

Renato Sotto-Mayor**

Marcos históricos no estudo do cancro do pulmão*

Historic landmarks in the study of lung cancer

Recebido para publicação/received for publication: 06.05.25

Aceite para publicação/accepted for publication: 06.06.09

Resumo

No presente trabalho evocam-se os marcos históricos no estudo do cancro do pulmão, desde as suas primeiras descrições até finais do século XX.

Acompanha-se o nascer da nova entidade clínica, realçam-se as dificuldades do seu diagnóstico, o aumento progressivo da sua incidência, e discute-se a evolução dos conceitos no que se refere aos factores etiológicos, com especial ênfase para o tabagismo.

Paralelamente, abordam-se os aspectos clínicos e as novas conquistas no campo da imagiologia, das técnicas endoscópicas e biópticas, assim como as classificações histopatológicas dos tumores broncopulmonares e os respectivos sistemas de estadiamento ao longo das épocas, a importância dos rastreios, e as diferentes armas terapêuticas que sucessivamente foram estando disponíveis.

Dá-se também atenção às escalas de avaliação do estado fisiológico dos doentes, aos critérios de avaliação da resposta à terapêutica oncostática e ao papel que algumas sociedades científicas e associações mé-

Abstract

This study reviews the milestones which have been reached in the study of lung cancer, from its first early descriptions up until the end of the twentieth century.

The study accompanies the birth of this new clinical entity, underlining the difficulties inherent in its diagnosis, its ever-growing increase and traces the growth of its aetiological factors, placing particular emphasis on smoking.

In tandem with this, the study delves into the clinical aspects, along with new discoveries in imaging techniques and endoscopic and bioscopic techniques. It also looks at the histopathological classifications of bronchopulmonary tumours and the various staging systems which have been used over the course of time as well as the importance of mapping the disease and the different treatment weapons which have successively become available in the fight against it.

The study also takes a look at the scales used in evaluating patients' physiological condition, the criteria

* Trabalho realizado com base em artigos anteriormente publicados pelo autor^{332,337}

** Chefe de Serviço de Pneumologia. Coordenador do Serviço de Pneumologia do Hospital de Santa Maria. Assistente Convidado da Faculdade de Medicina de Lisboa.

dicas internacionais e portuguesas tiveram nos progressos alcançados na área do saber médico relacionado com o cancro do pulmão, não esquecendo de apontar, nos momentos próprios, os intervenientes de cada conquista alcançada.

É uma história aliciante – como é o da medicina em geral – que consideramos importante conhecermos, para melhor compreendermos o presente.

Rev Port Pneumol 2006; XII (4): 401-446

Palavras-chave: História, medicina, cancro do pulmão.

used in evaluating response to oncostatic treatment and the role some international and national scientific societies and medical associations have played in adding to the increasing medical knowledge of lung cancer. The study clearly shows to whom we are indebted for each advance.

This is a fascinating sweep of history – as is the story of all medical progress – and one we feel is important to understand, in order for us to see more clearly where we are now.

Rev Port Pneumol 2006; XII (4): 401-446

Key-words: History, medicine, lung cancer.

Introdução

Na grande epopeia que tem sido a **História da Medicina**, naquela que se convencionou chamar a **era hipocrática***, em termos filológicos e baseando-se numa definição *realista* ou *essencialista*²⁸⁵, as doenças eram consideradas fenómenos mórbidos *sui generis*, sendo as suas manifestações clínicas, como *cianose*, *icterícia*, *diarreia*, *drópsia* ou *febre*, usadas como nomes de doenças¹.

No século XVII, **Thomas Sydenham** fundou a disciplina da *nosologia*, que aborda a classificação e a terminologia das doenças, insistindo que estas têm a sua própria história natural e que podem ser classificadas com base nas suas características específicas¹¹⁹.

Este conceito não teve um impacto suficientemente relevante, a não ser na última parte do século XIX, quando se desenvolveram técnicas de observação física dos doen-

tes, como a palpação, a percussão, a auscultação, a esfingmomanometria e a termometria^{96,119,199,251}.

A noção de doença evoluiu depois para a sua caracterização *nominalista*²⁸⁵, considerando-se que existem três itens essenciais na terminologia de um determinado estado patológico, que são a *definição*, o *critério de diagnóstico* e o *sistema para estadiar* a sua gravidade³²⁷.

Na esteira destes pensamentos, iremos evocar os *marcos históricos* no estudo do cancro do pulmão, seguindo, durante mais de 150 anos, o esforço dos médicos para individualizar aquela entidade clínica de outras patologias pulmonares, classificá-la, estabelecer as suas correlações anatomoclínicas, aperfeiçoar os seus meios de diagnóstico e estadiamento, determinar a sua frequência, definir a sua etiologia e respectiva prevenção, compreender a sua biologia celular e molecular,

Existem três itens essenciais na terminologia de um determinado estado patológico, que são a definição, o critério de diagnóstico e o sistema para estadiar a sua gravidade

* Referente a Hipócrates, nascido na Ilha de Cós (460-375 aC), considerado unanimemente como o "Pai da Medicina"

precisar e melhorar a sua abordagem terapêutica e o seu prognóstico^{16,45,268,385}.

Apesar de, muito provavelmente, o cancro do pulmão afectar a raça humana há centenas de anos, só no início do século XIX, em França, é que começou a despertar a atenção da classe médica²¹, interesse que rapidamente alastrou a Inglaterra, Alemanha, outros países da Europa e América do Norte, sendo de sublinhar que desde cedo os investigadores se preocuparam em estabelecer a respectiva etiologia e constataram a sua crescente frequência³⁸⁵.

No presente trabalho, focaremos a nossa atenção nos principais *marcos históricos* relacionados com o *estudo do cancro do pulmão*, no período compreendido entre o início daquele século e meados da segunda metade do século XX.

A delimitação deste período temporal poderá ser discutível, mas entendemos que se justifica, pois, por um lado, começamos a sua abordagem na altura em que a maior parte dos autores considera que foi publicitado por **Bayle**, em 1810, o primeiro caso de cancro do pulmão referente a um doente de 72 anos que observara cinco anos antes²¹ e, por outro, porque deve existir um distanciamento suficiente para que o relato histórico possa realizar-se sem que se confunda o presente com o passado, cuja fronteira nem sempre é fácil de delimitar.

Na descrição de alguns factos não respeitámos essas margens temporais com rigor, por entendermos que os dados apresentados o justificavam, ao revelarem-se como a sequência lógica de outros, entretanto enunciados. Não queremos deixar de referir que alguns dos elementos históricos, relacionados com o cancro do pulmão no século XIX, os vemos a **Onuigbo**, que, em 1959, os compi-

lou numa exaustiva revisão²⁶⁸, e a **Rosenblatt** que, em 1964, também deu o seu valioso contributo a este tema³⁰¹, revisto, mais recentemente (2005), por **Spiro e Silvestri**, na secção “Centennial Review” do *blue journal*, num artigo intitulado “One hundred years of lung cancer”³⁴⁸.

Em Portugal, o primeiro escrito que conhecemos nesta área deve-se a **M Freitas e Costa** que, em 1991, o publicou na revista *Via Pneumológica*¹¹⁴, a que se seguiu um outro levado à estampa em 1993, pelo autor do presente trabalho, no órgão oficial da então *Sociedade Portuguesa de Patologia Respiratória* (SPPR), os “Arquivos da SPPR.”³³², acrescentando-lhe, um pouco mais tarde, algumas alterações, e o volta a publicar (1999), desta vez como capítulo do livro *Oncologia Pneumológica. Temas de Atualização*³³⁷, de cuja edição foi o coordenador.

A nova entidade clínica

A primeira referência ao cancro do pulmão é feita, em 1810, por **Bayle**²¹, que o enuncia como a sexta espécie de tísica, a “tísica cancerosa”^{23,21,217}, seguido, pouco depois, em 1819, por **Laënnec**, que descreve os “encéphaloïdes du poumon”¹⁹⁹, embora **Georgius “Agricola”**, no início do século XVI⁶⁸, **Paracelsus**²²⁷ em 1531, **Von Swieten** em 1745, **Morgagni**^{16,114,318} em 1761 e **Boerhave**¹⁶ por essa época, façam descrições que, *muito provavelmente*, poderão corresponder a neoplasias broncopulmonares^{68,291,318,324}.

Nos EUA, a primeira descrição conhecida parece dever-se a **Hall**, em 1835³¹⁸, sendo **Storer** também referido como um dos primeiros a reportar, em 1851, um caso de cancro do pulmão naquele país^{350,385}.

Nessa altura, dada a insuficiência dos meios de investigação clínica, como durante vários

Foi publicitado por Bayle, em 1810, o primeiro caso de cancro do pulmão

Sexta espécie de tísica

O diagnóstico de cancro do pulmão era feito com base em dados de autópsia

anos mais, conforme afirmam **Cottin, Cramer** e **Saloz** em 1920^{16,114}, o diagnóstico de cancro do pulmão era feito com base em dados de autópsia^{16,385}, embora haja uma referência a que **Baron**, em 1819, o fizesse a um doente ainda antes deste morrer, o que, contudo, só foi relatado na literatura em 1865^{58,268,385}.

Pepper, em 1850, reconhecia a dificuldade do seu diagnóstico, postulando que a maior parte dos casos deviam passar despercebidos³⁸⁵, sendo o diagnóstico diferencial feito, geralmente, com a tuberculose (sempre ela) e os aneurismas³¹⁸.

Deste modo, os trabalhos daquele autor são uns dos primeiros a reflectir a preocupação dos clínicos no diagnóstico e na incidência desta doença maligna, factos que, nos nossos dias, continuam a ter uma atenção científica considerável³⁸⁵.

Da mesma opinião era **Bennett** que, mais tarde, em 1858, ao referir-se a um conjunto de dez casos de cancro do pulmão que estudara, afirmava que não havia uma combinação de sinais e sintomas que fizesse sugerir o diagnóstico e que a doença maligna dos pulmões tinha duas formas de apresentação, a de *nódulos disseminados* e a de *massas infiltrativas*^{27,385}.

Em 1866, **Flint** fez uma das mais precoces e melhores descrições do diagnóstico físico do cancro do pulmão¹⁰⁶, referindo que, em geral, os doentes apresentavam-se com sintomatologia que denotava a gravidade da situação, que uma das queixas mais constantes era a tosse que, de início, era seca, mas que posteriormente se podia acompanhar de expectoração mais ou menos abundante, de características variáveis, muitas vezes purulenta (e, por vezes, fétida), outras vezes negra (como indicado por

Stokes) ou vermelha, cor de geleia (como referido por **Stokes** e por **Hughes**), sendo o aparecimento desta uma característica muito própria da doença.

Flint referia ainda¹⁰⁶ que as hemoptises apareciam frequentemente na evolução dos casos (em 72% das situações, segundo **Walsh**) e que seria possível que as características microscópicas da neoplasia pudessem ser detectadas na expectoração. Incluía também no quadro a dor torácica e o aumento da frequência respiratória, sublinhava que ao longo da progressão da doença a dispneia poderia tornar-se um sintoma relevante, que a disfagia podia ser referida em algumas situações e que o pulso não aumentava significativamente de frequência até uma fase mais avançada da situação clínica.

Greene¹³⁹, em 1843, fez a primeira descrição de metástases cerebrais como modo de apresentação do cancro do pulmão, e **Cockel**, em 1865, realça a importância do compromisso metastático cranioencefálico e da “irritação” meníngea na história natural desta neoplasia maligna, facto citado por **Ewing**, em 1928, na 3.ª edição do *Neoplastic diseases: a treatise on tumors*^{95,385}.

A síndrome da veia cava superior, inicialmente descrita, em 1757, por **William Hunter**, em Londres, relacionada com um aneurisma sífilítico da aorta descendente⁷⁸, é referenciada como secundária à compressão daquela veia por adenopatias metastáticas, por **Burrows** e por **O’Ferral**, em 1844, em duas publicações distintas, respectivamente no *Medico Chirurgical Transactions* e no *Dublin Medical Journal*^{301,385}.

Um pouco antes, em 1842, **Stokes** fizera a descrição clínica da síndrome da veia cava superior num doente de 36 anos, cujo exame *postmortem* revelara ser secundária a um

Diagnóstico físico do cancro do pulmão

tumor broncopulmonar que invadia aquele tronco venoso^{114,385}.

Por essa altura, o mesmo autor relacionava a toracalgia fulgurante e a expectoração em “geleia de groselha” com o cancro do pulmão e afirmava (*Dublin J Med* 1842; 21:151) que “a doença podia apresentar-se como uma pneumonia mas não cedia aos meios antiflogísticos nem tinha indicação para ser tratada com mercúrio”^{114,385}.

Até cerca de metade século XX, a síndrome da veia cava superior era considerada uma entidade muito rara²³². Em 1949, **McIntire** e **Sykes** fizeram uma exaustiva revisão da literatura publicada até então e não encontraram referências a mais de 502 casos, dos quais 63% estavam associados a patologia benigna, como o aneurisma da aorta (30%), a mediastinite crónica (16%), a fibrose idiopática do mediastino (12%) ou outras causas benignas (5%), enquanto 34% se associavam a tumores malignos primitivos do tórax e 3% a doença metastática²³².

Pelo contrário, em 1954, **Schechter** atribuía etiologia maligna a 60% dos 274 casos de síndromas da veia cava superior que estudara, sendo os 40% restantes devidos a aneurismas sífilíticos ou a mediastinites tuberculosas³¹⁵.

Com o controlo da sífilis e da tuberculose pela antibioticoterapia e acompanhando o crescente aumento da incidência do cancro do pulmão, tem-se constatado, desde essa época, que esta neoplasia é a causa mais frequente da referida síndrome, tal como comprovaram, em 1962, **Effler** e **Groves**⁹¹.

O envolvimento do plexo nervoso simpático cervical por tumores do sulco superior do pulmão, que se traduz, entre outros, por sinais oculofaciais, foi primorosamente descrito, em 1839, pelo médico escocês

J Reed que, deste modo, se antecipou ao oftalmologista suíço **Horner** que, em 1869, refere um conjunto de sinais e sintomas (anidrose, miose, enftalmia e ptose palpebral) que constituem a síndrome que ainda hoje tem o seu nome^{318,385}.

Neste mesmo ano, **Béhier** refere a *cornage* e as adenopatias supraclaviculares como podendo fazer parte do quadro clínico do cancro do pulmão¹¹⁴.

Contudo, há quem afirme que a primeira descrição de um tumor do sulco superior se deve a **Edwin Hare** que, em 1838, publicou o caso clínico de um doente que se apresentava com a sintomatologia própria daquelas neoplasias, incluindo aquela que, mais tarde, constituíria a chamada *síndrome de Horner*¹⁴⁹.

Quase um século depois, em 1932, quando o cancro do pulmão já era uma entidade bem individualizada, **Tobias** descreve uma síndrome apico-costovertebral determinada por um tumor localizado no ápex pulmonar³⁶⁰.

Um pouco antes, em 1924, um radiologista americano, **Henry Pancoast**²⁷³, relata quatro casos de “tumores torácicos apicais” e, em 1932, faz uma comunicação à “83.ª Sessão Anual da Associação Americana de Medicina”, intitulada “*Superior pulmonary sulcus tumor tumor characterized by pain, Horner’s syndrome, destruction of bone, and atrophy of hand muscles*”, em que apresentou sete casos, incluindo os quatro anteriormente descritos²⁷⁴.

Pensava que o tumor era epitelial na sua histopatologia e que poderia ter origem em restos embrionários, não defendendo, contrariamente ao que postulava **Tobias**, que o carcinoma brônquico seria a causa mais provável daquela síndrome^{274,360}.

A ideia de que o tumor do sulco superior tinha uma origem extrapulmonar persistiu até à década de 40 do século XX, altura em que

Tumor do sulco superior

se tornou aparente que a sua verdadeira etiologia era o cancro do pulmão^{156,175}.

Em 1870, **Trousseau** defende que “o hipocratismo digital estaria estreitamente ligado à tuberculose pulmonar”, de tal modo que se opunha ao diagnóstico desta sem a sua presença³⁸⁵. É um período ainda de grande confusão, em que se incluía no grupo da tísica todos os doentes com caquexia, tosse crónica e/ou escarros com sangue^{16,385}.

No que diz respeito à presença de derrame pleural como manifestação de cancro do pulmão, é de referir que, em 1877, **Darolles** chama a atenção para essa eventualidade¹¹⁴, sendo **Trousseau** quem atribui às suas características hemáticas importância para a orientação diagnóstica³⁸⁵.

Em 1928, **Brown** descreveu aquele que poderá ter sido o primeiro caso de tumor pulmonar associado a uma *síndrome de Cushing*, numa doente com hirsutismo, diabetes *mellitus* e hiperplasia adrenal, que apresentava um carcinoma pulmonar de pequenas células⁴¹.

Dez anos mais tarde, foi noticiada a presença de hiponatremia e de excreção urinária de sódio elevada num doente com cancro do pulmão³⁹³ e, em seguida, demonstrou-se a presença de ACTH e de HAD em tecidos tumorais^{6,121,235}, relacionando-se algumas das manifestações clínicas encontradas com a secreção ectópica dessas hormonas^{20,235,316}.

Schwartz et al, em 1957, postularam que a secreção inapropriada de vasopressina, também conhecida por hormona antidiurética (HAD), era a causa da hiponatremia persistente de dois doentes com carcinoma brônquico³¹⁶, tendo **George et al** demonstrado, *in vitro*, a biossíntese dessa hormona em tecidos de cultura de tumores pulmonares malignos¹²¹.

Entretanto, foi descrita a produção de outras hormonas em relação com as neoplasias malignas, sendo de indicar como uma revisão muito completa e oportuna, sobre esta temática, a realizada em 1974 por **Rees** e **Ratcliff**²⁹⁷.

Incidência

Praticamente desconhecido no início do século XIX, o cancro do pulmão era considerada uma entidade rara no final do mesmo, vindo a sua incidência a aumentar sucessivamente desde então, de tal modo que, atualmente, esse aumento é de 3% ao ano, sendo considerado a primeira causa de morte por neoplasias malignas no sexo masculino em grande número de países e representando 13% dos novos casos anuais de cancro em todo o Mundo, isto é, correspondendo a cerca de um milhão de novos diagnósticos^{24,98,277}, o que se tem relacionado intimamente com o uso do tabaco^{24,113,278,340,355,385}.

Em 1849, **J H Bennett**, de Edimburgo, defendia que o cancro só muito raramente tinha origem no pulmão, reconhecendo que, na sua longa prática clínica, não observara mais do que um caso²⁶. Tal constatação torna-se hoje em dia, de certo modo, irónica, dada a alta incidência do cancro do pulmão naquela região.

Um pouco antes, em 1843, **Waishe** defendia que os clínicos deviam estar atentos a esse problema, pois, provavelmente, o cancro do pulmão era mais frequente do que se supunha³⁷⁹, o que foi corroborado por **Kilkour**, em 1850, que chamava a atenção para o facto de o seu modo de apresentação simular o de outras entidades nosológicas, podendo estar a ser subdiagnosticado¹⁸⁸. Também nesse ano **Pepper** defendia o mesmo, opinan-

Hipocratismo digital

Derrame pleural

do, como já apontámos, que tal facto se devia à dificuldade do diagnóstico³⁸⁵.

Em 1875, **Loomis** refere que o cancro do pulmão era mais frequente no sexo masculino e que a maior incidência ocorria entre os 40 e os 60 anos²¹².

Apesar de se alcançarem alguns progressos na sua identificação e de, pontualmente, admitir-se que a respectiva incidência estava a aumentar, em 1898 só estavam referenciados 140 casos na literatura médica mundial¹⁸². Em 1902, **G Banti** ignorava-o completamente no seu *Tratado de Patologia Pulmonar*²⁸³ e **Isaac Adler**, em 1912, na monografia que publicou sobre *Tumores Primitivos Broncopulmonares (Primary Malignant Growths of the Lungs and Bronchi)*² só conseguiu seleccionar 374 casos em toda a literatura médica disponível^{2,114}.

Nessa publicação², **Adler** afirmava que “Is it worthwhile to write a monograph on the subject of primary malignant tumours of the lung?... On one point, however, there is nearly complete consensus of opinion, and that is that primary malignant neoplasms of the lungs are among the rarest forms of the disease. This latter opinion of the extreme rarity of primary tumours has persisted for centuries.”

Segundo **Watson**³⁸⁵, entre 1825 e 1849 foram comunicados cinco casos de cancro do pulmão, 31 entre 1850 e 1874, 64 entre 1875 e 1897 e 111 no período de 1890 a 1900.

Alton Ochsner, eminente cirurgião torácico americano, a que nos referiremos mais adiante, afirmava que “in 1919...I recall seeing a patient with cancer of the lung ...our... Professor said the condition was so rare ... we

might never see another as long as we lived...”^{*}, o que também traduz a pouca frequência com que esta patologia era então reconhecida²⁶⁵.

Mas os trabalhos de **Berblinger** e de **Hoffman**, citados por **Freitas e Costa**¹¹⁴, revelam, respectivamente, entre 1910 e 1924 e entre 1914 e 1927, um crescente aumento percentual do cancro do pulmão nas autópsias então realizadas.

É um facto que a sua incidência tem vindo sucessivamente a aumentar, incluindo no nosso país, como comprovou **Cortez Pimentel** num estudo que fez sobre o cancro do pulmão em Portugal, numa perspectiva de 130 anos, em que só encontrou dois casos registados nos *Arquivos do Museu de Anatomia da Escola Médico-Cirúrgica* no período compreendido entre 1863 e 1910, sendo um referente ao ano de 1901 (adenocarcinoma de tipo acinoso) e outro ao de 1903 (adenocarcinoma de tipo sólido)²⁸³.

