

Artigo Original

Diagnóstico precoce do câncer de pulmão: o grande desafio. Variáveis epidemiológicas e clínicas, estadiamento e tratamento*

Early diagnosis of lung cancer: the great challenge. Epidemiological variables, clinical variables, staging and treatment

JOÃO ADRIANO BARROS¹, GERALDO VALLADARES², ADRIANE REICHERT FARIA³, ERIKA MEGUMI FUGITA⁴, ANA PAULA RUIZ⁴, ANDRÉ GUSTAVO DAHER VIANNA⁴, GUILHERME LUÍS TREVISAN⁵, FABRÍCIO AUGUSTO MARTINELLI DE OLIVEIRA⁵

RESUMO

Objetivo: Avaliar casos confirmados de câncer de pulmão, revisando suas variáveis epidemiológicas, clínicas, estadiamento e tratamento. **Métodos:** Foram estudados 263 casos provenientes do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e do Hospital Erasto Gaertner, instituições responsáveis por parcela significativa do atendimento a pacientes na cidade de Curitiba (PR). Realizou-se um estudo retrospectivo através de preenchimento de questionário e os dados obtidos foram analisados de forma descritiva, utilizando-se o *software* EPI-INFO. **Resultados:** Houve predomínio de pacientes do sexo masculino (76%), sendo que a maioria dos pacientes era fumante ou ex-fumante por ocasião do diagnóstico (90%). Não havia referência a doença pulmonar prévia em 87% dos casos. Tosse (142 casos) e dor torácica (92 casos) foram os sintomas iniciais mais freqüentes. O câncer de pulmão tipo não pequenas células foi encontrado em 87% dos pacientes e o tipo histológico mais freqüente foi o carcinoma espinocelular, representando 49% dos casos. O tabagismo foi considerado o fator predisponente mais importante. **Conclusão:** As características evolutivas do câncer de pulmão, como a inespecificidade dos sintomas iniciais e o tempo e evolução do tumor, somadas à ausência de programas de rastreamento efetivos, constituem os principais fatores que contribuem para a não detecção da neoplasia pulmonar de forma precoce, o que torna difícil o tratamento e dificulta o aumento da sobrevida.

Descritores: Neoplasias pulmonares/diagnóstico; Neoplasias pulmonares/epidemiologia; Neoplasias pulmonares/cirurgia; Diagnóstico precoce; Estadiamento de neoplasias

ABSTRACT

Objective: To evaluate confirmed cases of lung cancer, reviewing epidemiological variables, clinical variables, staging and treatment. **Methods:** The cases of 263 patients were studied. All of the patients had been treated at the Universidade Federal do Paraná (Federal University of Paraná) Hospital de Clínicas or at the Hospital Erasto Gaertner, two institutions that, together, serve a significant portion of the patients seeking treatment in the city of Curitiba, located in the state of Paraná. This was a retrospective study, involving the administration of questionnaires. The descriptive analysis of the data obtained was performed using the Epi-Info program. **Results:** There was a predominance of male patients (76%). At the time of diagnosis, the majority of patients (90%) were smokers or former smokers. In 87% of the cases, there was no history of lung disease. The most common initial symptoms were cough (142 cases) and chest pain (92 cases). Non-small cell lung cancer was found in 87% of the patients, and the most common histological type was spinocellular carcinoma, which was found in 49% of all of the patients. Smoking was found to be the most significant predisposing factor. **Conclusion:** The characteristics of lung cancer progression, such as the nonspecificity of the initial symptoms, the duration of tumor growth and the course of the tumor, together with the lack of tracking programs, are the principal factors that hinder the early detection of lung cancer, making it difficult to treat lung cancer patients and to increase their survival.

Keywords: Lung neoplasms/diagnosis; Lung neoplasms/epidemiology; Lung neoplasms/surgery; Early diagnosis; Neoplasms staging

* Trabalho realizado no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - UFPR; e Hospital Erasto Gaertner, Curitiba (PR) Brasil.

1. Chefe do Laboratório de Função Pulmonar do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - UFPR - Curitiba (PR) Brasil.

2. Chefe do Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital Erasto Gaertner - Curitiba (PR) Brasil.

3. Residente da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba - Universidade Federal do Paraná - UFPR - Curitiba (PR) Brasil.

4. Residente de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - UFPR - Curitiba (PR) Brasil.

5. Estagiário do Laboratório de Função Pulmonar do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - UFPR - Curitiba (PR) Brasil.

