

# CYFRA 21-1 UM MARCADOR BIOLÓGICO PARA CÂNCER DE PULMÃO

Cristiane Marolli<sup>1</sup>  
Andreia Fortes Ribeiro<sup>2</sup>  
Maritania Orlandi<sup>3</sup>  
Marisa Gomes dos Santos Chaves<sup>4</sup>

**RESUMO:** O câncer de pulmão é uma doença definida como consequência de alterações celulares e crescimento desordenado em tecidos do pulmão. Tem o tabagismo como principal característica associada, comum em 85% dos pacientes diagnosticados. É o mais comum de todos os tumores malignos, e uma das principais causas de morte oncológica no Brasil. Alguns fatores biológicos identificados a partir de estudos experimentais e clínicos são expressos em pacientes com neoplasias e podem ser usados como indicadores de diagnóstico ou prognóstico, no caso do câncer de pulmão o marcador CYFRA 21-1 está dentre os mais citados. Este estudo visou analisar a importância deste marcador no diagnóstico e prognóstico de câncer de pulmão, através de uma revisão integrativa, em que foram eleitos seis periódicos que contemplaram as exigências de inclusão. Após leitura e análise, os dados foram agrupados em tabela, através da qual se pode perceber que quatro artigos confirmaram que o CYFRA21-1 realmente é um dos principais marcadores para o diagnóstico de câncer de pulmão, enquanto que outros dois relataram que esse marcador é uma importante ferramenta para avaliar a eficácia de terapias, consequentemente servindo de parâmetro para o prognóstico da doença. No entanto, constata-se a necessidade de novos métodos que possibilitem o diagnóstico precoce, o que ainda não acontece, com a utilização dos métodos convencionais, melhorando assim a expectativa de vida dos pacientes.

**Palavras-chave:** Marcadores biológicos. Câncer de pulmão. CYFRA 21-1. Diagnóstico. Prognóstico.

## CYFRA 21-1 A BIOLOGICAL MARKER FOR LUNG CANCER

**ABSTRACT:** The lung cancer is a disease defined as a consequence of cellular changes and disordered growth in tissues of the lung. Smoking is the main characteristic associated with it, common in 85% of patients diagnosed. Is the most common of all malignant tumors, and one of the leading causes of cancer death in Brazil. Some biological factors identified from experimental and clinical studies are expressed in patients with neoplasms and can be used as diagnostic or prognostic indicators, in the case of lung cancer, marker CYFRA 21-1 is among the most cited. This study aimed to analyze the importance of this marker in the diagnosis and prognosis of lung cancer, through an integrative review, in which six periodicals that contemplated the inclusion requirements were elected. After reading and analysis, data were grouped into tables, through which one can realize that four articles confirmed that the CYFRA21-1 is really one of the major markers for lung cancer diagnosis, while two others

<sup>1</sup> Acadêmica de Enfermagem, 3º período, da Universidade Federal da Fronteira Sul-UFFS. E-mail crismarolli@hotmail.com.

<sup>2</sup> Mestre em Biociências nucleares, professora assistente da Universidade Federal da Fronteira Sul-UFFS, andreiauffs@gmail.com.

<sup>3</sup> Acadêmica de Enfermagem, Universidade Federal da Fronteira Sul, maritania\_orl@hotmail.com.

<sup>4</sup> Acadêmica de Enfermagem, Universidade Federal da Fronteira Sul, marisagschaves@yahoo.com.br.

reported that this marker is an important tool to evaluate the effectiveness of therapies, thus serving as a parameter to the prognosis of the disease. However, the need for new methods that allow early diagnosis was noted, which still does not happen, with the use of conventional methods, thereby improving the life expectancy of patients.

**Keywords:** Biological markers. Lung cancer. CYFRA 21-1. Diagnosis. Prognosis.

## INTRODUÇÃO

Segundo informações do INCA (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2013), Câncer ou Cancro é a denominação dada a um conjunto de células que crescem e se dividem descontroladamente, invadindo e destruindo tecidos próximos, na grande maioria dos casos espalhando-se para outras partes ou órgãos distantes, caracterizando metástase. A formação do câncer é um processo lento chamado carcinogênese.