Já no período compreendido entre 1917 e 1943 o mesmo autor indica que os registos de autópsias efectuadas na *Faculdade de Medicina de Lisboa* revelavam dois a dez casos de cancro do pulmão por ano, valores que foram largamente ultrapassados no *Hospital de Santa Maria*, em Lisboa, nos anos 50 e 60 do século XX, em que o número de observações por essa patologia foi, respectivamente, de 80 e 180²⁸³.

Thomé Villar também referencia o aumento sucessivo de mortalidade por tumores broncopulmonares em Portugal e sublinha a dificuldade que, na década de 1970, ainda persistia no seu diagnóstico precoce^{84,374,375}.

Em 1898 só estavam referenciados 140 casos na literatura médica mundial

* The development of pulmonary surgery, with special emphasis on carcinoma and bronchiectasis. Am J Surg 1978; 135: 732.

O aumento contínuo do número de doentes com essa entidade diagnosticados no *Serviço de Pneumologia do Hospital de Santa Maria*, em Lisboa, foi demonstrado por **M Freitas e Costa** que, numa revisão referente ao período de 1988-90, encontrou 498 novos casos de cancro do pulmão naquele serviço¹¹³.

No mesmo período, foram registados, em dez serviços hospitalares de pneumologia do nosso país, 2534 novos casos⁶¹.

Estava-se bem longe dos números indicados no princípio do século XX, quando o cancro do pulmão era considerado um problema médico menor, a ponto de nem sequer ser abordado em alguns livros de texto²⁸³.

Contudo, por essa altura, os problemas relacionados com a patologia oncológica já preocupavam a classe médica mundial, como atesta bem um dos votos emitidos pelo Comité Executivo do “*XV Congresso Internacional de Medicina*”, realizado em Lisboa, em 1906, que defendia a “instituição de uma Comissão Internacional, tendo como objectivo a elaboração de um plano para o estudo do cancro”³²³.

Como corolário da necessidade que um conjunto de clínicos sentiu em terem um fórum onde se debatessem as questões relacionadas com o cancro do pulmão, foi institucionalizada a **International Association for the Study of Lung Cancer** (IASLC), cuja primeira reunião formal ocorreu em Outubro de 1974, em Florença, Itália, onde foram aprovados os seus estatutos¹⁴⁸.

A primeira *World Conference* teve lugar em *Hilton Head, South Caroline*, EUA, em 1978, e, desde então, tem-se realizado regularmente, em diferentes locais do mundo, com uma qualidade científica inquestionável¹⁴⁸.

Desde 1985, passou a publicar o seu órgão oficial, a revista *Lung Cancer*, e, mais recente-

mente (Janeiro de 2006), o *Journal of Thoracic Oncology*¹⁷⁸, tendo, em 2000, dado à estampa o “*Textbook of Lung Cancer*”²¹⁴⁶, uma obra de referência nesta área, cujo editor foi **Heine H Hansen**, um dos grandes impulsionadores da IASLC.

Entre nós, o crescente aumento da importância desta neoplasia maligna é bem espelhado pela progressiva atenção que as instituições hospitalares, os investigadores e as sociedades científicas lhe foram sucessivamente dedicando, nomeadamente com a criação (por exemplo, por **José Maçanita**, no *Hospital de Santa Maria*, em Lisboa, ou por **A Martins Coelho**, no *Hospital de S. João*, no Porto) de núcleos ou unidades de pneumologia oncológica nos principais serviços de pneumologia do país, com a atenção sucessivamente maior dada pelas especialidades de oncologia médica e de cirurgia torácica a esta patologia, com a inclusão, no Programa do Internato de Pneumologia, do estágio obrigatório de três meses num serviço de pneumologia com idoneidade para a formação nesta área, com a apresentação de trabalhos académicos sobre diferentes facetas relacionadas com a oncologia torácica^{49,94,255,294,373}, a apresentação de centenas de comunicações orais e de *posters* em congressos e outras reuniões científicas, em Portugal e no estrangeiro, a publicação de múltiplos trabalhos na forma de artigos originais, de revisão ou de casos clínicos, em revistas nacionais ou internacionais e a edição de livros e de monografias.

Outros factos que reforçam esta afirmação prendem-se com a criação, em 1986, de uma Comissão de Trabalho integrada na *Sociedade Portuguesa de Pneumologia* (SPP), especialmente vocacionada para o estudo dos diferentes problemas relacionados com a pneumo-

logia oncológica (*Comissão de Pneumologia Oncológica* da SPP), em especial do cancro do pulmão, mais recentemente (2000) a implementação do *Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão* (GECP) e a integração das principais unidades hospitalares de pneumologia oncológica em protocolos de investigação, nacionais e internacionais, de reconhecido mérito.

De toda esta intensa actividade têm resultado, como afirmámos, várias comunicações e trabalhos publicados, quer na forma de *abstracts* quer de artigos originais ou de revisão, em revistas credenciadas na área da pneumologia e da oncologia, ou em livros e monografias^{53,219,220,221,222,223,341,343,344,345}, a criação de cursos de pós-graduação, a sempre presença do tema nos congressos de pneumologia da SPP, e tantas outras manifestações científicas que seria fastidioso enunciar no presente trabalho.

Etiologia

À luz dos conhecimentos actuais, os factores etiológicos inicialmente propostos para o cancro do pulmão eram frequentemente inadequados e, mesmo, sem lógica³⁸⁵.

A sua relação com a tuberculose foi, pela primeira vez, considerada por **Bayle**, em 1810²¹, o que não foi defendido por **Rokitansky**, em 1854, que postulava que as duas entidades eram incompatíveis, pela secreção de um “veneno” que inibia o desenvolvimento mútuo^{217,385}.

Esta ideia foi aprofundada mais tarde por aqueles que constataram que a tuberculose conferia um certo grau de protecção à evolução do cancro do pulmão, de modo que chegou a preconizar-se a utilização do BCG (*Bacilo Calmette-Guérin*) como arma terapêutica nesta neoplasia maligna²¹⁷.

Contudo, tal como comprovaram **Menerrier**, **Kikuth** e **Vivoli**, opondo-se ao que defendia **Rokitansky**¹¹⁴, sabe-se bem que as duas entidades podem coexistir e que, segundo alguns autores, o cancro pode evoluir a partir de cicatrizes tuberculosas³⁸⁵, assim como de outras lesões fibróticas do pulmão²⁴⁰.

Este facto foi referido, pela primeira vez, por **Friedrich**, em 1939¹³⁸, depois do eminente oncologista **Ewing** ter afirmado, em 1928, que o factor etiológico *major* do cancro do pulmão era a tuberculose e que, frequentemente, existia história anterior de bronquite crónica³⁸⁵.

A associação entre a fibrose pulmonar e o carcinoma do pulmão foi reconhecida em 1939, quando **Friedrich** descreveu aquela neoplasia em locais de cicatrizes focais²⁴⁰.

Posteriormente, **Beaver** e **Spain** sugeriram uma associação entre o carcinoma bronquíolo-alveolar e as fibroses pulmonares intersticiais difusas de várias etiologias, especulando que a hiperplasia epitelial observada em áreas de fibrose poderia progredir para o carcinoma pulmonar²⁴⁰. Aida neste contexto, **Meyer** e **Liebow** defenderam que o cancro do pulmão poderia ter origem na hiperplasia atípica encontrada em áreas de pulmão em favo²⁴⁰.

Uma lesão descrita por **Auerbach** e colaboradores como “bronquiolite respiratória” tem sido frequentemente apontada como podendo ter um papel importante na carcinogénese pulmonar, o que não tem sido explorado como objecto de investigação¹².

Também a sífilis, como causadora de “irritação crónica”, fora incriminada por **Katz**, em 1927, no processo de metaplasia conducente ao cancro do pulmão³⁸⁵.

A tuberculose conferia um certo grau de protecção à evolução do cancro do pulmão

Em 1918, o vírus *influenza* foi relacionado com a sua etiologia, o que foi rejeitado por outros³⁸⁵.

Bastante mais tarde, em 1984, na sequência da primeira descrição, por **Irwin et al**¹⁷¹, de um caso de carcinoma adenoescamoso do pulmão num doente de 35 anos, homossexual, seropositivo para o VIH, e, um ano depois, de dois casos de carcinoma pulmonar de pequenas células, descritos separadamente por **Moser et al** e **Nusbaum**^{245,262} em indivíduos com infecção VIH/SIDA, tentou relacionar-se o cancro do pulmão directamente com este vírus ou com o estado de imunodepressão por ele provocado, questionando-se, inclusive, se existiria uma maior incidência desta neoplasia nos indivíduos por ele infectados que, segundo alguns autores, terão um risco 6,5 vezes superior de o contrair em relação à população geral, factos que actualmente ainda são fonte de polémica^{261,276}.

Agentes ambientais e ocupacionais

Em 1885, **Fitz** sugere que, na etiologia do cancro do pulmão, “deverá existir um irritante de alguma espécie”¹⁰³.

A teoria da “irritação crónica” conquistou bastantes adeptos no final do século XIX, quando se constatou que uma alta percentagem dos mineiros de Scheneberg (Alemanha) e de Joachimsthal (Checoslováquia) que desenvolviam pneumoconioses vinham a morrer de neoplasias malignas do pulmão^{114,301,385}.

Esse facto foi realçado por **Harting** e **Hesse** que, em 1879, chamaram a atenção para a frequência com que se encontrava, naqueles trabalhadores, uma neoplasia que rotularam como linfossarcoma e que, só em 1913, foi identificada como sendo um carcinoma pulmonar³⁸⁵.

William Osler, que afirmou algures que *Medicine is a science of uncertainty and an art of probability*, em 1892 também chamou a atenção para o risco aumentado de cancro do pulmão nos mineiros das minas de cobalto de Scheneberg²⁶⁹, mas foi **Margarete Uhlig** que, em 1921, estabeleceu uma eventual relação entre o cancro do pulmão e a radioactividade naquelas minas¹¹⁴.

Mas esta associação poderá ter sido suspeitada muito antes. De facto, há quem defenda que as primeiras descrições do cancro do pulmão poderão ter sido feitas no século XVI, independentemente, pelo engenheiro de minas e médico **Georgius “Agricola”**⁶⁸ (1494-1555) e por **Paracelsus** (1493-1541)^{112,324}.

Os doentes eram todos mineiros, lidando com produtos metálicos nas minas de cobalto de Scheneberg, nas montanhas de Erzgeberg, tendo **Paracelsus** (1531) designado a doença como *mala metallorum*³²⁴. Hoje sabemos que esta afecção era o cancro do pulmão e que a exposição maciça a poeiras radioactivas constituía, muito provavelmente, a sua verdadeira etiologia^{112,227}.

Ao longo dos tempos, foram sendo responsabilizados vários outros pneumopulveres, como pó de pedra, níquel, arsénico, sílica, alumínio, emanações de rádio, fumo de combustão de automóveis e muitos outros, mas a relação de alguns deles com o carcinoma brônquico nem sempre tem sido fácil de comprovar e de ser aceite por todos^{63,67,113,165,218,335,339,385}.

Na caracterização dos possíveis agentes carcinogénicos para os humanos, tem desempenhado um papel crucial **The International Agency for Research on Cancer (IARC)** que, desde 1971, se reúne em Lyon, França, para debater esta problemática, com

Teoria da “irritação crónica”

suporte em estudos experimentais e epidemiológicos³⁶².

A base de trabalho da IARC comporta uma classificação da carcinogenicidade das substâncias para os humanos, que se divide em cinco grupos: o *grupo 1*, dos agentes carcinogénicos, o *grupo 2A*, dos prováveis agentes carcinogénicos, o *grupo 2B*, dos possíveis agentes carcinogénicos, o *grupo 3*, em que o agente não é classificável pela sua carcinogenicidade, e o *grupo 4*, em que o agente provavelmente não é carcinogénico^{335,339,362}.

Em 1979, a IARC publicou a primeira lista de agentes que considerou pertencentes ao grupo 1, dos quais alguns eram carcinogénios pulmonares¹⁶⁵. Incluía o arsénico e alguns dos seus compostos, os asbestos, o crómio e alguns dos seus compostos, o gás mostarda e a hematite das minas.

Em 1822, os locais de trabalho em que existia arsénico já tinham sido identificados como potenciais responsáveis de neoplasias das vias aéreas, embora não fosse referido especificamente aquela substância como carcinogénica e, em 1948, **Hill** e **Fanning** indicaram um aumento marcado de mortes por cancro do pulmão nos trabalhadores que manufacturavam pesticidas arseniacais¹⁵⁷.

Em relação às outras substâncias, foram apontados, pela primeira vez, como carcinogénios pulmonares os asbestos em 1935, o crómio em 1948, o gás mostarda em 1955 e a hematite no ano seguinte¹⁶⁵.

Em 1933¹²⁴ e em 1935¹²⁵, **Gloyne** correlaciona o cancro do pulmão com a exposição a partículas de asbestos.

De facto, a evidência da acção carcinogénica dos asbestos está acessível desde 1935 e, em 1938, o médico alemão **Nordmann** sugeriu que o cancro do pulmão em doentes com asbestose deveria ser considerado uma doen-

ça ocupacional¹²⁵⁹, tendo sido posteriormente comprovado o efeito potenciador e sinérgico do fumo do tabaco na carcinogénese brônquica em trabalhadores expostos àquele produto^{143,189,371}.

Entre 1980 e 1987, a IARC aumentou a lista de agentes ou processos ocupacionais considerados carcinogénicos para o pulmão, passando a incluir a gaseificação do carvão (primeira referência:1936), a produção de carvão (idem:1971), a fundição de ferro e de aço (idem: 1977), o talco com fibras de asbestos (idem:1979), a produção de alumínio (idem:1981) e a fuligem (idem:1985)¹³².

Entre 1988 e 1996, passou a incluir também o radão (em 1879 já tinha sido referenciado o ambiente em que ele existia mas não o produto em si), o ácido sulfúrico misto (primeira referência: 1952), os éteres bis-clorometil e clorometil-metil (idem: 1973), o cádmio e os seus compostos (idem: 1976), o níquel (idem: na década de 1960), *sprays* de pintura (idem: 1976), a 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-para-dioxina (idem: 1977), o berílio e seus compostos (idem: 1979), a manufactura de tintas e as pinturas (idem: 1980) e a sílica cristalina (idem: 1986)¹³².

No período referente a 1979-1985, a IARC considerou como prováveis carcinogénios pulmonares a epiclora-hidrina (primeira referência: 1976), *sprays* de pesticidas não arseniacais (idem: 1979), toluenos α -clorinados e benzoil-cloridos (idem: 1982), partículas *diesel* (idem: 1983) e a manufactura de vidro (idem: 1987)¹³².

Mais recentemente, a IARC identificou um conjunto de possíveis agentes carcinogénicos, como o acetaldeído, o acrilonitrilo, as fibras de vidro muito finas e os fumos de caldeiras¹³².

**Carácter familiar
de alguns cancros**

Em 1885, **Hartshorne** e **Loomis** defenderam a ideia de que algum factor hereditário deveria estar envolvido na etiologia desta neoplasia maligna¹⁵⁰ e **Watkins**, em 1904, descreveu, pela primeira vez, o carácter familiar de alguns cancros³⁸⁴.

Na década de 40 do século XX, **Weller** fez uma síntese do que então se sabia sobre a etiologia e a patogénese do cancro do pulmão, referindo a predisposição herdada, intrínseca, que seria activada por factores irritativos crónicos de várias ordens e que teriam a propriedade de desencadear os mecanismos biológicos que levam ao cancro¹¹⁴.

Bastante mais tarde, em 1990, **Kawajiri** faz a primeira referência à identificação de indivíduos com susceptibilidade genética para o cancro do pulmão, ao estudar o polimorfismo do gene do citocromo P450 1A1¹⁸⁶.

Tabaco

Em 1604, em *A Counterblast to Tobacco*, o rei **Jaime I** de Inglaterra declarava que o uso dos produtos do tabaco representava "... a custom loathsome to the eye, hateful to the nose, harmful to the brain, dangerous to the lungs ..." ³⁵¹.

Apesar do tabaco (*Nicotiana tabacum*), planta nativa da América, ter sido introduzido na Europa por **Jean Nicot** logo a seguir à descoberta do Novo Mundo, o cancro do pulmão, uma das suas principais consequências nefastas, só começou a ter individualidade clínica e a tornar-se um problema de saúde pública no século XX²⁹¹.

Existem referências históricas de que o povo maia já fumava folhas de tabaco no século I aC, tendo **Colombo** descoberto que os **Arawaks** usavam o tabaco seco em vários rituais e que faziam uso da planta como um presente²⁹¹. Muitos dos marinheiros que

com ele viajaram passaram a fumá-lo e trouxeram-no para a Europa e para o resto do mundo.

No século XVII e início do XVIII ainda não estava muito divulgado, havendo, mesmo, locais em que se implementaram entraves à sua utilização, como na China, onde um édito imperial de 1612 impedia a sua plantação e que se fumasse, ou na cidade de Berlim, onde uma lei, aprovada em 1723, também proibiu o fumo do tabaco²⁵.

Contudo, paulatinamente, o uso do tabaco foi aumentando sucessivamente desde a sua introdução na Europa, tendo já uma difusão preocupante no final da era napoleónica³⁵, cresce na altura da guerra da Crimeia, acelera por volta de 1900 e difunde-se ainda mais por altura da Primeira Guerra Mundial (1914-1918), quer no sexo masculino quer no sexo feminino²⁹¹. Curiosamente, o tabagismo era ilegal em 14 estados americanos por volta de 1921, mas tal impedimento não sobreviveu a mais uma década²⁹¹.

A indústria tabaqueira foi-se desenvolvendo, tendo um enorme incremento em 1880, com a invenção da máquina de enrolar cigarros de **Bonsack**, que conseguia preparar mais de 100 000 cigarros por dia²⁹¹.

O incremento do fabrico dos cigarros, aliado às técnicas de divulgação do hábito de fumar, permitiram desde logo a massificação do seu uso, o que, associado à *generosidade* da **Cruz Vermelha Americana**, que distribuiu abundantemente cigarros a todos aqueles que serviram na Primeira Guerra Mundial – na sequência da recomendação do General **John J "Black Jack" Pershing** ao opinar "you ask me what it is need to win the war. I answer tobacco as much as bullets"³⁹⁴ –, contribuíram para que o tabagismo aumentasse

**O uso do tabaco
foi aumentando
sucessivamente
desde a sua
introdução na Europa**

a sua prevalência e que as doenças com ele relacionadas tivessem cada vez mais importância²⁹¹.

John Hill, em Inglaterra (1761), chamava a atenção para que “an immoderate use of snuff” poderia causar cancro do nariz¹⁵⁸, e **Samuel T von Soemmerring**, na Alemanha, em 1795, apontava que os fumadores de cachimbo tinham uma especial propensão para sofrerem de cancro dos lábios³³⁰.

Em 1858, **Bouisson**, um cirurgião de Montpellier, referia que 63 dos seus 68 doentes com cancro da cavidade bucal eram fumadores de cachimbo^{34,35}, o que foi corroborado em 1860 por **Rudolf Virchow**, eminente patologista alemão³⁷⁸.

Se em relação aos tumores da cavidade oral e dos lábios foi relativamente fácil de identificar e de relacionar com o uso do tabaco, dada a sua *visibilidade* (pelo doente e pelo médico), o mesmo não aconteceu com os de órgãos internos, como os pulmões.

A responsabilidade do fumo do tabaco na carcinogénese brônquica começou a ser realçada no fim do século XIX e, desde então, as razões para a sua incriminação não têm deixado de aumentar, sabendo-se que, dos seus cerca de 4000 compostos químicos, 60 são comprovadamente cancerígenos^{2,113,278,340,385}.

Hermann Rottman, em 1898, sugeriu que a doença poderia ser devida ao tabaco, ao observar um conjunto de casos em trabalhadores de uma fábrica de cigarros, em Leipzig³⁰⁵, opinião que é reforçada, uma década mais tarde, na monografia de **Adler** sobre a doença².

Em 1912, este autor aventou a hipótese de a inalação do fumo do tabaco ser a causa do cancro do pulmão e realçava que esta neoplasia era uma das formas mais raras de

doença maligna, defendendo ser necessário chegar-se a um consenso sobre a sua etiologia mais provável².

Durante as décadas seguintes, vários estudos foram reportados por médicos e cirurgiões, mas a evidência sólida que poderia suportar a tese de **Adler** não era alcançada.

Em 1927, no Reino Unido, **Tylecote** associou o cancro do pulmão ao fumo do tabaco³⁶⁷, e, em 1929, **Linckint**, um médico de Dresden e opositor empenhado do uso do tabaco, fez a primeira análise quantitativa da relação causa-efeito entre o fumo do tabaco e o cancro do pulmão²⁰⁷, mas, em 1930, **James Alexander Miller**, dos EUA, na sequência do estudo de 32 casos de carcinomas brônquicos diagnosticados no *Hospital Bellevue*, notava que a doença parecia relacionar-se com a poluição urbana e com a irritação brônquica, não apontando explicitamente o tabaco ou o fumo dos cigarros como factores etiológicos²⁴².