Endereço para correspondência: João Adriano de Barros, Rua Dr. Ovande do Amaral, 201 - Jardim das Américas - CEP 81520-060,

Curitiba, PR, Brasil. Tel: 55 41 366-3233. E-mail: adri_reichert@yahoo.com.br

Recebido para publicação em 15/12/04. Aprovado, após revisão, em 3/9/05.

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão constitui a neoplasia mais comum e de maior mortalidade nos dias atuais.⁽¹⁻³⁾ Segundo as estimativas de incidência e mortalidade por câncer do Instituto Nacional de Câncer (Ministério da Saúde) de 2003, a análise da mortalidade por câncer de pulmão entre 1979 e 2000 demonstra que as taxas apresentaram uma variação percentual relativa de +57% entre homens, passando de 7,73/100.000 para 12,13/100.000, e de +134% entre mulheres, passando de 2,33/100.000 para 5,33/100.000. O número de óbitos esperados para o ano 2003 no Brasil foi de 11.315 para homens e de 4.915 para mulheres. Os números absolutos de óbitos estimados para o ano 2003 correspondem a taxas brutas de mortalidade de 13,00/100.000 entre homens, e 5,45/100.000 entre mulheres.

Dados fornecidos pelo Instituto Nacional de Câncer demonstram que o câncer de pulmão é o mais comum de todos os tumores malignos do mundo; apresenta um aumento de 2% ao ano na sua incidência mundial e soma anualmente cerca de 1,2 milhões de casos novos.⁽⁴⁾

A maior parte dos casos acomete indivíduos entre 50 e 70 anos de idade e, embora fosse inicialmente uma doença epidêmica entre homens em nações industrializadas, o câncer de pulmão tornou-se uma doença cada vez mais comum entre as mulheres. O principal fator de risco é o tabagismo, que aumenta o risco de desenvolvimento de neoplasia pulmonar de 10 a 30 vezes. Outros fatores tradicionalmente aceitos são: presença de doença pulmonar preexistente, exposição ocupacional (asbesto, urânio, cromo, agentes alquilantes, entre outros), história familiar de câncer de pulmão e neoplasia pulmonar prévia.^(1,5-9)

A maior parte dos diagnósticos é firmada quando a doença já se encontra avançada localmente e/ou disseminada, uma vez que tumores iniciais não costumam produzir sintomas que justifiquem investigação. Isto indica que medidas de detecção precoce são particularmente importantes, uma vez que a ressecção cirúrgica, que se constitui na única abordagem terapêutica que oferece cura potencial, é efetiva somente em estádios clínicos precoces.

Este trabalho visa expor características epidemiológicas encontradas em uma amostra de

pacientes com câncer de pulmão atendidos por dois serviços de referência de Curitiba (PR) durante a década de 1990, além de revisar os sinais e sintomas precoces, assim como os subtipos histológicos, estadiamento e tipos de tratamento empregados.

MÉTODOS

Elaborou-se um estudo retrospectivo no qual foram selecionados 263 pacientes com diagnóstico confirmado de câncer de pulmão no período de janeiro de 1991 a dezembro de 1997. Os dados foram coletados de prontuários médicos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e do Hospital Erasto Gaetner, ambos situados em Curitiba.

A consulta aos prontuários foi efetivada mediante preenchimento de protocolo de estudo previamente definido, e todas as variáveis analisadas foram estáticas. Os critérios de seleção utilizados para inclusão dos casos foram, além de prontuários médicos com informações clínicas satisfatórias para o preenchimento do protocolo, diagnóstico confirmado de carcinoma broncogênico de pulmão por pelo menos um dos seguintes métodos: fibrobroncoscopia com biópsia (endobrônquica ou transbrônquica), citologia oncótica de escarro, lavado broncoalveolar e/ou biópsia de outros tecidos (doença metastática).

Todos os casos de câncer de pulmão primário que não carcinoma broncogênico, casos que apresentavam neoplasia em topografia pulmonar originária de tecidos adjacentes ou metástases pulmonares de neoplasias primárias de outros tecidos, assim como prontuários médicos com informações clínicas insuficientes, foram excluídos.

Os dados foram analisados de forma descritiva utilizando-se o *software EPI-INFO* e os resultados foram comparados com informações da literatura médica e dados de levantamentos epidemiológicos nacionais.

