

REV PORT PNEUMOL IX (2): 109-115

ARTIGO DE REVISÃO/REVISION ARTICLE

# Expressão hormonal e metabólica dos carcinomas broncogénicos

## Endocrine expression in bronchogenic carcinoma

CYRO TEIXEIRA DA SILVA JUNIOR, GILBERTO PEREZ CARDOSO

Trabalho realizado pelo Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Médicas, Universidade Federal Fluminense, Estado do Rio de Janeiro, Brasil

### RESUMO

No presente artigo de revisão os autores abordam um tema não levado em consideração pela maioria dos clínicos e pneumologistas, que são as manifestações endócrino-metabólicas do carcinoma broncogénico. As principais manifestações encontradas na literatura são as síndromas para-

### ABSTRACT

In the present paper, the authors reviews the endocrine and metabolic manifestations in bronchogenic carcinoma. Disorders as paraneoplastic syndromes (hypercalcemia, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, carcinoide and Cushing's syndromes) and others endocrinopathies are

Recebido para publicação: 02.11.07

Aceite para publicação: 03.02.04

**neoplásicas (síndrome de secreção inapropriada da hormona antidiurética, alterações no metabolismo do cálcio, síndrome carcinóide e de Cushing). A osteoartropatia hipertrófica também é revista.**

**REV PORT PNEUMOL 2003; IX (2): 109-115**

**Palavras-chave:** carcinoma broncogénico; hormonas; síndromas paraneoplásicas; marcadores tumorais

**discussed. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy is briefly reviewed.**

**REV PORT PNEUMOL 2003; IX (2): 109-115**

**Key-words:** bronchogenic carcinoma; hormones; paraneoplastic syndromes; tumor markers

## INTRODUÇÃO

No Brasil, dados actualizados de agosto de 2002 pelo Ministério da Saúde (através do Instituto Nacional de Câncer), utilizando-se de um parâmetro de análise fidedigno (o coeficiente ajustado por idade) permitem concluir que a taxa de mortalidade por cancro do colo uterino, nos últimos 20 anos, permanece quase estacionária. A devida ao cancro do estômago caminha em sentido descendente, ao contrário das relativas aos cancros de próstata, mama e pulmão, que são ascendentes<sup>9</sup>.

No sexo masculino o cancro do pulmão é o mais frequente, com estimativa de ocorrência de 15 040 casos novos no ano de 2002, sendo também o mais letal, com cerca de 11 200 mortes estimadas para o ano de 2002<sup>9</sup>.

Entre as mulheres, o cancro do pulmão representa o quarto sítio mais comum, com 6385 casos novos e 4755 mortes estimadas para o ano de 2002<sup>9</sup>.

Constituem, sabidamente, factores de risco para o cancro: tabagismo activo ou passivo, dieta inadequada, vida sedentária, poluição atmosférica, exposição a substâncias carcinogénicas no trabalho e na comunidade, tais como radónio, asbestos e outras fibras minerais, sílica, cromo,

níquel, arsénico e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, além de factores relacionados com o hospedeiro (tumores da cabeça e pescoço, síndrome da imunodeficiência adquirida e algumas doenças pulmonares não malignas) e factores genéticos<sup>27</sup>. No Brasil, em 1999, o Ministério da Saúde criou o Programa de Vigilância do Câncer e seus Factores de Risco. Este tem como objectivo conhecer com detalhes o actual quadro do cancro no Brasil e de seus factores de risco<sup>9</sup>.

Dos casos de cancro do pulmão no Brasil, 90 % são de carcinomas broncogénicos<sup>9</sup>.

No Brasil, a classificação histológica mais utilizada para o cancro de pulmão é a da Organização Mundial de Saúde (OMS), publicada em 1999, que reconhece sete grandes tipos, com alguns subtipos<sup>11</sup>: 1) Carcinoma de células escamosas (SqCC): papilífero, células claras, pequenas células, basalóide; 2) Carcinoma de pequenas células (SCC): carcinoma de pequenas células combinado; 3) Adenocarcinoma: acinar, papilífero, carcinoma bronquíolo alveolar, não mucinoso, mucinoso, misto mucinoso e não mucinoso, sólido com produção de mucina; 4) Carcinoma de grandes células (LCC): neuroendócrino, neuroendócrino combinado, basalóide, células claras, características rabdóides; 5) Carcinoma adenoescamoso; 6) Carcinoma com elementos pleomórficos e sarco-

matóides: carcinomas com células gigantes ou fusiformes, carcinosarcoma, blastoma pulmonar; 7) Tumor carcinóide: típico e atípico.

