



Câncer de pulmão: mudanças na histologia, sexo e idade nos últimos 30 anos no Brasil

Maria Teresa Ruiz Tsukazan^{1,2}, Álvaro Vigo², Vinícius Duval da Silva³, Carlos Henrique Barrios⁴, Jayme de Oliveira Rios¹, José Antônio de Figueiredo Pinto¹

1. Serviço de Cirurgia Torácica, Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Departamento de Estatística e Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Departamento de Patologia, Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Hospital do Câncer, Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 11 novembro 2016.
Aprovado: 18 junho 2017.

Trabalho realizado no Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Descrever as tendências da histologia do tumor, do gênero e da idade em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) tratados com ressecção pulmonar. A histologia do câncer de pulmão mudou em países desenvolvidos, e ainda há pouca informação disponível sobre o tema em países em desenvolvimento.

Métodos: Estudo retrospectivo com 1.030 pacientes com CPCNP tratados através de ressecção pulmonar entre 1986 e 2015 em um hospital universitário no sul do Brasil. As diferenças em histologia, estágio e tipo de cirurgia foram analisadas por gênero e em três períodos (1986-1995, 1996-2005 e 2006-2015). **Resultados:** A maioria dos pacientes (64,5%) era do sexo masculino, e os principais tipos histológicos foram carcinoma de células escamosas (40,6%) e adenocarcinoma (44,5%). A média de idade à cirurgia durante o primeiro período foi de 56,4 anos para mulheres e de 58,9 anos para homens, enquanto essa foi de 62,2 para mulheres e 64,6 para homens no terceiro período ($p < 0,001$). A proporção de mulheres aumentou de 26,6% no primeiro período para 44,1% no terceiro. Do primeiro ao terceiro período, a proporção de pacientes com carcinoma de células escamosas diminuiu de 49,6% para 34,8% no total ($p < 0,001$), diminuindo para um grau ainda maior (de 38,9% para 23,2%) entre os homens. Entre os pacientes com CPCNP em nossa amostra, mulheres com adenocarcinoma representaram 11,9% no primeiro período e 24,0% no terceiro período ($p < 0,001$). **Conclusões:** Como se observa em países desenvolvidos, as taxas de câncer de pulmão em mulheres no sul do Brasil têm aumentado nas últimas três décadas, embora ainda não tenham superado as observadas em homens na região. Entre homens no sul do Brasil, a incidência de carcinoma de células escamosas diminuiu, aproximando-se a de adenocarcinoma. A incidência de adenocarcinoma entre mulheres no sul do Brasil aumentou significativamente.

Descritores: Neoplasias pulmonares; Epidemiologia; Histologia; Carcinoma pulmonar de células não pequenas/cirurgia.

INTRODUÇÃO

As doenças não transmissíveis (DNTs) são responsáveis por mais de 67% das mortes em todo o mundo.⁽¹⁾ No Brasil, o câncer representa a segunda causa de mortes relacionadas às DNTs,⁽²⁾ e o câncer de pulmão é a principal causa de óbitos relacionados ao câncer, apesar das fortes políticas antitabagismo, que reduziram a taxa de tabagismo pela metade de 1989 a 2008.⁽³⁾ De acordo com a Organização Mundial de Saúde, 1,6 milhão de mortes por ano são atribuíveis ao câncer de pulmão.⁽⁴⁾ É um dos poucos tipos de câncer com uma causa bem conhecida — o tabagismo.^(1,3-6) Os grandes esforços para reduzir o tabagismo e para introduzir o uso de filtros nos cigarros alteraram a epidemiologia do câncer de pulmão em países desenvolvidos, com um aumento da incidência de adenocarcinoma e uma diminuição do carcinoma de células escamosas, como observado nos EUA, na Europa e na Ásia.⁽⁷⁻¹⁸⁾ O número crescente de mulheres com câncer de pulmão também é notável, assim como as mudanças em seu perfil histológico.⁽⁷⁾

A descrição das mudanças no perfil histológico do câncer de pulmão nos países latino-americanos são escassas na

literatura.⁽¹⁹⁾ Há poucas informações disponíveis sobre a histologia, diferenças de gênero e tendências sobre o câncer de pulmão sobre a população brasileira. O presente estudo teve como objetivo descrever e melhorar a compreensão da epidemiologia do câncer de pulmão, incluindo sua histologia, a distribuição de gênero, a idade dos pacientes e o estágio da doença no sul do Brasil nos últimos 30 anos.