Como não fumante considerou-se a pessoa que utilizou menos de 100 cigarros em toda a vida. Aqueles que pararam de fumar havia no mínimo um ano antes do diagnóstico de câncer de pulmão foram considerados ex-fumantes, e fumantes foram definidos como usuários rotineiros do tabaco ou ex-usuários que deixaram o hábito há menos de um ano do diagnóstico.

RESULTADOS

Dos 263 pacientes analisados, 238 eram procedentes do Hospital Erasto Gaetner (91,49%) e 25 do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (9,51%). O sexo masculino contribuiu com 76% dos casos (n = 200) e o feminino com 24% (n = 63). A idade variou entre 28 e 85 anos, sendo a média de 60,9 anos.

A maioria dos pacientes era fumante ou ex-fumante na ocasião do diagnóstico, num total de 234 casos (90%) (Tabela 1). História de etilismo foi relacionada a 107 casos (41%). A maior parte dos pacientes estudados não referia doença pulmonar prévia (87%) e, dentre aqueles que a apresentavam, a doença pulmonar obstrutiva crônica foi a mais freqüente. Antecedentes de neoplasias diversas da pulmonar estavam presentes em 9 pacientes (3%). História familiar de câncer foi positiva em 73 casos (28%), sendo que em 16 deles a neoplasia pulmonar foi relatada (6%).

A tosse e a dor torácica foram os sintomas iniciais mais freqüentes (Figura 1). O diagnóstico de câncer de pulmão foi sugerido por radiografia de tórax em 233 casos (89%) e por tomografia axial computadorizada de tórax em 52 pacientes (20%).

TABELA 1

Distribuição dos casos de câncer de pulmão segundo a variável tabagismo

Categoria	Número de casos	%
Fumantes	155	59%
Ex-fumantes	79	30%
Não fumantes	29	11%
Total	263	100%

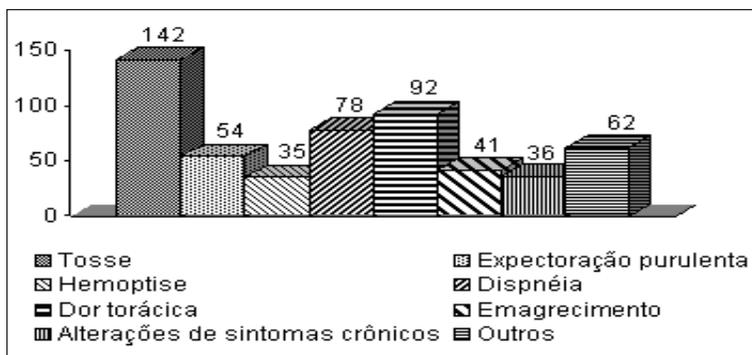


Figura 1 - Sintomatologia inicial referida pelos pacientes

TABELA 2

Distribuição dos casos de câncer de pulmão segundo os subtipos histológicos

Tipo histológico	Número de casos	%
Carcinoma Espinocelular	130	49%
Adenocarcinoma	65	25%
Carcinoma de Pequenas Células	34	13%
Carcinoma de Grandes Células	11	4%
Carcinoma Indiferenciado	10	4%
Carcinoma Indeterminado	8	3%
Casos Mistos	5	2%
Carcinoma Bronquioloalveolar	3	1%
Total	266	100%

Em 22 casos foram solicitados os dois métodos para se firmar o diagnóstico.

O câncer de pulmão não pequenas células foi encontrado em 229 pacientes (87%) e o de pequenas células em 34 (13%). O tipo histológico mais freqüente foi o carcinoma espinocelular, com 49% (Tabela 2).

Ao ser avaliado o estadiamento do câncer de pulmão não pequenas células, foram encontrados 35 pacientes em estágio compatível com tratamento cirúrgico (15%): 5 em estágio I (2%), 10 em estágio II (4%) e 20 em estágio IIIa (9%). Observaram-se 194 pacientes com doença avançada (85%): 46% em estágio IIIb e 39% em estágio IV (Tabela 3). Dos pacientes que apresentavam carcinoma de pequenas células (CPC), 7 tinham doença limitada no momento do diagnóstico (20%) e 27 deles, doença avançada (80%).

Foram submetidos à radioterapia 140 pacientes (53%), 66 receberam quimioterapia (25%) e 23 pacientes foram submetidos a tratamento cirúrgico (9%). Outros 45 pacientes receberam apenas tratamento suportivo (16%) e 12 abandonaram o tratamento (5%).