Na Argentina, em 1931, com uma substância extraída do tabaco, **Angel H Roffo** induziu cancro na pele de coelhos²⁹⁹, tendo depois demonstrado que aquela continha benzopireno³⁰⁰, e, num estudo realizado por **Fleckseder**, em Viena, cinco anos mais tarde (1936), demonstrou-se que, em 54 doentes com cancro do pulmão, 51 eram fumadores¹⁰⁴.

Alton Ochesner, que teve um papel importante na abordagem cirúrgica do cancro do pulmão, referiu em determinada altura que “I ascertained that cigaretts were consumed relatively infrequently until Word War I but that during and following the war their use had greatly increased...I had the temerity, at that time (1936), to postulate that the pro-

bable cause of this new epidemic was cigarette use”²⁸⁹.

Em 1939, **Ochsner e De Bakey**, nos EUA, relataram uma série de 79 casos de cancro do pulmão, dos quais sete foram tratados cirurgicamente por pneumectomia, discutindo a possibilidade de o tabaco poder induzir aquela neoplasia por irritação da mucosa brônquica^{265,266}.

Por altura da Segunda Guerra Mundial (1939-1945), o uso do tabaco está de tal modo difundido que, em países como os EUA ou o Reino Unido, a mulher apresenta hábitos tabágicos muito semelhantes aos do homem. Impulsionado pela ideologia nazi, que defendia que o tabagismo era um vício impróprio para a saúde, no ano de 1939, **Franz Hermann Müller**, médico em Colónia, implementou o primeiro estudo epidemiológico caso-controlo, a nível mundial, da relação entre o tabaco e o cancro do pulmão, concluindo que o tabagismo era o responsável *major* pela epidemia da doença (indicando a necessidade de estudos futuros nesta área e em que se tivesse, também, em atenção, a exposição profissional)²⁹¹, dados que foram confirmados em 1943 por **Eberhard Schairer e Ernst Schöniger**, do Instituto de Patologia da Universidade de Jena, com um trabalho ainda mais cuidado no que se referia ao grupo-controlo, em que estabeleciam com “alta probabilidade” que o tabaco era a primeira causa da epidemia do cancro do pulmão^{74,290,314}.

O mesmo foi defendido por outros investigadores de países de influência germânica, como **Adam Syrek**³⁵³ de Cracóvia, **Franz Högl** de Viena, ou **Wilhelm Hueper**, ex-

patriado alemão que, pouco tempo depois, por questões políticas, se retrai, de algum modo afirmando que teria havido algum exagero nessas conclusões²⁸⁹.

Em 1942, **Berthold Ostertag** afirma que o aumento de incidência do cancro do pulmão nos fumadores “é um dado estabelecido e indiscutível”²⁷⁰.

Mais tarde, em 1950, em trabalhos separados, **Wynder e Graham**³⁹⁵ e **Doll e Hill**⁷⁹ também defendem a relação causal entre a inalação do fumo do tabaco e o cancro do pulmão.

Um pouco antes de **Onuigbo** publicar o seu trabalho sobre o cancro do pulmão no século XIX²⁶⁸, **Doll e Hill**^{80,81,82}, no Reino Unido, e **Hammond e Horn**^{141,142}, nos EUA, comprovaram, sem margem para contestação, que o tabagismo era o responsável etiológico *major* de grande percentagem daquelas neoplasias malignas.

Tais estudos levaram o **Britain’s Medical Research Council** a subscrever, em 1957, um manifesto contra o tabaco²³⁶ e o **London’s Royal College of Physicians**, em 1962, a concluir que o fumo do tabaco era uma causa importante de cancro e que seria necessário tomarem-se medidas no sentido de “to curb the present rising consumption of tobacco”³⁰⁶.

Dois anos mais tarde (1964), foi estabelecido pelo **US Department of Health Education and Welfare/US. Surgeon General**, num documento irrepreensível do ponto de vista científico, que “o tabaco provoca cancro do pulmão no homem e as evidências apontam na mesma direcção para a mulher”²³⁶⁸ – facto estabelecido mais tarde, sem

* The development of pulmonary surgery, with special emphasis on carcinoma and bronchiectasis. Am J Surg 1978; 135: 732.

reservas para o sexo feminino³⁶⁹ –, o que foi um importante manifesto para chamar a atenção do mundo para este problema.

Em 1965, toda a evidência que até aí ligava o cancro ao fumo do cigarro foi revista e publicada por **Clemmesen**⁵⁷, constituindo um importante ponto da situação desta temática.

Deste modo, como afirma **Robert N Proctor**, do Departamento de História da Universidade Estatal da Pennsylvania (EUA), num magnífico trabalho sobre “Tobacco and the global lung cancer epidemic”²⁹¹, o “*caso científico contra o tabaco*” ficou praticamente resolvido na década de 50 do século XX, mas outros dados foram-se juntando ao “processo”, como os que têm a ver com estudos epidemiológicos posteriormente desenvolvidos, estudos experimentais em animais ou o aprofundamento do estudo da carcinogénese brônquica e das suas relações com o tabaco, nomeadamente a nível da biologia celular e molecular e da genética.

Por exemplo, em 1970, o patologista **Oscar Auerbach** (que já publicara, em 1957, resultados dos seus estudos sobre as alterações do epitélio brônquico secundárias ao fumo do tabaco¹²) relatou que uma percentagem dos cães *beagles* que ensinara a fumar contraíra cancro do pulmão¹³; em 1981, **Doll** e **Peto** publicaram as conclusões dos seus trabalhos referindo que os cigarros deveriam ser considerados a causa “of all, or nearly all, of the excess of lung cancers observed among smokers”⁸³; demonstrou-se que essa responsabilidade não se limitava ao fumador activo, mas também aos expostos passivamente ao fumo de tabaco, como foi comprovado, em 1981, por **Takeshi Hirayama**, em mulheres de fumadores japoneses, facto bem actual-

mente por todos^{159,366}; e, em 1996, **Gerd Pfeifer et al**⁷⁶ demonstraram que o fumo do tabaco provoca mutações num dos mais bem conhecidos genes supressores de tumores, o TP53, que codifica a proteína p53. Sendo a terapêutica do cancro do pulmão muito limitada nessa época em que a “batalha científica contra o tabaco” foi vencida, apesar de alguns avanços que, como veremos, se iam alcançando na cirurgia e noutras modalidades terapêuticas, o que hoje nos espanta é que, na sequência dos trabalhos que apontámos, não se tenham, desde logo, tomado medidas preventivas eficazes no que se refere ao tabagismo, as quais teriam modificado radicalmente o espectro sombrio com que actualmente nos confrontamos neste campo, que podemos considerar de uma verdadeira epidemia dessa afecção e de um grave problema de saúde pública, de tal modo que em Portugal é, desde meados dos anos 90 do século XX, a primeira causa de morte por cancro no sexo masculino^{52,291,334,340}.

Em 1986, na monografia da **IARC** intitulada *Tobacco Smoking*, calculou-se a percentagem de mortes por cancro do pulmão atribuídas ao tabaco, em cinco países desenvolvidos (Canadá, Inglaterra e País de Gales, Japão, Suécia e EUA), apontando-se números que iam dos 83% aos 92% nos homens e dos 57% aos 80% nas mulheres¹⁶⁶. Em termos gerais, a **Organização Mundial de Saúde** estimou que os 5,6 triliões de cigarros fumados por ano em todo Mundo no final do século XX serão responsáveis por 10 milhões de mortes anuais por volta de 2030, com um caso de cancro de pulmão por cada três milhões de cigarros fumados²⁹¹, o que constitui uma epidemia global, cuja prevenção é imperioso enfrentar com frontalidade.

O “caso científico contra o tabaco” ficou praticamente resolvido na década de 50 do século XX

Como curiosidade, podemos referir que **Bjelle**, em 1975, afirmou, pela primeira vez, que o risco de contrair cancro do pulmão é inversamente proporcional à taxa de consumo de vitamina A, independentemente da carga tabágica³².

Diagnóstico e classificação histopatológica

Se o período entre 1800 e 1850 representa uma fase de desenvolvimento da medicina no que se refere ao “método anatomoclínico”, em que as correlações clínicas são feitas com as constatações macroscópicas da observação dos órgãos a olho nu nas autópsias, o período que se lhe seguiu já exigiu a caracterização das alterações anatómicas à escala celular, com o recurso à microscopia óptica, nascendo, deste modo, a histopatologia de que **Virchow** foi um dos grandes promotores^{15,337}.

De facto, as bases científicas para o diagnóstico do cancro do pulmão tiveram um incremento marcado na Alemanha, em 1860, com **Virchow**^{301,377}, que desenvolveu o estudo histopatológico destes tumores, passando, desde então, a ser feita a sua caracterização pós-necrótica também com base em dados histológicos, isto é, da anatomia patológica microscópica, e não estritamente macroscópicas^{301,318}.

No entanto, **Quain**^{293,301}, em 1857, foi um dos primeiros a descrever, por microscopia óptica, as células malignas do cancro do pulmão e a referir a sua disseminação intrabrônquica e pelas veias pulmonares^{301,318}.

Em 1866, **Ménétrier** identifica igualmente o cancro do pulmão a partir do exame das células que o compõem, sendo também essa uma das primeiras descrições do método citológico, a partir de amostras do tracto res-

piratório, aplicado ao diagnóstico do carcinoma brônquico²³⁹.

Por essa altura, outros autores, como **Cockle**, **Mayne** e **Pitman**, realçaram igualmente a importância da descrição microscópica, frisando este último, tal como já fizera **Quain**, a facilidade com que se formavam trombos de células tumorais a nível das veias pulmonares³⁰¹.

A publicação da primeira série de tumores traqueobrônquicos com confirmação histológica foi feita por **Langhans**, em 1871³¹⁸, tendo sido **Marchiafava**, em 1873, que classificou os tumores pulmonares em primitivos e secundários^{16,114}. Um ano antes, **Jaccoud** descreveu a forma maciça de cancro do pulmão distinguindo a da forma de apresentação de nódulos disseminados^{16,114}. Em 1877, a tese de **Darolles** constitui o primeiro estudo de conjunto desta patologia¹⁶.

Aspectos clínicos

Apesar dos avanços na interpretação dos dados de semiologia torácica introduzidos em 1819 por **René Théophile Hyacinthe Laënnec** (1781, 17 de Fevereiro – 1826, 13 de Agosto), considerado um dos maiores clínicos de todos os tempos²¹⁶ e o *pai da Medicina Pulmonar*^{73,251}, o diagnóstico do cancro do pulmão continuava a ser praticamente impossível em vida do doente^{301,385}.

Laënnec, que trabalhava no *Hospital Necker*, em Paris, onde eram internados numerosos doentes com patologia torácica, nomeadamente por tuberculose, e a quem devemos (1819) esse instrumento essencial à prática médica que é o estetoscópio (de *stethos*, peito e *skopein*, ver, examinar) e a brilhante descrição da auscultação dos sons pulmonares normais e patológicos²⁵¹, teve intervenções importantes noutras áreas, como a caracteri-

A publicação da primeira série de tumores traqueobrônquicos com confirmação histológica foi feita (...) em 1871

René (...) Laënnec (...), considerado um dos maiores clínicos de todos os tempos e o pai da Medicina Pulmonar

zação clínica completa do pneumotórax (1819) – que já fora reconhecido, em 1803, por um seu aluno, **Jean Itard** –, ou da evolução anatômica do cancro em geral e das suas metástases¹¹⁴.

Este mesmo autor incluíra o cancro do pulmão como uma entidade específica no *Dictionnaire des Sciences Médicales* (1815), diferenciando-o da tuberculose pulmonar (da qual veio a falecer em 1826, aos 45 anos) e de outras afecções pulmonares⁶⁹ e descreve-o, em 1819, como “encefalóide do pulmão”^{16,69,114}.

Este termo foi repetidamente usado por outros autores para a descrição macroscópica da massa tumoral visualizada em exame necrótico, o que atesta bem os limitados conhecimentos que se tinham sobre esta doença e as confusões que ela ainda determinava^{226,301,350,385}.

A percussão – desenvolvida em 1754 por **Leopold Auerbrugger** e descrita pelo mesmo autor numa monografia publicada em 1761 – só veio a ser valorizada como técnica semiológica de interesse em 1808, por **J N Corvisart**, médico de Bonaparte e professor de Laënnec³³¹ – e a auscultação torácicas pouca ajuda deram para o seu esclarecimento, como foi defendido por **Hope** (1834), **Addison** (1848) e **Skoda** (1853)³⁸⁵.

Em 1876, **Malassez** refere um tipo de neoplasia pulmonar que hoje se pensa poder corresponder à primeira descrição do carcinoma bronquíolo-alveolar²²⁶ e, em 1882, **Mueller** observa um tumor endobrônquico num exame necrótico que corresponderia a um carcinóide brônquico²⁵⁰.

É curioso constatar que a definição do carcinoma bronquíolo-alveolar foi sempre motivo de alguma controvérsia. Como referimos, provavelmente, a primeira re-

ferência remonta a 1876^{17,226,253}, mas foi **Liebow**, em 1960, que o relaciona ao adenocarcinoma bem diferenciado, de localização periférica, sem comprometer o interstício pulmonar²⁰⁸.

Aquele autor apontava as suas potencialidades de envolvimento parenquimatoso multifocal (multicêntrico) e postulava que a disseminação podia dar-se por via aerogénica, endobrônquica (dando radiologicamente o chamado aspecto “em nevão”), assim como podia ocorrer por via linfática²⁰⁸.

Com base nos trabalhos de **Liebow**, definiram-se os carcinomas bronquíolo-alveolares como “neoplasias malignas do pulmão, que ocorrem na ausência de outros adenocarcinomas primários, não apresentam origem broncogénica central, têm localização periférica, apresentam o interstício pulmonar íntegro e revelam células malignas com crescimento ao longo dos septos alveolares”¹⁷. Mais tarde (1999), como veremos, restringem-se os carcinomas bronquíolo-alveolares aos adenocarcinomas pulmonares não invasivos^{37,38,365}.

Imagiologia

Só depois de **Wilhelm Conrad Roentgen** ter descoberto os raios X em 1895 e de **Williams**, alguns meses depois (1896), os ter aplicado no diagnóstico de patologia torácica ao registar, pela primeira vez, a imagem de uma tuberculose pulmonar, é que se deu um passo importante para o reconhecimento do cancro do pulmão em vida do doente^{215,318}.

À utilização da telerradiografia do tórax juntou-se, posteriormente, a da tomografia convencional, o que permitiu um grande avanço na caracterização das imagens torácicas^{16,215}.

Também o recurso ao pneumomediastino, por **Bariéty, Coury e Gimbert**, em 1956, permitiu caracterizar imagens não visualizáveis pelos métodos clássicos, tornando-se, para a altura, um auxiliar de valor na definição da extensão locorreional dos tumores¹⁶.

Introduzida no início da década de 70 do século XX pelo engenheiro **G Hounsfield** e pelo físico **AM Cormack**, que seriam prêmios Nobel da Medicina em 1979, a tomografia computadorizada (TC) revolucionou a prática clínica, nomeadamente no que se refere à oncologia²¹⁵.

Mais de 30 anos volvidos, tem-se assistido a um desenvolvimento e a uma inovação tecnológica progressivos. Imagens que, originalmente, eram adquiridas em minutos, levam, actualmente, menos de um segundo a fazê-lo. Concomitantemente, com a melhoria na resolução temporal, foram-se alcançando contínuos progressos na resolução espacial e na reconstrução algorítmica das imagens, o que trouxe mais-valias incontestáveis a este método imagiológico.

A TC espiral, helicoidal ou volumétrica, introduzida na prática médica há cerca de 15 anos, está actualmente acessível e fornece várias vantagens em relação à TC convencional na patologia pulmonar em geral e, em particular, em pneumologia oncológica^{154,181,272}.

Entretanto, assistiu-se também, na década de 90 do século passado, à introdução da radiografia digital do tórax, que é hoje uma realidade na prática corrente¹²³.

A técnica de ressonância magnética nuclear (RM) foi inicialmente desenvolvida na década de 1940 por dois grupos independentes de investigadores, um de Stanford, liderado por **Bloch**³³, e outro de Harvard, dirigido por

Purcell²⁹², cujos trabalhos foram contemplados, em 1952, com um prémio Nobel.

Mas foi só trinta anos depois, na sequência dos trabalhos de **Damadian**⁷² e de **Paul Lauterbur**²⁰¹ (prémio Nobel de 2003), que se conseguiram obter imagens com base nesse fenómeno físico, o que veio permitir o acesso a mais um importante método de diagnóstico médico.

A tomografia por emissão de positrões (PET) foi implementada e tem-se desenvolvido nos últimos 30 anos, mas a sua aplicação clínica na área da oncologia torácica é mais recente^{70,164,214,215}, sendo considerada, por alguns, como o avanço mais significativo na imagiologia do cancro do pulmão desde a introdução da TC³¹⁰.

Histopatologia

A era moderna do estudo das neoplasias do pulmão começa no fim do século XIX com os trabalhos de **Adler** que, no *New York Medical Journal* (1896), descreveu a respectiva histogénese e realçou a sua origem no epitélio brônquico, na sequência dos trabalhos de **Waldeyer, Cornil e Mallassez**, que tinham reconhecido a natureza epitelioide da maior parte dos cancros do pulmão, embora fossem considerados de origem alveolar^{16,114}.

Mais tarde, aquele autor publicou uma monografia dedicada aos tumores primitivos broncopulmonares² em que sublinha a sua raridade e sugere a interferência do tabagismo na sua etiopatogenia^{2,283}.

Também no início do século XX **Ménétrier** e **Letulle** assinalam a frequente origem brônquica destes tumores e propõem uma classificação histológica, distinguindo os *epiteliomas pavimentosos*, os *epiteliomas cilíndricos* e os *epiteliomas atípicos*^{46,114}.

A tomografia por emissão de positrões (...) considerada, por alguns, como o avanço mais significativo na imagiologia do cancro do pulmão desde a introdução da TC

Foi **W C Barnard** que, em 1926, reconheceu o *carcinoma pulmonar de pequenas células* como uma entidade neoplásica maligna com comportamento próprio¹⁸.

Descreveu o chamado *sarcoma “oat-cell”* de mediastino como sendo um tumor com origem brônquica e com grande capacidade metastizante¹⁸.

Mas foi **Bensch** que, em 1968, identificou, nas células que o constituem, uns grânulos semelhantes aos encontrados nas células endócrinas de outras localizações²⁹. Tal facto, na sequência dos trabalhos de **Feyrter**¹⁰¹, **Frohlich**¹¹⁵, **Hampel**¹⁴⁵ e de **Baylin**²², permitiu o relacionamento entre o carcinoma pulmonar de pequenas células e as células epiteliais neuroendócrinas brônquicas, e, mais tarde, o desenvolvimento do conceito de *tumores neuroendócrinos* do pulmão³³³, tendo a primeira descrição de *carcinoma pulmonar neuroendócrino de não pequenas células* sido feita, em 1981, por **McDowell**²³¹.

Antes destas constatações de **Bensch**, já a OMS, em 1967, na classificação a que nos referiremos mais adiante, reconhecia o carcinoma pulmonar de pequenas células como uma entidade distinta dentro dos carcinomas brônquicos; de resto, na sequência do que **Barnard** defendera cerca de 40 anos antes^{18,396}.

Entretanto, há que realçar os estudos de **Gebauer** (1941), **Muller e Miller** (1945), **Neuhof e Aufses** (1948), **Adams** (1948) e **Robbins** (1957), que incidiram a atenção sobre a classificação anatomopatológica do cancro do pulmão e sobre as suas correlações anatomoclínicas¹¹⁴.

Os tumores carcinóides do pulmão, historicamente chamados *adenomas* e que eram inicialmente considerados benignos, são, desde longa data, apontados como neoplasias

malignas em que existe diferenciação neuroendócrina^{191,320,333}.

Os carcinóides brônquicos foram pela primeira vez descritos no século XIX, mas só em 1907 é que **Seigfried Oberndorfer** utilizou o termo *karzinoide* para descrever “um tumor que se parece com um carcinoma”^{263,264}.

Foram originalmente agrupados com os tumores adenoquísticos, ou cilindromas – pela primeira vez descritos em 1859 por **Billroth**³⁰ –, e com os tumores mucoepidermóides no grupo dos *adenomas brônquicos*¹⁹¹, para traduzir o seu bom prognóstico, mas, mais recentemente, reconheceu-se um grupo com potencialidades marcadamente malignas a que se chamou *carcinóide atípico*, para o diferenciar do *carcinóide típico*.

De facto, em 1944, **Engelbreth Holm** reconhece que alguns *carcinóides* poderiam ter um comportamento clínico agressivo⁹³ e, em 1972, **Arrigoni et al** estabelecem os critérios histológicos que distinguem os carcinóides típicos dos carcinóides atípicos^{11,28}.

Nos anos seguintes, vários trabalhos levaram à definição de um espectro de tumores neuroendócrinos que ia desde os *tumorlets* aos carcinomas indiferenciados de pequenas células, mas a distinção entre os carcinóides típicos e os tumores neuroendócrinos mais agressivos mostrou-se problemática, e várias classificações foram sendo propostas, não tendo nenhuma delas uma aceitação e aplicação generalizadas^{133,243,320,383,389,392}.

A classificação dos tumores pulmonares da **OMS**, de 1981³⁷, de que falaremos adiante, refere unicamente que os tumores carcinóides atípicos têm “actividade mitótica e celularidade aumentadas e poderão apresentar necrose”^{397,398,399}, mas é na classificação mais recente daquela organização (1999), na

sequência dos trabalhos de **Travis et al**^{364,365}, que se estabelecem critérios mais precisos de distinção dos tumores carcinóides do pulmão.