Importante frisar que a classificação histológica da OMS utiliza critérios diagnósticos à microscopia de luz. Isto significa que o termo PDLC (carcinoma pouco diferenciado de pulmão), cuja caracterização depende de microscopia electrónica, não deve ser incluído<sup>5</sup>.

Em termos clínicos, a classificação é realizada entre os SCC e os carcinomas não pequenas células (non-SCC).

O carcinoma broncogénico vem representando grande desafio para os médicos em geral, porque, apesar dos últimos avanços em termos de procedimentos, métodos de imagem e mesmo com relação à terapêutica, a taxa de sobrevivência global, em cinco anos, permanece estável em 13 % ao longo das últimas décadas<sup>25</sup>.

Os autores acreditam que a melhoria na taxa de sobrevivência somente será possível com a divulgação e implementação em diversos serviços de técnicas especiais de diagnóstico nas áreas de imunologia, imuno-histoquímica, citometria de fluxo, hibridização *in situ* e biologia molecular.

Com este pensamento, a classificação histológica actual da OMS deverá ser revista, incluindo o sistema actual de estadiamento.

O objectivo geral deste trabalho, portanto, é relatar os principais avanços no diagnóstico do carcinoma broncogénico. O objectivo específico é relatar os avanços constatados no tema dos marcadores tumorais hormonais que se constituem em diagnósticos sorológicos.

## MARCADORES TUMORAIS

Marcadores tumorais são substâncias produzidas pelas células tumorais e depois detectadas, quantitativamente, por métodos bioquímicos, imunológicos e moleculares nos líquidos orgânicos, no sangue e nos tecidos corporais<sup>17</sup>.

Os marcadores tumorais diagnósticos são úteis nos pacientes com cancro porque possuem os seguintes usos potenciais: auxiliam no processo de diagnóstico laboratorial, estadiamento clínico, estimativa do volume tumoral, monitorização de resposta terapêutica, detecção precoce de recidivas, triagem da população geral, diagnóstico diferencial em pacientes sintomáticos, indicador prognóstico, rádio-imunolocalização de massas tumorais e determinação do alvo para imunoterapia<sup>17</sup>.

No Brasil, diversos marcadores tumorais estão sendo amplamente estudados, principalmente, com o objectivo de verificar a sua validade diagnóstica no cancro broncogénico e a sua especificidade em relação à tuberculose<sup>19, 21</sup>.

De acordo com os objectivos deste trabalho, e segundo os autores que o assinam, os marcadores tumorais diagnósticos devem, com base no material a ser detectado quantitativamente, ser classificados em: sorológicos, de líquidos orgânicos e histológicos.

Outros autores<sup>15</sup> classificam-nos de acordo com a categoria bioquímica a que pertencem, que podem ser: enzimas, hormonas, glicoproteínas, mucinas e moléculas do sistema imunológico.

As seguintes hormonas são exemplos, na literatura pesquisada, de marcadores tumorais dos carcinomas broncogénicos: calcitonina, hormona paratireoidiana, prolactina, peptídeo intestinal vasoativo, hormona adrenocorticotrópica, serotonina, hormona de crescimento, hormona antidiurética.

Diversas técnicas de diagnóstico laboratorial estão disponíveis para detectar, quantitativamente, marcadores tumorais em diferentes materiais. Por exemplo, a imuno-histoquímica é uma técnica utilizada para detectar marcadores tumorais epiteliais, mesenquimais, linfóides, melanocíticos, moleculares e neuroendócrinos hormonais<sup>20</sup>.

Várias proteínas e pequenos peptídeos são secretados pelo carcinoma broncogénico, que

possui um fenótipo neuroendócrino, isto é, expressa dois ou mais marcadores tumorais. 75 % dos carcinomas de «pequenas células» e 20 a 25 % dos carcinomas do tipo «não pequenas células» possuem esse fenótipo. Qual a importância prática em se estudar esse fenótipo? Alguns estudos da literatura têm mostrado que o «fenótipo neuroendócrino» associa-se a uma melhor resposta à quimioterapia e melhora na sobrevida!<sup>10</sup>

Os seguintes marcadores neuroendócrinos são observados no carcinoma broncogénico: L-dopa descarboxilase, cromogranina-A, enolase neuronal específica (NSE), bombesina (GRP), sinaptofisina e Leu-7.