A carcinogênese pode ser espontânea ou provocada pela ação de agentes carcinogênicos, que podem ser químicos, físicos ou biológicos. A incidência, distribuição geográfica e o comportamento de tipos específicos de cânceres estão relacionados a diversas características, incluindo sexo, idade, raça, predisposição genética e exposição à carcinógenos ambientais (UEHARA et al., 1998).

O câncer de pulmão é uma doença definida como consequência de alterações celulares e crescimento desordenado em tecidos do pulmão (SMELTZER et al., 2009; PORTO et al., 2012). Estudos recentes concluem que as células cancerosas do pulmão acumulam uma série de alterações genéticas que ativam protooncogenes, enquanto uma série de outras alterações parecem inativar ou perder informações de uma segunda classe de genes definidos como genes de deleção ou genes supressores tumorais (CAPELOZZI, 2001).

A OMS classifica histologicamente quatro tipos principais de cânceres de pulmão, os quais representam 95% dos casos: adenocarcinoma, carcinoma escamoso, carcinoma pulmonar de pequenas células (CPPC) e carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC) (ZAMBONI, 2002).

O câncer de pulmão tem o tabagismo como principal característica associada, comum em 85% dos pacientes diagnosticados. Estudos epidemiológicos comprovam que a fumaça do cigarro tem mais de 40 agentes carcinogênicos e que o risco de câncer de pulmão é 17 vezes maior em homens fumantes, enquanto que em mulheres fumantes este aumento é de 11 vezes, (UEHARA et al., 1998).

Os padrões do cigarro, incluindo porcentagem de nicotina, alcatrão e cigarros mentolados, juntamente com o tempo de tabagismo, estão relacionados com as taxas de incidência e as diferenças raciais do câncer de pulmão (INCA, 2013; ZAMBONI, 2002).

Segundo Smeltzer et al. (2009), os sinais e sintomas mais comuns da doença são tosse, hemoptise, perda de peso e dispnéia. O diagnóstico pode ser realizado através de radiografia do tórax ou tomografia computadorizada (TC) e pode ser confirmado através de uma biópsia, que geralmente é realizada por uma broncoscopia. O tratamento e o prognóstico dependem do tipo do tumor, do grau de extensão da doença e do estado clínico do paciente. Os tratamentos mais comuns são a cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia que podem ser empregadas isoladamente ou associadas, (PORTO et al., 2012; CAPELOZZI, 2002).

Uehara et al., (1998) ressalta a importância do diagnóstico precoce para chances de um melhor prognóstico, que sugere uma sobrevivência de 60% a 90% dos casos após tratamento, o que não ocorre em casos em que o diagnóstico é tardio e 85% dos pacientes morrem nos primeiros cinco anos após o diagnóstico.

O INCA (2013) enfatiza que o câncer de pulmão, apesar de muitos avanços nas formas de diagnóstico e tratamento que ocorreram nos últimos anos é o mais comum de todos os tumores malignos, apresentando aumento de 2% ao ano na sua incidência mundial e continua sendo a principal causa de morte nos EUA e a segunda maior no Brasil, perdendo apenas para doenças cardíacas.

Com alto índice de letalidade, o câncer de pulmão foi responsável por 20.622 mortes em 2008 no Brasil, sendo o tipo de neoplasia que mais fez vítimas e com sobrevivência média cumulativa total de cinco anos, variando entre 13% e 21% em países desenvolvidos e entre 7% e 10% nos países em desenvolvimento. Atualmente é uma patologia que ainda faz grande número de vítimas, apesar de intensas campanhas com o intuito de sensibilizar a população quanto aos malefícios do cigarro (INCA, 2013).

Os marcadores tumorais ou marcadores biológicos são macromoléculas, a maioria são proteínas ou pedaços de proteínas, incluindo antígenos de superfície celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas e hormônios, presentes no tumor, no sangue ou em líquidos biológicos, produzidas pelo tumor ou pelo organismo como resposta à presença do tumor. Cada marcador tumoral tem um valor de referência determinado, alterações desses valores devem ser averiguadas (ALMEIDA et al., 2007; CAPELOZZI, 2001; WAGNER et al., 2007).