TABELA 3

Estadiamento do câncer de pulmão do tipo não pequenas células

Estádio	Número de casos	Total
I	5 - 2%	15%
II	10 - 4%	
IIIa	20 - 9%	
IIIb	105 - 46%	85%
IV	89 - 39%	
Total	229	100%

Os pacientes submetidos à radioterapia e quimioterapia foram aqueles portadores de CPC, além daqueles carcinomas não pequenas células de histologia susceptível a essas modalidades terapêuticas. Foram submetidos a procedimento cirúrgico os casos de câncer não pequenas células em estádios I e II, e alguns casos selecionados em estádio IIIA. Nos estádios IIIA, IIIB e IV do câncer não pequenas células a terapêutica escolhida variou entre radioterapia, quimioterapia e tratamento suportivo, conforme cada caso.

DISCUSSÃO

O câncer de pulmão, segundo dados do Instituto Nacional de Câncer, continua a ser o câncer mais incidente no mundo (12,3% de todos os casos novos de câncer) e também é a causa de morte por câncer mais freqüente. Nos EUA já ultrapassou o câncer de mama, e é a principal causa de morte por neoplasia entre mulheres.^(3,10) No Brasil, dados do Ministério da Saúde evidenciam que o câncer de pulmão é a primeira causa de morte por câncer em homens e a segunda em mulheres. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (2003), os maiores valores das taxas médias anuais de incidência ajustadas por idade por 100 mil pessoas foram encontrados, para homens e mulheres, respectivamente em: Porto Alegre (RS) (período de 1993 a 1997: 54,9 e 16,1); São Paulo (SP) (1997 a 1998: 39,2 e 12,6); Distrito Federal (1996 a 1998: 34,2 e 14,8); as menores taxas foram observadas em João Pessoa (PB) (1999 a 2000: 11,2 e 2,3).

Dos casos de neoplasia pulmonar, 13% a 27% são atribuídos a fatores ocupacionais, principalmente se associados ao fumo,⁽¹⁾ Incluem-se também: arsênico, asbesto, minérios, agentes alquilantes, níquel, cromados e polidrocarbonos carcinogênicos. O tabagismo tem efeito aditivo ou multiplicativo em alguns destes agentes.⁽¹²⁾ A excessiva exposição ao asbesto aumenta o risco de câncer de pulmão em cerca de cinco vezes entre fumantes.⁽¹³⁾ Neste estudo, houve exposição a fatores ocupacionais em 27% dos casos. Em 89%, havia antecedente de habitação em ambiente rural. Em todas as faixas etárias a proporção de fumantes na zona rural é maior do que na zona urbana.⁽¹⁴⁾

O tabagismo é o mais importante fator predisponente ao câncer de pulmão. O risco relativo para carcinoma de pulmão em fumantes é de 20 a 30

vezes maior do que em pessoas que nunca fumaram.⁽²⁾ Estima-se que 80% a 90% dos cânceres de pulmão ocorram em fumantes, fato este corroborado pelo presente estudo (Tabela 1).^(1,2,6) O risco está relacionado ao número de cigarros fumados por dia, idade de início, duração do tabagismo e grau de inalação. A exposição passiva à fumaça do cigarro também tem sua participação, visto que ela é uma mistura complexa de vários agentes mutagênicos e carcinogênicos.^(2,6,9,12)

O vício de fumar está aumentando, principalmente entre as mulheres jovens. Nos jovens que desenvolvem câncer pulmonar há predominância de mulheres e há maior incidência de adenocarcinoma. Postulou-se a possível participação de estrógenos endógenos e exógenos no desenvolvimento de adenocarcinoma.^(10,15-16)

Ocorre importante aumento de casos de câncer pulmonar entre os 50 e os 80 anos.^(1,3,8,11,17) Neste estudo a média de idade ao diagnóstico foi de 60,9 anos.

Outros fatores predisponentes do câncer de pulmão são doenças pulmonares preexistentes e história familiar de câncer de pulmão. Este estudo mostrou prevalência de doença pulmonar obstrutiva crônica em 11% dos casos. Há evidências de aumento de duas a cinco vezes na prevalência da doença em parentes próximos de pacientes com câncer de pulmão.⁽¹³⁾ Dos casos estudados, 6% tinham história familiar de câncer de pulmão e mais de 20% apresentavam história de outros tipos de câncer na família.