Esta nova classificação também aponta critérios de diagnóstico histopatológico dos carcinomas neuroendócrinos de grandes células, os quais, no passado, em algumas séries, estavam incluídos nos carcinóides atípicos³⁶⁵.

Os tumores mucoepidermóides da árvore traqueobrônquica são uma entidade rara, que tem origem nos canais excretores das glândulas brônquicas submucosas, sendo descritos pela primeira vez em 1952 por **Smetna et al**³²⁵.

A primeira classificação histológica das neoplasias epiteliais do pulmão foi quase simultaneamente publicada, em 1952, por **Kreyberg**¹⁹² e por **Foot**¹¹⁰.

Na sequência, **Kreyberg** desenvolveu os seus estudos, que culminaram na publicação, em 1962, da clássica monografia *Histological Lung Cancer Types*¹⁹³.

Por sua vez, muitos dos conceitos aí enunciados constituíram o suporte científico para a primeira classificação aprovada pela **OMS (WHO)** e dada à estampa, em 1967, com o título *Histological Typing of Lung Tumors*³⁹⁶, a qual, só década e meia depois (1981), foi actualizada com algumas, poucas, alterações^{37,397,399}.

Essa classificação histológica dos tumores pulmonares^{195,396} teve como objectivo primordial desenvolver uma classificação morfológica, internacionalmente aceite, uniforme, que pudesse facilitar a comunicação inter pares e torná-la mais efectiva entre os diferentes centros mundiais³²⁸.

Tratava-se de uma classificação amplamente histológica, isto é, descritiva e não tanto his-

togenética, e desde logo passou a constituir a base de variados trabalhos clínicos e epidemiológicos levados a cabo em todo o Mundo³²⁹, mas cedo foi apontada a necessidade de ser revista³²⁹, como foi defendido, logo em 1971 por **Kreyberg**¹⁹⁴ ou, em 1974, pelo *Working-Party for Therapy of Lung Cancer (WP-L)*²²⁹, só para citar alguns.

Em 1988 foi proposta uma subclassificação dos CPPC¹⁶⁰ por um painel de patologistas da *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)* e, em 1994, a OMS convidou esses peritos a integrarem um grupo de trabalho alargado encarregado de rever aquela classificação.

Em 1999, é publicada uma terceira reformulação³⁶⁵, como resultado do trabalho desse grupo, que incluía patologistas americanos, japoneses e europeus de 14 países, presididos por **William Travis**, do *Instituto das Forças Armadas* de Washington, e entre os quais se destacavam **Thomas Colby**, de Scottsdale, **Bryan Corrin**, de Londres, **Yukio Shimamoto**, de Tóquio, e **E Brambilla**, de Grenoble.

Dada a contribuição da IASLC nesse projecto, passou a ser conhecida por “Classificação Histológica dos Tumores Pulmonares e Pleurais da **WHO/IASLC**”^{37,38,365}.

Baseia-se, essencialmente, nas características histológicas, por microscopia óptica, dos tumores observados em material cirúrgico ou colhido por biópsias com agulha, embora, quando necessário, também se sirva de particularidades definidas por técnicas imuno-histoquímicas e por microscopia electrónica³⁸.

O recurso a estudos de biologia molecular também permitiu uma melhor compreensão de algumas lesões pulmonares demonstrando a sua natureza neoplásica, como é o

caso dos adenomas alveolares, dos hamartomas condróides ou dos tumores (pseudotumor) inflamatórios miofibroblásticos, assim como a caracterização de anomalias genéticas, que levararam a uma melhor definição de alguns subtipos histológicos e de lesões pré-invasivas^{36,37}.

O presente sistema classificativo passa a incluir, para além da displasia escamosa e do carcinoma *in situ* (lesões pré-invasivas epidermóides), duas outras lesões pré-invasivas, uma relacionada com os adenocarcinomas, a hiperplasia adenomatosa atípica (HAA), e a outra com os carcinóides, a hiperplasia de células neuroendócrinas idiopáticas difusas pulmonares³⁷.

Outra alteração diz respeito à subclassificação dos adenocarcinomas, restringindo-se a definição dos carcinomas bronquíolo-alveolares aos tumores não invasivos³⁷. Assistente-se, também, a uma evolução no conceito de tumores neuroendócrinos do pulmão, incluindo-se nos carcinomas de grandes células os chamados carcinomas neuroendócrinos de grandes células (CNEGC) e os carcinomas basalóides, estes últimos já descritos, em 1985, por **Spencer**^{37,347}.

Os carcinomas de pequenas células passam a ter unicamente uma variante, o carcinoma de pequenas células combinado. Finalmente, emerge um novo grupo de tumores pulmonares, com características que abrangem um largo espectro de diferenciação epitelial e mesenquimatosa, os carcinomas com elementos pleomórficos, sarcomatóides ou sarcomatosos^{37,38,365}.

Técnicas endoscópicas e biópticas

Avanços técnicos que, entretanto, se foram alcançando ao longo das décadas forneceram achegas importantes para o diagnóstico

e caracterização topográfica do cancro do pulmão^{15,23,55,114,198,309,312,318,385,401}.

Neste campo, há que citar o pioneirismo de **Horace Green** que, no início do século XIX, desenvolveu tubos para a extração de corpos estranhos das vias aéreas, ou o de **Joseph O'Dwyer** que, em 1885, aplicou material por si aperfeiçoado para a dilatação da laringe estenosada pela difteria e que, deste modo, deverão ser considerados uns dos precursores da *broncologia de intervenção*.

Os tubos desenvolvidos por **O'Dwyer** permitiram o advento da laringoscopia directa levada a cabo por **Kirstein** (1895) e da broncoscopia rígida por **Gustav Killian** (1897). Em 1893, **Chevalier-Jackson** introduziu a endoscopia respiratória nos EUA, onde criou uma escola de broncoesofagologia e, posteriormente (1904), incentivado por **Morell Mackensie**, aperfeiçoou os instrumentos e essa técnica aplicando protocolos de actualização que se vieram a revelar de extrema utilidade para a sua divulgação e, como sequência lógica, desenvolveu material para biópsias brônquicas.

Esses avanços foram complementados pelo incremento da toracoscopia (**Jacobeaus**, 1911), da broncografia com lipiodol, que torna possível a apreciação de estenoses e de outras alterações brônquicas (**Huguenin** e **Delarue**, 1932), da melhoria do material de broncoscopia rígida por **E Broyles** que introduz (1940) o telescópio óptico com luz distal e dupla visão frontal e lateral e cria (1948) as pinças ópticas, permitindo maior facilidade nas biópsias dirigidas e, mais tarde (1959), pelo aperfeiçoamento e reintrodução da mediastinoscopia por **Carlens**⁴⁷.

Entretanto, o recurso às biópsias pré-escalénicas (**Daniels**, 1949) ou às biópsias directas nas toracotomias exploradoras, fornece-

ram novas possibilidades no diagnóstico das neoplasias broncopulmonares^{16,348}.

Mais recentemente (1968), **Shigeto Ikeda**, do *Centro Nacional de Cancro* de Tóquio, Japão, ao introduzir a broncofibroscopia na prática clínica, na sequência de trabalhos de **Hischowitz**¹⁶¹, permitiu a visualização da árvore brônquica até ramificações periféricas e a colheita de produtos para exame citológico e/ou histológico em locais até aí inacessíveis^{114,168,169,170,309}.

Contudo, apesar destes avanços, o diagnóstico desta afecção mostrava-se frequentemente difícil, o que, em determinadas circunstâncias, continua a ser uma constatação nos nossos dias^{114,372,373,385}.

Esse facto foi bem cedo reconhecido por **Pepper**, em 1850 e, mais tarde, por **Weller** (1913) e por **Welis** (1923).

Em 1968, **Watson** ainda opinava que, nas situações *postmortem*, era a localização anatómica de cancro que ficava mais vezes por diagnosticar caso não se recorresse à necrópsia³⁸⁵.

Sempre foi dada uma especial importância ao seu diagnóstico diferencial com a *velha* tuberculose pulmonar, entidades que, não raramente, se mimetizam^{213,217,224,238,248,260,372,385}.

Na prática, o diagnóstico citológico dos tumores malignos broncopulmonares por exame da expectoração, só foi possível com os estudos de **G N Papanicolau** em 1945²⁷⁵, apesar de **Flint**^{106,385}, em 1866, ter previsto que tal seria possível e as primeiras células malignas terem sido identificadas na expectoração por **Klinchke** em 1875 e por **Hampelein** em 1887^{144,318,385,386}.

Igualmente interessante é de referir que **Andral**, em 1821, numa tese académica sobre o “exame da expectoração nas doenças pulmonares”, já sugeria que o diagnóstico do can-

cro do pulmão poderia ser estabelecido pela demonstração de fragmentos de tecido “encefalóide”³⁰¹, o que foi reafirmado por **Ehrlich**, no final do século XIX, ao assinalar a possibilidade de se encontrarem “detritos tumorais” na expectoração¹¹⁴.

A primeira tentativa bem sucedida de punccionar o pulmão com uma agulha foi conseguida por **Leyden**, em 1883, num caso de pneumonia²⁰⁶, mas o primeiro diagnóstico de malignidade obtido por esta técnica foi descrito por **Menetrier** dois anos mais tarde²³⁹.

Contudo, a evidência de complicações frequentes e graves impediu a divulgação e o uso das biópsias aspirativas transtorácicas, e algumas tentativas isoladas acabaram por ser abandonadas. Só na década de 60 do século XX, na Escandinávia, é que **Dahlgren** e **Nordenstrom** retomaram a técnica utilizando agulhas finas, tornando-se no seu grande impulsionador em todo o Mundo⁷¹.

Marcadores tumorais séricos

O primeiro marcador tumoral utilizado na ciência médica foi a *proteinúria*, introduzida, em 1845, por **Bence-Jones** para o diagnóstico de um doente com mieloma múltiplo¹⁸⁰, e, desde então, muitas outras substâncias bioquímicas foram estudadas com essa finalidade.

Mais recentemente, a *gonadotrofina coriônica humana*, que é pesquisada no teste da gravidez, foi o primeiro marcador sérico com relevo na detecção de tumores; neste caso, em neoplasias de células germinais dos ovários e dos testículos

Contudo, considera-se que foi com a descoberta do *antigéneo carcinoembrionário* (CEA), por **Gold** e **Freedman**, em 1965, no sangue de doentes com cancro do cólon, que começou

a era moderna da investigação dos marcadores serológicos em oncologia¹²⁸.

Nos finais da década de 70 do século XX vários outros exames sanguíneos foram sendo descritos com valor nesta área, como o CA 19-9 nos cancros colo-rectal e pancreático, o CA 15-3 no cancro da mama ou o CA 125 no do ovário, mas nenhum deles permitia a detecção precoce da doença, podendo alguns deles, inclusive, encontrar-se elevados em situações benignas ou em tumores com origens diferentes.

Até 1985 ainda não estavam disponíveis marcadores tumorais séricos para aplicação clínica no cancro do pulmão, embora se encarasse com optimismo que a neuroenolase específica (NSE) poderia ser útil no CPPC, enquanto o CEA o seria nos restantes grupos histológicos^{48,100,244,342,376}.

Tal previsão veio a comprovar-se posteriormente, demonstrando-se a sua utilidade, assim como a de outros marcadores séricos, como os derivados das citoqueratinas (Cyfra 21.1), no estadiamento, na monitorização da resposta à terapêutica e no prognóstico do cancro do pulmão⁴⁴.

Mais recentemente estudam-se marcadores celulares e moleculares como oncogenes, anti-oncogenes, factores de crescimento e outros, que estão a abrir novas vias do nosso conhecimento nesta área e cuja aplicação clínica poderá vir a revolucionar a abordagem dos doentes com cancro do pulmão numa perspectiva diagnóstica, terapêutica e prognóstica^{102,167}.

Rastreios

Dado que o cancro do pulmão, na maioria dos casos, é diagnosticado numa fase avançada da sua história natural, em estádios não passíveis de terapêuticas curativas,

desde muito cedo os clínicos se preocuparam com o seu diagnóstico precoce e, nesse sentido, implementaram rastreios para a respectiva detecção numa fase eventualmente cirúrgica.

Nos anos 50 do século XX, conhecem-se quatro estudos não randomizados de *screening* do cancro do pulmão com base na teleradiografia do tórax, dois nos EUA, o *Philadelphia Pulmonary Neoplasm Research Project*³⁸⁸ e o *Veterans Administration Trial*⁷, um no Japão e outro em Inglaterra, respectivamente o *Tokyo Metropolitan Government Study*¹⁵¹ e o *South London Lung Cancer Study*²⁵⁴, que foram inconclusivos no que se refere à diminuição da mortalidade no grupo rastreado.

Em 1959, o *North London Cancer Study*³⁹ e, em 1972, o *Erfurt County Study*³⁹¹, também não trouxeram mais-valias no que se refere a uma clara diminuição da mortalidade no grupo submetido ao rastreio.

Na década de 70 do século passado, vários estudos clínicos de larga escala foram desenvolvidos para avaliar a eficácia dos rastreios do cancro do pulmão com base na teleradiografia do tórax nas incidências pósterio-anterior e perfil e na pesquisa de células neoplásicas na expectoração, dos quais se citam como paradigmáticos o *Johns Hopkins Lung Project*^{116,361}, o *Memorial Sloan-Kettering Lung Project*^{105,237}, o *Mayo Lung Project*^{108,109} e o *Czechoslovakian Study*¹⁹⁶.

Embora ambos os métodos se mostrassem de valor na identificação de lesões malignas ainda antes do tumor se tornar sintomático^{155,308}, a implementação de rastreios com base nestas técnicas de diagnóstico não se revelou útil na redução da mortalidade desta neoplasia maligna, em séries alargadas de doentes, de tal modo que, mesmo na actualidade, não existe um programa de rastreio do

O cancro do pulmão, na maioria dos casos, é diagnosticado numa fase avançada da sua história natural

cancro do pulmão aprovado com utilidade clínica generalizada, havendo necessidade de se aplicarem novas técnicas imagiológicas (como a TC helicoidal) e laboratoriais, nomeadamente com base nos conhecimentos da biologia celular e molecular¹⁰², para alcançar aqueles objectivos²⁷⁹.

Sistemas de estadiamento anatómico

Em 1876, **Parrot** chamou a atenção para o facto de os gânglios do hilo pulmonar poderem apresentar alterações patológicas relacionadas com o próprio tumor brônquico, o que já apontava para a importância do estadiamento daquela neoplasia³⁴⁸.

O sistema TNM, desenvolvido em 1946 por **Pierre Denoix** para estadiar os tumores malignos, constituiu o modelo fundamental para a classificação anatómica dos carcinomas do pulmão⁷⁷.

Foi a base dos sistemas de estadiamento usados pelo **AJCC*** e pela **UICC****, assim como pelo **International Lung Cancer Staging System** que, mais tarde (1985), substituiu os daqueles dois.

O AJCC foi organizado, em 1959, com a finalidade de desenvolver sistemas de estadiamento do cancro segundo o seu local de origem⁶⁴.

Em 1973, um grupo de trabalho, no âmbito desse comité, aprovou um sistema de estadiamento do cancro do pulmão²⁴⁸ baseado na extensão anatómica da doença e adaptado do *sistema TNM* da UICC, que, em 1966, publicara a sua recomendação para o estadiamento desta neoplasia⁶².

Os sistemas do AJCC e da UICC foram bem recebidos pela comunidade médica e mantiveram-se durante cerca de quinze anos, até que, em 1985, foram revistos à luz da experiência clínica de então e uniformizados no *International Lung Cancer Staging System*, apresentado por **Clifton F Mountain** na *Fourth World Conference on Lung Cancer*, realizada em Toronto, Canadá^{148,246}.

Desde logo conquistou a aceitação geral e permanece até hoje como o sistema de referência no estadiamento anatómico do cancro do pulmão, após revisão realizada em 1997 pelo mesmo autor²⁴⁷.

Terapêutica

Apesar de se verificarem avanços importantes no diagnóstico e estadiamento do cancro do pulmão, desde longa data que a sua terapêutica se tem revelado frustrante, de tal modo que, na globalidade, ainda hoje pouco mais de 13% dos doentes se encontram vivos aos 5 anos, valor muito semelhante ao que se observava no período de 1981-87 e um pouco superior aos 6% indicados em 1950-54^{162,322}.

Os primeiros relatos sobre este tema revelam bem a impotência da classe médica face à terapêutica do cancro do pulmão, como reflecte um escrito de **Salter** de 1869, em que afirmava a incapacidade de se alterar, em uma hora que fosse, a história natural da doença³¹¹.

De facto, no trabalho de **Onuigbo**, a que nos referimos²⁶⁸, realçava-se o desespero dos médicos nos finais do século XIX, os quais, ao diagnosticarem um cancro do pulmão,

Na globalidade, ainda hoje pouco mais de 13% dos doentes se encontram vivos aos 5 anos

* American Joint Committee for Cancer

** International Union Against Cancer

nada tinham a oferecer aos seus doentes. Nesses escritos o autor invocava **Salter** que, no ano de 1869, afirmava: “*with regard to treatment, gentleman, I need not tell you that I have nothing to tell you*”³¹¹.

Sendo actualmente o panorama ainda muito sombrio, algumas conquistas já foram alcançadas, nomeadamente com a quimioterapia citostática no carcinoma pulmonar de pequenas células e a possibilidade de intervir significativamente na história natural do cancro do pulmão com a cirurgia.

Mesmo nas situações em que as terapêuticas aparentemente não prolongam a sobrevida dos doentes, é indubitável que melhoram francamente a sua qualidade de vida.

Estamos bem longe do tempo em que pouco mais se podia fazer do que “sangrias”^{348,385}, mas ainda falta um longo caminho a percorrer para alcançarmos uma estratégia terapêutica confirmadamente eficaz neste tipo de neoplasias malignas.

Cirurgia

A evolução da cirurgia do cancro do pulmão está ligada intimamente à da cirurgia torácica e esta à da medicina em geral, nomeadamente nas áreas dos meios de diagnóstico do foro da pneumologia, da assepsia e do controlo das infecções, da anestesia, da analgesia, da ventilação, das transfusões e dos cuidados intensivos^{140,225}.

A remoção cirúrgica das neoplasias malignas do pulmão teve início em meados do século XIX, quando porções não anatómicas daquele órgão eram dissecadas por cauterização grosseira.

A primeira ressecção deliberada de tecido pulmonar terá sido realizada em 1821 pelo médico americano **Milton Anthony** que re-

moveu “one or two pounds of pulmonary tissue”, conjuntamente com duas porções de costelas, num doente que sobreviveu um ano à cirurgia torácica³⁴⁸.

Em 1881, **T Gluck** afirmava, em Berlim, que também em relação às doenças pulmonares deveriam subscrever-se, cada vez mais, os princípios de que “*ubi pus ibi incisio, ubi hemorragia ibi ligatura, ubi tumor ibi extirpatio*” e de que “*if we...search for surgical diseases of the lung,...then counted among these in my opinion are lung abscess, lung gangrene, bronchiectasis and phthisic cavities, tumors and trauma of the lung*”¹²⁶.

Apontam-se também como precursores nesta área **MacEwen** (1885), **Peau** (1895) e **Kümmel** (1910)^{122,318}.

MacEwen, fazendo uso de cauterizações repetidas, removeu todo um pulmão, assim como parte da respectiva parede torácica, sabendo-se que o doente ainda se encontrava vivo em 1940³⁸⁵.

A ressecção parcial do pulmão e parte da parede torácica invadida pelo tumor foi realizada pela primeira vez por **Peau**, utilizando a técnica da cauterização da massa eviscerada²⁸¹, trinta anos antes de **Heidenhain** ter levado à prática uma ressecção atípica num doente que sobreviveu dois meses após a cirurgia^{122,313}.

Kümmel realizou a primeira pneumectomia por cancro, mas o doente morreu seis dias depois, por septicemia^{16,385}.

Também oito dias após a realização da primeira lobectomia por neoplasia pulmonar, atribuída a **Davies** em 1912^{75,122,127}, o doente faleceu por empiema pleural, demonstrando bem as dificuldades que os cirurgiões tinham em levar a bom termo as suas intervenções, nomeadamente no que se refere ao controlo da infecção.

A partir do final da segunda década do século XX, constata-se um verdadeiro desenvolvimento da cirurgia pulmonar

Em 1914, **Lillienthal**, para alguns o *pai da lobectomia*, realiza a lobectomia num tempo, e, em 1929, **Brunn** introduz avanços técnicos importantes no procedimento cirúrgico dessa cirurgia torácica (“one-stage lobectomy” com laqueação “em massa” do hilo), que obviavam complicações como fístulas broncopleurais⁴², mas a primeira longa sobrevida após uma lobectomia só foi referida, em 1930, por **Allan e Smith**, num doente que ainda se encontrava *bem* dois anos após a cirurgia^{4,122}.

Em 1933, **Churchill** realizou com êxito uma bilobectomia num doente com cancro do pulmão^{55,122}.

Deste modo, a partir do final da segunda década do século XX, constata-se um verdadeiro desenvolvimento da cirurgia pulmonar, sendo aqui de lembrar, ainda, o trabalho de cirurgiões como **Graham, Nissen, Haight, Archibald, Alexander, T Edwards, Roberts, Overholt, Haighotf, Crafoord**, e tantos outros^{16,114,122,127}.

