



Recomendações da Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem para o rastreamento do câncer de pulmão no Brasil

1. Serviço de Pneumologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
2. Serviço de Cirurgia Torácica, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP) Brasil.
3. Programa ProPulmão, SENAI CIMATEC e SDS Healthline, Salvador (BA) Brasil.
4. Departamento de Cirurgia Torácica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
5. Fundação ProAR, Salvador (BA) Brasil.
6. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Medicina, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.
7. Disciplina de Cirurgia Torácica, Departamento de Cirurgia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.
8. Serviço de Pneumologia, Hospital Universitário Alcides Carneiro, Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Campina Grande (PB) Brasil.
9. Serviço de Radiologia, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP) Brasil.
10. Department of Radiology, University of Florida, Gainesville (FL) USA.
11. Serviço de Cirurgia Torácica, Santa Casa de Misericórdia de Maceió, Maceió (AL) Brasil.
12. Serviço de Cirurgia Torácica, Hospital São Lucas, Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.
13. Departamento de Radiologia, Faculdade de Medicina da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.
14. Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal Do Paraná – UFPR – Curitiba (PR) Brasil.
15. Serviço de Pneumologia, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo (SP) Brasil.
16. Serviço de Diagnóstico por Imagem, Instituto Hermes Pardini, Belo Horizonte (MG) Brasil.
17. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
18. Centro Universitário Arthur Sá Earp Neto/Faculdade de Medicina de Petrópolis – UNIFASE – Petrópolis (RJ) Brasil.
19. Serviço de Cirurgia Torácica, Hospital do Servidor Público Estadual, São Paulo (SP) Brasil.
20. Disciplina de Pneumologia, Escola de Medicina, Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP – Ouro Preto (MG) Brasil.
21. Serviço de Radiologia, Hospital Israelita Albert Einstein, Goiânia (GO) Brasil.
22. Serviço de Cirurgia Torácica, Hospital das Clínicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP) Brasil.
23. Departamento de Imagens Médicas, Oncologia e Hematologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP) Brasil.
24. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu (SP) Brasil.
25. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP) Brasil.

Luiz Fernando Ferreira Pereira¹, Ricardo Sales dos Santos^{2,3}, Daniel Oliveira Bonomi⁴, Juliana Franceschini^{3,5}, Ilka Lopes Santoro⁶, André Miotto⁷, Thiago Lins Fagundes de Sousa⁸, Rodrigo Caruso Chate⁹, Bruno Hochegger¹⁰, Artur Gomes Neto¹¹, Airton Schneider¹², César Augusto de Araújo Neto^{3,13}, Dante Luiz Escuissato¹⁴, Gustavo Faibischew Prado¹⁵, Luciana Costa-Silva¹⁶, Mauro Musa Zamboni^{17,18}, Mario Claudio Ghefter^{2,19}, Paulo César Rodrigues Pinto Corrêa²⁰, Pedro Paulo Teixeira e Silva Torres²¹, Ricardo Kalaf Mussi²², Valdair Francisco Muglia²³, Irma de Godoy²⁴, Wanderley Marques Bernardo²⁵

RESUMO

O câncer de pulmão (CP) é uma das neoplasias mais comuns e letais no Brasil, e apenas 15% dos pacientes são diagnosticados nos estágios iniciais. O tabagismo persiste como o responsável por mais de 85% de todos os casos. O rastreamento do CP (RCP) por meio da TC de baixa dosagem de radiação (TCBD) reduz a mortalidade do CP em 20%, e, quando combinado com a cessação do tabagismo, essa redução chega a 38%. Na última década, diversos países adotaram o RCP como recomendação de saúde populacional. No Brasil, embora ainda incipiente, a discussão sobre o tema é cada vez mais ampla e necessária. Com o intuito de aumentar o conhecimento e estimular o debate sobre o RCP, a Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica, a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e o Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem constituíram um painel de especialistas para elaborar as recomendações para o RCP. As recomendações aqui apresentadas foram baseadas em revisão narrativa da literatura, com ênfase em grandes estudos populacionais, em revisões sistemáticas e em recomendações de diretrizes internacionais, sendo construídas após ampla discussão pelo grupo de especialistas. Os temas revisados foram os seguintes: porque rastrear, considerações gerais sobre tabagismo, epidemiologia do CP, critérios de elegibilidade, achados incidentais, lesões granulomatosas, modelos probabilísticos, requisitos mínimos da TCBD, aquisições volumétricas, riscos do rastreamento, estrutura mínima e papel da equipe multidisciplinar, conduzida segundo o *Lung CT Screening Reporting and Data System* (Lung-RADS), custos vs. benefícios e perspectivas do rastreamento.

Descritores: Neoplasias pulmonares; Detecção precoce de câncer; Tomografia computadorizada por raios X; Tabagismo.

Recebido: 13 julho 2023.

Aprovado: 13 dezembro 2023.

Endereço para correspondência:

Ricardo Sales dos Santos. Centro Universitário SENAI CIMATEC, Avenida Orlando Gomes, s/n, CEP 41650-010, Salvador, BA, Brasil. Tel.: 55 71 99935-0123.

E-mail: ricardo.santos@einstein.br

Luiz Fernando Ferreira Pereira. Hospital das Clínicas, Avenida Prof. Alfredo Balena, 110, Santa Efigênia, CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil. Tel.: 55 31 99301-0845. Email: luizffpereira@uol.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

INTRODUÇÃO

O rastreamento do câncer de pulmão (RCP) por meio da TC do tórax de baixa dosagem de radiação (TCBD) tornou-se padrão-ouro na abordagem preventiva da população de alto risco para o câncer de pulmão (CP). Ao longo da última década, diversos países adotaram a realização periódica da TCBD como recomendação de saúde populacional, seguindo as orientações de diversas sociedades médicas especializadas.

No Brasil, embora ainda incipiente, a discussão sobre o tema é cada vez mais ampla e necessária. Com o intuito de aumentar o conhecimento e estimular o debate sobre o RCP a Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica (SBCT), a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e o Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR) constituíram um painel de especialistas para elaborar estas primeiras recomendações.

As presentes recomendações são destinadas a todos os profissionais médicos envolvidos no atendimento de pacientes com fatores de risco para CP. O grupo idealizador e coordenador com integrantes da SBCT, SBPT e CBR apresentou as perguntas e temas gerais ao painel de 21 especialistas, e esses, em reuniões virtuais, definiram os tópicos mais relevantes que seriam abordados.

Cada tema ou pergunta foi escrita por dois ou três dos autores, baseado em uma revisão narrativa da literatura, fundamentada nas atuais e mais relevantes evidências e em diretrizes internacionalmente aceitas. Seguiram-se duas fases de harmonização do texto. Na primeira, quatro especialistas discutiram e estruturaram os textos encaminhados pelos demais, e, na segunda, todos os especialistas revisaram, discutiram e validaram o texto final.

CONCEITOS SOBRE RASTREAMENTO E PORQUE RASTREAR

- O diagnóstico do CP nos estágios iniciais reduz a mortalidade e os custos da saúde.
- No rastreamento organizado a população-alvo é convidada e monitorada com uma periodicidade definida, dentro de um programa de qualidade dos exames e fluxogramas de decisões.
- São desafios para implementação de programas de rastreamento no Brasil:
 - Limitações orçamentárias
 - Heterogeneidade da distribuição de recursos humanos e de equipamentos
 - Barreiras socioculturais
 - Falta de políticas públicas de saúde adequadas aos níveis de prevenção

A despeito dos crescentes avanços no diagnóstico e tratamento do CP, calculam-se cerca de 2,2 milhões de casos novos e mais de 2 milhões de óbitos no mundo a cada ano, sendo estimados 31.270 casos novos e aproximadamente 27.000 mortes no Brasil.^(1,2) Esses casos novos, apenas 15% são diagnosticados em estágio I, potencialmente curável,⁽³⁾ o que se traduz em sobrevida global em 5 anos inferior a 20%.

Os resultados clínicos no CP estão diretamente relacionados ao estágio do câncer no momento do diagnóstico. O rastreamento e a detecção precoce reduzem significativamente a mortalidade da doença. O impacto pode ir além, implicando menores gastos na saúde pública, uma vez que o custo do tratamento de pacientes nos estágios iniciais é muito menor do que aquele aplicado à doença avançada.⁽⁴⁾

O rastreamento caracteriza-se pela aplicação de testes em indivíduos assintomáticos, em população-alvo definida, com o objetivo de reduzir a morbidade e a mortalidade atribuídas a uma doença específica.⁽⁵⁾ A OMS classifica os rastreamentos em dois tipos:

1. Oportunístico: os exames são realizados a partir da demanda dos pacientes ou oferecidos pelo profissional de saúde por ocasião do atendimento de saúde.
2. Organizado: a população-alvo é convidada e monitorada com uma periodicidade definida, dentro de um programa de qualidade dos exames e fluxogramas de decisões.

O rastreamento de diversos cânceres, como os de próstata, pele, mamas, útero, colorretais, entre outros, é uma realidade há décadas. O RCP aliado ao manejo multidisciplinar também pode ser custo-efetivo e uma das melhores alternativas para reduzir as suas graves consequências. Entretanto, o mesmo persiste como um grande desafio, inclusive nos países desenvolvidos, onde ainda é pequeno em relação ao de outras neoplasias.

Para antecipar o diagnóstico e reduzir a mortalidade, diversos estudos avaliaram estratégias de RCP nas últimas décadas. Os protocolos iniciais baseados em citologia oncótica do escarro e na radiografia de tórax mostraram-se inócuos.⁽⁶⁾ Estudos baseados nos ensaios *Early Lung Cancer Action Project*⁽⁷⁾ e *International Early Lung Cancer Action Project*,⁽⁸⁾ denominados ELCAP e IELCAP, respectivamente, confirmaram a TCBD como um método sensível, seguro e factível para o diagnóstico precoce. Esses resultados foram confirmados em 2011 pelo *National Lung Screening Trial* (NLST).^(9,10) Esse estudo avaliou 53.454 voluntários de alto risco, demonstrando uma taxa de TCBD positiva de 39% (nódulo positivo ≥ 4 mm), com confirmação de CP em 1% e redução de 20% na mortalidade por câncer.^(9,10)

Alguns estudos europeus sobre rastreamento, com menores casuísticas, não mostraram diferenças significativas na mortalidade por CP ou na mortalidade geral.⁽¹¹⁻¹⁴⁾ No Brasil, um estudo prospectivo⁽¹⁵⁾ baseado nos resultados do denominado *First Brazilian Lung Cancer Screening Trial* (BRELT1) avaliou 790 voluntários com critérios de elegibilidade semelhantes aos do NLST e apontou ocorrência 46% maior de achados positivos em relação aos do NLST, com realização de biópsias em 3,1% e diagnóstico de câncer em aproximadamente 1,3% dos pacientes. O estudo BRELT1⁽¹⁵⁾ demonstrou que, apesar de haver um número maior de nódulos (> 4 mm), a prevalência de neoplasia foi semelhante à do NLST.^(9,10)

Em 2020 foram publicados os resultados de um estudo belgo-holandês baseado no ensaio denominado NELSON

(Registro n. NL580),⁽¹⁶⁾ com uma amostra de 15.792 voluntários, que mostrou uma taxa de TCBD positiva de 6,5% (nódulo positivo: 500 mm³, aproximadamente 10 mm) e CP confirmado em 2,1% dos casos avaliados. Além disso, aquele estudo evidenciou, em 10 anos, redução de 24% no risco de morte por câncer em homens e de mais de 60% em mulheres.⁽¹⁶⁾

Uma revisão sistemática, com dados de 84.558 voluntários até o ano de 2020, evidenciou redução de 17% no risco de morte por CP sem, todavia, evidências de benefício na redução da mortalidade geral.⁽¹⁷⁾

Mais recentemente, um estudo⁽¹⁸⁾ baseado nos resultados de uma coorte brasileira (BRELT2) avaliou 3,470 indivíduos submetidos a rastreamento com TCBD em seis diferentes centros. No estudo, foi relatada a prevalência de CP em 2,1% dos casos. Cabe destacar que, em 51% dos pacientes, o CP encontrava-se nos estágios iniciais. Esses dados confirmam que, apesar dos obstáculos, o rastreamento é factível no Brasil, com resultados semelhantes aos de estudos internacionais.

Baseados nessas evidências, as sociedades internacionais e os painéis de especialistas passaram a recomendar a realização do RCP por meio da TCBD; porém, questionamentos quanto à exequibilidade, custo-efetividade e acesso ainda se interpõem entre as recomendações e a implementação prática dessa estratégia, sobretudo em sistemas públicos de saúde.^(19,20)

Rastrear o CP pressupõe que a doença sintomática seja precedida por um período de doença pré-sintomática detectável por TCBD. O intervalo de tempo "antecipado" entre a detecção por rastreamento e o tempo em que a neoplasia seria detectada pelo início de suas manifestações clínicas é chamado de tempo de antecipação ou *lead time* (LT). A maioria das estimativas dos valores de LT é de 0,9-3,5 anos para a detecção de CP por TCBD. Estudos de mundo real que reportam a mortalidade após o diagnóstico de CP estão sujeitos ao chamado viés de LT; porém, uma proposta para ajustes nos métodos foi descrita na literatura, visando minimizar esse efeito.⁽²¹⁾

Uma avaliação mais adequada dos dados do NLST deve considerar, também, o sobrediagnóstico e o viés de LT. A magnitude do sobrediagnóstico depende criticamente da duração do acompanhamento após a triagem final.⁽²¹⁾ No NLST, o período de acompanhamento inicial máximo foi de 7 anos, sendo estendido posteriormente para 11,3 anos.^(9,10) A taxa de sobrediagnóstico durante todo o período de execução do NLST foi de 3% após a extensão do acompanhamento, sendo prevista originalmente para ser zero. A utilização de ganho de expectativa de vida ao invés do ajustamento (do viés de LT) por expectativa de perda de vida poupada sobrestimou a eficácia do ganho de expectativa de vida no NLST em 38%.⁽²¹⁾

Ainda há uma série de desafios para a implementação de programas de rastreamento no Brasil, tais como limitações orçamentárias e heterogeneidade da distribuição de recursos humanos e de equipamentos nos sistemas público e privado de saúde. Além disso, as

barreiras culturais, tanto entre os pacientes como entre os médicos, apontam para a necessidade da construção de políticas de saúde que contemplem as abordagens dirigidas a cada um dos níveis de prevenção.^(22,23)

CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE O TABAGISMO

- No Brasil, 9,3% dos adultos são fumantes.
- A cessação do tabagismo aumenta a eficácia dos programas de rastreamento.
- Cessar o tabagismo reduz riscos de complicações e mortalidade por doenças crônicas, incluindo o câncer, e aumenta a expectativa e a qualidade de vida.
- As bases da cessação são determinação, apoio comportamental e uso de medicamentos.

O tabagismo é a maior causa de doenças crônicas não transmissíveis e causa dezenas de tipos de câncer, sendo responsável por mais de 85% dos casos de CP.^(24,25)

O tabaco pode ser consumido sem combustão por meio de *snus* e rapé, ou com combustão e inalação de fumaça por meio de charutos, cachimbos, cigarros e narguilé.^(26,27) Nos últimos anos o uso de dispositivos eletrônicos para fumar (DEF) disparou em muitos países, incluindo o Brasil.⁽²⁸⁻³⁴⁾ Embora os mesmos liberem menos substâncias prejudiciais à saúde, as novas gerações dos DEF liberam aerossóis com maior quantidade de nicotina, metais pesados e materiais particulados finos do que o cigarro comum, com riscos cardiovasculares, respiratórios, carcinogênicos e de morte.^(29,35) Um estudo recente detectou quase duas mil substâncias nos DEF,⁽³⁶⁾ e outro mostrou que os mesmos triplicam o risco de seus usuários tornarem-se fumantes de cigarros comuns.⁽³⁷⁾

A taxa de consumidores de produtos do tabaco no mundo tende a diminuir pela primeira vez em décadas, sendo que em 2020 ela foi de 23,6%.⁽³⁸⁾ As políticas de controle do tabagismo instituídas no Brasil há algumas décadas ajudaram a reduzir substancialmente as taxas de consumo de tabaco, de 35% na década de 1980 para 9,3% segundo os resultados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) de 2023.^(34,39-41)

Em 2015 no Brasil, o consumo de cigarros causou a perda de 56,9 bilhões de reais com cuidados com a saúde, incapacitações e mortes, enquanto a arrecadação de impostos com a fabricação e a comercialização desses produtos foi de 12,9 bilhões de reais.⁽⁴²⁾

Cessar o tabagismo aumenta a expectativa e a qualidade de vida, reduz os riscos e as complicações de dezenas de doenças, assim como reduz os gastos com a saúde.^(43,44) A cessação do tabagismo também reduz a mortalidade por CP em magnitude comparável à do rastreamento (em 20%), e essa redução é ainda maior quando ambos são realizados em conjunto (em 38%).⁽⁴⁵⁾ Além disso, a sobrevida de pacientes operados devido a CP, nos estágios iniciais, também aumenta entre os que cessam o tabagismo.⁽⁴⁶⁾ Por esses motivos, é fundamental identificar o fumante e combinar a cessação do tabaco com os protocolos de RCP.