O sintoma mais comum é a tosse.^(16,18) Neste estudo, 54% dos pacientes referiram-se a ela como manifestação inicial. Hemoptise é comum e raramente grave. Dispneia precoce ou desconforto torácico acometem 60% dos pacientes no momento do diagnóstico.⁽³⁾

A primeira manifestação de câncer em 21% dos casos estudados foi expectoração mucopurulenta, e em 13%, expectoração hemoptóica. Disfonia por acometimento do nervo laringeo recorrente foi a manifestação inicial em 4% dos casos, o que está de acordo com outros autores, que mostraram ser este o sintoma inicial da neoplasia em 3% a 13% dos casos.⁽³⁾

Outros sintomas encontrados foram emagrecimento (16%) e febre (4%). Astenia, que segundo consenso internacional está presente no início da doença em 55% a 88% dos casos, foi referida por

apenas 12 pacientes (5%).⁽³⁾

Em pacientes com doenças pulmonares prévias (14%) observou-se que um aumento na intensidade e/ou frequência da tosse, alterações qualitativas na expectoração e intensificação da dor e/ou da dispnéia são sinais sugestivos de investigação mais elaborada.

O carcinoma de células escamosas (CCE) ou epidermóide e o CPC, subtipos histológicos mais frequentes, apresentam-se como lesões expansivas centrais de crescimento endobrônquico. Por originar-se nos brônquios centrais, o CCE pode ter detecção mais precoce que os outros tipos de carcinomas, através do exame citopatológico de escarro. Já o CPC, de crescimento rápido e quase exclusivo de tabagistas, tende a fazer compressão brônquica extrínseca. Os CCE tendem a metastatizar para os gânglios linfáticos regionais e cerca de 10% formam cavitação. Nos CPC é comum a disseminação metastática precoce.^(3,5) Os adenocarcinomas e os carcinomas de grandes células costumam apresentar-se sob forma de nódulos periféricos ou lesões com comprometimento pleural e têm comportamento clínico semelhante. Ambos não são passíveis de detecção precoce através do exame de escarro e tipicamente produzem metástases em órgãos distantes. O carcinoma bronquioalveolar, um subtipo de adenocarcinoma de baixo grau (2% dos casos de carcinoma broncogênico), ocorre como nódulos (únicos ou múltiplos) ou infiltrado alveolar.⁽³⁾

O CCE era o tipo histológico mais encontrado. Entretanto, na década passada foi ultrapassado por valores maiores de adenocarcinomas, mais comuns entre não fumantes do que em fumantes, em ambos os sexos.^(1,3,19) Neste estudo ainda observamos como tipo histológico predominante o CCE (50%), seguido pelo adenocarcinoma (25% dos casos).

A classificação TNM foi aplicada em relação às variantes histopatológicas: CCE, adenocarcinoma e carcinoma de grandes células. O CPC foi classificado em doença limitada (doença limitada ao tórax, incluindo derrame pleural) ou avançada (doença fora do tórax).

Dos 34 casos de CPC, 79,4% eram avançados e, dos 194 pacientes com carcinoma não pequenas células (CCE, adenocarcinoma e carcinoma de grandes células), 84,7% apresentavam estadiamento avançado (III b ou IV), o que corrobora os dados da literatura de que, no momento do diagnóstico,

aproximadamente 50% dos pacientes com câncer de pulmão estão no estágio IV, 30% no estágio III e 10% tanto no estágio I quanto no II.⁽²⁰⁾

O tratamento de escolha para os carcinomas pulmonares iniciais é a ressecção cirúrgica. Radioterapia e quimioterapia são tratamentos de eleição em casos de CPC, embora sejam paliativos e se constituam na primeira escolha apenas em estádios mais avançados da doença nos outros subtipos histológicos.⁽¹⁾ A seleção de pacientes operáveis abrange aqueles nos estádios clínicos I e II (A/B). A maior parte dos pacientes estudados encontrava-se em estádios avançados. Assim, o tratamento mais utilizado foi a radioterapia, em 140 pacientes (53%). A quimioterapia foi utilizada em 66 casos (25%) e o tratamento cirúrgico em 23 pacientes (9%). Medidas suportivas foram empregadas em 16% dos casos e houve abandono de tratamento por 12 pacientes (5%). As taxas de sobrevivência em cinco anos para pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico estiveram de acordo com os dados da literatura, de 50% a 80% no grupo I e de 35% a 50% no grupo II. Pela restrita possibilidade de cura com o emprego do tratamento, a sobrevida é determinada pela idade, morfologia e estágio da doença.⁽²¹⁾