Um papel relevante teve **Evarts Graham** que, em 1933, em St. Louis, fez a primeira pneumectomia com êxito nesta doença a um doente, médico, com o diagnóstico de carcinoma de células escamosas, e implantou palhetas de material radioactivo no hilo do pulmão comprometido, onde suspeitou da existência de adenopatias metastáticas, o que o levou a afirmar, um ano depois, que seria possível curar o carcinoma brônquico pela sua completa remoção cirúrgica^{40,114,122,127,134,318,348,385}.

Curiosamente, **Graham**, ele próprio um grande fumador, veio a falecer como consequência de um *carcinoma pulmonar de pequenas células*, ainda antes do doente a quem fizera a referida pneumectomia^{114,302}.

Contudo, já 50 anos antes da primeira pneumectomia realizada com êxito por **Graham**¹³⁴, procedia-se experimentalmente àquele tipo de cirurgia em coelhos e em cães, nomeadamente por **Gluck**, em 1881, e por **Biondi**, em 1882^{31,126}.

Depois de **Kümmel**, também **Hinz**, em 1922, realizou uma pneumectomia num doente que veio a falecer, três dias depois, por insuficiência cardíaca; igualmente, morreram no pós-operatório imediato os doentes submetidos a pneumectomia por **Churchill** em 1930⁵⁵, por **Archibaldi** em 1931¹⁰ e por **Ivanissevich** em 1933¹⁷³.

No mesmo ano em que **Graham** realizou a clássica pneumectomia a que nos referimos¹³⁴, **Rienhoff** também levou a cabo, com êxito, uma operação semelhante²⁹⁸.

As conquistas que se iam alcançando permitiram que, a partir de 1940, a pneumectomia fosse aceite como terapêutica comum no cancro do pulmão.

Ainda outros autores que se podem apontar nesta verdadeira odisséia incluem **Belsey**, que com **Churchill**, em 1939, se dedicou especialmente à lobectomia e à segmentectomia⁵⁶, **Allison** que, em 1946, descreveu a pneumectomia “radical”²⁵, e **Price Thomas** que, em 1947, procedeu à primeira ressecção com *sleeve* num adenoma brônquico²⁸⁸.

Na sequência dessas intervenções surgiu, então, a polémica acerca da abordagem mais apropriada no tratamento cirúrgico do cancro do pulmão, a lobectomia ou a pneumectomia.

Um trabalho interessante, comparando os resultados de dois reputados cirurgiões torácicos americanos, **Overholt e Ochsener**, contribuiu para esclarecer o debate³²¹: a sobrevida era semelhante mas a morbilidade

operatória era muito mais elevada após a pneumectomia, pelo que a lobectomia passou a ser o procedimento de escolha, reservando-se aquela para os casos em que não era possível garantir a ressecção completa do tumor com a abordagem anatómica mais económica.

A ressecção em bloco do tumor pulmonar e da parede torácica por ele invadida foi descrita por **Coleman** em 1947⁵⁹ e, em 1956, **Chardak** e **MacCallun** realizaram com êxito a ressecção de um tumor do sulco superior⁵¹, tendo **Shaw** e colaboradores, em 1961, popularizado a aplicação de radioterapia pré-operatória nestes casos³¹⁹.

A técnica da ressecção da carina em tumores proximais foi comunicada por **Mathey** e por **Thompson** em 1966^{228,359}.

Nos anos 1960-70 deram-se progressos consideráveis no campo da anestesiologia e dos instrumentos cirúrgicos, o que impulsionou a cirurgia torácica, sendo também a época dos primeiros estudos randomizados do tratamento do cancro do pulmão, tendo-se demonstrado que a opção terapêutica de fazer radioterapia pré-operatória, tão em moda nessa década de 60, não se acompanhava de benefícios para os doentes¹¹⁷.

A ressecção de metástases pulmonares como procedimento individualizado foi descrito por **Torek** em 1930³⁶³.

Barney e **Churchill**, em 1939, relataram a longa sobrevida de um doente a quem se ressecou uma metástase pulmonar de um hipernefoma localmente controlado, que veio a falecer 23 anos depois por causa não relacionada com a sua doença neoplásica¹⁹.

Em 1947, **Alexander** e **Haight** compilaram a primeira série alargada de doentes (n=25) submetidos a metastectomia e, mais tarde (1958), **Ehrenhaff** publicou uma série um

pouco maior, de 37 doentes, submetidos, entre 1946 e 1957, a cirurgia de metástases de vários tipos histológicos^{3,92}.

Deste modo, abriram-se novas perspectivas de tratamento da doença neoplásica metastática de diferentes tumores sólidos, quando estes estão sob controlo e, especialmente, se a metástase pulmonar é única, estando, contudo, referidas longas sobrevidas em caso de metástases pulmonares múltiplas, como é relatado por **Mannix** em 1953²³⁴.

Actualmente, esse procedimento é feito, em geral, num contexto de terapêutica multidisciplinar.

Como curiosidade, pode referir-se que, em 1963, **James D Hardy**, de Jackson, Missisipi (EUA), realizou a primeira transplantação unipulmonar num doente com um tumor maligno dos brônquios proximais, que não sobreviveu mais de 18 dias à intervenção cirúrgica, dada a ausência, nessa data, de terapêutica anti-rejeição suficientemente eficaz¹⁷⁶.

De realçar também que os últimos decénios do século XX assistiram à redescoberta da toracoscopia e do seu desenvolvimento como técnica (também) cirúrgica (cirurgia toracoscópica vídeo-assistida), o que trouxe mais-valias consideráveis na abordagem cirúrgica de patologia pulmonar, menos invasiva, com menores períodos de hospitalização e com uma recuperação do doente mais rápida, mas a sua aplicação na terapêutica cirúrgica do cancro do pulmão é muito limitada^{117,348}.

Apesar dos avanços técnicos alcançados, a sobrevida dos doentes com cancro do pulmão ainda não é a desejável, pelo que se tem estudado a integração da quimioterapia e/ou radioterapia neoadjuvante e/ou adjuvante à cirurgia, com resultados não

Trabalhos recentes têm apontado como vantajosa a inclusão da quimioterapia adjuvante em estádios bastante precoces da doença

consensuais, mas trabalhos recentes têm apontado como vantajosa a inclusão da quimioterapia adjuvante em estádios bastante precoces da doença^{348,357}.

Radioterapia e quimioterapia. Critérios de avaliação da resposta terapêutica

Apesar de se saber, desde 1903, que os raios X exercem um efeito inibitório sobre o crescimento das células malignas³⁸⁰, a utilização das radiações na terapêutica do cancro do pulmão só começou a fazer-se, com algum êxito, em 1928, quando se iniciou a sua aplicação no *Memorial Hospital of New York*^{318,385}. A técnica foi depois desenvolvida por outros, como **Ledy** em 1943 e **Widmann** em 1945, o que possibilitou a alívio paliativo e sintomático de muitos doentes e, mesmo, para alguns, esperança de cura¹¹⁴.

Em 1951 é referenciada, pela primeira vez, por **Roswit** e por **Kaplan**³⁰³, a associação da radioterapia adjuvante à quimioterapia citotática na terapêutica do cancro do pulmão. Na década de 60 do século passado, a radioterapia era considerada o tratamento de eleição dos CPPC, tendo o **British Medical Research Council** conduzido um estudo cujas conclusões levaram à defesa de que “a patient with oat cell carcinoma on bronchoscopic biopsy should submit to radiotherapy rather than surgery”¹¹¹, mas trabalhos posteriores demonstraram que a biologia deste tipo de tumores determinava que essas modalidades terapêuticas eram redundantes como opções primárias e que a quimioterapia era essencial para o controlo da doença^{135,136}.

Uma vez aceite que a terapêutica sistémica era a indicada nos CPPC, procurou saber-se qual o papel da radioterapia no sentido de

umentar o controlo local da doença, especialmente após uma resposta parcial ou completa à quimioterapia.

Neste grupo histológico, a vantagem da inclusão da radioterapia adjuvante à quimioterapia foi demonstrada por vários estudos reportados para duas meta-análises publicadas no início da década de 90 do século passado^{282,381}, questionando-se, desde então, o preciso momento em que a radioterapia deveria ser integrada. Essa dúvida determinou a implementação de vários estudos clínicos que levaram à defesa de que o ideal será a sua integração o mais precocemente possível em relação à terapêutica sistémica^{177,252}.

A primeira referência à quimioterapia citotática no cancro do pulmão foi feita por **David Karnofsky** e colaboradores, num artigo publicado na revista *Cancer* em 1948 e intitulado “*The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma (with particular reference to bronchogenic carcinoma)*”, em que também é descrita a escala numérica do *performance status* (PS) que ficou conhecida por *escala de Karnofsky*^{183,184}.

Deste modo, o cancro do pulmão foi uma das primeiras neoplasias malignas tratada com agentes citostáticos no final da década de 40 do século XX¹⁸³.

Alguns casos incluídos nesse trabalho que beneficiaram do efeito paliativo da quimioterapia consistiram em carcinomas pulmonares não de pequenas células (CPNPC), mas não se comprovaram respostas objectivas¹⁸³. Desde logo deu-se importância à qualidade de vida dos doentes e estabeleceram-se regras para a instituição dos citostáticos, ao quantificar-se o estado fisiológico daqueles e o seu grau de tolerância a estas terapêuticas, tendo-se, posteriormente, definido mé-

O cancro do pulmão foi uma das primeiras neoplasias malignas tratada com agentes citostáticos

todos alternativos à *escala de Karnofsky*, em 1960, por **Zubrod** e colaboradores (*escala de Zubrod*)⁴⁰² e, em 1983, pelo **Eastern Cooperative Oncology Group** (ECOG), com o patrocínio da **American Cancer Society/ACS** (*escala funcional de ECOG*)^{88,267}.

A utilização mais generalizada da quimioterapia citostática no armamentário terapêutico das neoplasias broncopulmonares só se faz em 1955, por **Levine** e **Weisberger**²⁰⁵, com o mesmo agente citostático utilizado nos trabalhos de **Karnofsky**¹⁸³.

Foram sendo incluídos outros *fármacos*, hoje classificados de *primeira geração*, como o metotrexato, o 5-fluoracilo, a ciclofosfamida, a vincristina e a doxorrubicina, mas durante mais de 30 anos, até à inclusão dos derivados platínicos, poucos avanços se conseguiram nos CPNPC, que se mostravam resistentes à sua acção, contrariamente ao que se verificava com os carcinomas pulmonares de pequenas células (CPPC).

De facto, em 1969, **Green et al**, num estudo randomizado conduzido pelo **Veterans Administration Lung Cancer Study Group** (VALCSG), com placebo *versus* ciclofosfamida, demonstrou, pela primeira vez, a eficácia da quimioterapia citostática nos CPPC, ao verificar que os doentes tratados com este fármaco alquilante apresentavam uma sobrevida duas vezes superior à do grupo-controlo^{135,136}.

Avanços como estes, e outros nesta área, levaram **Selawry** e **Primack** a manifestarem algum optimismo no futuro da terapêutica médica do cancro do pulmão, conforme se pode constatar pelo que escreveram, em 1973, nos *proceedings* do *First International Workshop for Therapy of Lung Cancer*³¹⁷.

Com associações de fármacos, como a ciclofosfamida, a adriamicina e a vincristina,

atingiu-se, pouco depois, um *plateau* de respostas e um aumento de sobrevidas que, infelizmente, nos últimos 20 anos, não foram ultrapassados, a não ser no que se refere à instituição de regimes mais bem tolerados, como é o caso da associação de carboplatina e etoposido¹⁴⁷.

Em 1980, **Matthews** fez a primeira comunicação²³⁰ sobre longos sobreviventes após quimioterapia de doentes com CPPC, um tipo histológico de tumor broncopulmonar raramente curável e, a partir de então, mais de uma centena de outros trabalhos têm debatido o mesmo tema³⁴⁹.

Mais recentemente introduziu-se um novo fármaco, uma camptotecina que inibe as topo-isomerasas, o topotecano, que se mostrou útil na quimioterapia de 2.ª linha dos doentes com CPPC²⁸⁰.

Em 1982, **Cormier et al** demonstraram, pela primeira vez, a superioridade da poliquimioterapia *versus* terapêutica de suporte nos CPNPC⁶⁵, o que foi posteriormente comprovado por outros, apesar da controvérsia que o tema gerou por muito tempo^{14,174,258,295,296,326,336}.

Muitos *fármacos*, ditos de *segunda geração*, foram investigados isoladamente ou em associação, como o *cisplatinum*, o *carboplatinum*, o VP16 (etoposido), a vinblastina, a ifosfamida e a mitomicina C, estes antes de 1990, e o paclitaxel, o docetaxel a gemcitabina, a vinorelbina, o irinotecano e o topotecano, chamados *novos fármacos* (ou de *terceira geração*) por surgirem após aquela data, o que permitiu algum controlo em determinados grupos histológicos do carcinoma brônquico¹⁴, mas noutros o seu verdadeiro valor ainda está por definir.

Aguardam-se os resultados dos estudos que estão a decorrer com uma *quarta gera-*

Até à inclusão dos derivados platínicos, poucos avanços se conseguiram nos CPNPC

ção de produtos, como o erlotinib, o cetuximab, o bevacizumab (ou a *velha* talidomida) com capacidade de inibição de vias biológicas específicas dos diferentes grupos histológicos do cancro do pulmão (terapêuticas-alvo), para que, eventualmente, se possa inverter o mau prognóstico que estas neoplasias costumam apresentar^{97,356}.

Neste campo, em 1997, a **ASCO** publicou, pela primeira vez, recomendações terapêuticas dirigidas ao CPNPC localmente avançado ou metastático⁸, actualizadas em 2003, sendo aqui o fármaco gefitinib indicado após falência das terapêuticas de primeira linha com esquemas que incluem derivados de platina e de segunda linha com docetaxel⁹.

Com os avanços que se foram alcançando com a utilização da quimioterapia citostática nos CPNPC (e nos CPPC), a preocupação dos clínicos passou também a centrar-se na sua integração (neoadjuvante e/ou adjuvante) à cirurgia e/ou à radioterapia, numa perspectiva terapêutica multidisciplinar, abordagem onde se têm alcançado alguns avanços, embora o tema motive ainda alguma controvérsia^{249,348}.

Desde muito cedo que se foram estabelecendo critérios de avaliação da resposta terapêutica aos fármacos anticancerosos, podendo citar-se, logo em 1949, os trabalhos de **Karnofsky** e **Burchenal** (critérios de Karnofsky-Burchenal)¹⁸⁴, e, mais tarde (1960), os de **Zubrod**⁴⁰².

Posteriormente, as definições da **Organização Mundial de Saúde** publicadas no *1979 WHO Handbook*³⁹⁰ e, em 1981, por **Miller et al**^{120,241}, constituíram, desde logo, os critérios de avaliação mais frequentemente utilizados em todo o Mundo.

Um pouco mais tarde, em 1992, o **Southwest Oncology Group** (SWOG) apontou algumas limitações aos critérios da OMS e introduziu-lhes modificações¹³⁷.

Em 1998, um grupo de peritos (**RECIST Working Group**, em que aquela sigla nasceu de *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) discutiu, aprovou e publicou um conjunto de regras de avaliação das taxas de resposta terapêutica dos tumores sólidos no sentido de minimizar alguns erros atribuídos aos critérios da OMS³⁵⁸. Essas normas foram rapidamente aceites e, actualmente, são seguidas numa grande parte dos protocolos de investigação nesta área.

Outras modalidades terapêuticas

Outra área de investigação que tem interessado os médicos que lidam com o cancro do pulmão é a da *terapêutica génica*³³⁸, mas os resultados têm sido muito pobres, conforme é referido numa revisão de **Roth** e **Cristiano**, publicada em 1997³⁰⁴.

Há mais de um século que se aponta a possibilidade de a *hipertermia* poder ser utilizada na terapêutica do cancro do pulmão^{43,46,60,382}, mas foi na década de 60 do século passado que se renovou o interesse por esta modalidade terapêutica, quer isolada quer associada à radioterapia ou à quimioterapia¹⁷⁹.

A *terapêutica fotodinâmica* foi descrita pela primeira vez em 1900, sendo utilizada inicialmente para o tratamento do cancro cutâneo (1903)⁹⁰. Os fotossensibilizadores de porfírina começaram a ter aplicação em 1911 e são os mais utilizados nos nossos dias, sendo os derivados da hematoporfirina introduzidos na prática médica na década de 50 do século passado, por **Lipson**, que constatou que uma larga percentagem de células de carcinomas escamosos e de

adenocarcinomas tinha a capacidade de os reter^{209,210,211}.

Desde 1980 que a terapêutica fotodinâmica tem sido aplicada no cancro do pulmão avançado ou minimamente invasivo localmente, por via broncofibroscópica, com anestesia local ou geral⁹⁰, com especial utilidade nos carcinomas de células escamosas superficiais da árvore traqueobrônquica^{66,152,153}. A sua aplicação também se mostrou relevante nas obstruções endobrônquicas, ou como alternativa à cirurgia, em doentes seleccionados⁸⁹. Os primeiros dois casos de cancro do pulmão tratados com *braquiterapia endobrônquica* foram referenciados em 1922 por **Yankaver**, utilizando um broncoscópio rígido sob anestesia local⁴⁰⁰.

Dez anos mais tarde (1932), **Pancoast** e, um ano depois, **Kernan**, comunicaram procedimentos semelhantes^{187,274}.

Em 1961, **Pool** também referia a utilização endoluminal de produtos radioactivos em tumores da traqueia ou em caso de recidiva local pós-cirúrgica²⁸⁴, técnica que se foi desenvolvendo até aos nossos dias, nomeadamente com a aplicação de *Iridium*, com o aperfeiçoamento da dosimetria e um melhor planeamento por TC, e com avanços no entendimento dos efeitos biológicos da relação dose-tempo-fraccionamento³⁵⁴.

Embora se tenham incrementado um conjunto de modalidades terapêuticas endobrônquicas, como a *terapêutica fotodinâmica*¹⁸⁵, o *electrocantério*³⁵², a *crioterapia*²⁷¹, ou a *termoablação com laser (light amplification by stimulated emission of radiation)*^{50,204}, para o tratamento curativo de pequenas lesões neoplásicas intra-epiteliais, impõe-se a sua detecção precisa, o que tem sido problemático.

Nesse sentido, foi desenvolvida a *broncoscopia de fluorescência* (sistema LIFE – *Light Indu-*

ced Fluorescence Endoscopy), para a detecção e localização de neoplasias intra-epiteliais, em situações com citologias das secreções brônquicas positivas para células neoplásicas e com imagiologia do tórax negativa (cancro oculto), no pré-operatório, para avaliar a extensão endobrônquica da doença e para detecção de lesões cancerosas síncronas²⁰⁰.

Conforme relatado em *The Edwin Smith Surgical Papyrus*, o conceito da utilização do calor para destruir tumores foi descrito em 1700, citando-se in “*Genuine Works of Hippocrates*. New York, William Wood and Company, 1886”, que “what drugs will not cure, the knife will; what the knife will not cure, the cautery will”.

Em 1910 foi descrita a aplicação de radiofrequência na cauterização, via cistoscopia, de tumores da bexiga (**Beer et al.** JAMA 1910; 54), o que despertou a curiosidade dos investigadores nesta área.

Na sequência dos trabalhos de **LaVeen et al**²⁰² (1976), de **Goldberg et al** (1994-95)^{129,131} e de **Dupuy et al** (2000)⁸⁷, a termoablação dos tumores pulmonares, primitivos ou secundários, por radiofrequência percutânea, com controlo de TC, motivou a investigação de várias escolas que tem justificado, mais recentemente, a aceitação dessa técnica em casos seleccionados como alternativa terapêutica à ressecção cirúrgica^{54,85,86,99,118,130,203,256,257}.

A constatação fortuita da regressão espontânea dos tumores malignos sugeriu que poderiam desencadear uma resposta imunológica do hospedeiro, mas a existência de uma imunidade específica antitumoral só foi demonstrada na sequência de trabalhos experimentais desenvolvidos em modelos animais na década de 50 do século XX, entre outros por **Foley, Prehn e Main**^{107,287}.

Estão a emergir novas vias de investigação no sentido de se alcançar uma eficaz imunoterapia específica do carcinoma brônquico

Em 1957, **Burnet** sugeriu que as células tumorais teriam propriedades antigénicas e que o desenvolvimento do cancro estaria ligado a um defeito no sistema imunitário, o qual levaria a uma resposta inapropriada à presença do tumor⁴⁵.

Contudo, a prova definitiva da antigenicidade dos tumores só foi alcançada em 1960, quando **Georges Klein** demonstrou que, após ressecção cirúrgica de um tumor, existia uma protecção contra a implantação de um mesmo tumor¹⁹⁰. Uma tal protecção antitumoral foi igualmente obtido por intermédio da injeção de células tumorais irradiadas e inactivadas, trabalhos que levaram ao nascimento do conceito de resposta antitumoral.

Mais tarde, na sequência de trabalhos de **Mathé** (1965)¹¹⁴, a tentativa de *imunomodulação* das neoplasias broncopulmonares malignas foi implementada, em 1972, por **Israel** e **Halpern**¹⁷², com resultados controversos que abriram novas perspectivas da sua terapêutica, tendo-se estudado, por exemplo, a utilização, como adjuvante à cirurgia, de BCG, levamisol ou timopentina, ou a aplicação intrapleural daqueles dois primeiros produtos^{163,233,286,346}.