Parar de fumar não é uma tarefa fácil devido à combinação de dependência física, dependência psicológica e condicionamentos.^(44,47-50) O tratamento do tabagismo é baseado na decisão/determinação e na motivação do fumante, aliados ao apoio e abordagem comportamental (AAC) e o uso dos medicamentos de primeira linha.^(43,44,47-50)

As bases da AAC são a identificação de situações de risco de recaídas e o desenvolvimento de estratégias de enfrentamento das mesmas, através do treinamento de habilidades. Esse apoio pode ser feito através da abordagem breve/mínima, por alguns minutos, por todos os profissionais de saúde durante os atendimentos de rotina, e consiste em perguntar, avaliar, aconselhar e preparar o fumante para deixar de fumar; a abordagem básica, com acompanhamento dos pacientes nas primeiras semanas sem fumar; e a abordagem intensiva, em serviços especializados com duração ≥ 10 min e no mínimo em sete encontros.^(43,44,47-50)

Os medicamentos de primeira linha são classificados em dois grupos^(43,44,48-50): 1. nicotínicos: terapia de reposição de nicotina (TRN) com adesivos, gomas ou pastilhas; e 2. não nicotínicos: bupropiona, um antidepressivo e vareniclina, um inibidor dos receptores nicotínicos (temporariamente não disponível em vários países, incluindo o Brasil).

A taxa de sucesso com o uso da bupropiona é semelhante à da TRN, e ambas são inferiores à taxa do uso da vareniclina.⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾ A escolha dos medicamentos é individualizada, a monoterapia em geral é suficiente, e a duração usual do tratamento é de 3 meses. A combinação de mais de um medicamento pode aumentar a taxa de sucesso em pacientes com maiores dificuldades para cessar o tabagismo.^(48-53,55) As diretrizes recentes sugerem o uso da vareniclina ou da combinação de duas TRN como a primeira opção para o início do tratamento de cardiopatas, pneumopatas e pacientes oncológicos.⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾

Os DEF não são medicamentos para cessação do tabagismo, devendo-se preferir os medicamentos de primeira linha,^(55,59) e a maioria dos fumantes que cessa o consumo de cigarros continua a usar os DEF, perpetuando a sua dependência à nicotina e aumentando seus riscos para a saúde.⁽⁶⁰⁾

Em nosso meio, o tratamento intensivo do tabagismo pode ser feito gratuitamente no Sistema Único de

Saúde (SUS), através das Unidades Básicas de Saúde dos municípios; em algumas redes da Assistência Suplementar de Saúde, e isoladamente em consultórios e clínicas particulares.

ASPECTOS BÁSICOS E EPIDEMIOLOGIA DO CP

- O tabagismo continua como a principal causa do CP.
- O CP é uma das neoplasias mais frequentes e letais.
- Apenas 15% são diagnosticados nos estágios iniciais, que são potencialmente curáveis.

O tabagismo persiste há décadas como o maior fator de risco para o CP. Por esse motivo, a orientação, especialmente dos jovens, para não iniciar o tabagismo, assim como a dos fumantes para cessarem o mesmo o mais precocemente possível, é uma das medidas mais efetivas para a sua prevenção.

Existem dois tipos principais de CP, os carcinomas de células pequenas e os carcinomas de pulmão não pequenas células (CPNPC). Os CPNPC representam mais de 80% de todos os casos e agrupa três subtipos: adenocarcinomas, carcinomas de células escamosas e carcinomas de células grandes.⁽⁶¹⁾

Uma coorte histórica brasileira mostrou queda de 30% na proporção de casos de carcinomas de células pequenas entre os períodos de 1997-2002 comparado com o período de 2002-2008.⁽⁶²⁾ Outro estudo epidemiológico nacional com mais de 35 mil casos de CPNPC reportou mudança entre os subtipos de CPNPC a partir de 2003 — um maior número de casos de adenocarcinomas (43,3%) em comparação com o de carcinomas escamosos (36,5%).⁽⁶³⁾

O CP é o primeiro em incidência em homens e o terceiro em mulheres em todo o mundo, e, no Brasil, é o terceiro em homens e o quarto em mulheres, excetuando-se o câncer de pele não melanoma.⁽⁶⁴⁾ No Brasil, são registrados 31.270 novos casos e aproximadamente 27.000 mortes anuais.⁽²⁾ Apenas 15% dos pacientes com CP são diagnosticados nos estágios iniciais, potencialmente curáveis, o que se traduz em sobrevida global em 5 anos inferior a 20% (Tabela 1).^(62,65-72) Por esse motivo e a despeito dos avanços no diagnóstico e estadiamento, e principalmente no tratamento clínico, com as terapias-alvo e a imunoterapia, e no tratamento cirúrgico, com a cirurgia vídeoassistida e a robótica, a morbidade e a mortalidade do CP continua

Tabela 1. Estágios do câncer de pulmão ao diagnóstico em estudos realizados no Brasil.

Autor	N	Tipo de instituição	CPNPC	Estágio precoce (I/II)
Ismael et al. ⁽⁶²⁾	1.887	Pública	89%	16%
Younes et al. ⁽⁶⁶⁾	737	Pública	100%	22,5%
Costa et al. ⁽⁶⁷⁾	3.167	Pública	90,8%	13,3%
Westphal et al. ⁽⁶⁸⁾	352	Pública	91%	19%
Barros et al. ⁽⁶⁹⁾	263	Pública	87%	6%
Novaes et al. ⁽⁷⁰⁾	240	Pública	80%	28,2%
Araujo et al. ⁽⁷¹⁾	566	Privada	100%	20,4%
Mascarenhas et al. ⁽⁷²⁾	338	Privada	83%	21,8%

CPNPC: câncer de pulmão não pequenas células.

alta, assim como o seu custo pessoal, familiar e para a saúde pública e suplementar.

Um dos motivos para os diagnósticos de tumores em estágios avançados é o atraso nos procedimentos de diagnósticos no SUS, visto que a TC e o PET-TC são de difícil acesso em algumas regiões do Brasil.⁽⁶¹⁾

Barros et al.⁽⁶⁹⁾ relataram em 2006 que somente 20% dos pacientes com suspeita de CP tiveram acesso à TC diagnóstica. Quase 90% dos pacientes daquela coorte foram diagnosticados por radiografia de tórax.⁽⁶⁹⁾ Outro estudo brasileiro estimou que a mediana do início dos sintomas até o diagnóstico é de 3 meses.⁽⁷³⁾ A situação se complica ainda mais à medida que poucos centros públicos disponibilizam procedimentos de diagnóstico, como broncoscopia e biópsia transtorácica.⁽⁶¹⁾ A implementação de programas de rastreamento no SUS ajudará a desenvolver serviços regionais de diagnóstico do CP no Brasil.

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DO RASTREAMENTO

- Critérios de elegibilidade:
 - Fumantes/ex-fumantes, com idade \geq 50 anos e carga tabágica $>$ 20 anos-maço
- Critérios de exclusão:
 - Idade $>$ 80 anos
 - Cessação do tabagismo $>$ 15 anos
 - Sintomas sugestivos de CP ou história de CP
 - Estado funcional e/ou comorbidades que impeçam o tratamento curativo

O benefício mais importante do RCP é o aumento do diagnóstico em estágios precoces (I-II) e a consequente redução do diagnóstico em estágios avançados da doença (III-IV).⁽⁷⁴⁾

Estudos utilizando dados do NLST demonstraram redução significativa da mortalidade por CP com TCBD em três turnos anuais de TCBD, comparado com a radiografia de tórax.^(9,10) A taxa de incidência foi de 0,85, e o número necessário para tratar (NNT) para salvar uma vida foi de 323 rastreamentos em 6,5 anos de acompanhamento.⁽¹⁰⁾ Outro estudo demonstrou redução da mortalidade por CP em quatro turnos de acompanhamento, com taxa de incidência de 0,75, e o NNT para prevenir uma morte foi de 130 rastreamentos em 10 anos de acompanhamento.⁽⁷⁵⁾

Embora existam variações nos critérios de inclusão para RCP, as principais recomendações internacionais têm como base os dois maiores ensaios (NLST e NELSON; Tabela 2).^(7,9,14-16,76-82)

Com base em estudos prévios e em modelos de microsimulação, a *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) estabeleceu, a partir de 2013, as diretrizes para rastreamento de "vida real" nos EUA e considerou como critérios de inclusão ter entre 55-74 anos de idade, ter carga tabágica de pelo menos 30 anos-maço e ser ex-fumante há menos de 15 anos.^(74,75)

Naquele primeiro momento, não se levou em consideração as diferenças inter-raciais do padrão

de tabagismo e do risco para CP, como já havia sido demonstrado.^(83,84) Após alguns anos da implantação do programa de rastreamento fora de estudos clínicos, em cenários de vida real, observou-se que havia necessidade de se levar em conta diferenças raciais no padrão do tabagismo.

Aldrich et al.⁽⁸⁵⁾ observaram uma proporção maior de afro-americanos diagnosticados com CP que não seriam elegíveis para rastreio quando comparados com fumantes brancos. Isso porque os primeiros usualmente desenvolvem CP com carga tabágica menor que 30 anos-maço e com idade menor que 55 anos. Assim, foi sugerido reduzir não só a carga tabágica para 20 anos-maço, como também a idade para 50 anos. Esses novos critérios foram adotados prontamente pela USPSTF e *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN).^(86,87)

Diante de tais evidências, este painel de especialistas recomenda que os critérios de inclusão para rastreamento com TCBD sejam compostos por:

- Fumantes ou ex-fumantes, com idade igual ou superior a 50 anos
- Carga tabágica maior que 20 anos-maço e ex-fumantes há menos de 15 anos

O rastreio deve ser descontinuado caso o voluntário atinja idade superior a 80 anos ou com mais de 15 anos sem fumar.

Os critérios de exclusão para o rastreamento são⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾:

- Presença de sintomas altamente sugestivos de CP
- História prévia de CP
- Estado funcional e/ou comorbidade que impeçam tratamento com intenção curativa, considerando que o paciente deve estar apto para ser submetido à ressecção pulmonar

É recomendado que a tomada de decisão de iniciar o programa de rastreamento seja compartilhada entre o indivíduo e a equipe multidisciplinar, e todos os fumantes devem ser orientados para participarem de programas de AAC para a cessação do tabagismo. Esse estímulo deve permear todas as consultas; é importante lembrar que o rastreamento não é substituto para a cessação de tabagismo.

Nos dias de hoje, a maior dificuldade ainda é estabelecer a definição de paciente de alto risco e, assim, determinar os critérios de inclusão para que o rastreamento anual seja ainda mais custo-efetivo. Em suma, é preciso aprimorar os critérios para a seleção de indivíduos assintomáticos expostos aos principais fatores de risco para o desenvolvimento do CP, considerando-se que, quanto maior a idade, maior será o risco relativo para a doença.

Vale ressaltar, entretanto, que as recomendações acima foram feitas baseadas em dados populacionais de outros países, e estudos de adequação desses critérios de positividade para a realidade brasileira devem ser encorajados.

Os critérios de indicação para o RCP são apresentados de forma resumida na Figura 1.

Tabela 2. Estudos nacionais e internacionais sobre rastreamento do câncer de pulmão.

Autor	Acronímico do estudo	Participantes*	Critérios de inclusão	Positivo, n (%)**	Biópsia, n (%)	CP, n (%)
National Lung Screening Trial Research Team et al. ⁽⁹⁾	NLST	26.722	ID 55-74 a; FUM ou EFUM (cs ≤ 15 a); e CTAB ≥ 30 a/m	7.191 (27)	758 (2,8)	270 (1,0)
de Koning et al. ⁽¹⁶⁾	NELSON	6.583	ID 50-74 a; FUM ou EFUM (cs ≤ 12 a); e CTAB ≥ 30 a/m	467 (2,1)	-	203 (0,9)
Henschke et al. ⁽⁷⁾	ELCAP	1.000	ID ≥ 60 a; CTAB ≥ 10 a/m; sem câncer prévio; e clinicamente aptos para cirurgia torácica	233 (23)	28 (2,8)	27 (2,7)
Gohagan et al. ⁽⁷⁶⁾	LSS	1.586	ID 55-74 a; FUM ou EFUM (cs ≤ 10 a); e CTAB ≥ 30 a/m	325 (21)	57 (3,6)	30 (1,9)
Wilson et al. ⁽⁷⁷⁾	PLuSS	3.642	ID 50-79 a; FUM ou EFUM (cs ≤ 15 a); fumou ≥ 25 a e ≥ 10 cig/dia; e peso corporal < 180 Kg	1.477 (41)	90 (2,5)	36 (1,0)
Infante et al. ⁽¹⁴⁾	DANTE	1.276	Homens; ID 60-74 a; FUM ou EFUM (cs < 10 a); e CTAB ≥ 20 a/m	199 (15)	52 (4,1)	28 (2,2)
Lopes Pegna et al. ⁽⁷⁸⁾	ITA LUNG	1.406	ID 55-69 a; FUM ou EFUM (cs ≤ 10 a); e CTAB ≥ 20 a/m	426 (30)	22 (1,6)	21 (1,5)
Saghir et al. ⁽⁷⁹⁾	DLCST	2.052	ID 50-70 a; FUM ou EFUM (cs < 10 a e após os 50 a de ID); CTAB ≥ 20 a/m; e capazes de subir 36 degraus sem parar	594 (29)	25 (1,2)	17 (0,8)
Becker et al. ⁽⁸⁰⁾	LUSI	2.029	ID 50-69 a; FUM ou EFUM (cs ≤ 10 a); FUM ≥ 25 a e ≥ 15 cig/dia ou ≥ 30 a e ≥ 10 cig/dia	540 (27)	31 (1,5)	22 (1,1)
Santos et al. ⁽¹⁵⁾	BRELT1	790	ID 55-74 a; FUM ou EFUM (cs ≤ 15 a); e CTAB ≥ 30 a/m	312 (39,5)	25 (3,1)	10 (1,3)
Hochegger et al. ⁽¹⁸⁾	BRELT2	3.470	ID 55-74 a; FUM ou EFUM (cs ≤ 15 a); e CTAB ≥ 30 a/m	218 (6,3)	122 (3,1)	74 (2,1)
Chiarantano et al. ⁽⁸¹⁾	--	233	ID 55-74 a; FUM ou EFUM (cs ≤ 15 a); e CTAB ≥ 30 a/m	38 (16,3)	3 (1,3)	3 (1,3)
Svartman et al. ⁽⁸²⁾	--	712	ID 55-80 a; FUM ou EFUM (cs ≤ 15 a); e CTAB ≥ 30 a/m		-	11 (1,5)

CP: câncer de pulmão; ID: idade; a: anos; FUM: fumante; EFUM: ex-fumante; cs: cessação; cig/dia: cigarros/dia; CTAB: carga tabágica; e a/m: anos-maço. *Apenas pacientes do braço tomografia. **Referencia-se aos exames considerados positivos de acordo com a metodologia empregada em cada estudo. A disparidade entre as proporções é decorrente das variações nos critérios de positividade ao longo dos anos e ao número de rounds de exames realizados em cada estudo.

ACHADOS INCIDENTAIS NA TCBD E SUAS IMPLICAÇÕES

- Achados incidentais na TCBD e não relacionados ao CP são na maioria irrelevantes.
- Quando relevantes e conduzidos adequadamente, podem melhorar a relação custo-efetividade, a qualidade e a expectativa de vida dos rastreados.

Os achados ou alterações incidentais (AIs) são aqueles que não estão relacionados ao CP mas podem ser identificados no rastreamento com TCBD (Quadro 1). A maioria dos AIs são clinicamente insignificantes e não precisam ser relatados, outros necessitam de encaminhamento para especialistas e avaliação complementar, e alguns requerem intervenção médica imediata.^(88,89)

Os achados relevantes, quando conduzidos de modo adequado, podem aumentar os benefícios e a relação custo-efetividade do rastreamento. Por outro lado, os achados sem significância clínica identificados

em programas de rastreamento podem induzir a investigações desnecessárias e custos adicionais.⁽⁹⁰⁻⁹²⁾

A prevalência dos AIs no tórax ou nas regiões adjacentes, pescoço e abdômen, diferem de modo significativo entre os programas de rastreamento, com índices variando de 41% a 94%, e maior incidência na primeira TCBD. Os achados mais comumente identificados no NLST estão relacionados ao sistema cardiovascular (8,5%), seguidos das anormalidades renais (2,4%), hepatobiliares (2,1%) e adrenais (1,2%), assim como as da tireoide (0,6%).⁽⁹³⁾

Entre 9% e 15% dos casos em que há AIs é necessária investigação adicional, inclusive, por meio de outros métodos de imagem.⁽⁹⁰⁾ No estudo do NLST, de todas as mortes no braço de TCBD, 10% decorreram de outras doenças que não o CP.⁽¹⁰⁾

No NLST, houve redução de 6,7% na mortalidade geral do grupo submetido à TCBD.⁽¹⁰⁾ Assim sendo, é possível que haja vantagem da TCBD na identificação



Figura 1. Critérios de elegibilidade para o rastreamento do câncer de pulmão.

de outras doenças, como doenças cardiovasculares (arteriosclerose coronariana, aneurisma de aorta, espessamento e calcificações pericárdicas), DPOC (enfisema, espessamento de paredes brônquicas) e outras doenças relacionadas ou não com o tabagismo (lesões intersticiais pulmonares, sarcopenia, osteopenia, hérnias diafragmáticas, neoplasias de pescoço e de traqueia, etc.).^(88,94) Os principais achados incidentais estão descritos no Quadro 2.^(91,92,94)

ALTERAÇÕES COMPATÍVEIS COM LESÕES GRANULOMATOSAS

- A alta prevalência de doenças granulomatosas é um desafio para a implementação e a relação custo-efetividade do RCP no Brasil.
- Considerar a necessidade de ajustes nos algoritmos de condução de nódulos para a população brasileira.
- A avaliação baseada em algoritmos e a conduta multidisciplinar podem reduzir as taxas de positividade, de falso-positivos e de procedimentos desnecessários, assim como aproximar as nossas taxas de procedimentos invasivos com as de países desenvolvidos.