Além disso, deve ressaltar-se que, em estudos com a NSE, a sensibilidade é fortemente correlacionada com o estágio da doença, podendo variar, na doença limitada, com valores entre 32,5 % e 68,0 %; oscila entre 78,6 e 100 % na doença extensa<sup>16</sup>.

Assim, é possível concluir que o sistema endócrino convencional não possui especialização biossintética exclusiva. Actualmente, sabe-se que uma ampla variedade de hormonas é secretada e encontrada em diversos tecidos fora do sistema endócrino convencional. Em artigo anterior CAR-DOSO<sup>6</sup> e colaboradores reviram a questão.

## SÍNDROMAS PARANEOPLÁSICAS

Quando a presença de tais hormonas repercute clinicamente, tais síndromas assumem diversos nomes: síndromas paraneoplásicas, paramalignas ou paraendócrinas, endocrinopatias carcinomatosas, síndromas paraneoplásicas «endócrino-símiles» ou síndromas humorais neoplásicas.

A presença de uma hormona secretada por um carcinoma broncogénico não se traduz, necessariamente, em uma síndrome paraneoplásica. Isto porque podem ser libertados na circulação fragmentos de hormonas, pró-hormonas e pré-pró-

-hormonas que não possuem atividade biológica, junto com hormonas propriamente ditas («convencionais»), que são biologicamente activas<sup>17</sup>.

Uma hormona no sangue e em extractos de tecidos é designado como uma hormona imunoreactiva. Isto porque um marcador utilizado no exame laboratorial (radioisótopo, substância fluorescente, quimioluminescente, enzimático), detecta uma parte específica da cadeia de aminoácidos do peptídeo hormonal que pode ser comum a diversas formas moleculares e que pode ligar-se a receptores orgânicos próximos ou à distância<sup>20</sup>.

Apenas hormonas peptídeas são secretadas ectopicamente. Provavelmente, isto acontece porque a síntese de hormonas peptídeas exige alterações celulares e metabólicas mais simples do que a síntese de hormonas esteróides, que passam por complexas etapas enzimáticas, e mesmo a translocação de moléculas antes da secreção<sup>17</sup>.

O tumor pode produzir biologicamente peptídeos e proteínas, incluindo hormonas, seus precursores, prostaglandinas e imunoglobulinas. A produção ectópica é um fenómeno biológico que surge após a transformação neoplásica do tecido que, ordinariamente, não produziria essa hormona ou peptídeo. A hormona assim produzida tanto pode ser idêntica à feita pelo organismo em condições habituais, como poderá ser secretada com algumas modificações estruturais<sup>17</sup>.

A seguir exemplificam-se outros peptídeos hormonais e sua fonte endócrina convencional. Essas mesmas substâncias podem ser encontradas no carcinoma broncogénico de pequenas células (SCC) e nos carcinomas não pequenas células (non-SCC)<sup>12</sup>: 1) hipotálamo: arginina-vasopressina; ocitocina; neurofisina; hormona libertadora de corticotrofina (CRH) e hormona libertadora da hormona do crescimento (GnRH); 2) hipófise anterior: proopiomelanocortina, corticotrofina (ACTH), lipotropina, b-endorfina, metencefalina, hormona do crescimento (GH), prolactina (PRL); 3) células C da tiróide: calcitonina; 4) estômago: gastrina; 5) células D do estômago:

peptídeo libertador de gastrina; 6) pâncreas: glucagon; 7) estômago-intestino delgado: peptídeo intestinal vasoactivo (VIP); 8) rim: eritropoietina, renina; 9) placenta: gonadotropina coriônica (HCG), somatotropina coriônica.

A seguir exemplificam-se os peptídeos hormonais que podem ser encontrados no tumor carcinóide: arginina-vasopressina, neurofisina, proopiomelanocortina, corticotropina, lipotropina, hormona do crescimento, hormona parati-reoidiana-símile, calcitonina, peptídeo símile à insulina não suprimível e glucagon.