Estas vias de investigação clínica tiveram a ver, também, com o facto de se ter constatado, em 1972 (**Ruckdeschell et al**), que os doentes com cancro do pulmão que desenvolviam empiema pleural no pós-operatório tinham maiores sobrevidas do que os não-infectados, sugerindo um efeito imunoesstimulante adjuvante dos produtos bacterianos³⁰⁷.

Com os conhecimentos que entretanto se foram adquirindo acerca dos mecanismos de resposta imunológica, humorais e celulares, face à presença dos tumores broncopulmo-

nares, assim como a mais recente identificação de genes que codificam antígenos de tumores humanos, estão a emergir novas vias de investigação no sentido de se alcançar uma eficaz *imunoterapia específica* do carcinoma brônquico³⁸⁷.

*

Apesar dos avanços alcançados no diagnóstico e na terapêutica do cancro do pulmão, a sobrevida dos doentes que sofrem desta afecção maligna mantém-se curta.

A probabilidade de cura subiu de 0% há 150 anos, para cerca de 7% na década de 70 do século passado e 13-15% nos nossos dias, sendo esta, em geral, nos doentes cirúrgicos^{122,162,318,322}.

Por outro lado, sendo uma doença rara até às primeiras décadas do século XX, é no princípio deste milénio uma das principais causas de morte no sexo masculino por neoplasias malignas nos países desenvolvidos^{69,283,318}, estando a tornar-se também no sexo feminino um grave problema de saúde pública nesses países – onde a mortalidade por cancro do pulmão aumentou 600% desde 1950³⁷⁰ –, e estimando-se que, em todo o Mundo, sejam diagnosticados anualmente 1 000 000 de novos casos^{24,98,277,340}.

Bibliografia

1. Adams F. The genuine works of Hippocrates, translated from the Greek, with a preliminary discourse and annotations. Vol II: Aphorisms iii-12 and iii-31, London: Sydenham Society, 1849.
2. Adler I. Primary malignant growths of the lungs and bronchi. A Pathological and Clinical Study. London: Longmans, Green & Co, 1912.
3. Alexander J, Haight C. Pulmonary resection for solitary metastatic sarcoma and carcinoma. Surg Gynecol Obstet 1947; 85:129-46.

4. Allan CI, Smith FJ. Primary carcinoma of the lung with report of case treated by operation. *Surg Gynecol Obstet* 1932; 55:151-5.
5. Allison PR. Intrapericardial approach to the lung root in the treatment of bronchial carcinoma by dissection pneumonectomy. *J Thorac Surg* 1946; 15:99:104.
6. Amatruda TT, Mulrow PJ, Gallagher JC, Sawyer WH. Carcinoma of the lung with inappropriate antidiuresis. Demonstration of antidiuretic-hormone-like activity in tumour extract. *N Engl J Med* 1963; 269:544-49.
7. American Cancer Society and the Veterans Administration. An evaluation of radiologic and cytologic screening for the early detection of lung cancer: a cooperative pilot study of the American Cancer Society and the Veterans Administration. *Cancer Res* 1966; 26:2083-121.
8. American Society of Clinical Oncology: Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:2996-3018.
9. American Society of Clinical Oncology. Treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22(2):330-53.
10. Archibaldi E. Discussed in Churchill ED. The surgical treatment of carcinoma of the lung. *J Thorac Surg* 1933; 2:254-61.
11. Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE. Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64:413-21.
12. Auerbach O, Gere B, Forman JB, *et al.* Changes in bronchial epithelium in relation to smoking and cancer of the lung. *N Engl J Med* 1957; 256:97-104.
13. Auerbach O, Hammond ED, Kirmian D & Garfinkel L. Effects of cigarette smoking on dogs II: pulmonary neoplasms. *Arch Environ Health* 1970; 21:754-68.
14. Baggstrom MQ, Socinski MA, Hensing TA, *et al.* Third generation chemotherapy regimens improve survival over second generation regimens in stage IIIB/IV non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of the published literature. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:306a.
15. Bariéty M, Coury CH. Histoire de la Médecine. Paris: Presses Universitaires de France, 1971.
16. Bariéty M, Delarue J, Palilas J, Rullière R. Les carcinomes bronchiques primitifs. Paris: Masson et Cie Editeurs 1967; V-VII.
17. Barkley JE, Green MR. Bronchioloalveolar carcinoma. *J Clin Oncol* 1996; 14:2377-86.
18. Barnard WG. The nature of the "oat celled sarcoma" of the mediastinum. *J Pathol Bacteriol* 1926; 29:241-44.
19. Barney JD, Churchill EJ. Adenocarcinoma of the kidney with metastasis to the lung cured by nephrectomy and lobectomy. *J Urol* 1939; 42:269-76.
20. Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1967; 42:790-806.
21. Bayle GH. Recherchés sur la Phtisie Pulmonaire. Paris: Gabon, 1810; 24-34.
22. Baylin SB *et al.* Variable content of histaminase, L Dopa decarboxylase and calcitonin in small cell carcinoma of the lung biologic and clinical implications. *N Engl J Med* 1978; 299:105-10.
23. Becker HD, Marsh BR. History of the rigid bronchoscopy. *In* Bollinger CI, Mathur PN (eds). *Interventional bronchoscopy*. Prog Respir Res Basel: Karger 2000; 30:2-15.
24. Beckett WS. Epidemiology and etiology of lung cancer. *Clin Chest Med* 1993; 14(1):1-15.
25. Bejach E. Die Tabakgegnerisch Bewegung in Deutschland mit Berücksichtigung der Ausserdeutschen Tabakgnernbewegungen. Thesis, University of Berlin, 1927.
26. Bennett JH. On cancerous and canceroid growth. Edinburgh: Sutherland and Knox, 1849; 45.
27. Bennett JH. Clinical lectures on the principles and practice of medicine, ed 2, Edinburgh, 1858; 690.
28. Bensch KG, Gordon GB, Miller LR. Electron microscopic and biochemical studies of the bronchial carcinoid tumour. *Cancer* 1965; 18:592-602.
29. Bensch KG, *et al.* Oat cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1968; 22:1163-72.
30. Billroth T. Beobachtungen über geschwütste der speicheldrüsen. *Virchows Arch Pathol Anat* 1859; 17:357-75.
31. Biondi D. Extirpazione del pulmone. *G Intern S Med* 1882; 4:759-60.
32. Bjelke E. Dietary vitamin A and human lung cancer. *Int J Cancer* 1975; 15:561-5.
33. Bloch F, Hansen WW, Packard ME. Nuclear induction. *Phys Rev* 1946; 69:127.
34. Bouisson E-F. *Tribut à la Chirurgie*, Paris: Baillière, 1858.
35. Bouisson E-F. Du cancer buccal chez les fumeurs. *Montpellier Med* 1859; 2:539-99.
36. Brambilla C, Brambilla E (eds). Lung Tumors. *Fundamental Biology and Clinical Management*. *In* Lung

- Biology in Health and Disease (Executive Editor: Claude Lenfant), Vol. 124. New York: Marcel Dekker, Inc, 1999.
37. Brambilla E. Classification des cancers broncho-pulmonaires (OMS 1999). *Rev Mal Respir* 2002; 19:455-66.
 38. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The New World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 2001; 18:1059-68.
 39. Brett GZ. The value of lung cancer detection by six-monthly chest radiographs. *Thorax* 1968; 23:414-20.
 40. Brewer LA. Historical notes on lung cancer before and after Graham's successful pneumonectomy in 1933. *Am J Surg Pathol* 1982; 143:650-9.
 41. Brown WH. A case of pluriglandular syndrome: diabetes of bearded women. *Lancet* 1928; 2:1022-3.
 42. Brunn HB. Surgical principles underlying one stage lobectomy. *Arch Surg* 1929; 18:490-6.
 43. Bruns P. Die heilwirkung des erysipels auf geschwulste. *Beitrage Kin Chir* 1887; 3:443-66.
 44. Buccheri G. Tumor Markers: Clinical Meaning and Use. In Brambilla C, Brambilla E (eds). *Lung Tumors: Fundamental Biology and Clinical Management. In Lung Biology in Health and Disease* (Executive Editor: Claude Lenfant), Vol. 124. New York: Marcel Dekker, Inc., 1999; 435-52.
 45. Burnet FM. Cancer, a biological approach. *Br Med J* 1957; 1: 844-852.
 46. Busch W. Über den Einfluss welchen helfitgere Erysipelen zuweilen auf Organisierte Neubildungen ausuben. *Verhandlungen des Naturh Preuss Rheinl* 1866; 23:28-30.
 47. Carlens E. Mediastinoscopy. A method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis Chest* 1959; 36:343-8.
 48. Carvalhal J, Sotto-Mayor R, Teixeira E, Valença J, Maçanita J, Freitas e Costa M. The effect of carcinoembryonic antigen and the neuron specific enolase in the diagnosis and staging of lung cancer. *Eur Respir J* 1989; 2(supll 8):682s
 49. Carvalho L. Contribuição para o conhecimento da biopatologia do carcinoma broncopulmonar. Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 1995.
 50. Cavaliere S, Foccoli P, Toninelli C, *et al.* Nd-YAG laser therapy in lung cancer: An 11 year experience with 2253 applications in 1585 patients. *J Bronchol* 1994; 1:105-11.
 51. Chardak WM, MacCallun JD. Pancoast tumor (5 yr survival without recurrence or metastases following radical resection and postoperative irradiation). *J Thorac Surg* 1956; 31:535-42.
 52. Chariton A. Tobacco and lung cancer. In Thatcher N, Spiro S (eds). *New perspectives in lung cancer*. London: BMJ Publishing Group 1994; 1-18.
 53. Chaves Loureiro M, Barata F, Teixeira E. Cancro do Pulmão. In 25 Perguntas Frequentes em Pneumologia (Coordenadores: M^a João Marques Gomes, Renato Sotto-Mayor). Lisboa: SPP, 1999.
 54. Choi JY, Kang S, Byun J, Kim Y, Lee S. Radiofrequency ablation of lung cancer: Preliminary report. *J Korean Radiol Soc* 2001; 45:271-5.
 55. Churchill ED. The surgical treatment of carcinoma of the lung. *J Thorac Surg* 1933; 2:254-61.
 56. Churchill E, Belsey HR. Segmental pneumonectomy in bronchiectasis. *Ann Surg* 1939; 109:481-5.
 57. Clemmesen J. Statistical studies in malignant neoplasms. I. Review and results. Copenhagen, Munksgaard, 1965.
 58. Cocks J. On intrathoracic cancer. London: J. Churchill, 1865; 16:61-84.
 59. Coleman FP. Primary carcinoma of the lung with invasion of ribs: pneumonectomy and simultaneous block resection of chest wall. *Ann Surg* 1947; 126:156-8.
 60. Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas-with a report of 10 original cases. *Am J Med Sci* 1893; 105:48-51.
 61. Comissão de Pneumologia Oncológica da SPPR. Cancro do pulmão. Dados estatísticos de dez serviços hospitalares (1988 90). *Arq SPPR* 1993; X(3):177-84.
 62. Committee on TNM classification malignant tumors of the lung: clinical stage classification and presentation of results. In Anonymous (ed). Geneva: International Union Against Cancer (UICC), 1966.
 63. Conde J. Ambiente e carcinoma broncogénico. *Med Cir* 1984; 4:281-300.
 64. Copeland MM. Committee on cancer staging and end results reporting: origin, objectives, and program. *Bull Am Coll Surg* 1962; 47(part 1):235.
 65. Cormier Y, *et al.* Benefits of polychemotherapy in advanced non-small-cell bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1982; 50:845-9.

66. Cortese DA, Kinsey JH. Endoscopic management of lung cancer with hematoporphyrin derivative phototherapy. *Mayo Clin Proc* 1982; 57:543-7.
67. Costa A. Porque “não existe” cancro pulmonar profissional em Portugal. *Rev Port Pneumol* 1996; 2(2):119-25.
68. Craven SA. Georgius Agricola: 1494-1555: Mining engineer and physician. *S Afr Med J* 1997; 87:611-2.
69. Cullen M. Lung Cancer. A comprehensive slide lecture set. Cheshire, Gardiner Caldwell Communications. Lda, 1990.
70. Czernin J, Phelps ME. Positron emission tomography scanning: Current and future applications. *Annu Rev Med* 2002; 53:89-112.
71. Dahlgren SE, Nordenstrom B. Transthoracic needle biopsy. Chicago, Year Book Medical, 1996; 1-132.
72. Damadian R, Goldsmith M, Minkoff L. NMR in cancer: Fonar image of the live human body. *Physiol Chem Phys* 1977; 8:97-108.
73. Daniel TM. René Théophile Hyacinthe Laënnec and the founding of pulmonary medicine. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(5):517-8.
74. Davey Smith G, Ströbele SA, Egger M. Smoking and health promotion in Nazi Germany. *J Epidemiol Comm Health* 1994; 48:220-3.
75. Davies HM. Recent advances in the surgery of the lung and pleura. *Br J Surg* 1913-14; 1:228-31.
76. Denisenko MF, *et al.* Preferential formation of benzo(a)pyrene adduct at lung cancer mutation hotspots in p. 53. *Science* 1996; 274:430-2.
77. Denoix PF. Enquete permanente dans les centres anticancéreux. *Bull Nat Hyg Paris* 1946; 1:70-5.
78. Depierre A. Syndromes caves supérieurs. *In* Hoerni B (ed). *Urgences et Soins Intensifs en Cancérologie*. Paris: Doïn Editeurs, 1984; 123-31.
79. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. *Br Med J* 1950; 2:739-48.
80. Doll R, Hill AB. The study of the aetiology of carcinoma of the lung. *Br J Cancer* 1952; ii:1271-86.
81. Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits. A preliminary report. *Br Med J* 1954; ii:1451-5.
82. Doll R, Hill AB. Lung cancer and other causes of death in relation to smoking. A second report on the mortality of British doctors. *Br Med J* 1956; ii:1071-81.
83. Doll R & Peto R. *The Causes of Cancer*. Oxford: Oxford University Press, 1981.
84. Ducla Soares A, Villar TG. *Propedêutica Médica*. II Volume (3.ª Edição). Pneumologia. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1977; 589-618.
85. Dupuy DE, Mayo-Smith W, Abbot GF. Clinical applications of radio-frequency tumor ablation in the thorax. *Radiographics* 2002; 22:s259-s269.
86. Dupuy DE, DiPetrillo T, Gandhi S, Ready N, Ng T, Donat W, Mayo-Smith WW. Radiofrequency ablation followed by conventional radiotherapy for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest* 2006; 129:738-45.
87. Dupuy DE, Zagoria RJ, Akerley W, *et al.* Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung. *Am J Roentegenol* 2000; 174:57-59.
88. Eastern Cooperative Oncology Group. Functional Assessment Scale. *In* Rubin P (ed). *Clinical Oncology. A Functional Approach*. New York: American Cancer Society, 1983; 91.
89. Edell ES, Cortese DA. Photodynamic therapy in the management of early superficial squamous cell carcinoma as an alternative to surgical resection. *Chest* 1992; 102:1319-22.
90. Edell ES, Cortese DA. Weinants P. Photodynamic Therapy for Lung Cancer. *In* Brambilla C, Brambilla E (eds). *Lung Tumors. Fundamental Biology and Clinical Management. Lung Biology in Health and Disease* (Executive Editor: Claude Lenfant), Vol 124. New York: Marcel Dekker, Inc, 1999; 523-35.
91. Effler DB, Groves LK. Superior cava obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1962; 43:574-84.
92. Ehrenhaft JL, Lawrence MS, Sevsindy DM. Pulmonary resections for metastatic lesions. *Arch Surg* 1958; 77:606.
93. Engelbreth Holm J. Benign bronchial adenomas. *Actas Chir Scand* 1944-1945; 90:383-409.
94. Espanhol V. Prognóstico do cancro do pulmão. Da clínica à biologia. Tese de Doutoramento, Faculdade de Medicina do Porto, 1998.
95. Ewing J. *Neoplastic diseases: a treatise on tumors*, ed 3. Philadelphia: W B Saunders Co, 1928; 851-61.
96. Feinstein AR. *An analysis of diagnostic reasoning*. 1. The domains and disorders of clinical microbiology. *Yale J Biol Med* 1973; 46:212-32.
97. Feld R, Sridhar SS, Shepherd FA, Mackay JA, Evans WK, and The Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Use of the epidermal growth factor inhibitors gefitinib and

- erlotinib in the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol* 2006; 1:367-6.
98. Ferlay J, Bray F, Pisani P *et al.* GLOBOLAN 2000: Cancer Incidence, mortality and prevalence worldwide, Version 1.0. IARC Cancer Base No 5. Lyon, France: IARC Press, 2001.
99. Fernando H, De Hoyos A, Landreneau J, Gilbert S, Gooding WE, Buenaventura PO, Christie NA, Belani C, Luketich JD. Radiofrequency ablation for the treatment of non-small cell lung cancer in marginal surgical candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129:639-44.
100. Ferrigno D, Buccheri G, Biggi A. Serum tumour markers in lung cancer: history, biology and clinical applications. *Eur Respir J* 1994; 7:186-97.
101. Feyrter F. Ueber diffuse endokrine epitheliale organe. Leipzig: Bath, 1938.
102. Field JK, Youngson JH. The Liverpool Lung Project: A molecular epidemiological study of early lung cancer detection. *Eur Respir J* 2002; 20:464-79.
103. Fitz RH. General morbid processes; inflammation; trombosis and embolism; effusions; degenerations; tuberculosis; morbid growths. *In* Pepper W, Starr L (eds). A system of practical medicine: vol 1. Pathology and general diseases. London: Sampson Low, Marston, Searle and Rivington, 1885; 108.
104. Fleckseder R. Ueber den bronchialkrebs und eing seiner entsehungsrdringungen. *munch Med Wochenschr* Nr 1936, 36:1585-93.
105. Flheinger BJ, Melamed MR, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WB, Martini N. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in Memorial Sloan-Kettering study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:555-60.
106. Flint A. A Practical Treatise on the Physical Exploration of the Chest and the Diagnosis of Diseases Affecting the Respiratory Organs (ed. 2). Philadelphia, HC Lea, 1866; 489-5.
107. Foley EJ. Antigenic properties of methylcholantrene induced tumors in mice of the strain of origin. *Cancer Res* 1953; 13:835.
108. Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF, *et al.* Early lung cancer detection : results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:561-5.
109. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR. Lung cancer screening. The Mayo Program. *J Occup Med* 1986; 28:746-50.
110. Foot NC. The identification of types of pulmonary cancer in cythologic smears. *Am J Pathol* 1952; 28:963-83.
111. Fox W, Scading JG. Medical reseach Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-cell, or oat cell carcinoma bronchus: ten year follow up. *Lancet* 1973; 2:63-5.
112. Frederiksen KS, Petri A, Abrahamson N, Poulsen HS. Gene therapy for lung cancer. *Lung Cancer* 1999; 23(3):191-207.
113. Freitas e Costa M. Epidemiologia e prevenção. *In* Maçanita J, Sotto Mayor R (eds). Cancro do Pulmão. Lisboa, Clínica de Doenças Pulmonares da FML, 1988; 15-24.
114. Freitas e Costa M. Cancro do pulmão. Passado e presente. *Via Pneumológica* 1991; IV(2):91-6.
115. Frohlich F. Die "Helle Zelle" der bronchiaischleim hautaud ihre bizieh ungen zum problem der chemoreceptors. *Frankfurt Pathol* 1949; 60:517-59.
116. Frost JK, Ball WC Jr, Levin ML, *et al.* Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:549-54.
117. Fry WA. Chirurgie thoracic: historique et comparaison des développements en Europe et en Amérique du Nord. *Rev Mal Respir* 2004; 21:369-71.
118. Gandhi NS, Dupuy DE. Image-guided radiofrequency ablation as a new treatment option for patients with lung cancer. *Semin Roentgenol* 2005; 40:171-81.
119. Garrison FH. History of Medicine. Philadelphia, NJ: WB Saunders, 1929.
120. Gehan E, Scheneidermann M. Historical and methodological developments in clinical trials at the National Cancer Institute. *Stat Med* 1990; 9:871-80.
121. George JM, Capen CC, Philips S. Biosynthesis of vasopressin *in vitro* and ultrastructure of a bronchogenic carcinoma. Patient with the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *J Clin Invest* 1972; 51:141-8.
122. Ginsberg RJ, Goldberg M, Waters PF. Surgery for non small cell lung cancer. *In* Roth, Ruckdeschel, Weisenburger (eds). Thoracic Oncology. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1989; 177-99.
123. Glazer HS, Muka E, Sagel SS, Jost RG. New techniques in chest radiography. *Radiol Clin North Am* 1994; 32:711-29.

