

ARTIGO ORIGINAL

Análise retrospectiva epidemiológica e de resultados do tratamento de pacientes portadores de câncer de pulmão metastático em instituição do Sul do Brasil.

Thais Abreu de Almeida.
Ana Luiza Gomes de Moraes Wiermann.
Ana Luiza Moraes Wiermann,
Johnny Francisco Cordeiro Camargo
Rosane do Rocio Johnsson
Fabrício Augusto de Oliveira Martinelli
Luciano Semensato Biela

Ricardo Yudi Nishimoto
Diogo Dequech Gavarrete
Roger Akira Shiomi, Marcos de Almeida
Thiago Vinícius Geisler Simioni
Camila Zamboni
Nils Gunnar Skare.

Serviço de Oncologia Clínica
Hospital Erasto Gaertner
Curitiba, PR

■ RESUMO

O câncer de pulmão é o tumor mais frequente no mundo e uma das principais causas de morte evitável. Há um aumento na incidência no Brasil, principalmente no sexo feminino, pelo crescente hábito de fumar neste grupo. A identificação de fatores de risco e prognósticos influencia na resposta ao tratamento e na sobrevida dos pacientes com doença avançada. O objetivo deste estudo foi identificar o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) em estágio avançado e analisar o resultado do tratamento nesta população. Neste estudo retrospectivo, foram analisados os prontuários de pacientes encaminhados ao serviço de oncologia clínica de nosso hospital, com CPCNP estágio clínico IIIB com derrame pleural e IV, no período de 01/01/2005 a 15/03/2010. Foram identificadas as características epidemiológicas da população em estudo, os fatores de risco e prognósticos, assim como os resultados obtidos com o tratamento através de análises de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier. Os resultados mostraram uma incidência semelhante de casos de câncer de pulmão no sexo feminino e masculino, e um maior número de pacientes com o subtipo histológico adenocarcinoma. A prevalência de pacientes tabagistas e a carga tabágica foi elevada na população. A sobrevida global mediana foi similar aos dados da literatura. Estudos como este são importantes para a compreensão do padrão de comportamento do câncer de pulmão na população.

■ INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é o tumor mais frequente e letal no mundo com aumento de 2% por ano na incidência mundial. Estima-se cerca de 1,5 milhão de casos e 1,3 milhão de mortes por ano. Os países com maiores taxas no mundo são os EUA, Canadá, Europa Central e do Leste.⁽¹⁾

No Brasil foram registrados 27.270 casos novos no ano de 2008. As maiores taxas são na Região Sul, Sudeste, Centro-Oeste e nos Estados de Pernambuco e Ceará.⁽²⁾ A incidência é maior no sexo masculino em relação ao sexo feminino: 18,9 e 9,7 casos por 100.000 habitantes, respectivamente. Há uma incidência crescente no sexo feminino atribuída ao

hábito de fumar cada vez mais prevalente neste grupo. Da mesma forma observa-se aumento nas taxas brutas de mortalidade em ambos os sexos e com tendência crescente no sexo feminino.⁽³⁾ No ano de 2003 foram registradas 16.230 mortes e índices de 13 e 5,4 mortes por 100.000 habitantes em homens e mulheres, respectivamente.

Dentre os fatores de risco comprovadamente relacionados ao câncer de pulmão o tabaco é fator causal em até 90% dos casos.⁽³⁾ O risco aumenta na proporção direta do número de cigarros fumados por dia e do tempo de duração do hábito de fumar. Da mesma forma, o risco diminui em proporção ao número de anos após o abandono do hábito de fumar.

Todos os tipos histológicos de câncer de pulmão estão presentes entre os fumantes, sendo a associação com o fumo maior nos subtipos carcinoma epidermóide e carcinoma de pequenas células e menor no adenocarcinoma.⁽⁴⁾

Os sintomas iniciais relacionados à doença são geralmente detectados quando esta se encontra localmente avançada ou disseminada, o que impede uma abordagem curativa e confere ao paciente um prognóstico reservado.

Na doença metastática, o prognóstico dos pacientes varia com fatores identificáveis ao diagnóstico tais como o *Performance status* (PS), sítios de metástases⁽⁵⁾ e estágio clínico inicial. O tratamento instituído também interfere no prognóstico e pode oferecer ganho na qualidade de vida e sobrevida.