Os exames para identificação ou mensuração destes marcadores podem ocorrer por meios bioquímicos, imunohistoquímicos e por testes genéticos para pesquisas de oncogenes,

genes supressores de tumores e alterações genéticas (ALMEIDA et al., 2007). Segundo CAPELOZZI (2002) “A imunistoquímica dos tumores pulmonares consiste em uma poderosa ferramenta diagnóstica usada para detectar marcadores epiteliais, mesenquimais, linfoides, melanocíticos, neuroendócrinos hormonais e moleculares (...)”.

Os protooncogenes são genes responsáveis pelo controle da divisão celular, diferenciação celular e da tradução proteica. Ao sofrer uma mutação gênica somática um proto-oncogene torna-se eventualmente um oncogene, que são genes responsáveis pelo surgimento de tumores, sejam malignos ou benignos. Gene supressor de tumor é um gene que reduz a probabilidade de formação de um tumor por promover controle do ciclo celular. No caso de inativação de um gene supressor de tumor a célula pode perder este controle biológico e iniciar o ciclo de divisão e crescimento celular desordenado, característico das células neoplásicas. Um exemplo de gene supressor de tumor é o gene p53, que produz uma proteína com o mesmo nome. Estudos demonstram que este gene encontra-se mutado em um percentual importante das neoplasias, estando muitas vezes associado ao prognóstico ruim da doença (ALMEIDA et al., 2005; PELÚZIO et al., 2006; GUEMBAROVSKI et al., 2008).

Alguns fatores biológicos identificados a partir de estudos experimentais e clínicos são expressos em pacientes com neoplasias e podem ser usados como indicadores de diagnóstico ou prognóstico, no caso do câncer de pulmão o marcador CYFRA 21-1 está dentre os mais citados (SONG et al., 2011).

O CYFRA 21-1 é um antígeno formado por um fragmento da citoqueratina 19 (proteínas epiteliais) presente no soro. Ainda que presente em todos os fluidos corporais, seu maior destaque é no pulmão, sendo que seu valor de referência é de 0,25 a 3,3ng/mL. Este marcador permite diferenciar doenças benignas de doenças malignas do pulmão sendo altamente sensível para carcinoma de células escamosas, especialmente como fator de malignidade. (STIEBER et al., 1993; WAGNER et al., 2007).

Segundo ALMEIDA (2007) “Encontra-se elevado também em carcinoma pulmonar de pequenas células, câncer de bexiga, de cérvix e de cabeça e pescoço. Aumenta inespecificamente em algumas patologias benignas pulmonares, gastrintestinais, ginecológicas, urológicas e de mama, podendo gerar falso positivo”.

Partindo deste pressuposto o presente estudo tem como objetivo realizar revisão integrativa para analisar a importância do marcador biológico CYFRA 21-1 no diagnóstico e prognóstico de câncer de pulmão.

## 1 METODOLOGIA

Foi utilizada a metodologia preconizada por Souza e colaboradores (2010), Foi realizado um levantamento bibliográfico, utilizando como palavra-chave "Câncer de pulmão marcador tumoral CYFRA 21-1" nos indexadores PubMed, Medline e SCIELO. Como critério de seleção foi estipulado que os periódicos fossem de 2007 a 2013, originais, em língua portuguesa e inglesa, disponíveis online e que referenciassem o marcador CYFRA 21-1, objetivando analisar a importância deste marcador no diagnóstico e prognóstico de câncer de pulmão. Os artigos foram lidos e, os que apresentaram-se dentro dos critérios de seleção foram utilizados para análise posterior. Os dados foram categorizados em tabela para possibilitar posterior discussão sobre os mesmos.

## 2 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Em primeira busca, no site SCIELO obtiveram-se 20 artigos, dos quais 18 eram revisões bibliográficas e dois artigos originais, desses apenas um contemplou os critérios de escolha. Em um segundo momento, realizada nova busca, agora no site PubMed, em que foram encontrados nove artigos, desses, cinco em língua chinesa, os quais foram descartados, e quatro em inglês. Para complementar a revisão, realizada pesquisa no indexador Medline, onde foram encontrados 8 artigos, porém 7 publicados na língua chinesa e um em inglês que completou a amostra de seis artigos originais. Os dados obtidos encontram-se na tabela 1.