MÉTODOS

A partir de registros do banco de dados prospectivo de cirurgias da Divisão de Cirurgia Torácica do Hospital São Lucas, na cidade de Porto Alegre (RS), selecionamos todos os pacientes com câncer primário de pulmão do tipo células não pequenas que foram tratados com ressecção anatômica entre 1986 e 2015. Revisamos os relatórios de patologia e os registros médicos de 1.062 pacientes. Foram excluídos 32 registros por falta de dados relacionados ao gênero do paciente, idade do paciente à cirurgia, tipo de ressecção, histologia e classificação do estágio. Portanto, a amostra final foi de 1.030 pacientes. A informação sobre tabagismo estava disponível em menos

Endereço para correspondência:

Maria Teresa Ruiz Tsukazan. Centro Clínico da PUCRS, Avenida Ipiranga, 6690, Conj. 615, CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.
Tel.: 55 51 3336-8190. Fax: 55 51 3339-9040. E-mail: maria.tsukazan@puccrs.br
Apoio financeiro: Nenhum.

de 37% dos registros, e essa variável, portanto, não foi considerada. Todos os diagnósticos histológicos foram feitos pelo mesmo grupo de patologia, e todos os estádios foram atualizados de acordo com a 7ª edição do sistema de classificação da *Association for the Study of Lung Cancer*.⁽²⁰⁻²²⁾

Os pacientes com características clínicas diferentes (em termos de histologia, estágio e tipo de cirurgia) foram analisados por gênero e em três períodos distintos (1986-1995, 1996-2005 e 2006-2015). As proporções foram comparadas pelo teste do qui-quadrado de Pearson ou pelo teste exato de Fisher. A ANOVA de duas vias foi utilizada para comparar a média de idade dos pacientes por gênero e por período. As médias foram comparadas utilizando-se o método dos mínimos quadrados ajustados e o teste de Tukey-Kramer. Todas as análises foram realizadas utilizando-se o software *Statistical Analysis System*, versão 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, EUA), e o nível de significância foi de 5%.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Devido à natureza retrospectiva do estudo, não houve necessidade da obtenção de consentimento livre e esclarecido.

RESULTADOS

Um total de 1.062 pacientes foi submetido à ressecção pulmonar por câncer primário de pulmão no Hospital São Lucas nos últimos 30 anos, e 1.030 preencheram os critérios para inclusão na presente análise. Dos 1.030 pacientes, 665 (64,5%) eram do sexo masculino. A média de idade à cirurgia da foi de 62,8 anos nos homens e de 60,8 nas mulheres. A Tabela 1 mostra as características clínicas dos pacientes na amostra geral e por gênero. Na amostra geral, o tipo histológico predominante foi o adenocarcinoma (44,5%), seguido do carcinoma de células escamosas (40,6%). Os tipos histológicos diferiram por gênero ($p < 0,001$), sendo o carcinoma de células escamosas mais comum em homens do que em mulheres (com prevalências de 46,9% e 29,0%, respectivamente), enquanto o oposto foi encontrado para o adenocarcinoma (com prevalências de 40,4% e 51,8% entre homens e mulheres, respectivamente). Diferenças entre os gêneros também foram observadas quanto ao grau de invasão tumoral ($p < 0,001$), classificação linfonodal ($p < 0,023$) e estadiamento ($p < 0,001$), sugerindo que a doença estava mais avançada nos homens do que nas mulheres (Tabela 1).

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes, na amostra geral e por gênero.^a