A análise do perfil epidemiológico na população com câncer de pulmão com seus respectivos fatores de risco, prognósticos e resultados de tratamento, são de fundamental importância para identificar quais estratégias podem ser adotadas a fim de reduzir as altas taxas de incidência desta neoplasia e aprimorar as opções terapêuticas.

Este estudo tem como objetivo identificar o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de câncer de pulmão localmente avançado e metastático, de células não pequenas, atendidos nos últimos cinco anos em Instituição do Sul do Brasil. Também serão apresentados dados referentes ao tabagismo e os resultados do tratamento instituído quanto à sobrevida livre de progressão e sobrevida global.

■ MATERIAL E MÉTODOS

Estudo retrospectivo baseado em análise de prontuários de pacientes portadores de câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), em estágio clínico IIIB com derrame pleural ou IV, no período de 01/01/2005 a 15/03/2010.

Os dados do prontuário foram tabelados em ficha de coleta para padronização das informações. Pacientes foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão: pa-

cientes maiores de 18 anos de idade, encaminhados para o Serviço de Oncologia Clínica de nosso hospital, portadores de CPCNP em estágio clínico IIIB com derrame pleural ou IV ao diagnóstico, segundo a sexta edição do TNM, no período de 01/01/2005 a 15/03/2010.

Os prontuários excluídos foram de pacientes menores de 18 anos de idade, portadores de câncer de pulmão de células pequenas, metástase pulmonar de sítio primário extra-pulmonar ou dúvida no diagnóstico. Os estágios clínicos I, II e III sem derrame pleural ao diagnóstico, e pacientes previamente submetidos a tratamento cirúrgico, radioterápico ou quimioterápico com finalidade curativa, neoadjuvante ou adjuvante para câncer de pulmão também foram excluídos.

As informações foram analisadas no momento do diagnóstico da doença. Foi considerada data do diagnóstico a data do exame anátomo-patológico. Em relação ao tabagismo, foi considerado tabagismo atual os pacientes fumantes ao diagnóstico e tabagismo prévio os pacientes com no mínimo um ano sem tabagismo. Para o cálculo da carga tabágica utilizamos o número de maços consumidos por dia (1 maço = 20 cigarros), multiplicado pelo número de anos em que o paciente fumou.⁽⁶⁾ O cálculo do percentual de cada variável analisada foi baseado apenas nos pacientes cujos dados foram avaliados, excluindo do total os casos desconhecidos.

Em relação à avaliação estatística dos dados epidemiológicos foi realizada análise descritiva das variáveis. Para os dados de sobrevida foi realizada análise pelo método de Kaplan-Meier. Para comparação de curvas foi usado o *logrank*.

■ RESULTADOS

Foram analisados os prontuários de 125 pacientes encaminhados para tratamento de CPCNP em estágio IIIB com derrame pleural e IV no período de 01/01/2005 a 15/03/2010.

O levantamento dos dados mostrou que a idade mediana foi de 58 anos e a incidência foi semelhante entre os sexos (Tabela I).

Os sintomas iniciais mais frequentes foram dor torácica e tosse. Perda ponderal acima de 10% foi encontrada em mais de 80% dos pacientes. Em 23,1% dos pacientes os sintomas estavam presentes há mais de seis meses quando da realização do diagnóstico. Dos 111 pacientes avaliados quanto ao PS, mais de 60% eram PS 0 ou 1 (Tabela I).

O estadiamento ao diagnóstico revelou que a maioria dos pacientes encontrava-se em estágio IV e, entre eles, havia mais de um sítio de metástase ao diagnóstico em 29,6% (n=29) dos casos. Os sítios de metástases mais comuns

Tabela I. Características dos pacientes.

Características	No. / total avaliados*	%
Idade, anos		
Mediana		
Variação		
Sexo		
Masculino	66 / 125	52,8
Feminino	59 / 125	47,2
Estadiamento		
IIIB com derrame pleural	27 / 125	22
IV	98 / 125	78
Sintomas		
Dor torácica	88 / 115	76,5
Sim	27 / 115	23,5
Não		
Dispneia	63 / 110	57,3
Sim	47 / 110	42,7
Não		
Tosse	72 / 103	69,9
Sim	31 / 103	30,1
Não		
Perda ponderal >10%	80 / 96	83,3
Sim	16 / 96	16,7
Não		
Δt sintomas ao diagnóstico**, meses	83 / 108	76,9
≤ 6 meses	25 / 108	23,1
> 6 meses		
Performance Status (PS)	3	2,7
0	65	58,5
1	31	28
2	11	9,9
3	1	0,9
4	68 / 111	61,3
0 ou 1	43 / 111	38,7
2 ou mais		

*Não inclui dados desconhecidos

** Intervalo de tempo do início dos sintomas ao diagnóstico

foram os ossos, pulmão contralateral e sistema nervoso central (Tabela II).