Tabela 1: Categorização dos artigos utilizados para a revisão integrativa

Procedência	Título	Autores	Ano	Classificação Histológica	Nº pcts	Resultados
Medline	O valor dos marcadores tumorais na avaliação e no prognóstico em resposta à quimioterapia em Pacientes chineses com Câncer de pulmão de não pequenas células.	Bo Jin Ai-mi Huang Run-bo Zhong Bao-hui Han	2010	câncer de pulmão de não pequenas células (NSCLC).	111	O estudo concluiu que a mudança no CEA (antígeno carcinoembriogênico), CYFRA21-1 e os níveis de NSE (enolase específica dos neurónios) antes e após a quimioterapia, foi correlacionada. Também descobriram que a alteração no nível de CYFRA21-1 depois quimioterapia foi um fator

						prognóstico independente do TTP (tempo de progressão).
Pubmed	Valores de Diagnóstico de SCC, CEA, Cyfra21-1 e NSE para câncer de pulmão em pacientes com massas pulmonares suspeitas	Xiang-Yang Chu, Xiao-Bin Hou, Wei-An Song, Zhi-Qiang Xue, Bo Wang and Lian-Bin Zhang	2011	Massas pulmonares suspeitas	805	O estudo mostrou que a dosagem sérica dos níveis de SCC, CEA, CYFRA21-1 e NSE, em câncer de pulmão foram significativamente mais elevados do que em grupos com BPM (tumor pulmonar benigno), o que indicou um papel potencial para esses marcadores tumorais no diagnóstico diferencial de câncer de pulmão, mesmo em pacientes em fase inicial da doença.
Pubmed	Valor diagnóstico adicional de marcadores tumorais no líquido citológico para diagnóstico de câncer de pulmão de não pequenas células	Jin Hur1, Hye-Jeong lee1, Ji Eun NAM, Young Jin kim, Yoo Jin Hong, Hee Yeong kim, Se Kyu Kim, Joon Chang, Joo-Hang Kim, Kyung Jovem Chung, Hye Sun Lee e Byoung Wook Choi1.	2012	câncer de pulmão de não pequenas células (NSCLC).	194	Entre os marcadores tumorais estudados, o CYFRA 21-1 medido no exame citológico líquido melhorou o desempenho diagnóstico NAB (Biópsia aspirativa por agulha fina) para CPNPC (Câncer de pulmão de não pequenas células). Em casos de suspeitas de nódulos malignos ou massas, mostrando resultado negativo ou citológico inconclusivo, os marcadores tumorais no líquido citológico podem ser úteis para diagnóstico de câncer de pulmão.

Scielo	Avaliação dos valores sérico e pleural dos marcadores tumorais CEA, CYFRA21-1 e CA 15-3 em portadores de derrame pleural*	Isabella Coimbra Wagner, Murilo José de Barros Guimarães, Lilian Karine Neves da Silva, Francisco Montenegro de Melo, Maria Tereza Cartaxo Muniz.	2007	derrames pleurais benignos e malignos	85	Este estudo mostrou que as dosagens sérica e pleural dos marcadores tumorais CYFRA21-1, CEA e CA 15-3 são úteis na diferenciação entre derrames pleurais benignos e malignos.
Pubmed	Utilitário do antígeno de carcinoma de células escamosas, antígeno carcinoembrionário, Cyfra 21-1 e neurônio específico enolase em diagnóstico câncer de pulmão: um estudo prospectivo da China	SONG Wei-an, LIU Xi, TIAN Xiao-dong, WANG Wei, LIANG Chao-yang, ZHANG Tao, GUO Jun-tang, PENG Yang-hong and ZHOU Nai-kang	2011	Pacientes consecutivos com suspeita periférica, solitário nódulos do pulmão	660	SCC, CEA, Cyfra 21-1 e NSE são valiosos no diagnóstico precoce do câncer de pulmão entre pacientes com nódulos suspeitos, especialmente quando foram testados em conjunto.
Pubmed	ProGRP e NSE em Monitoramento de terapia em pacientes com câncer de pulmão de pequenas células	EWA WOJCIK, JAN K. KULPA, BEATA SAS-KORCZYŃSKA, STANISŁAW KORZENIOWSKI and JERZY JAKUBOWICZ.	2008	câncer de pulmão de pequenas células	64	Foi observada uma relação significativa entre a sobrevida livre de doença e a pré-terapia Cyfra 21-1, níveis que estava de acordo com os achados de outros, (...) e a utilidade deste marcador para a seleção de SCLC especialmente em pacientes com mau prognóstico.