Características	Total (N = 1.030)	Homens (n = 665)	Mulheres (n = 365)	p
Tipo histológico				< 0,001
Carcinoma de células escamosas	418 (40,6)	312 (46,9)	106 (29,0)	
Adenocarcinoma	458 (44,5)	269 (40,4)	189 (51,8)	
Tumor carcinoide	36 (3,5)	15 (2,3)	21 (5,8)	
Carcinoma de grandes células	32 (3,1)	19 (2,9)	13 (3,6)	
Carcinoma mucoepidermoide	7 (0,7)	3 (0,4)	4 (1,1)	
Carcinoma adenoescamoso	49 (4,8)	31 (4,7)	18 (4,9)	
CPCNP indiferenciado	11 (1,0)	7 (1,0)	4 (1,1)	
Outros	19 (1,8)	9 (1,4)	10 (2,7)	
Grau de invasão tumoral				< 0,001
T1a	144 (14)	73 (11)	71 (19,5)	
T1b	109 (10,6)	71 (10,7)	38 (10,4)	
T2a	340 (33)	191 (28,7)	149 (40,8)	
T2b	152 (14,8)	107 (16,1)	45 (12,3)	
T3	237 (23,0)	183 (27,5)	54 (14,8)	
T4	48 (4,6)	40 (6,0)	8 (2,2)	
Comprometimento linfonodal				< 0,023
N0	654 (63,5)	410 (61,6)	244 (66,9)	
N1	197 (19,1)	145 (21,8)	52 (14,2)	
N2	174 (16,9)	107 (16,1)	67 (18,4)	
N3	5 (0,5)	3 (0,5)	2 (0,5)	
Estádio				< 0,001
IA	188 (18,3)	106 (15,9)	82 (22,5)	
IB	225 (21,8)	124 (18,7)	101 (27,7)	
IIA	147 (14,3)	102 (15,3)	45 (12,3)	
IIB	175 (17,0)	131 (19,7)	44 (12,0)	
IIIA	237 (23,0)	157 (23,6)	80 (21,9)	
IIIB	21 (2,0)	16 (2,4)	5 (1,4)	
IV	37 (3,6)	29 (4,4)	8 (2,2)	

CPCNP: câncer de pulmão de células não pequenas. ^aValores expressos em n (%).

De acordo com ANOVA de duas vias, não houve evidências de uma interação entre gênero e período estudado, o que sugere que a média de idade não diferiu entre homens e mulheres em nenhum dos três períodos (Figura 1). No entanto, independentemente do período, as médias de idade à cirurgia através dos mínimos quadrados ajustados foram de 62,4 e 59,7 anos nos homens e nas mulheres, respectivamente, aproximadamente 2,7 anos a mais nos homens ($p < 0,001$). De forma semelhante, independentemente do sexo, as médias de idade calculadas pelos mínimos quadrados ajustados foram de 57,7 anos para o período de 1986-1995, de 62,1 anos para o período de 1996-2005 e de 63,4 anos para o período de 2006-2015, representando um aumento de aproximadamente 5,7 anos do primeiro período para o último ($p < 0,001$).

Como pode ser visto na Tabela 2, houve diferenças significativas entre os três períodos em termos do tipo

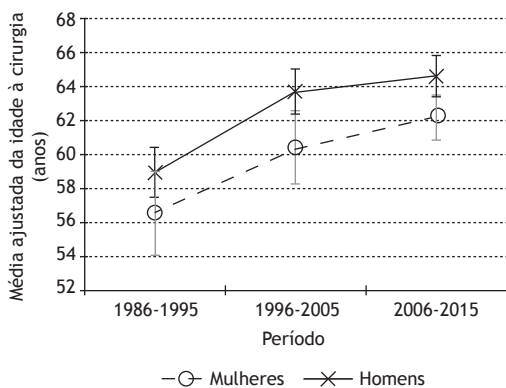


Figura 1. Média ajustada da idade à cirurgia, por gênero.

Tabela 2. Características clínicas dos pacientes, por período.^a

Características	Período			p
	1986-1995 (n = 244)	1996-2005 (n = 291)	2006-2015 (n = 495)	
Tipo histológico				< 0,001
Carcinoma de células escamosas	121 (49,6)	125 (43,0)	172 (34,8)	
Adenocarcinoma	93 (38,1)	120 (41,2)	245 (49,5)	
Tumor carcinoide	9 (3,7)	2 (0,7)	25 (5,0)	
Carcinoma de grandes células	6 (2,5)	12 (4,1)	14 (2,8)	
Outros CPCNP	15 (6,1)	32 (11,0)	39 (7,9)	
Tipo de cirurgia				< 0,001
Lobectomia	177 (72,5)	229 (78,7)	414 (83,6)	
Segmentectomia	0	0	13 (2,6)	
Bilobectomia	19 (7,8)	16 (5,5)	20 (4,1)	
Pneumectomia	48 (19,7)	46 (15,8)	48 (9,7)	
Estádio				< 0,001
IA	33 (13,5)	44 (15,1)	111 (22,4)	
IB	57 (23,4)	46 (15,8)	122 (24,7)	
IIA	38 (15,6)	39 (13,4)	70 (14,1)	
IIB	51 (20,9)	56 (19,2)	68 (13,8)	
IIIA	55 (22,5)	84 (28,9)	98 (19,8)	
IIIB	8 (3,3)	8 (2,8)	5 (1,0)	
IV	2 (0,8)	14 (5,0)	21 (4,2)	