Tabela II. Sítios de Metástase ao Diagnóstico

Sítios de Metástases	No. / total avaliados	%
Fígado	16 / 98	16,3
Pulmão Contralateral	22 / 98	22,4
Sistema Nervoso Central	21 / 98	21,4
Ossos	29 / 98	29,6
Adrenal	13 / 98	13,3
Outros	30 / 98	30,6

A porcentagem de tabagistas atuais ou prévios foi maior que 80%. Destes, mais de 90% tinha mais que 20 anos de tempo de tabagismo e em metade dos a carga tabágica foi de no mínimo 30 anos-maço (Tabela III).

Tabela III. Dados Referentes ao Tabagismo

Características	No. / total avaliados	%
Tabagismo atual ou prévio		
Sim	94 / 113	83,2
Não	19 / 113	16,8
Anos-maço		
< 30	36 / 74	48,6
≥ 30	38 / 74	51,4
Tempo de tabagismo, anos		
< 20 anos	6 / 80	7,5
≥ 20 anos	74 / 80	92,5

O subtipo histológico mais prevalente foi o adenocarcinoma (59,2%, n=74) seguido do carcinoma de células escamosas (28,8%, n=36). A porcentagem de tabagistas atuais ou prévios foi maior no subtipo carcinoma de células escamosas (Tabela IV).

O esquema quimioterápico mais utilizado na primeira linha de tratamento foi carboplatina associado a paclitaxel (Tabela V). Dois pacientes não foram submetidos à quimioterapia, embora esta tenha sido proposta em ava-

Tabela IV. Relação entre Subtipo Histológico e Tabagismo

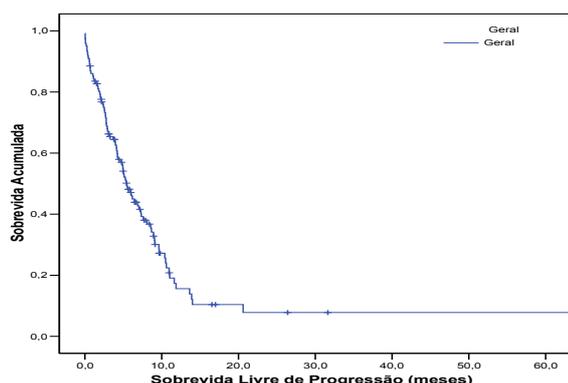
Subtipo Histológico	Tabagistas atuais ou prévios No./total avaliados (%)	Não-tabagistas No./total avaliados(%)	Total No. (%)
Carcinoma de células escamosas	31 / 32 (96,9)	1 / 32 (3,1)	36 (28,8)
Adenocarcinoma	51 / 66 (77,3)	15 / 66 (22,7)	74 (59,2)
Outros	12 / 15 (80)	3 / 15 (20)	15 (12)

liação inicial: um por piora do PS e um por transferência de tratamento para outro serviço.

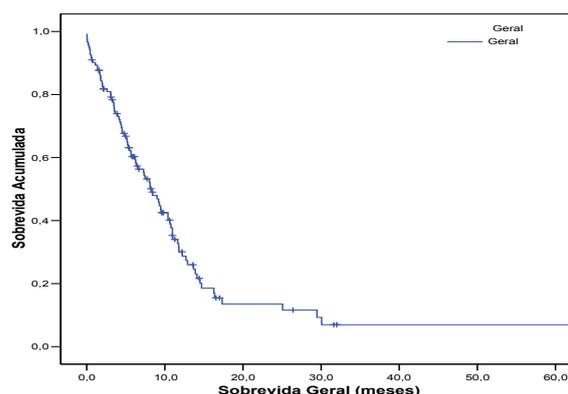
Tabela V. Dados Referentes à primeira linha de tratamento