Dentre os vários desafios para a implementação de programas de RCP em países em desenvolvimento, destaca-se a prevalência mais elevada de doenças granulomatosas, que poderia aumentar a proporção de estudos falso-positivos e, por consequência, procedimentos diagnósticos/cirúrgicos e eventuais complicações relacionadas aos mesmos.^(15,22,95,96) Em dados recentes, a incidência de tuberculose no Brasil é de 45 pessoas por 100.000 habitantes,

significativamente maior quando comparada a dos EUA (apenas 2 casos/100.000 habitantes).⁽⁹⁷⁾

No estudo sul-coreano *Korean Lung Cancer Screening Project* (K-LUCAS) sobre RCP, que utilizou o protocolo de rastreamento do *Lung CT Screening Reporting & Data System* (Lung-RADS) versão 1.0, a proporção de estudos positivos foi maior naqueles pacientes com evidências de sequelas de tuberculose (21%) quando comparados aos pacientes sem sequelas (16%), sendo que a história referida de tuberculose apresentou associação com o rastreamento positivo.⁽⁹⁶⁾ No mesmo estudo destaca-se, ainda, que os valores de especificidade e acurácia foram maiores para os pacientes sem sequelas de tuberculose (respectivamente 85%/85% vs. 80%/80% para os com sequelas), indicando que os valores de falso-positivos podem estar associados ao antecedente infeccioso. Além disso, naquele estudo não foi observada associação entre sequelas da tuberculose e diagnósticos de neoplasia na etapa de rastreamento.⁽⁹⁶⁾

Na primeira rodada de rastreamento, a taxa de positividade do estudo brasileiro BRELT1 foi significativamente maior quando comparada à de outros programas de rastreamento (39,5%).⁽¹⁵⁾ Muito embora as taxas de biópsia no estudo BRELT1 (3,1%) tenham sido comparáveis às dos maiores estudos de rastreamento, ainda é difícil extrapolar esses resultados para todo o território nacional devido à nossa grande heterogeneidade epidemiológica.⁽⁹⁸⁾

Nesse sentido, é possível que sejam necessários ajustes no manejo de nódulos na população brasileira, visando reduções nas taxas de positividade, de

Quadro 1. Categorias de achados incidentais na TC de baixa dose de radiação.

Achados incidentais	Categoria	Recomendação	Incidência
CAC discreta/moderada, DPOC*, dilatação aórtica discreta/moderada, enfisema, espessamento da parede brônquica, alterações esqueléticas degenerativas, cistos (hepáticos, renais, pancreáticos ou esplênicos), hérnia hiatal, outras hérnias diafragmáticas, placas pleurais, fibrose pulmonar mínima, bronquiectasias, lesões adrenais < 10 UH, nódulos tireoidianos de baixo risco (< 1,5 cm)	Baixa relevância clínica	Investigação não recomendada a priori	50%
CAC acentuadas, adenopatia mediastinal > 1 cm, lesões adrenais >10 UH, fraturas por compressão, nódulos mamários, nódulos tireoidianos suspeitos, aneurisma aórtico 4,0-5,5 cm	Possível relevância clínica	Investigação recomendada	10%
Opacidades sugestivas de pneumonia, aneurisma aórtico ≥ 5,5 cm, atelectasia lobar ou segmentar, lesão suspeita de câncer, derrames pleural ou pericárdico volumosos	Clinicamente relevante	Intervenção terapêutica recomendada	<1%

Adaptado de Mazzone et al.^(90,91) CAC: calcificações de artérias coronárias. *A depender do estágio da doença.

resultados falso-positivos e, conseqüentemente, de procedimentos desnecessários.

No estudo BRELT2,⁽¹⁸⁾ com mais de 3 mil pacientes de diferentes regiões do Brasil, aqueles com achados característicos de acometimento infeccioso granulomatoso residual, cujos exames foram classificados como Lung-RADS 3 e 4, foram acompanhados clinicamente. Essa mesma tendência de seguimento clínico foi observada no protocolo sul-coreano K-LUCAS.^(18,96) Ainda no estudo K-LUCAS, os autores propõem uma categoria separada para indicar lesões com aparência benigna que foram classificadas como Lung-RADS 3 e 4, considerando um rebaixamento da classificação dessas lesões nos exames de base. Cita-se, por exemplo, nódulos não calcificados, com pelo menos 8 mm, adjacentes às alterações cicatríciais/nódulos calcificados, a serem reclassificados para uma nova categoria 2b (b = benigno). Nessa nova categoria 2b, o controle anual seria mantido, ao invés de curto seguimento evolutivo em 3 meses.⁽⁹⁶⁾ Considerando que a realidade epidemiológica de doenças granulomatosas no Brasil é mais próxima da realidade sul-coreana, ao contrário das taxas de infecção em países desenvolvidos, um programa de rastreamento nacional possivelmente se beneficiaria desse ajuste.

OS MODELOS PROBABILÍSTICOS REDUZEM O NÚMERO DE FALSO-POSITIVOS?

- Sim, os modelos de predição podem melhorar as intervenções clínicas, o desenvolvimento dos cuidados à população e a otimização de recursos.
- Entretanto, é necessário validar os mesmos para populações heterogêneas e definir a nota de corte para as condutas em relação ao risco de câncer.

O sucesso de todo programa de RCP está diretamente relacionado à avaliação do grupo de risco, a qual pode ser complementada com modelos de predição. Os modelos de predição podem melhorar as intervenções clínicas e o desenvolvimento do cuidado à população, além de serem elementos auxiliares para a otimização dos recursos.

Após a publicação do estudo de Bach et al.,⁽⁹⁹⁾ a pesquisa em modelos de predição de risco para o CP foi intensificada.⁽¹⁰⁰⁾ Tais modelos probabilísticos atualmente

têm boa sensibilidade e especificidade e foram baseados em variáveis tradicionais, biomarcadores, TCBD e técnicas de exploração de dados. As variáveis tradicionais mais utilizadas são intensidade do tabagismo, exposição ocupacional ao asbesto, presença de enfisema ou DPOC, presença de pneumonia e história familiar de CP.⁽¹⁰¹⁾

O modelo *Prostatic, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Model* de 2012 (PLCOM2012) foi desenvolvido em fumantes no braço controle do estudo PLCO.⁽¹⁰²⁾ Comparado com os critérios da USPSTF, o PLCOM2012 inclui mais fatores pessoais (histórico de malignidade), histórico de tabagismo mais detalhado, histórico familiar e histórico pessoal de DPOC.

O *Lung Cancer Risk Assessment Tool* (LCRAT) e o *Lung Cancer Death Risk Assessment Tool* (LCDRAT) são modelos de risco desenvolvidos e validados nos braços de controle e de radiografia de tórax do PLCO, respectivamente.^(103,104)

Outros modelos incluem o modelo Kovalchik, o modelo Bach, o *Liverpool Lung Project* (LLP), o modelo LLP simplificado, o modelo Knoke, o modelo *Hunt Lung Cancer* e três modelos de expansão clonal em dois estágios que prevêem a incidência e a morte por CP.^(105,106) Tais modelos incluíram uma variedade de fatores de risco adicionais, como intensidade do tabagismo (cigarros por dia); exposição ocupacional ao amianto; condições pulmonares de enfisema, DPOC e pneumonia; e história familiar de CP.^(105,106)

Os resultados são estimados ao aplicar cada modelo de risco a coortes prévias que servem para sua validação externa; contudo, não há, atualmente, consenso sobre o ponto de corte que deve ser aplicado aos modelos de predição no RCP. Em outras palavras, não está definido a partir de qual porcentagem de risco deve ser feita a recomendação do RCP.

Em uma revisão sistemática de três modelos de previsão de risco diferentes (uma versão modificada do modelo desenvolvido a partir do PLCOM2012, LCDRAT e modelo Kovalchik), a estimativa de resultados em quatro coortes diferentes mostrou aumento da prevenção de mortes em comparação com os critérios baseados em fatores de risco usados pelo NLST ou USPSTF (recomendações de 2013).⁽¹⁰⁷⁾

Quadro 2. Achados incidentais da TC de baixa dose.

Anormalidades intratorácicas
Cardiovasculares <ul style="list-style-type: none">São frequentes e causam mais mortes do que o CP. A TCBD sem sincronia com ECG tem alto índice de falso-negativosCAC: a identificação de calcificações pode auxiliar na predição e redução da morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares<ul style="list-style-type: none">São necessários a padronização na descrição e o consenso quanto aos seus critérios diagnósticos e o significado clínico^aA <i>Society of Cardiovascular Computed Tomography</i> e a <i>Society of Thoracic Radiology</i> confirmam o uso combinado da TCBD no RCP e o escore de CAC como preditivos de risco de mortes cardiovasculares em assintomáticosOs escores de CAC por TCBD são aplicados por meio de análise visual^bAneurisma da aorta: as dimensões da aorta aumentam com a idade e devem ser descritas em indivíduos assintomáticos<ul style="list-style-type: none">Aos 70 anos de idade os segmentos ascendente e descendente medem até 3,5 cm e 2,7 cm, respectivamenteA dilatação passa a ser denominada aneurisma quando há aumento de 50% do diâmetro normalNão há recomendação para pesquisa de aneurismas, exceto se houver história familiar ou defeito genético associadoHá recomendações para monitoramento anual ou bianual dos aneurismas baseado em tamanho, tipo e localizaçãoA cirurgia do aneurisma (ascendente ou descendente) é recomendada se o diâmetro for $\geq 5,5$ cm^c
DPOC <ul style="list-style-type: none">Os rastreados de CP têm probabilidade quatro vezes maior de apresentar alterações sugestivas de DPOC (espessamento das paredes brônquicas, aprisionamento aéreo, hiperinsuflação e enfisema) na TCBD^aOs pacientes com DPOC têm risco de duas a três vezes maior de desenvolver CPUm terço dos indivíduos rastreados de CP tem DPOC, e a sua detecção precoce pode reduzir a morbidade e mortalidade
Anormalidades extratorácicas ^c
Pescoço <ul style="list-style-type: none">O <i>American College of Radiology</i> não recomenda investigação adicional para lesões de tireoide $\leq 1,5$ cm em pacientes > 35 anos de idade e sem achados suspeitos (invasão de estruturas adjacentes ou linfonodos anormais) e indica a realização de ultrassonografia para lesões $> 1,5$ cm ou com achados suspeitos para neoplasia
Abdome <ul style="list-style-type: none">Fígado: as alterações são comuns, e a maioria não necessita de investigação adicional, principalmente para lesões $< 1,5$ cm e para achados que sugerem natureza benigna (margens bem definidas, homogêneas e < 20 UH)Pâncreas: as lesões císticas devem ser seguidas por exames de imagemVesícula biliar: os cálculos, as calcificações, os espessamentos murais, a distensão os pólipos ≤ 6 mm não requerem seguimento<ul style="list-style-type: none">A ultrassonografia é útil para avaliar pólipos com 7-9 mm e indicar colecistectomia para lesões ≥ 10 mmBaço: as lesões homogêneas, com ≤ 20 UH e paredes finas, não precisam de investigação adicionalRins: lesões pequenas, homogêneas e com densidade de -10 a 20 UH ou > 70 UH não precisam de investigação adicional<ul style="list-style-type: none">A RM é recomendável em lesões com densidade de 21-69 UH, heterogêneas ou ≤ 10 UH com calcificações, múltiplas ou > 4 cmLesões adrenais < 1 cm, 1-4 cm com < 10 UH ou estáveis por mais de 1 ano não precisam de testes adicionais; nas demais situações, é recomendável que outros métodos de imagem (TC, RM ou PET) sejam utilizados

TCBD: TC de baixa dose; CAC: calcificações das artérias coronarianas; CP: câncer de pulmão; RCP: rastreamento do câncer de pulmão; e ECG: eletrocardiograma. ^aBaseado em Gierada et al.⁽⁹⁴⁾. ^bBaseado em Kauczor et al.⁽⁹²⁾. ^cBaseado em Mazzone et al.⁽⁹⁰⁾.

Três estudos demonstraram eficiência de triagem aprimorada (determinada pelo *number needed to screen*) de modelos de previsão de risco em comparação com a triagem baseada em fatores de risco, enquanto um estudo mostrou resultados mistos.⁽¹⁰⁸⁾

Um estudo nacional recente⁽¹⁰⁹⁾ indicou que o rendimento do rastreamento em indivíduos de baixo risco é menor em comparação a pacientes de alto risco, pois a positividade da TCBD e a taxa de detecção de CP são significativamente menores nos grupos de baixo risco. Como resultado, o rastreamento de pacientes de baixo risco pode levar a um maior número de exames de TCBD, devido ao seu menor rendimento diagnóstico,

resultando em aumento de custos em comparação com a triagem da população de alto risco. Por outro lado, incorporar a PLCom2012 com um risco de CP de 6 anos $\geq 0,0151$ como critério de elegibilidade parece aumentar a eficácia no RCP.⁽¹⁰⁹⁾ Além disso, a taxa de falso-positivos para os critérios PLCom2012 foi menor do que a para os critérios NLSST, indicando possível melhora na eficiência do rastreamento, mesmo em um país com alta incidência de doenças granulomatosas como o Brasil.⁽¹⁰⁹⁾

De forma geral, a precisão dos modelos foi alta, indicando que seu uso é viável para a previsão de população de alto risco. No entanto, o processo de

desenvolvimento e os relatórios dos modelos ainda não são ideais, pois os mesmos apresentam alto risco de viés, afetando a credibilidade e a precisão preditiva, o que influencia sua promoção e seu desenvolvimento.

REQUISITOS MÍNIMOS DA TCBD

- Espessura de corte de 2,5 mm ou menos, preferencialmente $\leq 1,0$ mm
- Tempo de rotação do gantry de 500 ms ou inferior
- Tempo de varredura do tórax inferior a 10 s
- Voltagem do tubo entre 100-120 kVp (para pacientes de tamanho padrão)
- Corrente do tubo (mAs) preferencialmente modulada automaticamente pelo tomógrafo
- A dose de radiação máxima estabelecida para rastreamento corresponde a um índice de dose volumétrica de 3 mGy — dose de radiação efetiva ≤ 1 mSv (para pacientes de tamanho padrão)

Os parâmetros técnicos fundamentais para o RCP por meio da TCBD foram recomendados por importantes sociedades internacionais, especialmente o *American College of Radiology* (ACR) e a *Society of Thoracic Radiology*.⁽¹¹⁰⁾

O exame deve ser adquirido utilizando tomógrafos com pelo menos 16 fileiras de detectores, com técnica helicoidal e sem a administração de contraste iodado intravenoso. Naturalmente, a varredura deve abranger a totalidade dos pulmões, sendo de extrema importância que o paciente realize inspiração profunda e apneia adequada, a fim de garantir a qualidade das imagens, evitando artefatos que venham prejudicar a análise do exame.⁽¹¹⁰⁾

A espessura de corte deve ser de 2,5 mm ou menor, preferencialmente ≤ 1.0 mm, e o tempo de rotação do gantry deve ser de 500 ms ou inferior. Recomenda-se um tempo de varredura do tórax inferior a 10 s.

Para pacientes de tamanho padrão (altura, 170 cm; peso, 70 kg), a voltagem do tubo deve ser ajustada para 100-120 kVp, enquanto a corrente do tubo (mAs), embora possa ser fixa, preferencialmente deve ser modulada automaticamente pelo tomógrafo, que leva em consideração as características físicas do paciente, além da voltagem do tubo e o *pitch* da mesa (geralmente entre 0,7-1,5).