O diagnóstico presuntivo da doença foi dado, na maioria dos casos, pela radiografia de tórax, exame de fácil execução, relativamente barato e sem risco relativo de morbidade, embora tenha sensibilidade em torno de apenas 70% e especificidade entre 89% e 99%.⁽¹⁾ Sua utilização em pacientes assintomáticos sob risco de câncer de pulmão ou com sintomas precoces sugestivos (emagrecimento, tosse persistente, padrão de tosse diferente do habitual) parece ser de grande valor.^(1,3,8,22)

Apesar do alto custo relativo, a tomografia axial computadorizada de tórax contribuiu no diagnóstico presuntivo de praticamente um quinto da amostra. Útil no estadiamento, possui sensibilidade e especificidade maiores do que o exame radiográfico simples, devendo ser indicada nos casos em que a radiografia de tórax mostra-se duvidosa.⁽¹⁷⁾

O diagnóstico confirmatório fez-se na maioria dos casos pela fibrobroncoscopia, de grande utilidade pela possibilidade de realização de biópsia endo e transbrônquica, lavado broncoalveolar e escovado brônquico. As lesões, quando visíveis através da fibrobroncoscopia, são diagnosticadas

em mais de 90% dos casos através dos métodos citados, contra 40% a 80% de confirmação histológica de lesões periféricas não visíveis à fibrobroncoscopia.^(3,15,17) A citologia oncológica de escarro diagnosticou apenas 3% dos casos.⁽²³⁾

Em um estudo⁽²⁴⁾ foram analisados 222 casos e concluiu-se que, embora a maioria deles tenha sido diagnosticada dentro de um ano (91,4%), dentre aqueles que não o foram, os médicos foram a principal causa de atraso. Destes pacientes, cujos diagnósticos levaram mais de um ano para ser feito, a maioria tinha adenocarcinoma (94,7%), e as principais razões do atraso foram: diagnóstico de inflamação ou tumor benigno na tomografia axial computadorizada resultando em perda de seguimento ou somente pequeno crescimento ou não modificação da lesão inicial; suspeita de neoplasia pulmonar com biópsia transbrônquica negativa para malignidade; suspeita de câncer de pulmão com recusa por parte dos pacientes em realizar cirurgia torácica videoassistida ou investigação mais aprofundada; e perda de acompanhamento. Em 2002, alguns autores⁽²⁵⁾ observaram que, entre pacientes com diagnóstico histológico de câncer de pulmão, a falha do radiologista em reconhecer anormalidades foi o motivo mais comum pelo qual o diagnóstico não foi realizado na avaliação de radiografias de tórax (47%).

As características evolutivas da neoplasia pulmonar e fatores associados ao médico, ao sistema de saúde e ao próprio paciente podem ser responsabilizados pelo diagnóstico tardio e ineficácia em aumentar a sobrevida desses pacientes.

Por fatores culturais, prática freqüente do tabagismo e medo de um possível diagnóstico, os pacientes em geral postergam a procura do médico. Quando o fazem, são submetidos à avaliação por médico não especialista e deparam-se com um sistema de saúde saturado, no qual a demora de encaminhamento para um pneumologista é significativa.

Na ausência de programas de rastreamento efetivos e economicamente viáveis para se detectar a doença inicial em fase assintomática e pelo fato de os primeiros sintomas em geral refletirem fase avançada da doença, o câncer de pulmão continua sendo um grande desafio na área médica, pois têm sido frustradas as tentativas terapêuticas de melhorar a sobrevida dos pacientes em cinco anos.⁽²¹⁾