Características	No. / total avaliados	%
Quimioterapia – 1ª linha		
Carboplatina + Paclitaxel	109 / 123	88,6
Cisplatina + Etoposídeo	10 / 123	8,1
Outros	4 / 123	3,3
Resposta à 1a linha de quimioterapia		
Resposta completa	2 / 104	2
Resposta parcial	33 / 104	31,7
Doença estável	17 / 104	16,3
Progressão de doença	52 / 104	50

O resultado do tratamento foi resposta completa em 2% (n=2) dos casos, resposta parcial em 31,7% (n=33) e doença estável em 16,3% (n=17). A sobrevida mediana livre de progressão após a primeira linha de tratamento foi de 5,5 meses (95% IC 4,3 a 6,6 meses) como mostra a Figura 1.

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier com a sobrevida livre de progressão.

A sobrevida global mediana foi de 8,3 meses (95% IC 6,5 a 10,1 meses) como mostra a Figura 2.

Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier com a sobrevida global mediana.

Após progressão de doença, 27,6% (n=34) dos pacientes foram tratados com esquema de segunda linha. Nestes, o esquema mais utilizado foi o docetaxel (Tabela VI).

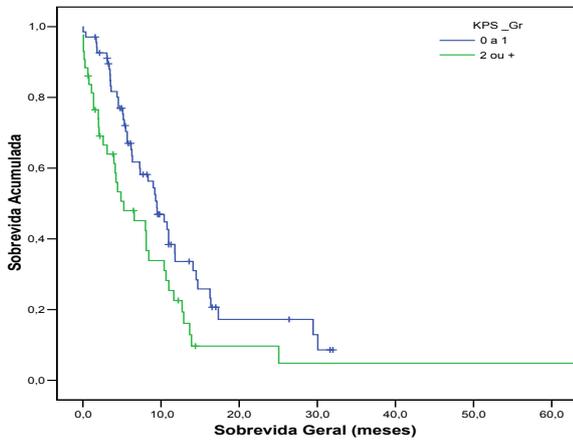
Tabela VI. Dados Referentes à segunda linha de tratamento

Características	No. / total avaliados	%
Quimioterapia – 2ª linha		
Docetaxel	16 / 34	47,1
Cisplatina + Etoposídeo	10 / 34	29,4
Outros	8 / 34	23,5

Na análise comparativa entre grupos houve diferença estatística na sobrevida mediana entre os pacientes com PS zero ou um (9,5 meses; 95% IC 7,2 a 11,8 meses) comparado a pacientes com PS maior ou igual a dois (5,2 meses; 95%

IC 0,9 a 9,5 meses) com $\pi=0,014$ (Figura 3).

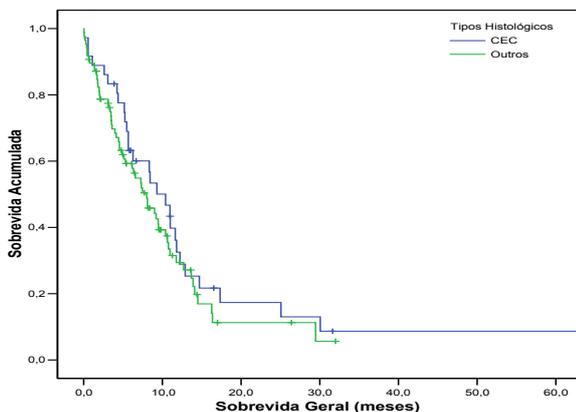
Figura 3. Gráfico de Kaplan-Meier com a sobrevida por categoria de Performance Status. $p=0,014$



A comparação entre os grupos de pacientes em estágio IIIB e IV não mostrou diferença estatisticamente significativa em relação à sobrevida mediana: 8,1 meses; (95% IC 5,1 a 11,1 meses) para os pacientes em estágio IIIB e 9,0 meses; (95% IC 5,9 a 12,1 meses) para estágio IV com $\pi=0,69$.

Também não houve diferença na sobrevida mediana entre pacientes do sexo feminino (9,0 meses; 95% IC 4,5 a 13,5 meses) e masculino (8,1 meses; 95% IC 5,8 a 10,4 meses) com $\pi=0,97$; nem na comparação de sobrevida entre os pacientes com o subtipo histológico de carcinoma de células escamosas (10,4 meses; 95% IC 7,0 a 13,8 meses) e outros subtipos histológicos (8,0 meses; 95% IC 5,5 a 10,5 meses) com $\pi=0,32$ (Figura 4).