CPCNP: câncer de pulmão de células não pequenas. ^aValores expressos em n (%).

histológico ($p < 0,001$), especialmente para o carcinoma de células escamosas, cuja prevalência diminuiu de 49,6% no período de 1986-1995 para 43,0% no período de 1996-2005 e para 34,8% no período de 2006-2015. No entanto, nesses mesmos períodos, a prevalência de adenocarcinoma aumentou de 38,1% para 41,2% e para 49,5%, respectivamente. O tipo mais comum de cirurgia foi a lobectomia, que foi realizada em 72,5% dos casos no primeiro período e em 83,6% no terceiro período ($p < 0,001$). A proporção de casos em que a pneumonectomia foi realizada diminuiu, passando de 19,7% no primeiro período para 9,7% no terceiro período, assim como a realização da bilobectomia, que foi de 7,8% no primeiro período para 4,1% no terceiro período. Houve também uma diferença significativa entre os períodos em termos de estadiamento ($p < 0,001$), com um aumento na proporção de casos classificados como estágio I.

A distribuição dos tipos histológicos foi determinada por gênero e por período (Figura 2). No período de 2006-2015, o carcinoma de células escamosas e o adenocarcinoma foram os principais tipos histológicos entre os homens, enquanto o adenocarcinoma foi o tipo histológico predominante entre as mulheres. No geral, a prevalência de adenocarcinoma aumentou de 38,1% para 41,2% e para 49,5% nos períodos de 1986-1995, 1996-2005 e 2006-2015, enquanto a prevalência de carcinoma de células escamosas diminuiu de 49,6% para 43,0% e para 34,8%, respectivamente. Na amostra geral, o carcinoma de células escamosas foi o tipo histológico mais comum entre os homens, embora sua prevalência tenha diminuído de 38,9%, no período de 1986-1995, para 23,2%, no período de 2006-2015, sendo igual à prevalência de adenocarcinoma no último

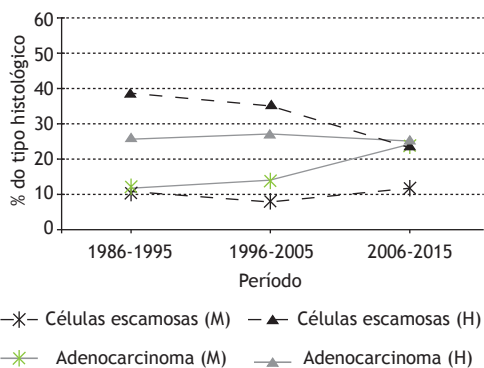


Figura 2. Tipo histológico, por período e gênero. M: mulheres; H: homens.

período. Embora a proporção de mulheres com câncer de pulmão tenha sido menor que a dos homens em todos os três períodos, a prevalência de adenocarcinoma entre as mulheres parece estar aumentando ao longo do tempo. Outros tipos histológicos foram menos comuns em ambos os sexos e não mostraram uma tendência aparente ao longo do período de estudo.

DISCUSSÃO

No sul do Brasil, as características do câncer de pulmão mudaram nos últimos 30 anos. O aumento da média de idade à cirurgia pode ser indicativo do envelhecimento da população de pacientes com câncer de pulmão, não só ao diagnóstico, mas também em pacientes elegíveis para tratamento cirúrgico. Outras doenças crônicas agora são mais bem controladas, levando a um aumento da expectativa de vida e permitindo tempo suficiente para que o câncer de pulmão se desenvolva. Quando comparado com o relatado em nações desenvolvidas, a média de idade dos pacientes à cirurgia foi bastante baixa no presente estudo, mesmo se considerarmos apenas o período mais recente, quando a média de idade foi de 62,8 anos, em comparação com os 71 anos relatados nos EUA nos dados de *Surveillance, Epidemiology and End Results* para o período de 2004-2008.⁽²³⁾

Como observado em países desenvolvidos,^(9,13,24) nossos dados indicam que as taxas de câncer de pulmão em mulheres aumentaram nas últimas três décadas, mas ainda não superaram as taxas observadas em homens. Isso pode estar relacionado ao fato de que, em termos históricos, as mulheres adotaram a prática de fumar mais tardiamente que os homens, além de poder estar relacionado ao período de latência. As mulheres começaram a fumar nas décadas de 1950 e 1960, período esse quando os filtros também começaram a ser adicionados aos cigarros devido ao vínculo encontrado entre câncer de pulmão e tabagismo. Nesse mesmo período, o teor de alcatrão também era uma preocupação, e a indústria do tabaco foi forçada a reduzir seus níveis nos cigarros. Esses fatores poderiam explicar a maior incidência de adenocarcinoma em mulheres.