A dose de radiação máxima estabelecida para rastreamento de CP por meio da TCBD corresponde a um índice de dose volumétrica de 3 mGy — dose de radiação efetiva ≤ 1 mSv — para um paciente de tamanho padrão, devendo haver redução de dose em pacientes menores e aumento adequado diante de pacientes maiores,⁽¹¹¹⁾ seguindo-se, sempre, a premissa de se realizar a tomografia com a menor dose de radiação possível para garantir um exame diagnóstico de boa qualidade.

Sugestões de protocolos para a realização de TCBD em uma variedade de aparelhos dos principais fabricantes estão disponíveis on-line em um site mantido pela *American Association of Physicists in Medicine*.^(74,75)

Cabe ressaltar que, na esteira dos constantes e importantes avanços tecnológicos na área, atualmente os tomógrafos mais modernos contam com recursos como reconstrução iterativa e *deep learning*, possibilitando a obtenção de exames de melhor qualidade (com menor ruído de imagem), mesmo quando adquiridos com doses de radiação bastante reduzidas.

A dose de radiação de uma TCBD equivale, aproximadamente, a um quinto da dose de radiação de uma TC de tórax com dose “padrão”, e um quarto da radiação de fundo média a que uma pessoa é exposta em um ano nos EUA. O risco de neoplasias induzidas por radiação em pacientes submetidos a RCP com TCBD é considerado baixo; a atenção deve ser maior para outros riscos como resultados falso-positivos, sobrediagnóstico e AIs sem relevância clínica, que podem gerar intervenções adicionais desnecessárias e ansiedade nos pacientes.⁽¹¹²⁾

Uma vez adquirido o exame, pelo menos dois volumes de imagens devem ser reconstruídos: um com filtro “padrão” para avaliação de partes moles (incluindo, por exemplo, as estruturas mediastinais) e outro com filtro de “pulmão”, esse último fornecendo maior resolução “espacial” (ou anatômica) para avaliação do parênquima pulmonar, bem como para mensuração e análise dos contornos de eventuais nódulos detectados. As projeções de intensidade máxima (*maximum intensity projections*) e reformatações multiplanares coronais e sagitais (*multiplanar reconstructions*) são recomendadas para a detecção e caracterização de nódulos, respectivamente.⁽¹¹³⁾

CRITÉRIOS DE POSITIVIDADE: MENSURAÇÃO BIDIMENSIONAL VS. VOLUMETRIA DO NÓDULO

- Potenciais ganhos na utilização da mensuração volumétrica:
 - Maior reprodutibilidade das medidas
 - Avaliação tridimensional dos nódulos
 - Aumento na sensibilidade na avaliação de crescimento dos nódulos
- Potenciais desafios na utilização da mensuração volumétrica:
 - Dificuldades na segmentação de nódulos adjacentes a outras estruturas pulmonares
 - Dificuldades na avaliação de nódulos subsólidos
 - Diferenças entre medidas determinadas por diferentes softwares
 - Variações segundo protocolos de reconstrução tomográficos
 - Equidade da disponibilidade desses softwares em todo o território nacional

Embora vários aspectos, como atenuação, forma e localização devam ser considerados na avaliação dos nódulos pulmonares, o tamanho e o crescimento são assumidos como as variáveis de maior importância na avaliação de probabilidade de malignidade.⁽¹¹⁴⁾ Considerando esses dois parâmetros, há variações nos algoritmos de manejo de nódulos nas propostas de rastreamento até o momento, implicando diferentes

critérios de positividade e indicadores de crescimento. Nesse sentido, a decisão entre utilização de medidas lineares e volumetria de nódulos é um ponto sensível. Por exemplo, considerando a avaliação de nódulos sólidos, os estudos do NLST e os protocolos dos estudos brasileiros (BRELT1 e BRELT2) utilizaram métodos de mensuração linear, enquanto o estudo NELSON e outros algoritmos de rastreamento europeus foram baseados primariamente em medidas de volume.^(9,10,15,16,18)

O protocolo de manejo sugerido pelo ACR — Lung-RADS 1.1 — utilizou medidas lineares (especificamente no diâmetro médio do nódulo até a primeira casa decimal); entretanto, inseriu-se como possibilidade a notação volumétrica (ACR Lung-RADS 2019), característica que foi mantida na versão mais atual (ACR Lung-RADS 2022).^(115,116)

Com relação à definição de crescimento, o estudo NELSON determinou como positivo o aumento em 25% no volume de nódulo sólido ou do componente sólido de nódulo semissólido, com estratificação posterior baseada no tempo de duplicação de volume (TDV), enquanto o Lung-RADS definiu crescimento como aumento de 1,5 mm no diâmetro médio ou 2 mm³ no volume.^(16,115-117)

Os potenciais ganhos da utilização de volumetria em favor de medidas lineares incluem maior reprodutibilidade das medidas, avaliação tridimensional dos nódulos e aumento na sensibilidade na avaliação de crescimento dos nódulos, permitindo, por exemplo, o cálculo do TDV, que seria um parâmetro melhor para a determinação do comportamento dos mesmos.⁽¹¹⁸⁾

A utilização de medidas lineares para mensuração de nódulos sólidos está associada à significativa variabilidade intraobservador e interobservador. No estudo de Revel et al.,⁽¹¹⁹⁾ as alterações em tamanho < 1,7 mm tinham chance de apenas 5% de representar mudança real no tamanho dos nódulos, aspecto que poderia impactar tanto a categorização dos nódulos e a positividade dos estudos quanto à definição de crescimento deles.

Em um estudo avaliando a categorização dos nódulos sólidos dentro dos critérios Lung-RADS, houve aumento da concordância interobservador na mensuração dos nódulos ao se utilizar a medida automatizada de volumetria tanto em relação à medida automatizada quanto em relação à medida manual de diâmetros, sendo que o primeiro método (medida automatizada de volumetria) determinou a reclassificação de alguns nódulos para categorias mais baixas.⁽¹²⁰⁾

A determinação da volumetria dos nódulos pulmonares é baseada em análise semiautomatizada ou automatizada com softwares específicos a partir da segmentação dos mesmos, merecendo atenção o fato de que o cálculo do volume dos nódulos diretamente a partir de seus diâmetros leva à significativa superestimação do seu volume. Heuvelmans et al.⁽¹²¹⁾ evidenciaram que o cálculo do volume dos nódulos diretamente a partir de seus diâmetros (portanto, assumindo a esfericidade dos mesmos) os superestimou em cerca de 47,2%,

ao se utilizar o diâmetro médio, e de 85,1%, ao se utilizar o diâmetro máximo, quando comparado à análise semiautomatizada do volume, sendo preferível o último método.

Embora haja vantagens, a utilização da volumetria tem muitos desafios na prática clínica, incluindo: dificuldades na segmentação de nódulos adjacentes a outras estruturas pulmonares (por exemplo, interface pleural e vascular); dificuldade na avaliação de nódulos subsólidos; diferenças entre medidas determinadas por diferentes softwares e suas versões; e variações segundo protocolos de reconstrução tomográficos (espessura de corte, imagens sobrepostas e diferentes algoritmos de reconstrução), podendo-se imaginar, ainda, questões relacionadas à equidade da disponibilidade desses softwares em todo o território nacional.⁽¹¹⁸⁾ Em relação às variações na mensuração de volume de nódulos utilizando-se diferentes softwares, por exemplo, Zhao et al.⁽¹²²⁾ compararam a performance de três diferentes fabricantes, encontrando-se variações de até 50% na comparação entre as medidas adquiridas.

A par das potencialidades e dos desafios na utilização da volumetria, seria aceitável que programas de rastreamento baseados em medidas de diâmetro considerassem incluir um equivalente em volume nos seus algoritmos de manejo.⁽⁹¹⁾

RISCOS ASSOCIADOS AO RCP

- Exposição à irradiação — risco relativamente baixo com TCBD
- Ansiedade, exames e intervenções desnecessárias e piora da qualidade de vida devido a:
 - Resultados falso-positivos
 - Sobrediagnóstico
 - AIs irrelevantes
 - Decisões equivocadas

Observação: em relação à educação e às orientações adequadas sobre o RCP, a atuação da equipe multidisciplinar e as condutas compartilhadas reduzem os riscos.

Os prováveis participantes de um programa de RCP devem ser informados, por diversos meios de comunicação, mas especialmente por uma explanação detalhada do próprio médico, acerca dos benefícios e dos potenciais riscos da sua participação.

A participação deve ser bem documentada, e o termo de consentimento livre e esclarecido deve ser assinado antes de qualquer procedimento. A autorização concedida deve se estender para visitas planejadas, realização da TCBD em intervalos regulares, bem como a utilização dos dados que englobam a descrição do estado de saúde, os resultados de exames e o relato de efeitos adversos para serem utilizados em estudos subsequentes.⁽¹²³⁾

Os principais riscos relacionados ao RCP com TCBD são os seguintes:

- Exposição à radiação: a irradiação associada a uma TCBD varia de 0,65 mSv a 2,36 mSv, enquanto a exposição acumulativa por 25 anos

de rastreamento anual seria de 20,8 mSv a 32,5 mSv. O PET-CT, por exemplo, tem irradiação média de 4 mSv. Nenhum estudo, até o presente momento, forneceu estimativa do risco global de câncer ou câncer fatal induzido por irradiação em rastreamento anual até 80 anos de idade.^(74,75)

- Resultados falso-positivos: considera-se falso-positivo qualquer resultado que leve à investigação suplementar e essa não resulte no diagnóstico de câncer. A taxa de falso-positivos depende de uma série de fatores de confusão, como tamanho do nódulo considerado positivo, uso do TDV e características do nódulo a serem consideradas em cada estudo. Em estudos de coorte, a proporção de falso-positivos varia de 9,6% a 49,3% no exame basal (turno prevalente), e essa taxa reduz a cada turno de rastreamento (turnos incidentes), com variação de 5,0% a 28,6%.^(74,75) A taxa de falso-positivos no exame basal se reduz usando instrumento de leitura estruturada da TC pelo método Lung-RADS (12,8%), quando comparada aos resultados de leitura do NSLT (26,0%).⁽¹²⁴⁾

O pior malefício dos resultados falso-positivos são os exames para esclarecimento diagnóstico e/ou a necessidade de procedimentos invasivos.^(74,75)

Em uma série de 3.280 pacientes selecionados para rastreamento, 342 pacientes (10%) apresentaram grau 4 segundo a leitura pelo Lung-RADS. Desses, 100 pacientes (~30%) eram portadores de CP, a grande maioria em estágio inicial, potencialmente curáveis. Isso representa 3% de rendimento, e apenas 15 pacientes (0,45%) realizaram algum tipo de procedimento cirúrgico em que o resultado não confirmou câncer, com praticamente nenhuma morbidade e zero de mortalidade.⁽¹²⁵⁾

- Sobrediagnóstico: o sobrediagnóstico pode ser definido como a detecção de um câncer que não teria se tornado clinicamente significativo durante toda a vida do paciente. A taxa de sobrediagnóstico varia de 0% a 67%.^(74,75) Em um estudo de meta-análise observou-se que há significativo aumento de sobrediagnóstico ao longo do tempo de acompanhamento.⁽¹²⁶⁾
- Risco psicológico: participar de rastreamento com TCBD não levou à piora da qualidade de vida ou ansiedade, em 2 anos de acompanhamento; entretanto, houve aumento significativo de aflição e angústia, especialmente nos casos de resultado indeterminado.^(127,128) O entendimento de que um possível câncer em fase inicial poderia ser descoberto durante o rastreamento serviu para suplantar eventuais receios de submissão a um procedimento desnecessário.^(74,75,127,128)
- AIs: a taxa dos AIs tem grande variabilidade, especialmente devido a dois fatores: primeiro, em decorrência da definição do que é considerado AI, e, segundo, na dependência da média da idade dos participantes do estudo.^(74,75,129) Se a detecção de alguns AIs pode trazer angústias, por outro lado aumenta o diagnóstico e o manejo precoce de doenças potencialmente graves.

Os riscos do rastreamento do RCP são relativamente baixos e podem ser reduzidos com propedêutica de boa qualidade e condutas baseadas em algoritmos válidos e em equipe multidisciplinar.

ESTRUTURA MÍNIMA E O PAPEL DA EQUIPE MULTIDISCIPLINAR

- Centros de rastreamento
 - Equipe multidisciplinar para recrutamento, tomada e interpretação de imagens radiológicas, com capacidade de realizar diagnóstico diferencial nos casos de teste positivo e tratamento adequado nos casos de câncer
- Estrutura mínima
 - Acesso a programa de cessação do tabagismo
 - Serviço de radiologia com TCBD (baixa voltagem, 16 canais)
 - Equipe especializada e descrição padronizada dos laudos (Lung-RADS)
 - Acesso a PET-CT: diagnóstico e estadiamento pré-cirúrgico
 - Radiologia intervencionista e broncoscopia para realização de biópsias
 - Centro cirúrgico: toracotomias e cirurgias vídeoassistidas
 - Estrutura para navegação dos pacientes

Um programa de RCP é estabelecido em base populacional; portanto, requer uma estrutura organizacional articulada para conciliar dois importantes aspectos:

- Deve ser oferecido na forma de uma grande coorte de distribuição universal; desse modo, deve ter centros próximos do local de residência do participante.
- Devem ser criados centros locais ou regionais de rastreamento com equipe multidisciplinar para recrutamento, tomada e interpretação de imagens radiológicas, com capacidade de realizar diagnóstico diferencial nos casos de teste positivo e tratamento adequado nos casos de câncer.⁽¹²³⁾

Sabemos que a relação custo-efetividade do rastreamento aumenta com a associação de programa de cessação do tabagismo; assim, um programa estruturado com esse fim deve fazer parte da estrutura mínima.^(130,131)

Os centros locais ou regionais devem ser certificados, autorizados e creditados pela organização nacional. A estrutura mínima para um centro de RCP deve ter serviço de radiologia com tomógrafo com 16 canais (embora possível com tomógrafo de 4 canais, como realizado no NSLT), sempre que possível com programa computadorizado para leitura volumétrica da lesão; capacidade de descrever os resultados de forma padronizada pelo sistema Lung-RADS; e setor de controle de qualidade. Os centros devem ter acesso a PET-CT para acompanhamento diagnóstico de nódulos suspeitos e estadiamento pré-cirúrgico.

Outro ponto crucial é a realização de biópsia, que pode ser guiada por TC ou outro procedimento cirúrgico minimamente invasivo, de preferência com marcação pré-operatória no caso de lesões não visíveis e/ou não palpáveis. Um serviço de pneumologia invasiva com broncoscopia endobrônquica seria desejável; porém, devem-se contemporizar as condições econômicas de cada centro de modo a não inviabilizar o programa.

O centro cirúrgico deve ser estruturado para permitir realização de toracotomias e videotorascopias.

Finalmente, o centro de RCP deve ter uma estrutura profissional para a navegação dos participantes no programa, com orientação dos pacientes sobre a investigação invasiva, exames periódicos de lesões identificadas ou para direcionamento ao programa de cessação do tabagismo.

A estrutura administrativa de cada centro deve ter a capacidade de registro de todos os dados e resultados de modo a armazenar e reportar toda informação para o centro de rastreamento nacional. De igual relevância na estrutura é o planejamento de setor para promover treinamento continuado de toda a equipe.^(132,133)

O envolvimento do clínico da rede básica com o cirurgião torácico e/ou pneumologista, e desses com o radiologista, patologista, oncologista e radioterapeuta, é de fundamental importância para o sucesso do programa de rastreamento. Não menos importante para o sucesso é a participação da enfermagem e de assistência social.

Todos esses profissionais devem estar submetidos a uma coordenação administrativa e médica regional e/ou central, responsável pela comunicação nos diferentes níveis e sistema de referência e contrarreferência, bem como armazenamento de banco de dados e imagens para ser consultado ao longo do tempo.^(22,123) Os resultados dos testes devem ser comunicados aos participantes por escrito e de forma oral, pesando o impacto do resultado para cada indivíduo.⁽¹³²⁾ Todos os envolvidos na equipe multidisciplinar devem ter clareza de seu papel e devem ser familiarizados com as orientações breves sobre a cessação do tabagismo e saber indicar serviços para tratamento intensivo.^(134,135)

As decisões do centro de RCP devem ser tomadas de maneira compartilhada e baseadas nos seis pilares de qualidade de cuidados à saúde: seguro, efetivo, eficiente, oportuno, equitativo e centrado no indivíduo. A adesão ao RCP não é alta e pode melhorar com discussão clara sobre as vantagens e potenciais riscos de se rastrear ou não se rastrear.⁽¹³⁶⁾ Além disso, deve ser garantida a continuidade do cuidado quando o participante muda de um cenário para outro, e que as informações sobre os objetivos, crenças e valores dos indivíduos, bem como o estado clínico atual, sejam sempre reportadas para evitar mal-entendidos.⁽¹³⁴⁾

A garantia dos benefícios de um programa de RCP passa pela necessidade de estrutura organizada, equipe treinada e equipamentos adequados, concentrados em centros de RCP.⁽¹²³⁾

ALGORITMO DE CONDUTA APÓS A TCBD – LUNG-RADS

Em 2014, o ACR desenvolveu o Lung-RADS, o qual foi modelado no sucesso do *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS).⁽¹¹⁶⁾

O Lung-RADS é um método que permite relatórios e condutas uniformes de resultados anormais nos exames de TCBD no RCP e visa facilitar a implantação

com sucesso nas práticas de radiologia fora do escopo de ensaios clínicos.⁽¹¹⁶⁾ O Lung-RADS também é parte essencial da garantia de qualidade e de relatórios de registro de rastreamento. O ACR lançou a última versão do Lung-RADS em 2022 com base em evidências coletadas nos anos anteriores (Quadros 3 e 4).⁽¹¹⁶⁾

O Comitê Lung-RADS é composto por 8 dos mais proeminentes especialistas na área, os quais realizam estudos da literatura existente e publicam atualizações periódicas. Os autores do presente documento acreditam que utilizar as recomendações do Lung-RADS seja a forma mais acurada para a tomada de decisões após a TCBD em um programa de RCP.