Figura 3. Gráfico de Kaplan-Meier com a sobrevida por subtipos histológicos.



■ Discussão

A incidência do câncer de pulmão aumenta com a idade; 60% ocorre em pacientes com 60 anos ou mais e 30% a 40% ocorre em pacientes com 70 anos ou mais.⁽⁷⁾ Em nosso levantamento, a idade mediana foi de 58 anos. Apesar de o câncer de pulmão ser mais prevalente no idoso, estudos mostram que a idade isoladamente não influencia na sobrevida global de pacientes tratados com quimioterapia, porém há maior risco de toxicidade.⁽⁸⁾

O tabagismo é o maior fator de risco para o câncer de pulmão, doença 10 a 20 vezes mais frequente em tabagistas do que em não tabagistas. Outros fatores de risco importantes são: exposição ao asbesto, poluição do ar, infecções pulmonares de repetição, fumo passivo, radiação e história de tuberculose.

Neste estudo, a maioria dos pacientes era tabagista atual ou prévio, com carga tabágica elevada e tempo de tabagismo maior que 20 anos. Estes dados, assim como os da literatura,⁽⁹⁾ evidenciam a forte associação entre tabagismo e câncer de pulmão.

De acordo com as estatísticas mundiais, é crescente a incidência de câncer de pulmão no sexo feminino.⁽³⁾ No presente estudo, observamos incidência equivalente em ambos os sexos.

A mortalidade por câncer de pulmão ainda é maior no sexo masculino. Em alguns países, como nos EUA, observa-se queda na mortalidade no sexo masculino e um platô no sexo feminino, ao contrário do Brasil onde há aumento nas taxas brutas de mortalidade em ambos os sexos.⁽¹⁰⁾

Alguns estudos mostram o sexo como fator prognóstico independente, com sobrevida mediana até dois meses mais longa no sexo feminino.⁽¹¹⁾ Os dados na literatura que comprovam esta diferença entre os sexos são limitados, pois em geral os estudos são retrospectivos, com pequenos grupos populacionais e sem equivalência entre os braços do estudo. Em nosso estudo, não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida entre os sexos.

O estágio inicial da doença também é fator prognóstico no câncer de pulmão. Cerca de 55% dos casos se apresentam ao diagnóstico em estágio avançado, sem possibilidade de tratamento curativo e, mais da metade dos 45% restantes, tratados com intenções curativas, vai recair e morrer da doença.

A sobrevida global mediana dos pacientes em estágio IIIB com derrame pleural e IV varia de 8 a 10 meses e a sobrevida após um ano é cerca de 33%.⁽¹²⁾ Em nosso estudo, a sobrevida global mediana foi de 8,3 meses, condizente com dados da literatura, e não houve diferença estatística entre os estádios III e IV.

Os sítios de metástases ao diagnóstico nos pacientes em

estádio IV também interferem no prognóstico (fígado e pele, por exemplo, são fatores adversos).⁽⁵⁾ Alguns pacientes podem apresentar-se com mais de um sítio de metástase ao diagnóstico ou outros sítios serem diagnosticados ao longo do tratamento.

Mais comumente os ossos são acometidos (30% de todas as metástases), seguido pelo sistema nervoso central (20%), pulmão contralateral (16%), fígado (10%) e adrenais (5%).⁽⁹⁾ Neste estudo, os ossos foram acometidos em 29,6% e o sistema nervoso central em 21,4%, semelhante aos dados da literatura.

Aproximadamente um terço dos pacientes sintomáticos apresenta doença avançada ao diagnóstico, uma vez que a sintomatologia não é comum nos estádios iniciais. O tempo entre o início dos sintomas até o diagnóstico pode influenciar no estágio inicial do paciente e no tempo até o início do tratamento, mas há controvérsias se este atraso interfere na sobrevida dos pacientes.^(13,14)

Em nosso levantamento, o intervalo de tempo entre início dos sintomas e diagnóstico foi menor que seis meses em 76,9% dos casos. Em outros estudos a mediana foi de 2,1 meses.⁽¹⁴⁾ A avaliação retrospectiva de intervalo de tempo está sujeita a vieses de memória e de classificação. Nem sempre foi possível determinar se os sintomas iniciais estavam relacionados às manifestações do câncer de pulmão. Porém, este dado epidemiológico pode ser utilizado como medida de eficácia no uso de estratégias de rastreamento em populações de risco assintomáticas.