O aumento observado na incidência de adenocarcinoma e a diminuição no subtipo de células escamosas

estão de acordo com achados relatados em países desenvolvidos, como EUA, Japão e países da Europa ocidental.^(9,13,24) Em contraste, um estudo realizado no norte da Índia não mostrou alterações na histologia do câncer de pulmão nas últimas três décadas.⁽²⁵⁾ O diagnóstico de adenocarcinoma é atualmente muito importante, porque é mais frequentemente associado a anormalidades moleculares específicas (mutações do receptor do fator de crescimento epidérmico e fusões da quinase do linfoma anaplásico), e diretrizes internacionais recomendam ensaios de rotina em pacientes com adenocarcinoma. A prática atual requer a disponibilidade das informações necessárias para fazer a recomendação terapêutica mais apropriada.

A diminuição significativa nas taxas de pneumonectomia observadas no presente estudo reflete mudanças nas técnicas de manejo cirúrgico e nas indicações de tratamento. A diminuição da incidência de carcinoma de células escamosas está diretamente relacionada a uma menor prevalência de lesões centrais que requerem pneumonectomia.⁽²³⁾ Além disso, o uso da broncoplastia permite que parte do pulmão seja poupada.

Acredita-se que a diminuição observada na incidência de câncer de células escamosas no Brasil seja atribuível ao declínio do número de fumantes desde 1960, bem como à maior disponibilidade de cigarros com filtro e baixo teor de alcatrão, como também ocorreu em países desenvolvidos.⁽⁸⁾ Isso provavelmente é devido à incapacidade dos filtros de eliminar pequenas partículas e ao fato de que o fumante tende a aumentar o tempo de inalação para compensar a menor quantidade de fumaça que passa pelo filtro. A consequência imediata é uma maior deposição de carcinógenos menores na periferia, local mais comum para o adenocarcinoma.^(8,9) O aumento relatado na incidência de adenocarcinoma apenas entre fumantes dá apoio a essa teoria. Além disso, um estudo multicêntrico demonstrou que fumantes de cigarros com filtro têm menores riscos de desenvolver carcinoma de células escamosas do que fumantes de cigarros sem filtros, embora o risco de adenocarcinoma não difira entre os dois grupos.⁽¹³⁾

Sabe-se que análises observacionais baseadas em dados clínicos têm limitações metodológicas,⁽²⁶⁾ como a falta de informações sobre o status tabágico ou outras variáveis clínicas importantes. No entanto, acreditamos que nossas descobertas são relevantes. Elas fornecem uma descrição do perfil histológico do câncer de pulmão em um estado no sul do Brasil, o qual teve uma maior incidência de câncer de pulmão nos últimos 30 anos do que qualquer outro estado no país. Se nossos resultados podem ou não ser generalizados para outros estados no Brasil é um assunto para pesquisas futuras. Uma força do nosso estudo é o fato de que todas as lâminas foram analisadas pelo mesmo grupo de patologia, utilizando o sistema de classificação de estadiamento mais recente, e que a equipe cirúrgica permaneceu uniforme ao longo de todo o período de estudo.

Em resumo, houve mudanças significativas na epidemiologia do câncer de pulmão no sul do Brasil

