8.

51. Bhopal A, Peake MD, Gilligan D, Cosford P. Lung cancer in never-smokers: a hidden disease. *J R Soc Med.* julho de 2019;112(7):269–71.
52. Kerpel-Fronius A, Tammemägi M, Cavic M, Henschke C, Jiang L, Kazerooni E, et al. Screening for Lung Cancer in Individuals Who Never Smoked: An International Association for the Study of Lung Cancer Early Detection and Screening Committee Report. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* janeiro de 2022;17(1):56–66.
53. Casal-Mouriño A, Valdés L, Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A. Lung cancer survival among never smokers. *Cancer Lett.* 1º de junho de 2019;451:142–9.
54. Siegel DA, Fedewa SA, Henley SJ, Pollack LA, Jemal A. Proportion of Never Smokers Among Men and Women With Lung Cancer in 7 US States. *JAMA Oncol.* 1º de fevereiro de 2021;7(2):302.
55. Dias M, Linhas R, Campinha S, Conde S, Barroso A. Lung cancer in never-smokers – what are the differences? *Acta Oncol.* 3 de julho de 2017;56(7):931–5.
56. Samet JM, Avila-Tang E, Boffetta P, Hannan LM, Olivo-Marston S, Thun MJ, et al. Lung Cancer in Never Smokers: Clinical Epidemiology and Environmental Risk Factors. *Clin Cancer Res.* 15 de setembro de 2009;15(18):5626–45.
57. Toh CK, Lim WT. Lung cancer in never-smokers. *J Clin Pathol.* 5 de julho de 2006;60(4):337–40.
58. García-Lavandeira JA, Ruano-Ravina A, Barros-Dios JM. Alcohol consumption and lung cancer risk in never smokers. *Gac Sanit.* julho de 2016;30(4):311–7.
59. Costa GJ, Mello MJG de, Bergmann A, Ferreira CG, Thuler LCS. Tumor-node-metastasis staging and treatment patterns of 73,167 patients with lung cancer in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2020;46(1):e20180251.
60. Araujo LH, Baldotto C, Castro Jr G de, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Lung cancer in Brazil. *J Bras Pneumol.* fevereiro de 2018;44:55–64.
61. Mc Laughlin J. An historical overview of radon and its progeny: applications and health effects. *Radiat Prot Dosimetry.* novembro de 2012;152(1–3):2–8.
62. Lorenzo-González M, Torres-Durán M, Barbosa-Lorenzo R, Provencio-Pulla M, Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A. Radon exposure: a major cause of lung cancer. *Expert Rev Respir Med.* setembro de 2019;13(9):839–50.
63. Arrieta O, Campos-Parra AD, Zuloaga C, Avilés A, Sánchez-Reyes R, Manríquez MEV, et al. Clinical and Pathological Characteristics, Outcome and Mutational Profiles Regarding Non–Small-Cell Lung Cancer Related to Wood-Smoke Exposure. *J Thorac Oncol.* agosto de 2012;7(8):1228–34.
64. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int J Epidemiol.* 1º de outubro de 2007;36(5):1048–59.

65. Hill W, Lim EL, Weeden CE, Lee C, Augustine M, Chen K, et al. Lung adenocarcinoma promotion by air pollutants. *Nature*. abril de 2023;616(7955):159–67.
66. Mendoza TR, Wang XS, Lu C, Palos GR, Liao Z, Mobley GM, et al. Measuring the Symptom Burden of Lung Cancer: The Validity and Utility of the Lung Cancer Module of the M. D. Anderson Symptom Inventory. *The Oncologist*. 1º de fevereiro de 2011;16(2):217–27.
67. Mendoza TR, Kehl KL, Bamidele O, Williams LA, Shi Q, Cleeland CS, et al. Assessment of baseline symptom burden in treatment-naïve patients with lung cancer: an observational study. *Support Care Cancer*. setembro de 2019;27(9):3439–47.
68. Hoang JM, Upadhyay N, Dike DN, Lee J, Johnson ML, Cleeland CS, et al. Patient-reported outcomes in light of supportive medications in treatment-naïve lung cancer patients. *Support Care Cancer*. abril de 2020;28(4):1809–16.
69. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 19 de agosto de 2010;363(8):733–42.
70. Underner M, Peiffer G, Perriot J, Jaafari N. [Pulmonary complications in cocaine users]. *Rev Mal Respir*. janeiro de 2020;37(1):45–59.
71. Jett J, Stone E, Warren G, Cummings KM. Cannabis Use, Lung Cancer, and Related Issues. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. abril de 2018;13(4):480–7.
72. Barsky SH, Roth MD, Kleerup EC, Simmons M, Tashkin DP. Histopathologic and molecular alterations in bronchial epithelium in habitual smokers of marijuana, cocaine, and/or tobacco. *J Natl Cancer Inst*. 19 de agosto de 1998;90(16):1198–205.
73. Gaughan EM, Cryer SK, Yeap BY, Jackman DM, Costa DB. Family history of lung cancer in never smokers with non-small-cell lung cancer and its association with tumors harboring EGFR mutations. *Lung Cancer Amst Neth*. março de 2013;79(3):193–7.
74. Yamamoto H, Yatabe Y, Toyooka S. Inherited lung cancer syndromes targeting never smokers. *Transl Lung Cancer Res*. agosto de 2018;7(4):498–504.
75. Benusiglio PR, Fallet V, Sanchis-Borja M, Coulet F, Cadranet J. Lung cancer is also a hereditary disease. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 31 de dezembro de 2021;30(162):210045.
76. Parente Lamelas I, Abal Arca J, Blanco Cid N, Alves Pérez MT, Dacal Quintas R, Gómez Márquez H, et al. Clinical characteristics and survival in never smokers with lung cancer. *Arch Bronconeumol*. fevereiro de 2014;50(2):62–6.

77. Johnson ML, Sima CS, Chaft J, Paik PK, Pao W, Kris MG, et al. Association of KRAS and EGFR Mutations with Survival in Patients with Advanced Lung Adenocarcinomas. *Cancer*. 15 de janeiro de 2013;119(2):356–62.
78. Hsu LH, Chu NM, Liu CC, Tsai SYC, You DL, Ko JS, et al. Sex-associated differences in non-small cell lung cancer in the new era: is gender an independent prognostic factor? *Lung Cancer Amst Neth*. novembro de 2009;66(2):262–7.
79. Pu X, Ye Y, Spitz MR, Wang L, Gu J, Lippman SM, et al. Predictors of Survival in Never-Smokers with Non–Small Cell Lung Cancer: A Large-Scale, Two-Phase Genetic Study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1º de novembro de 2012;18(21):5983–91.