Os sintomas iniciais mais comuns, considerados como fatores prognósticos, são a tosse em até 75% dos casos, a perda ponderal detectada em até 68% dos casos e a dispnéia em 60% dos casos. A dor torácica varia de 20 a 49%. Em nosso levantamento, a perda ponderal foi o achado mais prevalente, presente em 83,3% dos casos, seguidos de dor torácica, tosse e de dispnéia.

Os sintomas influenciam nos níveis de PS, utilizado com a finalidade de avaliar as condições clínicas de tratamento, principalmente a quimioterapia, nos casos avançados de câncer de pulmão. Desta forma, pacientes em PS zero ou um têm maior chance de benefício com a quimioterapia. Já os pacientes em PS dois ou mais, a opção pela quimioterapia ainda é incerta e recomenda-se avaliar o caso individualmente.

Neste estudo, a maioria dos pacientes encaminhada para tratamento tinha PS zero ou um e foi proposto tratamento em casos selecionados com PS dois ou mais. Na comparação de sobrevida mediana entre grupos, os pacientes com PS zero ou um tiveram maior sobrevida. Dados da literatura mostram sobrevida mediana de 4,0 meses para pacientes em PS dois ou mais, semelhante aos nossos dados, que mostram sobrevida mediana de 5,2 meses neste grupo.

Em estudos de registro de base populacional, 10% a 20% dos tumores de pulmão não apresentam tipo histológico identificado.⁽¹⁵⁾ A incidência do subtipo histológico adenocarcinoma mostra aumento nas últimas décadas com declínio proporcional de carcinoma de células escamosas e tumores de pequenas células. Este fato é atribuído em alguns estudos, em países desenvolvidos, a uma redução no tabagismo ou a uma possível mudança qualitativa nos cigarros consumidos.⁽¹⁶⁾ Em nosso levantamento, o subtipo adenocarcinoma foi o mais prevalente, diagnosticado em 59,2% dos casos.

Os subtipos histológicos adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas não são fatores prognósticos independentes, apesar do papel preditivo de resposta a alguns tipos de tratamento.

Entre os pacientes não tabagistas o subtipo adenocarcinoma tende a ser mais comum quando comparado aos tabagistas. O carcinoma de células escamosas, ao contrário, possui maior associação com o tabagismo. No presente estudo, 96,9% dos pacientes diagnosticados com carcinoma de células escamosas eram tabagistas atuais ou prévios, o que corrobora esta associação.

O subtipo histológico interfere na escolha do tratamento. Evidências mostram que pacientes portadores de adenocarcinoma têm maior benefício com o tratamento com inibidores orais de receptor para o fator de crescimento epidérmico (EGFR)⁽¹⁷⁾ e com o pemetrexede,⁽¹⁸⁾ em comparação com pacientes com outros subtipos histológicos.

A quimioterapia utilizada em primeira linha pode aumentar a sobrevida e a qualidade de vida de pacientes com câncer de pulmão em estágio avançado. A escolha do esquema quimioterápico é baseada no risco de toxicidade, no nível de PS e preferência dos pacientes. Habitualmente são utilizadas associações de agentes, sendo um deles uma platina, baseado em estudos que mostram ganho na sobrevida com esta associação.⁽¹⁹⁾ No presente estudo, o esquema carboplatina associado a paclitaxel foi utilizado na primeira linha em mais de 80% dos pacientes. A opção pelo esquema deve-se a dados na literatura que comprovam seu benefício clínico com menor toxicidade.⁽²⁰⁾

De acordo com estudos randomizados de fase III, a taxa de resposta com a primeira linha de quimioterapia varia entre 25% a 30% para os pacientes em estágio IV e 50% para o estágio IIIB.^(20,21) Em um desses estudos,⁽²⁰⁾ os pacientes tratados com carboplatina e paclitaxel obtiveram 24% de resposta parcial e 33% de doença estável. Em nossa análise, a taxa de resposta completa foi de 2%, a de resposta parcial foi de 31,7% e a de doença estável foi de 16,3%. A avaliação de resposta, em geral, foi documentada após o segundo ou terceiro ciclo de quimioterapia. Por tratar-se de um estudo retrospectivo, a forma de avaliação de resposta

não foi igual para todos os pacientes, o que dificulta a comparação com estudos prévios.