nas últimas três décadas. A incidência de câncer de pulmão entre as mulheres na região aumentou. O adenocarcinoma tornou-se o tipo histológico mais comum, especialmente entre as mulheres, e a média de idade dos pacientes elegíveis para ressecção do câncer de pulmão aumentou para ambos os sexos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, especialmente a seu Departamento de Patologia, e à Universidade Federal do Rio Grande do Sul o acesso às informações e o apoio ao nosso projeto.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2016 [cited 2017 Apr 9]. Global status report on noncommunicable diseases 2014 [about 2 screens]. Available from: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>
- Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011;377(9781):1949-61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60135-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60135-9)
- Levy D, de Almeida LM, Szklo A. The Brazil SimSmoke policy simulation model: the effect of strong tobacco control policies on smoking prevalence and smoking-attributable deaths in a middle income nation. *PLoS Med*. 2012;9(11):e1001336. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001336>
- World Health Organization; International Agency for Research on Cancer (IARC) [homepage on the Internet]. Lyon: IARC; c2016 [cited 2017 Apr 9]. World Cancer Report 2014 [about 2 screens]. Available from: <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>
- 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(16):1142-8. <https://doi.org/10.1093/jnci/83.16.1142>
- Osann KE. Epidemiology of lung cancer. *Curr Opin Pulm Med*. 1998;4(4):198-204. <https://doi.org/10.1097/00063198-199807000-00002>
- Chen K, Wang PP, Sun B, Li Q, Perruccio A, Power D, et al. Twenty-year secular changes in sex specific lung cancer incidence rates in an urban Chinese population. *Lung Cancer*. 2006;51(1):13-9. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2005.08.013>
- Alberg AJ, Brock MV, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: looking to the future. *J Clin Oncol*. 2005;23(14):3175-85. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.10.462>
- Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. Trends in incidence and prognosis of the histological subtypes of lung cancer in North America, Australia, New Zealand and Europe. *Lung Cancer*. 2001;31(2-3):123-37. [https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(00\)00197-5](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(00)00197-5)
- Charloux A, Quoix E, Wolkove N, Small D, Pauli G, Kreisman H. The increasing incidence of lung adenocarcinoma: reality or artefact? A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma. *Int J Epidemiol*. 1997;26(1):14-23. <https://doi.org/10.1093/ije/26.1.14>
- Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer*. 2003;41(3):245-58. [https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(03\)00230-7](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(03)00230-7)
- Chang JW, Asamura H, Kawachi R, Watanabe S. Gender difference in survival of resected non-small cell lung cancer: histology-related phenomenon? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(4):807-12. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.09.026>
- Patel JD. Lung cancer in women. *J Clin Oncol*. 2005;23(14):3212-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.11.486>
- Tan YK, Wee TC, Koh WP, Wang YT, Eng P, Tan WC, et al. Survival among Chinese women with lung cancer in Singapore: a comparison by stage, histology and smoking status. *Lung Cancer*. 2003;40(3):237-46. [https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(03\)00038-2](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(03)00038-2)
- Rivera MP, Stover DE. Gender and lung cancer. *Clin Chest Med*. 2004;25(2):391-400. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2004.01.006>
- Xie L, Ugnat AM, Morriss J, Semenciw R, Mao Y. Histology-related variation in the treatment and survival of patients with lung carcinoma in Canada. *Lung Cancer*. 2003;42(2):127-39. [https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(03\)00283-6](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(03)00283-6)
- Little AG, Gay EG, Gaspar LE, Stewart AK. National survey of non-small cell lung cancer in the United States: epidemiology, pathology and patterns of care. *Lung Cancer*. 2007;57(3):253-60. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2007.03.012>
- Caldarella A, Crocetti E, Comin CE, Janni A, Pegna AL, Paci E. Gender differences in non-small cell lung cancer: a population-based study. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(6):763-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2007.01.001>
- Novaes FT, Cataneo DC, Ruiz Junior RL, Defaveri J, Michelin OC, Cataneo AJ. Lung cancer: histology, staging, treatment and survival. *J Bras Pneumol*. 2008;34(8):595-600. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008000800009>
- Goldstraw P. New TNM classification: achievements and hurdles. *Transl Lung Cancer Res*. 2013;2(4):264-72.
- Goldstraw P. Updated staging system for lung cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2011;20(4):655-66. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2011.07.005>
- Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med*. 2011;32(4):669-92. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2011.08.005>
- Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med*. 2011;32(4):605-44. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2011.09.001>
- Hammond EC, Selikoff IJ, Lawther PL, Seidman H. Inhalation of benzyrene and cancer in man. *Ann N Y Acad Sci*. 1976;271:116-24. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1976.tb23100.x>
- Schottenfeld D. The etiology and epidemiology of lung cancer. In: Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, Minna JD, Scagliotti GV, Turrisi AT, editors. *Principles and Practice of Lung Cancer*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p.3-22.
- Overhage JM, Overhage LM. Sensible use of observational clinical data. *Stat Methods Med Res*. 2013;22(1):7-13. <https://doi.org/10.1177/0962280211403598>