As síndromas paraneoplásicas endócrinas ocorrem com todos os tipos de cancro pulmonar, embora seja mais encontrado no carcinoma de pequenas células e no tumor carcinóide. As síndromas mais encontradas são a da secreção inadequada de hormona antidiurética, síndrome de Cushing e hipercalcemias. Outras, menos frequentes, incluem: síndrome de Zollinger-Ellison, síndrome carcinóide, hiperglicemia/hipoglicemia, ginecomastia, galactorreia, acromegalia, hipercalcitonemia e secreção de TSH<sup>18, 1, 4</sup>.

### 1. Síndrome de Secreção Inapropriada de ADH

A síndrome de secreção inadequada de hormona antidiurética (síndrome de Schwartz-Bartter) é causada por neoplasias em mais de 50 % dos pacientes; resulta da persistente e excessiva produção do ADH (hormona antidiurética ou também arginina-vasopressina) e caracteriza-se por hiponatremia, aumento do volume plasmático na ausência de edema e osmolaridade urinária alta. O tratamento da síndrome envolve a restrição de ingestão de água e, se preciso, uso de medicamentos como o Lítio ou o Demetilclortetraciclina, que antagonizam o efeito do ADH nos túbulos renais. O ADH ectópico pode ser secretado pelo carcinoma pulmonar de pequenas células, onde foi demonstrada de forma convincente a presença de arginina-vasopressina imunorreacti-

va (10 a 46,0 % dos casos) e pelo tumor carcinóide. Outra síndrome que, laboratorialmente, se expressa como hiponatremia é a produzida pelo peptídeo natriurético atrial (ANP), secretado directamente pelo carcinoma broncogénico de pequenas células<sup>2</sup>.

### 2. Síndrome de Cushing Ectópica

A síndrome de Cushing ectópica apresenta-se geralmente com manifestações subtis. Alcalose metabólica hipocalémica, fraqueza muscular e leve hipertensão arterial podem estar presentes. As manifestações clínicas clássicas da síndrome de Cushing não chegam a ocorrer, pois não há tempo suficiente para se manifestarem. Ao contrário da verdadeira, é mais comum no homem acima de 50 anos de idade. Hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Pode ser produzida pelo tumor carcinóide e pelo carcinoma pulmonar de pequenas células. Geralmente, ocorre síntese tumoral de ACTH a partir da expressão génica de seu precursor, a pró-opiomelanocortina, que uma vez traduzido e clivado, origina o ACTH, o MSH (hormona estimuladora do melanócito) e opiáceos. O ACTH liga-se a receptores adrenais levando à síntese de glicocorticóides e mineralocorticóides. O ACTH também pode estar elevado como consequência directa da síntese tumoral de CRH (hormónio libertador de corticotrofina), que estimula a libertação de ACTH hipofisário<sup>15</sup>.

### 3. Hipercalcemia

A hipercalcemia é um achado muito comum no paciente portador de cancro pulmonar. 1 % dos pacientes apresentam-na durante o diagnóstico e 10 a 20 % desenvolvem-na durante a evolução do tumor. Mais da metade dos pacientes com cancro do pulmão e portadores de hipercalcemia não apresenta metástases ósseas. Portan-

to, tal hipercalcemia deve-se à secreção hormonal ectópica e a sua fisiopatogenia é heterogênea. As principais manifestações incluem letargia, vômitos, desconforto abdominal, constipação, poliúria, sede e insuficiência renal. Na realidade, o que é secretado é um peptídeo relacionado à hormona paratireoidiano (Pr-PTH). Estruturalmente, é semelhante, mas não idêntico, ao PTH natural porque as duas moléculas diferem nas suas regiões C-terminais. O gene do Pr-PTH é expresso nos tumores de células escamosas (pulmão, esôfago, cabeça, pescoço) e no cancro da mama<sup>3, 13, 23, 26, 8</sup>.

#### 4. Síndrome carcinóide

Ocorre no adenoma brônquico e no carcinoma indiferenciado de pequenas células. Caracteriza-se, clinicamente, por rubor, prostração, diarreia, dores abdominais, crise asmátiforme com sibilos uni ou bilaterais, hepatomegalia, sopro sistólico sugestivo de estenose pulmonar ou de insuficiência tricúspide, manifestações pelagroides e hemoptises recidivantes<sup>7</sup>. Decorre de secreção de serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT) ou 5-hidroxitriptofano, seu precursor. O diagnóstico laboratorial pode ser obtido pela dosagem do ácido 5-hidroxi-indol-acético na urina de 24 horas. Em grande série publicada, recentemente, a síndrome carcinóide ocorreu em 4,8 % dos casos de tumores carcinóides (0,8 %) <sup>24</sup>.