Primeiramente foi realizada a tradução dos artigos escritos em inglês, leitura e agrupamento dos dados em tabela e discutido cada um dos artigos. A partir da análise dos resultados pode-se perceber que o foco referente às pesquisas relacionadas aos marcadores tumorais de câncer de pulmão foi basicamente diagnóstico, monitoramento de terapias e prognóstico, sendo que quatro artigos confirmaram que o CYFRA21-1 realmente é um dos principais marcadores para o diagnóstico de câncer de pulmão, enquanto que outros dois artigos relataram que esse marcador é uma importante ferramenta para avaliar a eficácia de terapias, consequentemente servindo de parâmetro para o prognóstico da doença. Nas pesquisas foram citados diferentes marcadores, no entanto o objetivo dessa revisão integrativa limitou-se aos resultados referentes ao CYFRA21-1.

Em estudos experimentais envolvendo pacientes pré-diagnosticados com massas tumorais suspeitas, os quais foram divididos em grupos de tumores benignos ou malignos, conforme exames histológicos e biópsias aspirativas por agulha, as concentrações séricas dos

marcadores foram significativamente mais elevadas no grupo de tumores malignos do que no benigno. Entre os marcadores tumorais testados o CYFRA21-1 teve maior sensibilidade (SONG et al., 2011; WAGNER et al., 2007). Diante disso, o estudo em que foi utilizada a técnica de biópsia aspirativa por agulha fina (NAB) identificou que os marcadores estão em concentrações mais elevadas quando obtidos diretamente de tecidos tumorais e líquido pleural do que no sangue. Entre os marcadores testados o CYFRA21-1 tem melhor desempenho diagnóstico para o câncer de pulmão de não pequenas células (NSCLC), (HUR et al., 2012; WAGNER et al., 2007).

No entanto, autores ainda relatam dificuldades em diferenciar tumores malignos de benignos, devido à coleta e manipulação laboratorial inadequada do líquido pleural, além do número insuficiente de fragmentos coletados. (WAGNER et al., 2007). Em consenso os pesquisadores afirmam que para um diagnóstico mais preciso de câncer de pulmão, é necessário levar em conta a avaliação e agrupamento de resultados de outros marcadores e métodos (HUR et al, 2012).

Os marcadores biológicos também constituem uma importante ferramenta para monitorar a eficiência de tratamentos como quimioterapia ou radioterapia, como relatado em um estudo com 111 pacientes chineses em 2010, em que foram coletadas amostras sorológicas, e foi investigada a dosagem dos mesmos, antes e após as terapias. Após confrontar os resultados, observou-se a diminuição da concentração dos marcadores, mostrando que a terapia atendeu o propósito e consequentemente colabora com o prognóstico/ evolução da doença (JIN et al., 2010). Este achado é compartilhado em outros estudos, mesmo que o objetivo da pesquisa contemple outros marcadores, o CYFRA21-1 é citado, pois está diretamente relacionado com a sobrevida livre da doença como comprovado em estudo realizado em por Wojcik et al. (2008).

## **CONCLUSÃO**

Através da presente revisão integrativa é possível afirmar que a utilização do marcador CYFRA21-1, contribui de forma significativa para o diagnóstico e diferenciação de doenças malignas e benignas do pulmão, e que realmente é um dos marcadores tumorais mais sensíveis.