124. Gloyne SR. The morbid anatomy and histology of asbestosis. *Tubercle* 1933; 14:550-8.
125. Gloyne SR. Two cases of squamous carcinoma of the lung occurring in asbestosis. *Tubercle* 1935; 17:5-10.
126. Gluck T. Experimenteller beitag zur frage der lungenextirpation. *Berl Klin Wochenschr* 1881; 18:645-6.
127. Godinho MTM. Princípios terapêuticos: Cirurgia. In Sotto- Mayor R, Teixeira E, Maçanita J (eds). *Oncologia Pneumológica*. Lisboa, Permanyer Portugal, 1993: 65-72.
128. Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965; 121:439-62.
129. Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC, McLoud TC. Radiofrequency tissue ablation in the rabbit lung: efficacy and complications. *Acad Radiol* 1995; 2(9):776-84.
130. Goldberg SN, Dupuy DE. Image-guided radiofrequency tumor ablation. Challenges and opportunities. Part I. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12:1021-32.
131. Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC, Mueller PR, McLoud TC. Radio-frequency ablation of VX2 tumor nodules in the rabbit lung. *Acad Radiol* 1996; 3(11):929-35.
132. Gong M Ng, Christiani DC. Lung Cancer. In Hendrick DJ, Burge PS, Beckett WS, Churg A (eds). *Occupational Disorders of the Lung: Recognition, Management and Prevention*. London: WB Saunders, 2002; 305-26.
133. Gould VE, Linnoila RI, Memoli VA, *et al*. Neuroendocrine cells and neuroendocrine neoplasms of the lung. *Pathol Annu* 1983; 18:287-330.
134. Graham EA, Singer JJ. Successful removal of an entire lung for carcinoma of the bronchus. *JAMA* 1933; 101:1371-4.
135. Green RA, Humphrey E, Close H, Patno ME. Alkylating agents in bronchogenic carcinoma. *Am J Med* 1969; 40:360-7.
136. Green RA, Humphrey E, Close H, *et al*. Alkylating agents in bronchogenic carcinoma. *Am J Med* 1969; 46:516-25.
137. Green S, Weiss G. Southwest Oncology Group standard response criteria, endpoint definitions and toxicity criteria. *Invest New Drugs* 1992; 10:239-53.
138. Greenberg SD. Carcinomas of the peripheral airways. In McDowell EM (ed). *Lung carcinomas*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987; 286-309.
139. Greene S. Encephaloid tumours in the brain and lungs. *Dublin J Med Sci* 1843; 24:282-3.
140. Hamilton D. The nineteenth century surgical revolution-Antisepsis or better nutrition? *Bull Hist Med* 1982; 56(1):30-40.
141. Hammond EC, Horn D. Smoking and death rates. A report on forty four months of follow up of 187 783 men. I. Total mortality. *JAMA* 1958; 166:1159-72.
142. Hammond EC, Horn D. Smoking and death rates. A report of forty four months of follow up of 187 783 men. II. Deaths by cause. *JAMA* 1958; 166:1294-308.
143. Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann NY Acad Sci* 1979; 330:473-90.
144. Hampelin P. Zur symptomatologie und diagnose der primären malignen lungen tumoren mitt grenz. *Med Chir* 1919; 31:672.
145. Hamperl H. Über gutartige bronchialtumoren (cylindrome und carcinoide). *Virchows Arch Pathol Anat J* 1937; 300:46-8.
146. Hansen HH (ed). *Textbook of Lung Cancer*. The International Association for the Study of Lung Cancer, London: Martin Dunitz, 2000.
147. Hansen HH. Historical milestones in small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 41(suppl 3): S48.
148. Hansen HH. International Association for the Study of Lung Cancer: the first three decades. *J Thorac Oncol* 2006; 1:3-4.
149. Hare ES. Tumor involving certain nerves. *London Med Gaz* 1838; 1:16-8.
150. Hartshorne H. General etiology, medical diagnosis and prognosis. In Pepper W, Starr L (eds). *A system of practical medicine: vol 1. Pathology and general diseases*. London: Sampson Low, Marston, Searle and Rivington, 1885; 129.
151. Hayata Y, Funatsu H, Kato H, Saito Y, Sawamura K, Furose K. Results of lung cancer screening program in Japan. In: Band PR, ed. *Early detection and localization of lung tumors in high risk groups*. Vol 82 of Recent results in cancer research. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 1982; 163-73.
152. Hayata Y, Kato H, Konaka C. Photodynamic therapy in early stage lung cancer. *Lung Cancer* 1993; 9:287-94.
153. Hayata Y, Kato H, Konaka C, Ono J, Takizawa N. Hematoporphyrin derivative and laser photoradiation in the treatment of lung cancer. *Chest* 1982; 57:543-7.

154. Heiken PJ, Brink JA, Vannier MW. Spiral (helical) CT. *Radiology* 1993; 189: 647-56.
155. Henschke CI, Miettinen OS, Yankelevitz DF, Libby DM, Smith JP. Radiographic screening for cancer: Proposed paradigm for requisite research. *Clin Imaging* 1994; 18:6-20.
156. Herbert PA, Watson JS. Tumor of the thoracic inlet producing Pancoast syndrome. *Arch Pathol* 1946; 42:88-103.
157. Hill AB, Fanning EL. Studies in the incidence of cancer in a factory handling inorganic compounds of arsenic: I. Mortality experience in the factory. *Br J Ind Med* 1948; 5:1-6.
158. Hill J. Cautions Against the Immoderate Use of Snuff. London: Baldwin & Jackson, 1761.
159. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *Br Med J* 1981; 282:183-5.
160. Hirsch FR, Mathews MJ, Aisner S, Campobasso O, Elena JD, Gazdar AF, Mackay B, Nasiell M, Shimamoto Y, Steele RH. Histopathologic classification of small cell lung cancer. Changing concepts and terminology. *Cancer* 1988; 62:973-7.
161. Hirschowitz BL, *et al.* Demonstration of a new gastroscope, the "fiberscope". *Gastroenterology* 1958; 35:50-3.
162. Hoang T, Xu R, Schiller JH, *et al.* A clinical model to predict survival of chemo naïve patients with advanced non-small cell lung cancer treated with standard chemotherapy. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) data. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:264.
163. Holmes EC, Ramming KP. Immunotherapy of Lung cancer Using Levamisole and Intralesional BCG. *In* Muggia F, Rozenzweig M (eds). *Lung Cancer: Progress in Therapeutic Research*. New York: Raven Press, 1979; 483-8.
164. Hustin X, Paulus P, Rigo P, *et al.* Methodology. *In* Hustin X, Paulus P, Rigo P, *et al.* (eds). *Clinical PET in Oncology*. Brussels, Mallinckrodt Medical, 1996; 8-12.
165. IARC Monographs. Chemical and Industrial Processes Associated with Cancer in Humans. Lyon: France, IARC, 1979.
166. IARC (International Agency for Research on Cancer). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Vol 38. Tobacco Smoking. Lyon, France: IARC, 1986.
167. Iyengar P, Tsao MS. Clinical relevance of molecular markers in lung cancer. *Surg Oncol* 2002; 11(4):167-9.
168. Ikeda S. Flexible bronchofiberscope. *Ann Otol* 1970; 79:916.
169. Ikeda S. Atlas of flexible bronchofiberscopy. Tokyo, Igaku Shoin, 1974.
170. Ikeda S, Yanai N, Ishikawa S. Flexible bronchofiberscope. *Keio J Med* 1968; 1:17.
171. Irwin LE, Begandy MK, Moore TM. Adenosquamous carcinoma of the lung in the acquired immunodeficiency syndrome (Letter). *Ann Intern Med* 1984; 100:158.
172. Israel L, Halpern B. Le *Corynebacterium parvum* dans les cancers avances. *Nouv Press Med* 1972, 1:19-23.
173. Ivanissevich O, Ferrari RC. La neumectomia en el hombre. *Boll Trab Soc Cirurg Buenos Aires*, 1933; 17:553.
174. Jaakkimainen I, Goodwin PJ, Pater J, *et al.* Counting the costs of chemotherapy in a National Cancer Institute of Canada randomized trial in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8:1301-9.
175. James I, Page W. Miniature scar carcinoma of the lung and the "upper sulcus tumor" of Pancoast. *Br J Surg* 1944; 32:85-90.
176. Jébrak G. Transplantation pulmonaire. Indication et bilan clinique. *Rev Port Pneumol* 2002; VIII(5):462-70.
177. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1997; 15:893-900.
178. Jett JR. The new official journal of the IASLC. *J Thorac Oncol* 2006; 1:1-2.
179. Johnson RJR. Potential Application of Hyperthermia as a Combined Modality Therapy for Carcinoma of the lung. *In* Muggia F, Rozenzweig M (eds). *Lung Cancer: Progress in Therapeutic Research*, New York, Raven Press, 1979; 325-32.
180. Jones HB. On a new substance occurring in the urine of a patient with mollities ossium. *Phil Transact R Soc Lond* 1848; 13:55-62.
181. Kalender WA, Seissler W, Klotz E, *et al.* Spiral volumetric CT with single-breath-hold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation. *Radiology* 1990; 176:181-3.
182. Kaminsky M. Ein Primäres Langencarcinom mit Verhornyen Plattenepithelien. Thesis, University of Greifswald, 1898.

183. Karnofsky DA, Abelman WH, Craver LF, *et al.* The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma (with particular reference to bronchogenic carcinoma). *Cancer* 1948; 1(4):634-8.
184. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. *In* CM MacLeod (ed). *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. New York, Columbia University Press, 1949; 191-205.
185. Kato H, Okunaka T, Shimatani H. Photodynamic therapy for early stage bronchogenic carcinoma. *J Clin Laser Med Surg* 1996; 14:235-8.
186. Kawajiri K, Nakachi K, Imai K, Yoshii A, Shinoda N, Watanabe J. Identification of genetically high risk individuals to lung cancer by DNA polymorphisms of the cytochrome P4501A1 gene. *FEBS* 1990; 263(1):131-3.
187. Kernan JD. Carcinoma of the lung and bronchus. Treatment with radon implantation and diathermy. *Arch Otolaryngol* 1933; 17:457.
188. Kilgour A. Cases of cancer in the thorax. *Monthly Journal of Medical Science* 1850; 10:508-23.
189. Kjuus H, Skjaerven R, Langard S, *et al.* A case-referent study of lung cancer, occupational exposure and smoking: II Role of asbestos exposure. *Scand J Work Environ Health* 1986; 12:203-9.
190. Klein S, Sjogren HO, Klein E. demonstration of resistance against methylcholantrene induced sarcoma in the primary autochthonous host. *Cancer Res* 1960; 20:1561.
191. Kramer R. Adenoma of bronchus. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1930; 39:689-95.
192. Kreyberg L. One hundred consecutive primary epithelial lung tumors. *Br J Cancer* 1952; 6:112-9.
193. Kreyberg L. Histological lung cancer types. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1962; 157 (suppl), Oslo.
194. Kreyberg L. Comments on the histological typing of lung tumours. *Acta Path Microbiol Scand A* 1971; 79:409-22.
195. Kreyberg L, Liebow AA, Vehlinger EA. *Histological Typing of Lung Tumours*. Geneva: World Health Organization, 1967.
196. Kubik A, Polak J. Lung cancer detection: results of a randomized prospectiv study in Czechoslovakia. *Cancer* 1986; 57:2427-37.
197. Kummel H. *Proceedings of the 40th Congress*. Berlin, April 19-22, 1911. *Verh Dtsch Ges Chir* 1911; 40:147.
198. Kvale PA. Overview of bronchoscopy. *In* Beamis JF, Mathur PN (eds). *Interventional Pulmonology*. New York: McGraw-Hill, 1999; 3-8.
199. Laënnec RTH. *De l'Auscultation Médiante*. Paris, Brosson et Chaudé, 1819.
200. Lam S, Profio AE. Fluorescence Tumour Detection. *In* Hetzel MR (ed). *Minimally Invasive Techniques in Thoracic Medicine and Surgery*. London: Chapman & Hall, 1995; 179-91.
201. Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions examples employing NMR. *Nature* 1973; 242:190-1.
202. LaVeen HH, Wapnick S, Piccone V, Falk G, Ahmed N. Tumor eradication by radiofrequency therapy. *JAMA* 1976; 235:20.
203. Lee JM, Jin GY, Goldberg SN, Lee YC, Chung GH, Han YM, Lee SY, Kim CS. Percutaneous radiofrequency ablation for inoperable lung cancer and metastases: Preliminary report. *Radiology* 2004; 230(1):125-34.
204. Lee P, Kupeli E, Mehta AC. Therapeutic bronchoscopy in lung cancer. *Clin Chest Med* 2002; 23:241-56.
205. Levine B, Weisberger AS. The response of various types of bronchogenic carcinoma to nitrogen mustard. *Ann Intern Med* 1955; 42:1089.
206. Leyden H. *Uber Infectiose pneumonie*. *Dtch Med Wochenscher* 1883; 9:52-4.
207. Lickint F. *Tabak und tabakrauch als ätiologischer factor des carcinoms*. *Zeitschr Krebsforsch* 1929; 30:349-65.
208. Liebow AA. Bronchiolo-alveolar carcinoma. *Adv Intern Med* 1960; 10:329-58.
209. Lipson RL, Baldes EJ. The photodynamic properties of a particular hematoporphyrin derivative. *Arch Dermatol* 1960; 82:508-16.
210. Lipson RL, Baldes EJ, Gray MJ. Hematoporphyrin derivative for detection and management of cancer. *Cancer* 1967; 20:2254-7.
211. Lipson RL, Baldes EJ, Olsen AM. The use of a derivative of hematoporphyrin in tumour detection. *J Natl Cancer Inst* 1961; 26:1-11.
212. Loomis AL. *Lectures on the respiratory organs, heart and kidneys*. New York: William Wood and Co 1987; 118.
213. Loureiro MC, Bernarda J, Correia de Matos A *et al.* *Simulação de neoplasia por tuberculose*. *Via Pneumológica* 1988; 2:127-31.
214. Lowe VJ, Naunheim KS. Current role of positron emission tomography in thoracic oncology. *Thorax* 1998; 53:703-12.

215. Lucas F. Imagiologia em patologia respiratória. Notas sobre a sua evolução. *Acta Radiol Port* 2001; XIII(51):33-42.
216. Lyons AS, Petrucelli RJ. *Medicine. An Illustrated History*. Harry N. New York, Abrams, Inc 1987.
217. Maçanita J. Tuberculose e cancro do pulmão. *Actas das Jornadas Internacionais de Pneumotisiologia*. Vila Nova de Gaia 1972; 167-73.
218. Maçanita J. Granulomatoses pulmonares e cancro do pulmão. *Jornal do Médico* 1973; LXXXIII(1579):45.
219. Maçanita J, Sotto-Mayor R (eds). *Cancro do Pulmão*. Lisboa: Clínica de Doenças Pulmonares da FML 1988.
220. Maçanita J, Sotto-Mayor R. Tumores broncopulmonares. *In* Freitas e Costa M (ed). *Pneumologia na Prática Clínica*, 2.º Volume, Lisboa: Clínica de Doenças Pulmonares da FML e Centro de Investigação CnL3-INIC 1989;499-608.
221. Maçanita J, Sotto-Mayor R. Tumores broncopulmonares. *In* Freitas e Costa M (ed). *Pneumologia na Prática Clínica*, 2.ª Edição, 1.º Volume. Lisboa: Clínica de Pneumologia da FML 1992; 515-623.
222. Maçanita J, Sotto-Mayor R. Tumores broncopulmonares. *In* Freitas e Costa M (ed). *Pneumologia na Prática Clínica*, 3.ª Edição, 1.º Volume. Lisboa: Clínica de Pneumologia/ FML 1997; 659-769.
223. Maçanita J, Sotto-Mayor R, Teixeira E (eds). *Cancro do Pulmão* (2.ª Edição). Lisboa: Clínica de Pneumologia da FML 1992.
224. Magalhães V, Villar M. Diagnóstico diferencial do cancro do pulmão. *In* Maçanita J, Sotto Mayor R, Teixeira E (eds). *Cancro do Pulmão*. Lisboa: Clínica de Pneumologia da Faculdade de Medicina de Lisboa 1992; 131-5.
225. Magalhães Godinho MT. Evolução da cirurgia do cancro do pulmão. *Rev Port Pneumol* 2004; X(1, Supl 1): S79-87.
226. Malassez L. Examen histologique d'un cas de cancer encephaloide du poumon (epitelioma). *Arch Physiol Norm Pathol* 1876; 3:353-72.
227. Martinet Y, Scheid F, Vignaud J-M, *et al.* Occupational lung cancer. *In* Brambilla C, Brambilla E (eds). *Lung Tumors. Fundamental Biology and Clinical Management. Lung Biology in Health and Disease* (Vol. 124). New York: Marcel Dekker, Inc 1999; 693-707.
228. Mathey J *et al.* Tracheal and tracheobronchial resections: technique and results in 20 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1966; 51:1-13.
229. Matthews MJ. Morphology of Lung cancer. *Semin Oncol* 1974; 1:175-82.
230. Matthews MJ, Rozenzweig M, Staquet MJ, Minna JD, Muggia FM. Long term survivors with small cell carcinoma of the lung. *Eur J Cancer* 1980; 16:527-31.
231. McDowell EM, Wilson TS, Trump BS. Atypical endocrine tumours of the lung. *Arch Pathol Lab Med* 1981; 105:20-28.
232. McIntire TT, Sykes EM. Obstruction of the superior vena cava: a review of the literature and report of two personal cases. *Ann Intern Med* 1948; 30:925-60.
233. McKneally MF, Maver CM, Alley RD, Kausel HW, Older TM, Foster ED, Lininger L. Regional Immunotherapy of Lung Cancer Using Intrapleural BCG: Summary of a Four Year Randomized Study. *In* Muggia F, Rozenzweig M (eds). *Lung Cancer: Progress in Therapeutic Research*. New York: Raven Press 1979; 471-6.
234. Meade RH. *A history of thoracic surgery*. 1st ed. Springfield Illinois: Charles C. Thomas, 1961; 194-7.
235. Meador CK, Liddle GW, Island DP, Nicholson WE, Lucas CP, Nuckton JG, Luetscher JA. Cause of Cushing's syndrome in patients with tumors arising from "nonendocrine" tissue. *J Clin Endocrinol Metabol* 1962; 22:693-703.
236. Medical Research Council. Tobacco, smoking and cancer of the lung. *Br Med J* 1957; 1:1523-4.
237. Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, Helen RT, Parchikwa X, Martini N. Screening for lung cancer: results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest* 1984; 86:44-53.
238. Meneses F, Teixeira E, Sotto Mayor R, Maçanita J, Freitas e Costa M. Tuberculose pulmonar e cancro do pulmão: Entidades que se mimetizam. A propósito de 25 casos. Livro de *Abstracts*. Reunião da Comissão de Tuberculose da SPPR, Évora, 1989.
239. Ménétrier P. Cancer primitif du poumon. *Bull Soc Anat (Paris)* 1866; 11:643-7.
240. Meyer EC, Liebow AA. Relationship of interstitial pneumonia, honeycombing and atypical epithelial proliferation to cancer of the lung. *Cancer* 1965; 18:322-51.
241. Miller AB, Hogestraeten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47:207-14.
242. Miller JA, Jones OR. Primary carcinoma of the lung. *Am Rev Tuberc* 1930; 21:1-56.
243. Mills SE, Cooper PH, Walker AN, *et al.* Atypical carcinoid tumour of the lung: A clinicopathologic study of 17 cases. *Am J Surg Pathol* 1982; 6:643-54.

244. Minna JD, Higgins GA, Glatstein EJ. Cancer of the Lung. In De Vita VT, Jr., Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer. Principles and Practice of Oncology*. 2d ed. Philadelphia: JB Lippincott Co 1985; 507-597.
245. Moser RJ, Tenholder MF, Ridenour R. Oat-cell carcinoma in transfusion-associated immunodeficiency syndrome (Letter). *Ann Intern Med* 1985; 103:478.
246. Mountain CFA new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986; 89:225s-33s.
247. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111:1710-17.
248. Mountain CF, Carr DT, Anderson WAD. A system for the clinical staging of lung cancer. *Am J Roentgen Radium Ther Nucl Med* 1974; 120:130.
249. Movsas B, Langer CJ, Goldberg M (eds). *Controversies in Lung Cancer. A Multidisciplinary Approach*. In Cheson BD (ed). *Basic and Clinical Oncology*, Vol 25, New York: Marcel Dekker, Inc 2001.
250. Mueller H. Zur untersuchungsgeschichte der bronchialen weiterunger. Inaug Diss Halle, Germany, 1882.
251. Murray JF. A thousand years of pulmonary medicine: good news and bad. *Eur Respir J* 2001; 17:558-65.
252. Murray N, Coy P, Pater J, Hodson I, Arnold A, Zee B, Payne D, Kostashuk E, Evans W, Dixon P, *et al*, for the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11:336-44.
253. Musser JH. Primary cancer of the lung. *Trans Assoc Am Physicians* 1903; 18:625-36.
254. Nash FA, Morgan JM, Tomkins JG. South London Lung Cancer Study. *MBJ* 1968; 2:715-21.
255. Neves de Almeida F. Cancro do Pulmão em Portugal. *J Médico* 1982; 110:905,967,1025.
256. Nguyen CL, Scott WJ, Young NA, Rader T, Giles LR, Goldberg M. Radiofrequency ablation of primary lung cancer. *Chest* 2005; 128:3507-11.
257. Nishida T, Inoue K, Kawata Y, Izumi N, Nishiyama N, Kinoshita H, Matsuoka T, Toyoshima M. Percutaneous radiofrequency ablation of lung neoplasms. A minimally invasive strategy for inoperable patients. *JACS* 2002; 195(3):426-30.
258. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients for 52 randomized clinical trials. *BMJ* 1995; 311:899-901.
259. Nordmann M. Der berufskrebs der asbestarbeiter. *Z Krebsforsch* 1938; 47:288-302.
260. North FS. The Doctor's dilemma tuberculosis or lung cancer? *Geriatrics* 1965; 20:931-7.
261. Northfelt DW, Jackson MA. Is there an association between lung cancer and HIV infection? *J Respir Dis* 1991; 12:358.
262. Nusbaum NJ. Metastatic small-cell carcinoma of the lung in a patient with AIDS (Letter). *N Engl J Med* 1985; 312:1706.
263. Oberndorfer S. Karzinoide tumoren des dunndarms. *Frankfurt Zeitschr Pathol* 1907; 1:426-32.
264. Oberndorfer S. Karzinoide. Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie des Menschen und der Tiere 1909; 13:527-35.
265. Ochsner A. Corner of history: My first recognition of the relationship of smoking and lung cancer. *Prev Med* 1973; 2:611-4.
266. Ochsner A, De Bakey M. Symposium on cancer. Primary pulmonary malignancy. Treatment by total pneumonectomy: Analyses of 79 collected cases and presentation of 7 personal cases. *Surg Gynecol Obstet* 1939; 68:435-51.
267. Oken MM, Creech RH, Tormey DC. Toxicity and response of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5:649-55.
268. Onuigbo WIB. Lung cancer in the nineteenth century. *Med Hist* 1959; 36:69-77.
269. Osler W. *The Principles and Practice of Medicine*. London. Young J Pentland 1892; 556.
270. Ostertag B. Krebsbekämpfung-Krebsbehandlung. *Medizinische Klinik* 1942; 38:278-81.
271. Ozenne G, Vergnon JM, Roulier A, *et al*. Cryotherapy of in-situ or microinvasive bronchial carcinoma. *Chest* 1990; 98:105s.
272. Padhani AR. Spiral CT: Thoracic applications. *Eur J Radiol* 1998; 28:2-17.
273. Pancoast HK. Importance of careful roentgenray investigation of apical chest tumors. *JAMA* 1924; 83:1407-11.
274. Pancoast HK. Superior pulmonary sulcus tumor. *JAMA* 1932; 99:1391-6.
275. Papanicolaou GN. Diagnostic value of exfoliated cells from cancerous tissues. *JAMA* 1946; 131:372-8.
276. Parker MS, Leveno DM, Campbell TJ, Worrel JA, Carozza SE. AIDS-related bronchogenic carcinoma. Fact or fiction? *Chest* 1998; 113:154-61.

277. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of Worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 80:827-41.
278. Parkin DM, Sasco AJ. Lung cancer: Worldwide variation in occurrence and proportion attributable to tobacco use. *Lung Cancer* 1993; 9:1-16.
279. Patz Jr EF, Goodman PC, Bepler G. Screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2000; 343(22):1627-33.
280. Pawel Jv, Schiller JH, Sheperd FA, Fields SZ, Kleisbauer JP, Chrysson NG, Stewart DJ, Clark PI, Palmer MC, Depierre A, Carmichael J, Krebs JB, Ross G, Lane SR, Gralla R, Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(2):658-67.
281. Pean J. Chirurgie des poumons. Discussion Ranc Chir Proc Verh Paris 1895; 9:72-74.
282. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, Brodin O, Joss RA, Kies MS, Lebeau B, *et al.* A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327:1618-24.
283. Pimentel JC. O cancro do pulmão em Portugal: uma perspectiva de 130 anos. *Rev Port Clin Terap* 1991; 13(5):149,1,51.
284. Pool JL. Bronchoscopy in the treatment of lung cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1961; 70:1172-8.
285. Popper KR. The open society and its enemies. Princeton NJ: Princeton University Press, 1963.
286. Pouillart P, Palangie T, Huguenin P, Morin P, Gautier H, Lededente A, Baron A, Mathe G. Adjuvant Nonintrapleural BCG. In Muggia F, Rozenzweig M (eds). *Lung Cancer: Progress in Therapeutic Research*. New York:: Raven Press, 1979; 477-81.
287. Prehn RT, Main JH. Immunity to methylcholantrene induced sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 1957; 18:769.
288. Price Thomas C. Conservative resection of the bronchial tree. *J R Coll Surg Edinb* 1956; 1:169-71.
289. Proctor RN. *Cancer Wars: How Politics Shapes What We Know and Don't Now About Cancer*. New York: Basic Books, 1995.
290. Proctor RN. The Nazi war on tobacco: ideology, evidence, and possible cancer consequences. *Bull Hist Med* 1997; 71:435-88.
291. Proctor RN. Tobacco and the global lung cancer epidemic. *Nature Reviews* 2001; 1(1):82-6.
292. Purcell EM, Torrey HC, Pound CV. Resonance absorption by nuclear magnetic movements in a solid. *Phys Rev* 1946; 64:37-8.
293. Quain F. Encephaloid tumour involving the heart and lungs. *Br Med J* 1857; 44:902.
294. Queiroga H. Estudo dos factores de prognóstico nos estádios avançados do cancro do pulmão. Tese de Doutoramento, Faculdade de Medicina do Porto, 1993.
295. Quoix E, Dietemann A, Chabonneau J, *et al.* La chimiothérapie comportant du cisplatine est elle utile dans le cancer bronchique non microcélulaire au stad IV? Resultats d'une étude randomisée. *Bull Cancer* 1991; 78:341-6.
296. Rapp E, Pater J, Willian A, *et al.* Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. A report of the Canadian multicenter trial. *J Clin Oncol* 1988; 6:633-41.
297. Rees LH, Ratcliffe JG. Ectopic hormone production by non-endocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1974; 3:263-99.
298. Rienhoff WF. Pneumonectomy. A preliminary report of operative technique in two successful cases. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1933; 53:390-2.
299. Roffo AH. Der tabak ais krebserzeugende agens. *Dtsch Med Wochnschr* 1937; 63:1267-71.
300. Roffo AH. Krebseizugendes benzpyren gewonnen aus tabakteer. *Z Krebsforsch* 1937; 49:588-97.
301. Rosenblatt MB. Lung cancer in the 19th century. *Bull Hist Med* 1964; 38:395.
302. Rosenow EC. Symposium on intrathoracic neoplasms. Introduction. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:168-9.
303. Roswit B, Kaplan G. Nitrogen mustard as adjuvant to radiation in management of bronchogenic cancer. *Radiology* 1951; 57:384-94.
304. Roth JA, Cristiano RJ. Gene therapy for cancer: what have we done and where are we going? *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:21-39.
305. Rottman H. *Über primäre lungercarcinoma*. Inaugural dissertation. Universität Würzburg, 1898.
306. Royal College of Physicians of London. *Smoking and Health*. London, Pitman Medical, 1962.
307. Ruckdeschell JC, Codis SD, Stranahan H, McKneally MF. Postoperative empyema improves survival in lung cancer. *N Engl J Med* 1972; 287:1013-7.
308. Saccomano G, Archer VE, Auerbach O, Saunders RP, Brennan IM. Development of carcinoma of the lung as reflected in exfoliated cells. *Cancer (Phila)* 1974; 32:256-70.
309. Sackner MA. Bronchofiberscopy. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111:62-88.

310. Salminen E, Mac Manus M. FDG-PET imaging in the management of non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2002; 13:357-60.
311. Salter H. Clinical lectures on diseases of the chest. Lecture I. On primary cancer of the lung. *Lancet* 1869; 2:1-4.
312. Sarrazin R, Dyon J F. La médiastinoscopie. *Rev Mal Resp* 1992; 9:99-110.
313. Saverbruch F. Die operation enttermung von lungengeschwuiste. *Zentralbl Chir* 1926; 53:852-4.
314. Schairer E & Schöniger E. Lugenkrebs und tabakverbrauch. *Zeitschr Krebsforsch* 1943; 54:261-9.
315. Schecheter MM. The superior vena cava syndrome. *Am J Med Sci* 1954; 227:46-56.
316. Schwartz WB, Bennet W, Curelop S. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957; 23:529-42.
317. Selawry OS, Primack OA. Guest editors introduction to 1st International Workshop for Therapy for Lung Cancer. *Cancer Chemother Rep*, Part 3, 4:1.
318. Seydel HG, Chait A, Gmelich JT. The history of diagnosis and treatment of cancer of the lung. *In* Seydel HG, Chait A, Gmelich JT (eds). *Cancer of the Lung*. New York: John Wiley & Sons, Inc, 1975; 1-5.
319. Shaw RR, Pauison DL, Kee JL Jr. Treatment of the superior sulcus tumor by irradiation followed by resection. *Ann Surg* 1961; 154:29-40.
320. Sheppard MN. Neuroendocrine differentiation in lung tumours. *Thorax* 1991; 46:843-50.
321. Shimkin MB, Connelly RR, Marcus SC, Curler SJ. Pneumonectomy and lobectomy in bronchogenic carcinoma: a comparison of end results of the Overholt and Ochsner Clinics. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1962; 44:503-19.
322. Shopland DR, Eyre HJ, Pechacek TF. Smoking-Attributable cancer mortality in 1991: Is lung cancer now the leading cause of death among smokers in the United States? *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:1142-8.
323. Silveira Botelho L. O XV Congresso Internacional de Medicina em Lisboa, em 1906, e repercussão na Ciência Médica Portuguesa. *Revista da FML* 1993; 1(1):20-5.
324. Sjolín KE, Pedersen KM, Petersen IC, Thonesen V. Lungekræft. *In: Tobaksproblemet*. Copenhagen: Indenrigsministeriet, 1969; 82-104.
325. Smetana HF, Iverson L, Swan LL. Bronchogenic carcinoma: An analysis of 100 autopsy cases. *Mil Surgeon* 1952; 111:335-51.
326. Smith TJ, Hilner BE, Neighbors DM, *et al*. Economic evaluation of randomized clinical trial comparing vinorelbine, vinorelbine plus cisplatin and vindesine plus cisplatin for non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13:2166-73.
327. Snider GL. Nosology for our day. Its application to chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:678-83.
328. Sobin LH. Standardization and the histopathology of tumours. *Histopathology* 1977; 1:87-92.
329. Sobin LH. The WHO Histological Classification of Lung Tumors. *In* Muggia F, Rozencweig M (eds). *Lung Cancer: Progress in Therapeutic Research*. New York: Raven Press, 1979; 83-90.
330. Soemmerring ST. *De Morbis Vasorum Absorbentium Corporis Humani*. Frankfurt: Varrentrapp and Werner, 1795.
331. Soiferman E, Rackow E. A brief history of the practice of percussion. www.antiquemed.com/percus.html
332. Sotto Mayor R. Cancro do pulmão: alguns dados históricos para o seu estudo. *Arq SPPR* 1993; 10(5 6):319-325.
333. Sotto Mayor R. Clínica e terapêutica dos tumores neuroendócrinos do pulmão. *Rev Port Pneumol* 1995; 1(6):51,9,539.
334. Sotto Mayor R. Desabitação tabágica. *In* *Novas Perspectivas da Profilaxia e do Tratamento em Pneumologia*. 30.º Curso de Pneumologia para Pós Graduados. Lisboa: Clínica de Pneumologia HSM/FML, 1997; 43-67.
335. Sotto-Mayor R. Carcinógenios respiratórios ambientais e tabagismo. *Monografias Pneumológicas*. Coimbra, Serviço de Pneumologia dos HUC, 1997; Vol XXI:15.
336. Sotto-Mayor R. Argumentos a favor da prescrição da quimioterapia citostática no carcinoma pulmonar de não pequenas células. *Rev Port Pneumol* 1997; III(3):265-82.
337. Sotto-Mayor R. Dados históricos para o estudo do cancro do pulmão. *In* Sotto-Mayor R, Teixeira E, Maçanita J (eds). *Oncologia Pneumológica*. Temas de Atualização. Lisboa: Permanyer Portugal, 1999; 3-12.
338. Sotto-Mayor R. Terapêutica Génica do Cancro do Pulmão. *In* Sotto-Mayor R, Teixeira E, Maçanita J (eds). *Oncologia Pneumológica*. Temas de Atualização. Lisboa: Permanyer Portugal, 1999; 227-36.
339. Sotto-Mayor R. Poluição e Cancro do Pulmão. *In* A Teles de Araújo (ed), *Ambiente Urbano e Saúde (IV) - A Cidade, o clima e os cidadãos*. Lisboa: SPP, 2000; 111-31.

340. Sotto Mayor R. Cancro do pulmão na mulher. *In* Patologia respiratória na mulher: que diferenças? 39º Curso de Pneumologia para Pós Graduados. Lisboa: Clínica de Pneumologia HSM/FML 2006; 73-94.
341. Sotto-Mayor R, Queiroga H. Cancro do Pulmão. *In* Agostinho Marques J (ed). Curso Interactivo de Pneumologia, Volume 4, Lisboa: SPP, 1997.
342. Sotto-Mayor R, Carvalhal J, Valença J, Teixeira E, Maçanita J, Freitas e Costa M. A importância do antígeno carcinoembrionário e da neuro-enolase específica no diagnóstico e no estadiamento de cancro do pulmão. *Via Pneumológica* 1990; 1:25-34.
343. Sotto-Mayor R, Queiroga H. Neoplasias Pulmonares. *In* Marques Gomes MJ, Sotto-Mayor R (eds). Tratado de Pneumologia, Secção L. Lisboa: SPP, Permanyer Portugal, 2003; 1097-282.
344. Sotto-Mayor R, Teixeira E, Maçanita J (eds). *Oncologia Pneumológica*. Lisboa, Permanyer Portugal, 1993.
345. Sotto-Mayor R, Teixeira E, Maçanita J (eds). *Oncologia Pneumológica, Temas de Actualização*, Lisboa: Permanyer Portugal, 1999.
346. Sotto-Mayor R, Teixeira E, Maçanita J, Freitas e Costa M. Imunomodulação pela timopentina em doentes com cancro do pulmão submetidos a quimioterapia citostática. *O Médico* 1991; 124(2029):515-8.
347. Spencer H. Carcinoma of the lung. *In* Spencer H (ed). *Pathology of the lung*. 4th ed. Oxford: Pergamon, 1985:907.
348. Spiro SG, Silvestri GA. One hundred years of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:523-9.
349. Stephens RJ, Bailey AJ, Machin D, MRC, Lung Cancer Working Party Long Term Survival in small cell lung cancer: the case for a standard definition. *Lung Cancer* 1996; 15:297-309.
350. Storer. Carcinoma of right lung with symptoms resembling those of hydrothorax. *Am J Med Sci* 1851; 21:46-7.
351. Strauss GM. Bronchogenic Carcinoma. *In* Baum GL, Crapo GD, Celli BR, Karlinsky JB (eds). *Textbook of Pulmonary Diseases*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998; 1329-433.
352. Sutegdja TG, Schreurs AJ, Vanderschueren RG, et al. Bronchoscopic therapy in patients with intraluminal typical bronchial carcinoid. *Chest* 1995; 107:556-8.
353. Syrek A. Zur häufigkeitszunahme des lungenkrebses. *Zeitschr Krebsforsch* 1932; 36:409-15.
354. Taulelle M, Vincent P, Chavet B, Garcia R, Reboul FL. Endobronchial brachytherapy. *In* Brambilla C, Brambilla E (eds). *Lung Tumors. Fundamental Biology and Clinical Management. Lung Biology in Health and Disease* (Executive Editor: Claude Lenfant), Vol 124. New York: Marcel Dekker, Inc 1999; 537-52.
355. Teixeira E. Epidemiologia do cancro do pulmão. *Arq SPPR* 1993; 10(1):14-23.
356. Teixeira E. Perspectivas futuras no tratamento do cancro do pulmão. *In* Marques Gomes MJ, Sotto-Mayor R (eds). *Tratado de Pneumologia*. Lisboa: SPP, Permanyer Portugal 2003; 1233-60.
357. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:351-60.
358. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wandrs J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, van Glabbeke M, van Oosterom T, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:205-16.
359. Thompson DT. Tracheal resection with left lung anastomosis following right pneumonectomy. *Thorax* 1966; 21:560-3.
360. Tobias JW. Síndrome apico costal vertebral dolorosa por tumor apical: su valor diagnóstico en el cáncer primitivo pulmonar. *Rev Med Lat Am* 1932; 19:1552-6.
361. Tockman MS. Survival mortality from lung cancer in a screened population: The John Hopkins Study. *Chest* 1986; 89:324S-5S.
362. Tomatis I. The contribution of the IARC monographs to the identification of cancer risk factors. *Ann NY Acad Sci* 1988; 534:31-8.
363. Torek F. Removal of metastatic carcinoma of the lung and mediastinum. Suggestions as to technic. *Arch Surg* 1930; 21:1,41,6,1,421.
364. Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma: An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 1991; 15:529-53.
365. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E, in collaboration with L.H. Sobin and Pathologists of 14 Countries. *Histological Typing of Lung and Pleural tumours*. World Health Organization. *International Histological Classification of Tumours*. Third Edition, Berlin: Springer-Verlag, 1999.

366. Trichopoulos D, Kalandidi A, Sparros L, MacMahon B. Lung cancer and passive smoking. *Int J Cancer* 1981; 27:1-4.
367. Tylecote FE. Cancer of the lung. *Lancet* 1927; ii:256-7.
368. US Department of Health Education and Welfare: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. Washington, DC: US Government Printing Office, 1964.
369. US Department of Health and Human Services: The Health Consequences of Smoking for Women. A Report of the Surgeon General. US Department and Human Services, Public Health Service, Office of the Assistant Secretary for Health, Office of Smoking and Health, 1980.
370. US Department of Health and Human Services. Women and Smoking: A Report of Surgeon General 2001.
371. Vaino H, Boffetta P. Mechanisms of the combined effect of asbestos and smoking in the etiology of lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 1994; 20:235-42.
372. Villar TG. Condições patológicas do pulmão simulando tumores broncopulmonares. *Gazeta Médica Portuguesa* 1961; XIV(1):251-80.
373. Villar TG. O diagnóstico do cancro do pulmão. Experiência pessoal. *Gazeta Médica Portuguesa* 1964; XVII(5):555-80.
374. Villar TG. Estado actual do problema do cancro do pulmão em Portugal. *Jornal da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa* 1965; CXXIX(6 7):301-11.
375. Villar TG, Nogueira MT, Villar M. O cancro do pulmão em Portugal nos últimos 35 anos (1940-1975). *Medicina Torácica* 1979; II:261-78.
376. Vincent RG, Chu TM, Lane WW, Gutierrez AC, Stegemann PJ, Madajewicz S. Carcinoembryonic antigen as a monitor of successful surgical resection in 130 patients with carcinoma of the lung. *In* Muggia F, Rosenzweig M (eds). *Lung Cancer: Progress in Therapeutic Research*. New York: Raven Press 1979; 191-8.
377. Virchow R. Cellular pathology. London: J. Churchill 1860; 479.
378. Virchow R. Die Krankhaften Geschwülste. Berlin: Hirschwald, 1860.
379. Waishe WH. The physical diagnosis of diseases of the lung. London: Taylor and Walton 1843; 285.
380. Walker K. Histoire de la Médecine. Verviers: Marabout Université 1962; 194.
381. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992; 10:890-5.
382. Warren SL. Preliminary study of the effects of artificial fever upon hopeless tumour cases. *Am J Roentgenol Radium Ther Med* 1935; 33:75-87.
383. Warren WH, Gould VE, Faber LP, *et al.* Neuroendocrine neoplasms of the bronchopulmonary tract: A classification of the spectrum of carcinoid to small cell carcinoma and intervening variants. *Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:819-25.
384. Watkins DJG. A family tree beaving upon the question of the inheritance of cancer. *Br Med J* 1904; 1: 190.
385. Watson WL. Historical background. *In* Watson WL (ed). *Lung Cancer. A study of five thousand Memorial Hospital cases*. Saint Louis: The C.V. Mosby Company, 1968; 1-14.
386. Watson WL, Cromwell H, Craver L, Papanicolaou GN. Cytology of bronchial secretions. Its role in the diagnosis of cancer. *J Thorac Surg* 1949; 18:1,13,122.
387. Weinants P. Lung Cancer Cell Immunogenicity and Immunotherapy. *In* Brambilla C, Brambilla E (eds). *Lung Tumors. Fundamental Biology and Clinical Management. Lung Biology in Health and Disease (Executive Editor: Claude Lenfant), Vol 124*. New York: Marcel Dekker, Inc 1999; 709-28.
388. Weiss W, Baucot KR. The Philadelphia Pulmonary Neoplasm Research Project: early roentgenographic appearance of bronchogenic carcinoma. *Arch Intern Med* 1974; 134:306-11.
389. Whitwell F. Tumorlets of the lung. *J Pathol Bacteriol* 1955; 70:529-41.
390. WHO. Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva (Switzerland): World Health Organization: Offset Publication No. 48; 1979.
391. Wilde J. A 10 year follow-up of semi-annual screening for early detection of lung cancer in the Erfurt County, GDR. *Eur Respir J* 1989; 2:656-62.
392. Williams ED, Sandier M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet* 1963; 1:328-9.
393. Winkler AW, Crankshaw OF. Chloride depletion in conditions other than Addison's disease. *J Clin Invest* 1938; 17:1-6.
394. Witschi H. Profiles in toxicology: a short history of lung cancer. *Toxicol Sci* 2001; 64:4-6.

395. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchogenic carcinoma. JAMA 1950; 143:329-36.
396. World Health Organization. Histological typing of lung tumours. Geneva: WHO, 1967.
397. World Health Organization. Histological typing of lung tumours. 2nd Edition. Geneva: WHO, 1981.
398. World Health Organization. Histological typing of lung tumours. Tumori 1981; 67:253-72.
399. World Health Organization. Histological typing of lung tumours. Am J Clin Pathol 1982; 77:123-36.
400. Yankaver S. Two cases of lung tumour treated bronchoscopically. NY Med J 1922; June 21:741.
401. Zöllner F. Gustav Killian, father of bronchoscopy. Arch Otolaryngol 1965; 82:656-9.
402. Zubrod CG, Schneiderman M, Frei E, *et al.* Appraisal of methods for the study of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophoramide. J Chron Dis 1960; 11:7-33.