#### 5. Osteoartropatia Hipertrófica

A osteoartropatia hipertrófica (OAH), ou síndrome de Bamberger-Marie, possui patogénese ainda indefinida, não é uma síndrome endócrino-metabólica, mas a hormona do crescimento e o estrogénio parecem estar envolvidos, além de factores humorais e neurogénicos.

A OAH, caracteriza-se, clinicamente, na sua

forma completa<sup>22</sup>, por: *a*) alterações morfológicas (hipocratismo digital associado, hipertrofia da cabeça dos metacarpianos, aumento da circunferência do terço inferior das extremidades, tais como edema e espessamento periosteal); *b*) alterações anátomo-radiológicas (osteíte rarefaciente no centro do osso, periostose embainhante na região das falanges, dos metacarpianos, dos ossos da perna e antebraço («manguito ósseo»), espaço claro entre o osso primitivo e o osso neoformado, falangeta engrossada em forma de «penacho ou cogumelo»; *c*) distúrbios da função articular: impotência funcional; *d*) distúrbios neurossimpáticos: parestesias, dor articular e pararticular, hiperidrose, calor e *e*) distúrbios endócrinos: ginecomastia e diminuição da libido. Faz diagnóstico diferencial, principalmente, com a acromegalia paquidermoperiostose.

Pode ser primária ou secundária. As malignidades intratorácicas contribuem com 5 a 10 % dos casos. O tipo de cancro broncogénico mais comum é o adenocarcinoma, seguido do carcinoma de grandes células. Também pode ser encontrada no mesotelioma pleural maligno, carcinoma de pequenas células e doença de Hodgkin intratorácica<sup>14</sup>.

#### Conclusões

A utilidade prática de dosagem da secreção hormonal por parte dos carcinomas broncogénicos precisa ainda de ser estabelecida, com pesquisas específicas dessas substâncias no plasma e/ou líquidos orgânicos, com ou sem manifestações como síndromas paraneoplásicas.

#### Correspondência:

Professor Dr. Gilberto Perez Cardoso  
Praia de Botafogo, 96/ C-06  
Botafogo  
Rio de Janeiro- RJ  
CEP 22250-040  
Brasil  
e-mail: gilpcard@vento.com.br ou ccmappg@vm.uff.br