As várias técnicas estudadas demonstram pequeno avanço quanto à eficácia e melhoria no diagnóstico do câncer de pulmão. Porém observa-se a necessidade de desenvolvimento de



técnicas mais precisas e confiáveis, resultando em maior precocidade no diagnóstico, que no caso do câncer de pulmão vai ser decisiva quanto a um bom prognóstico do paciente, aumentando as taxas de sobrevida.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, J.R.C. et al. Marcadores Tumorais: Revisão de Literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 53, n. 3, p. 305-316, 2007.

ALMEIDA, V.L. et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Quim. Nova**, v. 28, n. 1, p. 118-129, 2005.

CAPELOZZI, V.L. Entendendo o papel de marcadores biológicos no câncer de pulmão. **Jornal de Pneumologia**, v. 27, n. 6, nov./dez. 2001.

CAPELOZZI, V.L. Requisitos mínimos para o laudo de anatomia patológica em câncer de pulmão: Justificativas na patogênese. **Jornal de Pneumologia**, v. 28, n. 4, jul./ago. 2002.

CHU, XY. et al. Diagnostic values of SCC, CEA, Cyfra21-1 and NSE for lung cancer in patients with suspicious pulmonary masses. **Cancer Biology & Therapy**, v. 11, n. 12, p. 995-1000, jun. 2011.

GUEMBAROVSKI, R.L. et al. Câncer: uma doença genética. **Sociedade Brasileira de Genética**, v. 3, n. 1, p. 4-7, 2008.

HUR, J et al. Additional diagnostic value of tumor markers in cytological fluid for diagnosis of non-small-cell lung cancer. **BMC Cancer**, v. 12, n. 392, 2012.

JIN, B. et al. The Value of Tumor Markers in Evaluating Chemotherapy Response and Prognosis in Chinese Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. **Chemotherapy**, v. 56, p. 417-423, 2010.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Estimativa 2012**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca, 2011.

\_\_\_\_\_. **Tipos de câncer**. Disponível em:  
<<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pulmao/definicao>>.  
Acesso em: 02 maio 2013.

\_\_\_\_\_. **Fisiopatologia do câncer** – Capítulo 2. Disponível em:  
<<http://www1.inca.gov.br/enfermagem/docs/cap2.pdf>>. Acesso em: 02 maio 2013.

PELÚZIO, M.C.G. et al. As proteínas supressoras em neoplasias malignas - Conhecendo seu papel. **Rev Bras Nutr Clin**, v. 21, n. 3, p. 233-238, 2006.

PORTO, C. C; PORTO, A. L. **Valdemecum de clínica médica**: tratado de enfermagem médico-cirúrgica. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. 1107 p.

SMELTZER, S.C et al. **Brunner e Suddarth**: tratado de enfermagem médico-cirúrgica. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. 2 v.

STIEBER et al. CYFRA 21-1 in Lung Cancer. **CANCER**, v. 72, n. 3, p. 707-713, 1 aug. 1993.

SONG, W. et al. Utility of squamous cell carcinoma antigen, carcinoembryonic antigen, Cyfra 21-1 and neuron specific enolase in lung cancer diagnosis: a prospective study from China. **Chinese Medical Journal**, v. 124, n. 20, p. 3244-3248, 2011.

SOUZA, M.T; SILVA, M.D; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.

UEHARA C; JAMNIK S.; SANTORO I.L. Câncer de pulmão. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 31, n. 2, p. 266-276, abr./jun. 1998.

WAGNER, I.C, et al. Avaliação dos valores sérico e pleural dos marcadores tumorais CEA, CYFRA21-1 e CA 15-3 em portadores de derrame pleural. **J Bras Pneumol**, v. 33, n. 2, p. 185-191, 2007.

WEBER, D.G Et al. Assessment of Confounding Factors Affecting the Tumor Markers SMRP, CA125, and CYFRA21-1 in Serum. **Biomarker Insights**, v. 28, n. 5, p. 1-8, 2010.

WOJCIK E. et al. ProGRP and NSE in Therapy Monitoring in Patients with Small Cell Lung Cancer. **Anticancer Research**, v. 28, n. 5, p. 3027-3034, set./out. 2008.

ZAMBONI, M. Epidemiologia do câncer do pulmão. **J.Pneumol**, v. 28, n. 1, jan./fev. 2002.