CUSTO VS. BENEFÍCIO DO RASTREAMENTO

- O RCP com TCBD é provavelmente custo-efetivo, e seu custo-benefício, apesar de envolver múltiplos fatores, também tende a ser adequado.

A avaliação de custo-benefício figura entre os mais importantes aspectos das políticas de saúde pública. Quando se avalia os rastreamentos, tanto para doenças benignas como para malignas, é preciso comprovar as suas vantagens em relação aos custos, especialmente para as fontes pagadoras.⁽¹³⁷⁾

Em relação ao RCP, é esperado que exista um número elevado de exames de TCBD para cada paciente diagnosticado e tratado, o que eleva o custo global do programa. A relação custo-efetividade e o benefício de redução da mortalidade e do aumento do diagnóstico precoce devem ser claramente demonstrados.⁽¹³⁷⁻¹³⁹⁾

Também é necessário compreender a diferença entre avaliação de custo-efetividade, na qual a análise considera o custo do programa somente para o exame e o desfecho determinado, e avaliação de custo-benefício, na qual o custo também leva em conta outros benefícios, como a cessação de tabagismo.^(137,138)

O modelo de análise de custo-efetividade que mais se aproxima da realidade é o **MI**cro**simulation** **SC**reening **AN**alysis (MISCAN)-Lung, que utiliza modelo semi-Markov de simulação do aparecimento de neoplasias em escala populacional.⁽¹³⁹⁾ Um estudo canadense mostrou que o RCP, segundo esse modelo, é custo-efetivo para populações de alto risco e que o custo é reduzido conforme aumenta a carga tabágica em anos-maço; entretanto, o ganho de vida em anos não se eleva.⁽¹³⁹⁾

Para analisar o custo-benefício do rastreamento, avalia-se inicialmente a relação custo-efetividade, para a qual foi utilizada uma revisão sistemática, que incluiu 45 estudos, e cuja estratégia *Patients of interest, Intervention to be studied, Comparison of interventions, and Outcome of interest* (PICO) foi a seguinte⁽¹⁴⁰⁾: população de interesse: tabagistas (ou ex-tabagistas) com idade entre 55 a 79 anos e carga tabágica > 20 anos-maço; intervenção: TCBD; controle: radiografia de tórax ou não rastreamento; e desfecho: custo-efetividade do rastreamento com TCBD.

Quadro 3. Lung CT Screening Reporting and Data System (Lung-RADS®) versão 2022: classificação e recomendações de condutas para nódulos pulmonares durante o rastreamento do câncer de pulmão (parte 1).

Classificação	Descrição	Manejo
0 (prevalência populacional estimada: ~1%)	Exame de TC de tórax anterior localizado para comparação (ver Nota 1) Parte ou todos os pulmões não podem ser avaliados Achados sugestivos de processo inflamatório ou infeccioso (ver Nota 2)	Comparação com TC de tórax anterior Necessária TCBD adicional para RCP TCBD em 1-3 meses
1 (prevalência populacional estimada: 39%)	Negativo Sem nódulos pulmonares OU nódulo com características benignas • Calcificações completas, centrais, em pipoca, em anel concêntrico ou que contém gordura	
2 (prevalência populacional estimada: 45%)	Benigno Com base em recursos de imagem ou comportamento indolente Nódulo justapleural • Diâmetro médio < 10 mm (524 mm ³) na linha de base ou novo E • Nódulo sólido; margens suaves; forma oval, lentiforme ou triangular Nódulo sólido • < 6 mm (< 113 mm ³) na linha de base OU • Nódulo novo < 4 mm (< 34 mm ³) Nódulo parcialmente sólido • < 6 mm de diâmetro médio total (< 113 mm ³) na linha de base Nódulo não sólido • < 30 mm (< 14.137 mm ³) na linha de base, novo ou em crescimento OU • ≥ 30 mm (≥ 14.137 mm ³) estável ou de crescimento lento (ver Nota 3) Nódulo de via aérea, subsegmentar na linha de base, novo ou estável (ver Nota 4) Nódulos de categoria 3 que está estável ou diminuiu de tamanho na TC de acompanhamento de 6 meses OU nódulos de categoria 3 ou 4A que desaparecem no acompanhamento OU achados de categoria 4B provaram ser benignos na etiologia após avaliação diagnóstica Nódulo parcialmente sólido • ≥ 6 mm diâmetro médio total (≥ 113 mm ³) com componente sólido < 6 mm (< 113 mm ³) na linha de base OU • Nódulo novo < 6 mm diâmetro médio total (< 113 mm ³) Nódulo não sólido • > 30 mm (> 14,137 mm ³) na linha de base ou novo Cisto pulmonar atípico (ver Nota 5) • Componente cístico crescente (diâmetro médio) de um cisto de parede espessa Nódulo de categoria 4A que é estável ou diminuiu de tamanho em 3 meses de acompanhamento de TC (excluindo nódulos nas vias aéreas)	TCBD de triagem a cada 12 meses

Modificado de American College of Radiology Committee on Lung-RADS.⁽¹¹⁶⁾

TCBD: TC de baixa dose; e RCP: rastreamento de câncer de pulmão.

Notas:

1. Exames prévios: se estiver esperando por exames anteriores (seja um teste de rastreamento prévio ou TC), a categoria Lung-RADS 0 é temporária até que o estudo de comparação esteja disponível e uma nova categoria Lung-RADS seja determinada.

2. Suspeita de doença infecciosa ou inflamatória:

a. No caso de Lung-RADS 0 com 1-3 meses de acompanhamento, a TCBD pode ser recomendada por achados pulmonares, sugerindo um processo infeccioso ou inflamatório indeterminado. Tais achados podem incluir consolidação segmentar ou lobar, múltiplos novos nódulos (> 6), grandes nódulos sólidos (> 8 mm) aparecendo em um intervalo pequeno e novos nódulos em determinados contextos clínicos (por ex.: imunocomprometidos). Em 1-3 meses de acompanhamento, uma nova recomendação de manejo e classificação Lung-RADS devem ser fornecidas com base nos nódulos mais suspeitos.

b. Novos nódulos sólidos ou parcialmente sólidos com recursos de imagem mais preocupantes para malignidade do que um processo inflamatório ou infeccioso, com o critério de tamanho Lung-RADS 4B podem ser classificados como tais desde que tenham o diagnóstico/avaliação clínica apropriada.

3. Nódulos sólidos de crescimento lento ou vidro fosco: um nódulo em padrão de vidro fosco que demonstre crescimento em múltiplos testes de rastreamento mas não cumpre o limiar de aumento de tamanho de >1,5 mm para qualquer intervalo de 12 meses pode ser classificado como Lung-RADS 2 até que o nódulo cumpra os critérios para outra categoria, como desenvolvimento de um componente sólido (e então manejar critérios de nódulo sólido por paciente).

Quadro 4. Lung CT Screening Reporting and Data System (Lung-RADS®) versão 2022: classificação e recomendações de condutas para nódulos pulmonares durante o rastreamento do câncer de pulmão (parte 2).

Classificação	Descrição	Manejo
3 Provavelmente benigno Baseado em recursos de imagem (prevalência estimada na população: 9%)	<p>Nódulo sólido > 6 a < 8 mm (≥ 113 a < 268 mm³) OU Novo 4 mm a < 6 mm (34 a < 113 mm³)</p> <p>Nódulo parcialmente sólido ≥ 6 mm diâmetro médio total (≥ 113 mm³) com componente sólido < 6 mm (< 113 mm³) na linha de base OU Novo < 6 mm diâmetro médio total (< 113 mm³)</p> <p>Nódulo não sólido ≥ 30 mm ($\geq 14,137$ mm³) na linha de base ou novo</p> <p>Cisto pulmonar atípico (ver Nota 5) Componente cístico crescente (diâmetro médio) de um cisto de parede espessa Nódulo de categoria 4A que é estável ou diminuiu de tamanho em 3 meses de acompanhamento de TC (excluindo nódulos nas vias aéreas)</p>	6 meses nova TCBD
4A Suspeito (prevalência estimada na população: 4%)	<p>Nódulo sólido ≥ 8 a < 15 mm (≥ 268 a < 1.767 mm³) na linha de base OU Crescimento < 8 mm (< 268 mm³) OU Novo 6 a < 8 mm (113 a < 268 mm³)</p> <p>Nódulo parcialmente sólido ≥ 6 mm de diâmetro médio total (≥ 113 mm³) com componente sólido de ≥ 6 mm a < 8 mm (≥ 113 a < 268 mm³) na linha de base OU Componente sólido novo ou em crescimento < 4 mm (< 34 mm³)</p> <p>Nódulo nas vias aéreas Segmentar ou mais proximal na linha de base ou novo (ver Nota 4) Cisto pulmonar atípico (ver Nota 5) Cisto de parede espessa OU Cisto multilocular (na linha de base) OU Cisto de parede fina ou espessa que se torna multilocular</p>	3 meses nova TCBD PET/CT pode ser considerado se há um nódulo ou componente sólido ≥ 8 mm (≥ 268 mm ³)
4B Muito suspeito (prevalência estimada na população: 2%)	<p>Nódulo nas vias aéreas Segmentar ou mais proximal, e estável ou em crescimento (ver Nota 4)</p> <p>Nódulo sólido ≥ 15 mm (≥ 1.767 mm³) na linha de base OU Novo ou em crescimento ≥ 8 mm³ (≥ 268 mm³)</p> <p>Nódulo parcialmente sólido Componente sólido > 8 mm (> 268 mm³) na linha de base OU Componente sólido novo ou em crescimento > 4 mm (> 34 mm³)</p> <p>Cisto pulmonar atípico (ver nota 5) Cisto de parede espessa com crescimento da espessura/nodularidade OU Crescimento de cisto multilocular (diâmetro médio) OU Cisto multilocular (com loculação aumentada ou opacidade nova/aumentada (nodular, vidro fosco ou consolidação) Nódulo de crescimento sólido ou parcialmente sólido que demonstre crescimento em múltiplos exames de rastreamento</p>	Encaminhamento para avaliação clínica futura TC de tórax diagnóstica com ou sem contraste PET/CT pode ser considerado se há nódulos ou componentes sólidos ≥ 8 mm (≥ 268 mm ³); retirada de amostras de tecido; e/ou encaminhamento para avaliação clínica adicional
4X (prevalência estimada na população: < 1%)	Nódulos de categoria 3 ou 4 com recursos adicionais ou achados de imagem que aumentem a suspeita de câncer de pulmão	Manejo depende da avaliação clínica, preferência do paciente e probabilidade de malignidade (ver Nota 6)

Continua...▶

Quadro 4. Lung CT Screening Reporting and Data System (Lung-RADS®) versão 2022: classificação e recomendações de condutas para nódulos pulmonares durante o rastreamento do câncer de pulmão (parte 2). (Continuação...)

Classificação	Descrição	Manejo
S (prevalência estimada na população: 10%)	Modificador: pode adicionar à categoria 0-4 para achados não relacionados ao câncer de pulmão clinicamente significativos ou potencialmente clinicamente significativos	De acordo com o achado específico

Modificado de American College of Radiology Committee on Lung-RADS.⁽¹¹⁶⁾

TCBD: TC de baixa dose.

Notas:

4. Nódulos nas vias aéreas:

a. Anormalidades endobrônquicas ou endotraqueais que são segmentadas ou mais proximais são classificadas como Lung-RADS 4A

b. Anormalidades segmentares ou múltiplas anormalidades tubulares favorecem um processo infeccioso. Se não forem encontrados nódulos obstrutivos subjacentes, esses achados podem ser classificados como Lung-RADS 0 (provavelmente infeccioso ou inflamatório) ou 2 (benigno).

c. A presença de ar em anormalidades de vias aéreas segmentais ou mais proximais geralmente favorece secreções. Se nenhum nódulo de tecido mole subjacente for identificado, esses achados podem ser classificados como Lung-RADS 2.

d. Nódulos de vias aéreas segmentais ou mais proximais que são estáveis ou crescentes em 3 meses de acompanhamento de TC são promovidos para Lung-RADS 4B com recomendações de manejo para avaliações clínicas futuras (normalmente broncoscopia).

5. Cistos pulmonares atípicos:

a. Cistos de parede fina: cistos uniloculares com espessura uniforme < 2 mm. Cistos de espessura fina são considerados benignos e não são classificados ou manejados por Lung-RADS.

b. Cistos de parede espessa: uniloculares com parede espessa uniforme, espessamento assimétrico de parede, ou espessamento nodular de parede ≥ 2 mm (componente cístico é o recurso dominante); manejar como um cisto pulmonar atípico.

c. Cisto multilocular: cisto de parede fina ou espessa com separações internas. Manejar como um cisto pulmonar atípico.

d. Nódulo cavitário: espessamento de parede é o recurso dominante; manejar como um nódulo sólido (diâmetro médio total).

e. Cisto com nódulo associado: qualquer cisto com nódulo (sólido, parcialmente sólido, ou em vidro fosco). Manejo é baseado em critérios Lung-RADS para os recursos mais preocupantes.

f. Crescimento: > 15 mm de aumento no tamanho do nódulo (diâmetro médio), espessura da parede e/ou tamanho do componente cístico (diâmetro médio) ocorrendo dentro de um intervalo de 12 meses.

g. Cistos contendo fluidos podem representar um processo infeccioso e não são classificados no Lung-RADS, exceto se outros recursos preocupantes são identificados.

h. Múltiplos cistos podem indicar um diagnóstico alternativo como histiocitose de células de Langerhans ou linfangioleiomiomatose se não são classificados no Lung-RADS, exceto se outros recursos preocupantes são identificados.

6. Categoria 4B: o manejo é prejudicado na avaliação clínica (comorbidades), preferência do paciente e risco de malignidade. Radiologistas são encorajados a usar a ferramenta de avaliação de McWilliams et al.⁽¹⁵⁹⁾ ao fazer recomendações.

Naquele estudo,⁽¹⁴⁰⁾ ficou claro que o rastreamento anual com TCBD é custo-efetivo para a população desejada, e a relação custo-efetividade é ainda maior para o rastreamento bianual; entretanto, não ficaram claros os papéis dos modelos de predição de riscos e das intervenções para cessar o tabagismo.

Outra revisão sistemática corroborou os achados de custo-efetividade e sugeriu que o programa de rastreamento deveria ser implantado mesmo em situações de recursos financeiros limitados, ainda que realizando a TCBD com frequência mais baixa (bianual).⁽¹⁴¹⁾ É importante frisar que essa revisão sistemática não necessariamente reflete a realidade brasileira.

Um estudo realizado na China, um país em desenvolvimento e com alto índice de doenças granulomatosas, cujos indicadores se aproximam aos dos indicadores brasileiros, mostrou, pelo modelo de Markov, que o rastreamento com TCBD para pacientes maiores de 60 anos custou US\$ 113,88 milhões, mas foi custo-efetivo ao reduzir as mortes por CP em 16,1%.⁽¹⁴²⁾

Para chegar à relação de custo-benefício a partir da de custo-efetividade, devemos considerar, além

da relação custo-efetividade da TCBD em relação à mortalidade por CP, os seguintes aspectos^(4,137,143,144):

1. O custo do tratamento da doença inicial é potencialmente menor e apresenta melhores desfechos do que o tratamento da doença avançada, e o rastreamento provavelmente aumentará o número de doenças em estágio inicial.
2. O rastreamento acaba por mudar o estadiamento de CP que seriam diagnosticadas tardiamente, conforme observação do IELCAP.⁽¹⁴⁴⁾
3. O custo de outros exames associados, como biópsias.
4. O paciente tratado, quando ainda assintomático, tende a retornar mais rapidamente ao trabalho, gerando menor impacto socioeconômico causado pela doença.
5. Há aumento no número de internações por fatores associados aos estágios avançados, como dispneia, tromboembolismo e dor intratável, o que eleva os custos.
6. O programa de rastreamento deve ser associado à carga tabágica, o que por si só leva à prevenção de outras doenças, e, com isso, à redução de custos.