## BIBLIOGRAFIA

1. ABOU-SAIF A, LEI J, MCDONALD TJ, CHAKRABARTI S, WAXMAN IF, SHOJAMANESH H, SCHRUMP DS, KLEINER DE, GIBRIL F, JENSEN RT. A new cause of Zollinger-Ellison syndrome: non-small cell lung cancer. *Gastroenterology* 2001; 120(5): 1271-8.
2. BLISS DP, BATTEY JF. Expression of the atrial natriuretic factor gene in small cell lung cancer tumors and tumor cell lines. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 305-319.
3. BOWDEN SJ, HUGHES SV, RATCLIFFE WA. Molecular forms of parathyroid hormone-related protein in tumours and biological fluids. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993 Mar;38 (3):287-94.
4. CAMPBELL AM, CAMPLING BG, ALGAZY KM, ELDEIRY WS. Clinical and molecular features of small cell lung cancer. *Cancer Biol Ther* 2002 Mar-Apr;1(2):105-12.
5. CAPELOZZI VL, AB SABER AM, SILVA AGP, GALLO CP, BRANDÃO F. Requisitos mínimos para o laudo de anatomia patológica em câncer de pulmão: justificativas na patogênese. *J Pneumo* 2002; 28(4): 201-218.
6. CARDOSO GP, HOUAISS M, CARVALHO MC, FONSECA RCV. Síndromes de Secreção Hormonal Ectópica. *J Bras Med* 1991; 61 (3): 61-68.
7. CARDOSO GP. Manifestações cardíacas de doenças sistêmicas. *J Bras Med* 1999; 77(1):76-80.
8. CASTRO, M. LAZARETTI; KAYATH, M; JAMNIK, S; SANTORO, I.L; TADOKORU, H; VIEIRA, J. G. H. Prevalência de hipercalcemia em pacientes portadores de câncer de pulmão. *Rev. Assoc. Med. Bras.* (1992); 39 (2): 83-7.
9. ESTIMATIVA DA INCIDÊNCIA E MORTALIDADE POR CÂNCER NO BRASIL. 2002. Disponível em: <http://www.inca.org.br>.
10. GAZDAR AF. The association between histologic type and neuroendocrine differentiation on drug sensitivity of lung cancer cell lines. *J Natl Cancer Inst* 1992; 13: 191-6.
11. HISTOLOGICAL TYPING OF LUNG TUMORS, VOL 1. 3 ND ED. International Histological. World Health Organization. *Histological Typing of lung tumors*. 3th ed. Geneva: WHO, 1999; International Histological Classification of Tumors.
12. MARCHIOLI CC. Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer. *Chest Surg Clin N Am* 1997; 7: 65-80.
13. MENDONZA BA, CASTRO ML, JAMNIK S, SANTORO IL et al. Hipercalcemia no câncer de pulmão: considerações sobre prevalência, diagnóstico e etiopatogenia. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1996; 40 (1): 23-7.
14. MITO K, MARUYAMA R, UENISHI Y, ARITA K, KAWANO H, KASHIMA K, NASU M. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy associated with non-small cell lung cancer demonstrated growth hormone-releasing hormone by immunohistochemical analysis. *Oncogene* 2001 Mar 26;20(13):1563-9.
15. ODELL WD. Endocrine/metabolic syndromes of cancer. *Semin Oncol* 1997; 24: 299-317.
16. PACHECO FA, PASCHOAL MEM, CARVALHO MGC. Marcadores tumorais no câncer de pulmão: um caminho para a terapia biológica. *J Pneum* 2002; 28 (3): 143-149.
17. PAMIES RJ, CRAWFORD DR. Tumor markers. *The Med Clin N Am* 1996; 80 (1): 189-203.
18. PASCHOAL MEM, SAAD, CP. Síndromes Paraneoplásicas. In: Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro (SOPTERJ). *Pneumologia: Aspectos Práticos e Atuais*. Primeira Edição. Rio de Janeiro: Editora Revinter; 2001. p 327-334.
19. PESSÔA CLC, SILVA JUNIOR CT, MONTEIRO NP. Importância de dosagem de beta 2 microglobulina em líquidos pleurais. *Rev Port Pneumol* 2002; VIII (3): 215-222.
20. SEREGNI E, FERRARI L, STIVANELLO M, DOGLIOTTI L. Laboratory tests for neuroendocrine tumours. *Q J Nucl Med* 2000 Mar;44(1):22-41.
21. SILVA JR CT, BRAGA ACO, BEHRINS RF, VALENTE RS. Antígeno carcinoembrionário pleural (CEA-L). *J Pneum* 2000; 26 (S 3): 150.
22. SILVEIRA IC. Paraneoplasias pulmonares. In: SILVEIRA IC Editor. *O Pulmão na Prática Médica*. Quarta Edição. Rio de Janeiro: Editora de Publicações Biomédicas Ltda (EPUB); 2000. p 6132-625.
23. SOLIMANDO DA. Overview of hypercalcemia of malignancy. *Am J Health Syst Pharm* 2001 Nov 15;58 Suppl 3:S4-7.
24. SOTTO-MAYOR R, MELO R, TEIXEIRA E, ALMEIDA AB. Clinical features and outcome of pulmonary carcinoids – 16 years review. *Rev Port Pneumol* 2002; VIII (3): 273.
25. SOTTO-MAYOR R. Terapêutica do carcinoma pulmonar não de pequenas células. *Rev Port Pneumol* 2002; VIII (3): 237-259.
26. UCHIMURA K, MOKUNO T, NAGASAKA A, HAYAKAWA N, KATO T, YAMAZAKI N, KOBAYASHI T, NAGATA M, KOTAKE M, ITOH M, TSUJIMURA T, IWASE K. Lung cancer associated with hypercalcemia induced by concurrently elevated parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein levels. *Metabolism* 2002 Jul;51(7):871-5.
27. ZAMBONI M. Epidemiologia do câncer do pulmão. *J Pneum* 2002; 28(1): 41-7.