REFERÊNCIAS

1. Wolpaw DR. Early detection in lung cancer. Case finding and screening. *Med Clin North Am.* 1996;80(1):63-82.
2. Tyczynski JE, Bray F, Parkin DM. Lung cancer in Europe in 2000: epidemiology, prevention, and early detection. *Lancet Oncol.* 2003;4(1):45-55. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2003;4(7):396.
3. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(1):320-32.
4. Zamboni M. Epidemiologia do câncer de pulmão. *J Pneumol.* 2002;28(1):41-7.
5. Chestnutt MS, Prendergast TJ. Lung. In: Tierney LM Jr, McPhee SJ, Papadakis MA, editors. *Current medical diagnosis & treatment 2002.* New York: McGraw-Hill; 2002. p.269-362
6. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest.* 2003;123(1 Suppl):21S-49S.
7. Bilello KS, Murin S, Matthay RA. Epidemiology, etiology, and prevention of lung cancer. *Clin Chest Med.* 2002;23(1):1-25.
8. Strauss GM, Gleason RE, Sugarbaker DJ. Screening for lung cancer. Another look; a different view. *Chest.* 1997;111(3):754-68. Comment in: *Chest.* 1997;111(3):532-4; *Chest.* 1998;113(2):557-8.
9. Shields PG. Molecular epidemiology of smoking and lung cancer. *Oncogene.* 2002;21(45):6870-6.
10. Baldini EH, Strauss GM. Women and lung cancer: waiting to exhale. *Chest.* 1997;112(4 Suppl):229S-234S.
11. Brown JS, Eraut D, Trask C, Davison AG. Age and the treatment of lung cancer. *Thorax.* 1996;51(6):564-8. Comment in: *Thorax.* 1996;51(6):557-60; *Thorax.* 1997;52(2):203.
12. Williams MD, Sandler AB. The epidemiology of lung cancer. *Cancer Treat Res.* 2001;105:31-52.
13. Strauss GM, Gleason RE, Sugarbaker DJ. Screening for lung cancer. Another look; a different view. *Chest.* 1997;111(3):754-68. Comment in: *Chest.* 1997;111(3):532-4; *Chest.* 1998;113(2):557-8.
14. Libby DM, Henschke CI, Yankelevitz DF. The solitary pulmonary nodule: update 1995. *Am J Med.* 1995;99(5):491-6.
15. Chechani V. Bronchoscopic diagnosis of solitary pulmonary nodules and lung masses in the absence of endobronchial abnormality. *Chest.* 1996;109(3):620-5. Comment in: *Chest.* 1996;110(6):1625; *Chest.* 1996;109(3):593-4.
16. Nugent WC, Edney MT, Hammerness PG, Dain BJ, Maurer LH, Rigas JR. Non-small cell lung cancer at the extremes of age: impact on diagnosis and treatment. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(1):193-7.
17. Colice GL. Detecting lung cancer as a cause of hemoptysis in patients with a normal chest radiograph: bronchoscopy vs CT. *Chest.* 1997;111(4):877-84. Comment in: *Chest.* 1997;111(4):842-3.
18. Perez EA, Loprinzi CL, Sloan JA, Owens DT, Novotny PJ, Bonner JA. Utility of screening procedures for detecting recurrence of disease after complete response in patients with small cell lung carcinoma. *Cancer.* 1997;80(4):676-80.

19. Travis WD, Lubin J, Ries L, Devesa S. United States lung carcinoma incidence trends: declining for most histologic types among males, increasing among females. *Cancer*. 1996;77(12):2464-70.
20. Johnston MR. Curable lung cancer. How to find it and treat it. *Postgrad Med*. 1997;101(3):155-6, 159-65.
21. Jensen AR, Mainz J, Overgaard J. Impact of delay on diagnosis and treatment of primary lung cancer. *Acta Oncol*. 2002;41(2):147-52.
22. Weiss W. Chest X-ray screening for lung cancer: Letter to the editor. *Chest* 1995; 108(6):1770-2.
23. Sing A, Freudenberg N, Kortsik C, Wertzel H, Klosa B, Hasse J. Comparison of the sensitivity of sputum and brush cytology in the diagnosis of lung carcinomas. *Acta Cytol*. 1997;41(2):399-408.
24. Yoshimoto A, Tsuji H, Takazakura E, Watanabe T, Haratake J, Kasahara K, et al. Reasons for the delays in the definitive diagnosis of lung cancer for more than one year from the recognition of abnormal chest shadows. *Intern Med*. 2002;41(2):95-102.
25. Turkington PM, Kennan N, Greenstone MA. Misinterpretation of the chest x ray as a factor in the delayed diagnosis of lung cancer. *Postgrad Med J*. 2002;78(917):158-60.
26. Instituto Nacional do Câncer [sítio na Internet]. Estimativas da Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil - 2003. [citado 2004 Jul 9]. Brasília; Ministério da Saúde; 2004. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>