7. A TCBD tem baixo custo (cerca de US\$ 250 nos EUA em 2023) e sua disponibilidade tem aumentado, mesmo em países menos desenvolvidos.
8. As TCBD acabam por diagnosticar outras doenças que não o CP, que podem ser tratadas oportunamente. Seu diagnóstico e tratamento elevam os custos do programa, mas tendem a reduzir a mortalidade global não específica.

A análise considerando tais fatores é complexa, e nenhum modelo preditivo pode trazer precisão dos custos. Há estimativas em estudos norte-americanos; porém, com valores diferentes e que dependem de seguro saúde e de outros fatores.⁽¹³⁷⁾ Apesar disso, há concordância na possibilidade de bom custo-benefício para a população de risco.⁽¹⁴⁵⁾ Faltam dados brasileiros de custo-efetividade e de custo-benefício, mas é possível interpretar pelos estudos internacionais que o RCP no Brasil trará resultados semelhantes.

Após essa análise, pode-se concluir que o RCP com TCBD é provavelmente custo-efetivo, e seu custo-benefício, apesar de envolver múltiplos fatores, também tende a ser adequado. São necessários dados brasileiros para afirmar esses modelos, mas esse é um campo aberto e de grande interesse, principalmente aos pacientes que forem beneficiados pelo diagnóstico e tratamentos precoces, com redução de mortalidade.

PERSPECTIVAS DO RASTREAMENTO (NOVOS MARCADORES)

- São promissores, porém com eficácia em avaliação e com alto custo.
- Estão em estudo o uso de biomarcadores tumorais moleculares e/ou baseados em proteína, broncoscopia com autofluorescência, metilação do DNA, respiração exalada, DNA livre circulante, microRNA, metabolômica e combinação de imagens (*deep learning*) com biomarcadores.

Nos últimos anos estão sendo investigadas novas modalidades para o RCP. As principais necessidades clínicas ainda não atendidas são o refinamento do risco para melhorar a seleção de indivíduos submetidos à triagem e a caracterização de nódulos indeterminados encontrados durante a triagem baseada em TCBD.

No NLST foram armazenadas, para análise posterior, amostras de sangue, urina e escarro de mais de 10.000 participantes.^(146,147) Porém, até o momento, ainda não existem biomarcadores tumorais moleculares e/ou baseados em proteínas que possam ser usados de forma eficiente e implementados de forma confiável em um programa de rastreamento.⁽⁹²⁾

A broncoscopia com autofluorescência tem maior sensibilidade para detecção de lesões pré-cancerosas da mucosa brônquica do que para a detecção de lesões brônquicas pré-cancerosas quando comparada à broncoscopia convencional. Porém, os resultados da maioria das séries publicadas não apoiam seu uso como ferramenta de RCP.⁽¹⁴⁸⁾

Alguns estudos apontam o papel da metilação do DNA como um dos fatores-chave na progressão do CP. Os estudos atuais foram realizados em tecido

tumoral; já os achados em sangue e outras amostras apresentaram menor sensibilidade e especificidade.⁽¹⁴⁹⁾ Outro estudo identificou a metilação do DNA no plasma e no escarro com maior frequência em pessoas com CP em comparação aos controles ($p < 0,001$) para cinco de seis genes (*SOX17*, *TAC1*, *HOXA7*, *CD01*, *HOXA9* e *ZFP42*).⁽¹⁵⁰⁾

No condensado do ar exalado é possível detectar fragmentos voláteis de células e de DNA. Alguns estudos sugerem que essa matriz pode discriminar nódulos benignos dos malignos e ainda prever resposta à terapia e a presença da recorrência. Estudos para treinamento e validação de nariz eletrônico portátil para rastreamento encontraram precisão diagnóstica de 83%. Essas descobertas sugerem que a respiração exalada seja um marcador válido de CP e possa ser útil para a triagem de câncer.^(151,152)

O DNA livre circulante parece ser mais adequado para determinar as mutações do gene condutor naqueles pacientes com neoplasia já conhecida, ao invés de realizar diagnóstico precoce. Em estudos iniciais, ele não previu o risco de CP mas previu a sobrevivência no momento da cirurgia. Por outro lado, uma análise retrospectiva de microRNAs mostrou o potencial para aumentar a especificidade da TCBD, com notável redução de cinco vezes na taxa de falso-positivos.⁽¹⁵³⁾ Além disso, o microRNA pode auxiliar a estratificar o risco de CP em associação aos achados da TCBD. Essa estratificação de risco está agora sendo testada prospectivamente dentro de um ensaio de rastreamento com mais de 4.000 pessoas.^(154,155)

As alterações nos metabólitos do CP (metabolômica: modificações na glicólise, no ciclo do ácido cítrico, no metabolismo de aminoácidos e na síntese da membrana celular) fornecem uma leitura funcional direta das alterações fenotípicas associadas ao desenvolvimento de tumores pulmonares, podendo auxiliar a diferenciar subtipos histológicos ou mutações-alvo.⁽¹⁵⁶⁾

A combinação de aprendizado profundo baseado em imagens (*deep learning*) com biomarcadores pode ser uma ferramenta eficaz na caracterização de nódulos pulmonares. A análise por radiômica é capaz de identificar mutações relacionadas a *EGFR* e *KRAS* e prever sobrevivência. Alguns estudos mostraram que a integração de biomarcadores e características radiológicas é um bom preditor de CP. Os modelos integrados superam o uso de biomarcadores séricos isolados e representam uma abordagem muito promissora para o futuro da detecção precoce do CP, especialmente se a inteligência artificial for incorporada.⁽¹⁴⁷⁾

A comunidade científica também aguarda os resultados do estudo Atlas do Genoma Livre de Células Circulantes para a detecção precoce do câncer. Amostras de plasma coletadas durante 5 anos de acompanhamento serão analisadas por sequenciamento de genoma completo, integrando informações clínicas dos pacientes.^(157,158)

Todas essas ferramentas podem ser de grande importância no futuro do rastreamento; porém, o

RECOMENDAÇÕES DA SBCT, SBPT E CBR PARA O RASTREAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO NO BRASIL SBCT, SBPT AND CBR RECOMMENDATIONS FOR LUNG CANCER SCREENING IN BRAZIL

CONCEITOS SOBRE RASTREAMENTO E PORQUE RASTREAR

O diagnóstico do câncer de pulmão nos estágios iniciais reduz a mortalidade e os custos da saúde.

No rastreamento organizado a população alvo é convidada e monitorada com periodicidade definida, dentro de programa de qualidade dos exames e fluxogramas de decisões.

Desafios para implementação de programas de rastreamento no Brasil:

- Limitações orçamentárias;
- Heterogeneidade da distribuição de recursos humanos e de equipamentos;
- Barreiras socioculturais;
- Falta de políticas públicas de saúde adequadas aos níveis de prevenção.

EPIDEMIOLOGIA DO TABAGISMO



9,1% dos brasileiros adultos são fumantes.



A fumaça do tabaco contém pelo menos 250 substâncias prejudiciais à saúde e pelo menos 60 cancerígenos.



O uso dos dispositivos eletrônicos para fumar é crescente entre os jovens.



O tabagismo é a maior causa de doenças crônicas não transmissíveis.

EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE PULMÃO



O tabagismo continua como a principal causa.



Uma das neoplasias mais frequentes e letais.



Apenas 15% são diagnosticados nos estágios iniciais, potencialmente curáveis.

NOÇÕES BÁSICAS SOBRE O TRATAMENTO DO TABAGISMO



A cessação do tabagismo deve fazer parte dos programas de rastreamento.



Cessar o tabagismo reduz riscos, complicações e mortalidade de doenças crônicas, incluindo câncer, e aumenta a expectativa e a qualidade de vida.



Bases do tratamento: Decisão/determinação e força de vontade do paciente; Apoio comportamental individual ou em grupo; Medicamento - reposição de nicotina, bupropiona ou vareniclina.

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE E DO RASTREAMENTO

Críticos de elegibilidade:

- Fumantes/ex-fumantes, com idade \geq 50 anos e carga tabágica $>$ 20 anos-maço.

Críticos de exclusão:

- Idade $>$ 80 anos;
- Cessação do tabagismo $>$ 15 anos;
- Sintomas sugestivos de câncer de pulmão ou história de câncer de pulmão;
- Estado funcional e/ou comorbidades que impeçam o tratamento curativo.

ACHADOS INCIDENTAIS NA TCBD E SUAS IMPLICAÇÕES

Os achados clinicamente relevantes incluem pneumonia, aneurisma aórtico \geq 5 cm, atelectasia lobar ou segmentar, lesão suspeita de câncer, derrames pleural ou pericárdico volumosos

Achados incidentais na TCBD do tórax e não relacionados ao câncer de pulmão (maioria irrelevante)

Quando relevantes e conduzidos adequadamente podem melhorar o custo-efetividade, a qualidade e a expectativa de vida dos rastreados.

ALTERAÇÕES COMPATÍVEIS COM LESÕES GRANULOMATOSAS

A alta prevalência de doenças granulomatosas é um desafio para implementação e custo-efetividade do rastreamento do câncer de pulmão no Brasil.

Considerar a necessidade de ajustes nos algoritmos de condução de nódulos para a população brasileira.

A avaliação baseada nos algoritmos e a conduta multidisciplinar podem reduzir as taxas de positividade, de falso-positivos e de procedimentos desnecessários, e aproximar as nossas taxas de procedimentos invasivos com a dos países desenvolvidos.



OS MODELOS PROBABILÍSTICOS REDUZEM O NÚMERO DE FALSO-POSITIVOS?

Sim, os modelos de predição podem melhorar as intervenções clínicas, o desenvolvimento dos cuidados à população e a otimização de recursos.

Entretanto, é necessário validar os mesmos para populações heterogêneas e definir a nota de corte para as condutas em relação ao risco de câncer.

REQUISITOS MÍNIMOS DA TCBD

- Espessura de corte de 2,5 mm ou menos, preferencialmente \leq 1 mm;
- Rotação do gantry de 500 ms ou inferior;
- Tempo de varredura do tórax inferior a 10 segundos;
- Voltagem do tubo entre 100-120 kVp (para pacientes de tamanho padrão);
- Corrente do tubo (mAs) preferencialmente modulada automaticamente pelo tomógrafo;
- Dose de radiação máxima estabelecida para rastreamento corresponde a um índice de dose volumétrica (CTDIvol) de 3 mSv – dose de radiação efetiva \leq 1 mSv (para pacientes de tamanho padrão).

AQUISIÇÕES VOLUMÉTRICAS

Potenciais ganhos:

- Maior reprodutibilidade das medidas;
- Avaliação tridimensional dos nódulos;
- Aumento na sensibilidade na avaliação de crescimento dos nódulos (TDV).



Potenciais desafios:

- Dificuldades na segmentação de nódulos adjacentes a outras estruturas pulmonares;
- Avaliação de nódulos subsídicos;
- Diferenças entre medidas determinadas por diferentes softwares;
- Variações segundo protocolos de reconstrução tomográficos;
- Equidade da disponibilidade destes softwares em todo o território nacional.

RISCOS DO RASTREAMENTO

- Exposição à irradiação – risco relativamente baixo com TCBD.
- Ansiedade, exames e intervenções desnecessárias, e piora da qualidade de vida devido a:
 - o Resultados falso-positivos;
 - o Sobre diagnósticos;
 - o Achados incidentais irrelevantes;
 - o Decisões equivocadas.

Observação: a educação e as orientações adequadas sobre o rastreamento do câncer de pulmão, equipe multidisciplinar e condutas compartilhadas reduzem os riscos.

ESTRUTURA MÍNIMA E O PAPEL DA EQUIPE MULTIDISCIPLINAR

Centros de rastreamento:

- Equipe multidisciplinar para recrutamento, tomada e interpretação de imagens radiológicas, com capacidade de realizar diagnóstico diferencial nos casos de teste positivo e tratamento adequado nos casos de câncer.

Estrutura mínima:

- Acesso a programa de cessação do tabagismo.
- Serviço de radiologia com TCBD (baixa voltagem, 16 canais);
- Equipe especializada e descrição padronizada dos laudos (Lung-RADS);
- Acesso a PET-TC – diagnóstico e estadiamento pré-cirúrgico;
- Radiologia intervencionista e broncoscopia para realização de biópsias;
- Centro cirúrgico – toracotomias e cirurgias videoassistidas;
- Estrutura para navegação dos pacientes.



CUSTO VERSUS BENEFÍCIO DO RASTREAMENTO

O rastreamento do câncer de pulmão com TCBD é provavelmente custo-efetivo, e seu custo-benefício, apesar de envolver múltiplos fatores, também tende a ser adequado.

PERSPECTIVAS DO RASTREAMENTO (NOVOS MARCADORES)



- Promissores, porém com eficácia em avaliação e com alto custo.
- Em estudo: biomarcadores tumorais moleculares e/ou baseados em proteína, broncoscopia com autofluorescência, metilação do DNA, respiração exalada, DNA livre circulante e MicroRNA, metabólica e combinação de imagens (deep learning) com biomarcadores.



Figura 2. Resumo dos principais pontos das recomendações de rastreamento do câncer de pulmão no Brasil. TCBD: TC de baixa dosagem; TDV: tempo de duplicação de volume; e Lung-RADS: Lung CT Screening Reporting and Data System.

alto custo no desenvolvimento e na implementação desses métodos pode ser um fator limitante na sua incorporação às práticas clínicas em medicina populacional.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A detecção precoce do CP é fundamental para a melhora dos seus desfechos clínicos. A abordagem da população vulnerável, principalmente fumante, deve ser feita de forma multiprofissional, contando com o auxílio e a participação do poder público, agentes comunitários de saúde, familiares e instituições de apoio a pacientes.

No presente documento, os especialistas de três das principais sociedades médicas dedicadas ao tratamento das doenças torácicas (SBPT, SBCT e CBR) reuniram-se para constituir o grupo de estudo, visando formular as primeiras recomendações de RCP no Brasil, e este é o primeiro passo para discussões sobre o tema, de relevada importância.

Na Figura 2, apresentamos um infográfico com o resumo dos principais pontos das presentes recomendações.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a contribuição do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT).

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores participaram de uma ou mais fases de elaboração do presente consenso: 1) concepção e planejamento do trabalho, bem como interpretação das evidências; 2) redação e/ou revisão das versões preliminares e definitiva do manuscrito; e 3) aprovação da versão final do manuscrito. A revisão final foi elaborada por LFFP, RSS, DOB e JF, após a concordância de todo o grupo de trabalho.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration; Kocarnik JM, Compton K, Dean FE, Fu W, Gaw BL, et al. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived with Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncol.* 2022;8(3):420-444. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.6987>
2. Santos MO. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. *Rev Bras Cancerol.* 2018;64(1):119-120. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2018v64n1.115>
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>
4. Guzman R, Guirao À, Vela E, Clèries M, García-Altés A, Sagarra J, et al. Outcomes and cost of lung cancer patients treated surgically or medically in Catalunya: cost-benefit implications for lung cancer screening programs. *Eur J Cancer Prev.* 2020;29(6):486-492. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000566>
5. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA, 2021. [cited 2023 May 25]. Detecção precoce do câncer. [Adobe Acrobat document, 74p.]. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/deteccao-precoce-do-cancer.pdf>
6. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA.* 2011;306(17):1865-1873. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1591>
7. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *The Lancet.* 1999;354(9173):99-105. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)06093-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)06093-6)
8. Henschke CI, Boffetta P, Yankelevitz DF, Altorki N. Computed tomography screening: the international early lung cancer action program experience. *Thorac Surg Clin.* 2015;25(2):129-143. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2014.12.001>
9. National Lung Screening Trial Research Team; Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365(5):395-409. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102873>
10. National Lung Screening Trial Research Team. Lung Cancer Incidence and Mortality with Extended Follow-up in the National Lung Screening Trial. *J Thorac Oncol.* 2019;14(10):1732-1742. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.05.004>
11. Wille MM, Dirksen A, Ashraf H, Saghir Z, Bach KS, Brodersen J, et al. Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with Focus on High-Risk Profiling. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(5):542-551. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-1040OC>
12. Becker N, Motsch E, Trotter A, Heussel CP, Dienemann H, Schnabel PA, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening-Results from the randomized German LUSI trial. *Int J Cancer.* 2020;146(6):1503-1513. <https://doi.org/10.1002/ijc.32486>
13. Paci E, Puliti D, Lopes Pegna A, Carrozzi L, Picozzi G, Falaschi F, et al. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. *Thorax.* 2017;72(9):825-831. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209825>
14. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Passera E, Chiarenza M, Chiesa G, et al. Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(10):1166-1175. <https://doi.org/10.1164/rccm.201408-1475OC>
15. dos Santos RS, Franceschini JP, Chate RC, Ghefter MC, Kay F, Trajano AL, et al. Do Current Lung Cancer Screening Guidelines Apply for Populations with High Prevalence of Granulomatous Disease? Results From the First Brazilian Lung Cancer Screening Trial (BRELT1). *Ann Thorac Surg.* 2016;101(2):481-488. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.07.013>
16. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med.* 2020;382(6):503-513. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911793>
17. Sadate A, Ocean BV, Beregi JP, Hamard A, Addala T, de Forges H, et al. Systematic review and meta-analysis on the impact of lung cancer screening by low-dose computed tomography. *Eur J Cancer Oxf Engl.* 2020;134:107-114. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.04.035>
18. Hochheger B, Camargo S, da Silva Teles GB, Chate RC, Szarf G, Guimarães MD, et al. Challenges of Implementing Lung Cancer Screening in a Developing Country: Results of the Second Brazilian Early Lung Cancer Screening Trial (BRELT2). *JCO Glob Oncol.* 2022;8:e2100257. <https://doi.org/10.1200/GO.21.00257>
19. Oudkerk M, Liu S, Heuvelmans MA, Walter JE, Field JK. Lung cancer LDCT screening and mortality reduction - evidence, pitfalls and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(3):135-151. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00432-6>
20. Adams SJ, Stone E, Baldwin DR, Vliegenthart R, Lee P, Fintelmann FJ. Lung cancer screening. *Lancet.* 2023;401(10374):390-408. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01694-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01694-4)
21. Yang SC, Wang JD, Wang SY. Considering lead-time bias in evaluating the effectiveness of lung cancer screening with real-world data. *Sci Rep.* 2021;11(1):12180. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91852-6>
22. Raez LE, Nogueira A, Santos ES, Dos Santos RS, Franceschini J, Ron DA, et al. Challenges in lung cancer screening in Latin America. *J Glob Oncol.* 2018;4:1-10. <https://doi.org/10.1200/JGO.17.00040>
23. Edelman SE, Guerra RB, Edelman SM, Lopes da Silva L, Aleixo GFP, Matuda RMK, et al. The challenges of implementing low-dose computed tomography for lung cancer screening in low- and middle-income countries. *Nat Cancer.* 2020;1(12):1140-52. <https://doi.org/10.1038/s43018-020-00142-z>
24. Warren GW, Alberg AJ, Kraft AS, Cummings KM. The 2014 Surgeon General's report: "The health consequences of smoking—50 years of progress": a paradigm shift in cancer care. *Cancer.* 2013(13):1914-1916. <https://doi.org/10.1002/cncr.28695>

25. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014.
26. Almeida A. Tipos e formas mais comuns de consumo de nicotina: tabaco sem fumaça. Em: Tabagismo: prevenção e tratamento. 1st ed. Rio de Janeiro, RJ: DiLivros Editora; 2021. p. 29-34.
27. Viegas CAA. Tipos e formas mais comuns de consumo de nicotina: tabaco com fumaça. Em: Tabagismo: prevenção e tratamento. 1st ed. Rio de Janeiro, RJ: DiLivros Editora; 2021. p. 35-39.
28. Martins S. Tipos e formas mais comuns de consumo de nicotina: dispositivos eletrônicos para fumar. Em: Tabagismo: prevenção e tratamento. 1st ed. Rio de Janeiro, RJ: DiLivros Editora; 2021. p. 40-48.
29. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. E-Cigarette Use Among Youth and Young Adults: A Report of the Surgeon General [monograph on the Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2016. [cited 2023 May 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538680/>
30. Lyzwinski LN, Naslund JA, Miller CJ, Eisenberg MJ. Global youth vaping and respiratory health: epidemiology, interventions, and policies. *Npj Prim Care Respir Med.* 2022;32(1):14. <https://doi.org/10.1038/s41533-022-00277-9>
31. Bertoni N, Szklo AS. Electronic nicotine delivery systems in Brazilian state capitals: prevalence, profile of use, and implications for the National Tobacco Control Policy [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica.* 2021;37(7): e00261920. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00261920>
32. Martins S, Araújo AJ, Wehrmeister FC, Freitas BM, Basso RG, Santana ANC, et al. Prevalence and associated factors of experimentation with and current use of water pipes and electronic cigarettes among medical students: a multicentric study in Brazil. *J. Brasil Pneumol.* 49(1):e20210467. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210467>
33. Corrêa PCR. No controversy: e-cigarettes are not a treatment for tobacco/nicotine cessation. *J Bras Pneumol.* 2022;48(5):e20220283. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220283>
34. IBGE. [homepage on the Internet] Rio de Janeiro, RJ: IBGE; c2020 [cited 2023 Jun 20]. PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE 2019: PERCEPÇÃO DO ESTADO DE SAÚDE, ESTILOS DE VIDA, DOENÇAS CRÔNICAS E SAÚDE BUCAL: Brasil e Grandes Regiões. [Adobe Acrobat document, 113p.]. Available from: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101764.pdf>
35. Pisinger C, Døssing M. A systematic review of health effects of electronic cigarettes. *Prev Med.* 2014;69:248-260. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2014.10.009>
36. Tehrani MW, Newmeyer MN, Ruelle AM, Prasse C. Characterizing the Chemical Landscape in Commercial E-Cigarette Liquids and Aerosols by Liquid Chromatography–High-Resolution Mass Spectrometry. *Chem Res Toxicol.* 2021;34(10):2216-2226. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.1c00253>
37. Adermark L, Galanti MR, Ryk C, Gilljam H, Hedman L. Prospective association between use of electronic cigarettes and use of conventional cigarettes: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res.* 2021;7(3):00976-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00976-2020>
38. World Health Organization. [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2022 [updated 2019 Dec 18; cited 2022 Jun 20]. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025, third edition. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/who-global-report-on-trends-in-prevalence-of-tobacco-use-2000-2025-third-edition>
39. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA; c2022 [updated 2023 Feb 7; cited 2023 Jul 5]. Dados e números da prevalência do tabagismo - Página com informações estatísticas da prevalência do tabagismo no Brasil. Available from: <https://www.inca.gov.br/observatorio-da-politica-nacional-de-controle-do-tabaco/dados-e-numeros-prevalencia-tabagismo>
40. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva; Pan American Health Organization, organizadores. Pesquisa especial de tabagismo - PETab: relatório Brasil. Rio de Janeiro (RJ): Instituto Nacional do Câncer; Brasília (DF): Ministério da Saúde and Organização Pan-Americana da Saúde - Representação Brasil; 2011.
41. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério; c2023 [cited 2023 Nov 5]. Vigitel Brasil 2023: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2023. [Adobe Acrobat document, 133p.]. Available from <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vigitel/vigitel-brasil-2023-vigilancia-de-fatores-de-risco-e-protecao-para-doencas-cronicas-por-inquerito-telefonico>
42. Pinto M, Bardach A, Palacios A, Biz A, Alcaraz A, Rodriguez B, et al. Burden of smoking in Brazil and potential benefit of increasing taxes on cigarettes for the economy and for reducing morbidity and mortality. *Cad Saude Publica.* 2019;35(8):e00129118. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00129118>
43. United States Public Health Service Office of the Surgeon General; National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General [monograph on the Internet]. Washington (DC): US Department of Health and Human Services; 2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32255575/>
44. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: o cuidado da pessoa tabagista (Cadernos de Atenção Básica, n. 40). Brasília: Ministério da Saúde, 2015. [Adobe Acrobat document, 156p.]. Available from: http://www.as.saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/2016/06/caderno_40.pdf
45. Tanner NT, Kanodra NM, Gebregziabher M, Payne E, Halbert CH, Warren GW, et al. The Association between Smoking Abstinence and Mortality in the National Lung Screening Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(5):534-541. <https://doi.org/10.1164/rccm.201507-1420OC>
46. Heiden BT, Eaton DB, Chang SH, Yan Y, Schoen MW, Chen LS, et al. The Impact of Persistent Smoking After Surgery on Long-term Outcomes After Stage I Non-small Cell Lung Cancer Resection. *Chest.* 2022;161(6):1687-1696. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.12.634>
47. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância. Consenso sobre Abordagem e Tratamento do Fumante. Rio de Janeiro: INCA; 2001.
48. Reichert J, Araújo AJ, Gonçalves CM, Godoy I, Chatkin JM, Sales MP, et al. Smoking cessation guidelines—2008. *J Bras Pneumol.* 2008;34(10):845-880. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132008001000014>
49. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz NL, Curry SJ, et al. Treatment tobacco use and dependence; 2008 guideline. [monograph on the Internet]. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services [updated 2008 May 16; cited 2023 May 25]. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/6964>
50. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2023 [updated 2020 Sep 24; cited 2023 May 25]. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Tabagismo. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/relatorios/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-do-tabagismo>
51. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(5):CD009329. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009329.pub2>
52. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(5):CD006103 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006103.pub7>
53. Lindson N, Chepkin SC, Ye W, Fanshawe TR, Bullen C, Hartmann-Boyce J. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4(4):CD013308. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013308>
54. Howes S, Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Hong B, Lindson N. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;4(4):CD000031. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000031.pub5>
55. Leone FT, Zhang Y, Evers-Casey S, Evins AE, Eakin MN, Fathi J, et al. Initiating Pharmacologic Treatment in Tobacco-Dependent Adults. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(2):e5-e31. <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-1982ST>
56. Jiménez-Ruiz CA, Andreas S, Lewis KE, Tonnesen P, van Schayck CP, Hajek P, et al. Statement on smoking cessation in COPD and other pulmonary diseases and in smokers with comorbidities who find it difficult to quit. *Eur Respir J.* 2015;46(1):61-79. <https://doi.org/10.1183/09031936.00092614>

57. National Comprehensive Cancer Network Smoking cessation (version 1.2018). Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/smoking.pdf
58. Barua RS, Rigotti NA, Benowitz NL, Cummings KM, Jazayeri MA, Morris PB, et al. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Tobacco Cessation Treatment: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(25):3332-3365. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.027>
59. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Butler AR, Lindson N, Bullen C, Begh R, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;9(9):CD010216. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010216.pub6>
60. Hanewinkel R, Niederberger K, Pedersen A, Unger JB, Galimov A. E-cigarettes and nicotine abstinence: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Respir Rev*. 2022;31(163):210215. <https://doi.org/10.1183/16000617.0215-2021>
61. Araujo LH, Baldotto C, Castro G Jr, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Lung cancer in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2018;44(1):55-64. <https://doi.org/10.1590/S1806-3756201700000135>
62. Ismael GFV, Coradazzi AL, Neto FAM, Abdalla KC, Milhomem P, Oliveira J. Aspectos clínicos e histopatológicos em câncer de pulmão: análise dos dados de uma instituição no interior paulista entre 1997 e 2008. *Rev Bras Oncol Clínica*. 2010;7(22):72-78.
63. Costa G, Thuler LC, Ferreira CG. Epidemiological changes in the histological subtypes of 35,018 non-small-cell lung cancer cases in Brazil. *Lung Cancer Amst Neth*. 2016;97:66-72. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.04.019>
64. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA) [homepage on the Internet]. c2022 [updated 2022 Jul 18; cited 2022 Oct 5]. Câncer de pulmão. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pulmao>.
65. Siegel RL, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013;63(1):11-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21166>
66. Younes RN, Deutsch F, Badra C, Gross J, Haddad F, Deheinzelin D. Nonsmall cell lung cancer: evaluation of 737 consecutive patients in a single institution. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2004;59(3):119-127. <https://doi.org/10.1590/s0041-87812004000300005>
67. Costa GJ, Mello MJG, 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. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180251>
68. Westphal FL, Lima LC, Andrade EO, Lima Netto JC, Silva AS, Carvalho BC. Characteristics of patients with lung cancer in the city of Manaus, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2009;35(2):157-163. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132009000200009>
69. Barros JA, Valladares G, Faria AR, Fugita EM, Ruiz AP, Vianna GD, et al. Early diagnosis of lung cancer: the great challenge. Epidemiological variables, clinical variables, staging and treatment. *J Bras Pneumol*. 2006;32(3):221-227.
70. Novaes F, Cataneo D, Ruiz R, Defaveri J, Michelin O, Cataneo A. Lung cancer: Histology, staging, treatment and survival. *J Bras Pneumol*. 2008;34(8):595-600. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132008000800009>
71. Araujo LH, Baldotto CS, Zukin M, Vieira FM, Victorino AP, Rocha VR, et al. Survival and prognostic factors in patients with Non-Small Cell Lung Cancer treated in private health care. *Rev Bras Epidemiol*. 2014;17(4):1001-1014. <https://doi.org/10.1590/1809-4503201400040017>
72. Mascarenhas E, Lessa G. Perfil clínico e sócio-demográfico de pacientes com câncer de pulmão não-pequenas células atendidos num serviço privado. *Rev Bras Oncol Clínica*. 2010;7(22):49-54.
73. Abrao FC, Abreu IRLB, Rocha RO, Munhoz FD, Rodrigues JHG, Younes RN. Impact of the delay to start treatment in patients with lung cancer treated in a densely populated area of Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017;72(11):675-680. [https://doi.org/10.6061/clinics/2017\(11\)05](https://doi.org/10.6061/clinics/2017(11)05)
74. Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, Nagle M, Clark SD, Weber RP, et al. Screening for Lung Cancer with Low-Dose Computed Tomography: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325(10):971-987. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0377>
75. Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, Nagle M, Clark SD, Weber RP, et al. Screening for Lung Cancer with Low-Dose Computed Tomography: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 198. AHRQ Publication No. 20-05266-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2021 Mar.
76. Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, Pinsky P, Kramer B, Prorok P; et al. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute. *Chest*. 2004;126(1):114-121. <https://doi.org/10.1378/chest.126.1.114>
77. Wilson DO, Weissfeld JL, Fuhrman CR, Fisher SN, Balogh P, Landreneau RJ, et al. The Pittsburgh Lung Screening Study (PLuSS): outcomes within 3 years of a first computed tomography scan. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(9):956-961. <https://doi.org/10.1164/rccm.200802-3360C>
78. Lopes Pegna A, Picozzi G, Mascalchi M, Maria Carozzi F, Carozzi L, Comin C, et al. Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung Cancer*. 2009;64(1):34-40. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.07.003>
79. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF, et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax*. 2012;67(4):296-301. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200736>
80. Becker N, Motsch E, Gross ML, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H, et al. Randomized study on early detection of lung cancer with MScT in Germany: study design and results of the first screening round. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012;138(9):1475-1486. <https://doi.org/10.1007/s00432-012-1228-9>
81. Chiarantano RS, Vazquez FL, Franco A, Ferreira LC, Cristina da Costa M, Talarico T, et al. Implementation of an Integrated Lung Cancer Prevention and Screening Program Using a Mobile Computed Tomography (CT) Unit in Brazil. *Cancer Control*. 2022;29:10732748221121385. <https://doi.org/10.1177/10732748221121385>
82. Svartman FM, Leite MMR, Sartori APG, Gutierrez RS, Cadore AC, Oliveira CTM, et al. Lung cancer screening with low-dose CT integrated with pulmonary care in a public hospital in southern Brazil: results from the first 712 patients. *J Bras Pneumol*. 2022;48(5):e20220146. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220146>
83. Haiman CA, Stram DO, Wilkens LR, Pike MC, Kolonel LN, Henderson BE, et al. Ethnic and racial differences in the smoking-related risk of lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;354(4):333-342. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa033250>
84. Pinsky PF. Racial and ethnic differences in lung cancer incidence: how much is explained by differences in smoking patterns? (United States). *Cancer Causes Control*. 2006;17(8):1017-1024. <https://doi.org/10.1007/s10552-006-0038-2>
85. Aldrich MC, Mercado SF, Sandler KL, Blot WJ, Grogan EL, Blume JD. Evaluation of USPSTF Lung Cancer Screening Guidelines Among African American Adult Smokers. *JAMA Oncol*. 2019;5(9):1318-1324. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.1402>
86. US Preventive Services Task Force; Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;325(10):962-970. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1117>
87. Wood DE, Kazerooni EA, Aberle D, Berman A, Brown LM, Eapen GA, et al. NCCN Guidelines® Insights: Lung Cancer Screening, Version 1.2022: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(7):754-764. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0036>
88. Penha D, Pinto E, Monaghan C, Hochhegger B, Marchiori E, Tabora-Barata L, et al. Incidental findings on lung cancer screening: pictorial essay and systematic checklist. *J Bras Pneumol*. 2022;48(1):e20210371. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210371>
89. Tanoue LT, Sather P, Cortopassi I, Dicks D, Curtis A, Michaud G, et al. Standardizing the Reporting of Incidental, Non-Lung Cancer (Category S) Findings Identified on Lung Cancer Screening Low-Dose CT Imaging. *Chest*. 2022;161(6):1697-1706. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.12.662>
90. Mazzone PJ, Silvestri GA, Patel S, Kanne JP, Kinsinger LS, Wiener RS, et al. Screening for Lung Cancer: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;153(4):954-985. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.01.016>
91. Mazzone PJ, Silvestri GA, Souter LH, Caverly TJ, Kanne JP, Kathi HA, et al. Screening for Lung Cancer: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;160(5):e427-e494. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.06.063>
92. Kauczor HU, Baird AM, Blum TG, Bonomo L, Bostantzoglou C, Burghuber O, et al. ESR/ERS statement paper on lung cancer