A sobrevida livre de progressão varia de quatro a seis meses, de acordo com a literatura.⁽²²⁾ Em nosso levantamento a sobrevida livre de progressão mediana foi de 5,5 meses.

O benefício do tratamento na segunda linha nota-se nos pacientes que mantêm bom PS, e tem a capacidade de prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Evidências atuais favorecem o uso de docetaxel⁽²³⁾ e pemetrexede.⁽²⁴⁾ No presente estudo, o docetaxel foi utilizado em 47,1% dos pacientes tratados na segunda linha. Neste estudo, o perfil epidemiológico da população foi similar ao de outros estudos retrospectivos. Os dados prognósticos como sexo, sintomas ao diagnóstico, estadiamento inicial, sítios de metástases ao diagnóstico, carga tabágica e níveis de PS também foram similares.

Estudos mostram o benefício do uso de esquemas contendo platina na primeira linha de tratamento⁽²⁵⁾ e o benefício do docetaxel na segunda linha,⁽²³⁾ que foram os esquemas mais utilizados em nossa instituição nestas duas situações.

O resultado do tratamento foi uma sobrevida global mediana de 8,3 meses (95% IC 6,5 a 10,1 meses), o que está de acordo com dados de sobrevida encontrados na literatura mundial.

A diferença na sobrevida entre os pacientes com PS 0 ou 1 (9,5 meses; 95% IC 7,2 a 11,8 meses) e PS 2 ou mais (5,2 meses; 95% IC 0,9 a 9,5) mostra o impacto do PS no resultado do tratamento.

A prevalência de pacientes tabagistas e a elevada carga tabágica mostram a forte associação, já estabelecida, entre tabagismo e câncer de pulmão, assim como a necessidade de medidas preventivas de combate ao tabagismo a fim de reduzir a incidência deste tipo de câncer.

■ REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Cancer Report, International Agency for Research on Cancer, World Cancer Report. Lyon: IARC Press, 2008.
- Brasil. Ministério da saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008>. Acessado em 13/07/2010.
- Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132:29S-55S.
- Morabia A, Wynder EL. Cigarette smoking and lung cancer cell types. *Cancer*. 1991;68:2074-8.
- Hoang T, Xu R, Schiller JH, et al. Clinical model to predict survival in chemo-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with third-generation chemotherapy regimens based on Eastern Cooperative Oncology Group data. *J Clin Oncol*. 2005;23:175-83.
- Peto R. Influence of dose and duration of smoke in lung cancer rates. In: Zaridze D, Peto R, editors. *Tobacco: a major international health hazard*. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 1986.
- Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1276-1299.
- Asmis TR, Ding K, Seymour L, Shepherd FA, Leighl NB, Winton TL, et al. Age and comorbidity as independent prognostic factors in the treatment of non-small-cell lung cancer: a review of national cancer institute of canada clinical trials group trials. *J Clin Oncol* 2008;26:54-9.
- Younes RN. Câncer de pulmão: controvérsias na abordagem multidisciplinar. São Paulo: MBC marketing e propaganda; 2005.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225-49.
- Wakelee HA, Wang W, Schiller JH, et al. Survival differences by sex for patients with advanced non-small-cell lung cancer on Eastern Cooperative Oncology Group trial 1594. *J Thorac Oncol* 2006;1:441-6.
- De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg AS. *Cancer - Principles and Practice of Oncology*. 8th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
- Porta M, Gallen M, Malats N, et al. Influence of "diagnostic delay" upon cancer survival: an analysis of five tumor sites. *J Epidemiol Commun Health* 1991;45:225-30.
- Pita-Fernández S, Montero-Martinez C, Pértega-Díaz S, et al. Relationship between delayed diagnosis and the degree of invasion and survival in lung cancer. *J Clin Epidemiol* 2003;56:820-5.
- Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer* 2005;117:294-9.
- Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, et al. Cigarette smoking and changes in histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1580-6.
- Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:339-46.
- Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-51.
- D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, et al. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2005;23:2926-36.
- Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, Presant CA, Grevstad PK, Moynour CM, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3210-8.
- Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3852-9.
- Smit EF, van Meerbeeck JPAM, Lianes P, Debruyne C, Legrand C, Schramel F, et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group - EORTC 08975. *J Clin Oncol* 2003;21:3909-17.
- Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003;21:3016-24.
- Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589-97.
- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-8.