- screening. *Eur Respir J.* 2020;55(2):1900506. <https://doi.org/10.1183/13993003.00506-2019>
93. Veronesi G, Baldwin DR, Henschke CI, Ghislandi S, Iavicoli S, Oudkerk M, et al. Recommendations for Implementing Lung Cancer Screening with Low-Dose Computed Tomography in Europe. *Cancers (Basel).* 2020;12(6):0. <https://doi.org/10.3390/cancers12061672>
 94. Gierada DS, Black WC, Chiles C, Pinsky PF, Yankelevitz DF. Low-Dose CT Screening for Lung Cancer: Evidence from 2 Decades of Study. *Radiol Imaging Cancer.* 2020;2(2):e190058. <https://doi.org/10.1148/rlycan.2020190058>
 95. Shankar A, Saini D, Dubey A, Roy S, Bharati SJ, Singh N, et al. Feasibility of lung cancer screening in developing countries: challenges, opportunities and way forward. *Transl Lung Cancer Res.* 2019;8(Suppl 1):S106-S121. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.03.03>
 96. Kim H, Kim HY, Goo JM, Kim Y. Lung Cancer CT Screening and Lung-RADS in a Tuberculosis-endemic Country: The Korean Lung Cancer Screening Project (K-LUCAS). *Radiology.* 2020;296(1):181-188. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020192283>
 97. The World Bank [homepage on the Internet]. Washington (DC): The World Bank; c2023 [cited 2023 Jun 9]. Incidence of tuberculosis (per 100,000 people). Available from: <https://data.worldbank.org/indicator/SH.TBS.INCD>
 98. Miranda-Filho A, Charvat H, Bray F, Migowski A, Cheung LC, Vaccarella S, et al. A modeling analysis to compare eligibility strategies for lung cancer screening in Brazil. *EclinicalMedicine.* 2021;42:101176. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101176>
 99. Bach PB, Kattan MW, Thornquist MD, Kris MG, Tate RC, Barnett MJ, Hsieh LJ, Begg CB. Variations in lung cancer risk among smokers. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(6):470-478. <https://doi.org/10.1093/jnci/95.6.470>
 100. Toumazis I, Bastani M, Han SS, Plevritis SK. Risk-Based lung cancer screening: A systematic review. *Lung Cancer.* 2020;147:154-186. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.07.007>
 101. Tammemägi MC, Katki HA, Hocking WG, Church TR, Caporaso N, Kvale PA, et al. Selection criteria for lung-cancer screening. *N Engl J Med.* 2013;368(8):728-736. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211776>
 102. Tammemägi CM, Pinsky PF, Caporaso NE, Kvale PA, Hocking WG, Church TR, et al. Lung cancer risk prediction: Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial models and validation. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(13):1058-1068. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr173>
 103. Katki HA, Kovalchik SA, Berg CD, Cheung LC, Chaturvedi AK. Development and Validation of Risk Models to Select Ever-Smokers for CT Lung Cancer Screening. *JAMA.* 2016;315(21):2300-2311. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.6255>
 104. Cheung LC, Berg CD, Castle PE, Katki HA, Chaturvedi AK. Life-Gained-Based Versus Risk-Based Selection of Smokers for Lung Cancer Screening. *Ann Intern Med.* 2019;171(9):623-632. <https://doi.org/10.7326/M19-1263>
 105. Ten Haaf K, Bastani M, Cao P, Jeon J, Toumazis I, Han SS, et al. A Comparative Modeling Analysis of Risk-Based Lung Cancer Screening Strategies. *J Natl Cancer Inst.* 2020;112(5):466-479. <https://doi.org/10.1093/jnci/djz164>
 106. Katki HA, Kovalchik SA, Petito LC, Cheung LC, Jacobs E, Jemal A, et al. Implications of Nine Risk Prediction Models for Selecting Ever-Smokers for Computed Tomography Lung Cancer Screening. *Ann Intern Med.* 2018;169(1):10-19. <https://doi.org/10.7326/M17-2701>
 107. Moyer VA; US Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014;160(5):330-338. <https://doi.org/10.7326/M13-2771>
 108. Kumar V, Cohen JT, van Klaveren D, Soeteman DI, Wong JB, Neumann PJ, et al. Risk-Targeted Lung Cancer Screening: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med.* 2018;168(3):161-169. <https://doi.org/10.7326/M17-1401>
 109. Teles GBDS, Macedo ACS, Chate RC, Valente VAT, Funari MBG, Szarf G. LDCT lung cancer screening in populations at different risk for lung cancer. *BMJ Open Respir Res.* 2020 Feb;7(1):e000455. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000455>
 110. Kazerooni EA, Austin JH, Black WC, Dyer DS, Hazelton TR, Leung AN, et al. ACR-STR practice parameter for the performance and reporting of lung cancer screening thoracic computed tomography (CT): 2014 (Resolution 4). *J Thorac Imaging.* 2014;29(5):310-316. <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000097>
 111. Fintelmann FJ, Bernheim A, Digumarthy SR, Lennes IT, Kalra MK, Gilman MD, et al. The 10 Pillars of Lung Cancer Screening: Rationale and Logistics of a Lung Cancer Screening Program. *RadioGraphics.* 2015;35(7):1893-1908. <https://doi.org/10.1148/rg.2015150079>
 112. American Association of Physicists in Medicine. [homepage on the Internet]. Alexandria (VA): AAPM; c2023 [updated 2019 Sep 2019; cited 2023 Jun 13]. Lung Cancer Screening CT Protocols Version 5.1. Available from: <https://www.aapm.org/pubs/CTProtocols/documents/LungCancerScreeningCT.pdf>
 113. Vonder M, Dorris MD, Vliegenthart R. Latest CT technologies in lung cancer screening: protocols and radiation dose reduction. *Transl Lung Cancer Res.* 2021;10(2):1154-1164. <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-808>
 114. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC, Mayo JR, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology.* 2017;284(1):228-243. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161659>
 115. American College of Radiology Committee on Lung-RADS. [homepage on the Internet]. Reston (VA): ACR; c2023 [cited 2023 Jun 28]. Lung-RADS assessment categories version 1.1. Available from: www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Lung-RADS/LungRADSAssessmentCategoriesv1-1.pdf
 116. American College of Radiology Committee on Lung-RADS. [homepage on the Internet]. Reston (VA): ACR; c2023 [updated 2022; cited 2023 Jun 20]. Lung CT Screening Reporting & Data System (Lung-RADS®). Available from: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Lung-Rads>
 117. Xu DM, Gietema H, de Koning H, Vernhout R, Nackaerts K, Prokop M, et al. Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial. *Lung Cancer.* 2006; 54(2):177-184. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2006.08.006>
 118. Devaraj A, van Ginneken B, Nair A, Baldwin D. Use of Volumetry for Lung Nodule Management: Theory and Practice. *Radiology.* 2017;284(3):630-644. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017151022>
 119. Revel MP, Bissery A, Bienvenu M, Aycard L, Lefort C, Frijia G. Are two-dimensional CT measurements of small noncalcified pulmonary nodules reliable? *Radiology.* 2004;231(2):453-458. <https://doi.org/10.1148/radiol.2312030167>
 120. Gierada DS, Rydzak CE, Zei M, Rhea L. Improved Interobserver Agreement on Lung-RADS Classification of Solid Nodules Using Semiautomated CT Volumetry. *Radiology.* 2020;297(3):675-684. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200302>
 121. Heuvelmans MA, Walter JE, Vliegenthart R, van Ooijen PMA, De Bock GH, de Koning HJ, et al. Disagreement of diameter and volume measurements for pulmonary nodule size estimation in CT lung cancer screening. *Thorax.* 2018;73(8):779-781. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210770>
 122. Zhao YR, van Ooijen PM, Dorris MD, Heuvelmans M, de Bock GH, Vliegenthart R, Oudkerk M. Comparison of Three Software Systems for Semi-Automatic volumetry of Pulmonary Nodules on Baseline and Follow-Up CT Examinations. *Acta Radiol* 2014;55(6):691-698. <https://doi.org/10.1177/0284185113508177>
 123. Delorme S, Kaaks R. Lung Cancer Screening by Low-Dose Computed Tomography: Part 2 - Key Elements for Programmatic Implementation of Lung Cancer Screening. *Rofo.* 2021;193(6):644-651. <https://doi.org/10.1055/a-1290-7817>
 124. Pinsky PF, Gierada DS, Black W, Munden R, Nath H, Aberle D, et al. Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial. *Ann Intern Med.* 2015;162(7):485-491. <https://doi.org/10.7326/M14-2086>
 125. Ho H, Williamson C, Regis SM, Stock CT, Quadri SM, McKee BJ, et al. Surgery and invasive diagnostic procedures for benign disease are rare in a large low dose computed tomography lung cancer screening program. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;161(3):790-802.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.08.109>
 126. Passiglia F, Cinquini M, Bertolaccini L, Del Re M, Facchinetti F, Ferrara R, et al. Benefits and Harms of Lung Cancer Screening by Chest Computed Tomography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2021;39(23):2574-2585. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02574>
 127. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, Brain KE, Devaraj A, Eisen T, et al. The UK Lung Cancer Screening Trial: a pilot randomised controlled trial of low-dose computed tomography screening for the early detection of lung cancer. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2016;20(40):1-146. <https://doi.org/10.3310/hta20400>
 128. Dunn CE, Edwards A, Carter B, Field JK, Brain K, Lifford KJ. The role of screening expectations in modifying short-term psychological responses to low-dose computed tomography lung cancer screening among high-risk individuals. *Patient Educ Couns.* 2017;100(8):1572-1579. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2017.02.024>
 129. Penha D, Pinto E, Monaghan C, Hochegger B, Marchiori E, Taborda-Barata L, et al. Incidental findings on lung cancer screening: pictorial essay and systematic checklist. *J Bras Pneumol.* 2022;48(1):e20210371. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/>

- e20210371
130. Clark MA, Gorelick JJ, Sicks JD, Park ER, Graham AL, Abrams DB, et al. The Relations Between False Positive and Negative Screens and Smoking Cessation and Relapse in the National Lung Screening Trial: Implications for Public Health. *Nicotine Tob Res.* 2016;18(1):17-24. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntv037>
 131. Iaccarino JM, Duran C, Slatore CG, Wiener RS, Kathuria H. Combining smoking cessation interventions with LDCT lung cancer screening: A systematic review. *Prev Med.* 2019;121:24-32. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2019.02.016>
 132. Pedersen JH, Ashraf H. Implementation and organization of lung cancer screening: what are the main issues? *Transl Lung Cancer Res.* 2021;10(2):1050-1063. <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-985>
 133. van der Aalst CM, Ten Haaf K, de Koning HJ. Implementation of lung cancer screening: what are the main issues? *Transl Lung Cancer Res.* 2021;10(2):1050-1063. <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-985>
 134. Dobler CC, Midthun DE, Montori VM. Quality of Shared Decision Making in Lung Cancer Screening: The Right Process, With the Right Partners, at the Right Time and Place. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(11):1612-1616. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.08.010>
 135. Field JK, deKoning H, Oudkerk M, Anwar S, Mulshine J, Pastorino U, et al. Implementation of lung cancer screening in Europe: challenges and potential solutions: summary of a multidisciplinary roundtable discussion. *ESMO Open.* 2019;4(5):e000577. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000577>
 136. Lin Y, Fu M, Ding R, Inoue K, Jeon CY, Hsu W, et al. Patient Adherence to Lung CT Screening Reporting & Data System-Recommended Screening Intervals in the United States: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Thorac Oncol.* 2021;17(1):38-55. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.09.013>
 137. Pyenson B, Dieguez G. 2016 reflections on the favorable cost-benefit of lung cancer screening. *Ann Transl Med.* 2016;4(8):155. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.04.02>
 138. Pyenson BS, Tomicki SM. Lung Cancer Screening: A Cost-Effective Public Health Imperative. *Am J Public Health.* 2018;108(10):1292-1293. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2018.304659>
 139. Ten Haaf K, Tammemägi MC, Bondy SJ, van der Aalst CM, Gu S, McGregor SE, et al. Performance and Cost-Effectiveness of Computed Tomography Lung Cancer Screening Scenarios in a Population-Based Setting: A Microsimulation Modeling Analysis in Ontario, Canada. *PLoS Med.* 2017;14(2):e1002225. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002225>
 140. Grover H, King W, Bhattarai N, Moloney E, Sharp L, Fuller L. Systematic review of the cost-effectiveness of screening for lung cancer with low dose computed tomography. *Lung Cancer.* 2022;170:20-33. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2022.05.005>
 141. Liu CC, Shi JF, Liu GX, Tang W, Zhang X, Li F, et al. Cost-effectiveness of lung cancer screening worldwide: a systematic review [Article in Chinese]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi.* 2019;40(2):218-226. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.02.018>
 142. Sun C, Zhang X, Guo S, Liu Y, Zhou L, Shi J, et al. Determining cost-effectiveness of lung cancer screening in urban Chinese populations using a state-transition Markov model. *BMJ Open.* 2021;11(7):e046742. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-046742>
 143. Snowsill T, Yang H, Griffin E, Long L, Varley-Campbell J, Coelho H, et al. Low-dose computed tomography for lung cancer screening in high-risk populations: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2018;22(69):1-276. <https://doi.org/10.3310/hta22690>
 144. International Early Lung Cancer Action Program Investigators; Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med.* 2006;355(17):1763-1771. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060476>
 145. Du Y, Sidorenkov G, Heuvelmans MA, Groen HJM, Vermeulen KM, Greuter MJW, et al. Cost-effectiveness of lung cancer screening with low-dose computed tomography in heavy smokers: a microsimulation modelling study. *Eur J Cancer.* 2020;135:121-129. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.05.004>
 146. Hensing TA, Salgia R. Molecular biomarkers for future screening of lung cancer. *J Surg Oncol.* 2013;108(5):327-333. <https://doi.org/10.1002/jso.23382>
 147. Seijo LM, Peled N, Ajona D, Boeri M, Field JK, Sozzi G, et al. Biomarkers in Lung Cancer Screening: Achievements, Promises, and Challenges. *J Thorac Oncol.* 2019;14(3):343-357. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.11.023>
 148. Zaric B, Perin B, Carapic V, Stojic V, Matijasevic J, Andrijevic I, et al. Diagnostic value of autofluorescence bronchoscopy in lung cancer. *Thorac Cancer.* 2013;4(1):1-8. <https://doi.org/10.1111/j.1759-7714.2012.00130.x>
 149. Li Y, Zhang T, Zhang H, Wang X, Liu X, Huang Q, et al. Clinical Significance of P16 Gene Methylation in Lung Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1255:133-142. https://doi.org/10.1007/978-981-15-4494-1_11
 150. Hulbert A, Jusue-Torres I, Stark A, Chen C, Rodgers K, Lee B, et al. Early Detection of Lung Cancer Using DNA Promoter Hypermethylation in Plasma and Sputum. *Clin Cancer Res.* 2017;23(8):1998-2005. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1371>
 151. Nardi-Agmon I, Abud-Hawa M, Liran O, Gai-Mor N, Ilouze M, Onn A, et al. Exhaled Breath Analysis for Monitoring Response to Treatment in Advanced Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(6):827-837. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.02.017>
 152. Peled N, Hakim M, Bunn P, Miller Y, Kennedy T, Mattei J, et al. Non-invasive Breath Analysis of Pulmonary Nodules. *J Thorac Oncol.* 2012;7(10):1528-1533. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182637d5f>
 153. Sozzi G, Boeri M, Rossi M, Verri C, Suatoni P, Bravi F, et al. Clinical utility of a plasma-based miRNA signature classifier within computed tomography lung cancer screening: a correlative MILD trial study. *J Clin Oncol.* 2014;32(8):768-773. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.4357>
 154. Pastorino U, Boeri M, Sestini S, Sabia F, Milanese G, Silva M, et al. Baseline computed tomography screening and blood microRNA predict lung cancer risk and define adequate intervals in the BioMILD trial. *Ann Oncol.* 2022;33(4):395-405. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.01.008>
 155. Sozzi G, Roz L, Conte D, Mariani L, Andriani F, Lo Vullo S, et al. Plasma DNA quantification in lung cancer computed tomography screening: five-year results of a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(1):69-74. <https://doi.org/10.1164/rccm.200807-1068OC>
 156. Rezola A, Pey J, Rubio Á, Planes FJ. In-Silico prediction of key metabolic differences between two non-small cell lung cancer subtypes. *PLoS One.* 2014;9(8):e103998. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103998>
 157. Cohn AL, Seiden M, Kurtzman KN, Hubbell E, Gross S, Venn O, et al. The Circulating Cell-free Genome Atlas (CCGA) Study: Follow-up (F/U) on non-cancer participants with cancer-like cell-free DNA signals. *J Clin Oncol* 2019;37(15_suppl):5574-5574. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5574
 158. ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Bethesda: National Institutes of Health [updated 2022 Aug 20; cited 2023 Jun 9]. The Circulating Cell-free Genome Atlas Study (CCGA) [NCT02889978]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02889978>
 159. McWilliams A, Tammemagi M, Mayo J, Roberts H, Liu G, Soghrati K, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening computed tomography. *N Engl J Med.* 2013;369(10):910-919. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214726>