

Artigo Original

Câncer de pulmão: histologia, estágio, tratamento e sobrevida*

Lung cancer: histology, staging, treatment and survival

Fabiola Trocoli Novaes¹, Daniele Cristina Cataneo², Raul Lopes Ruiz Junior²,
Júlio Defaveri³, Odair Carlito Michelin⁴, Antonio José Maria Cataneo⁵

Resumo

Objetivo: Analisar os principais tipos histológicos, estágio, tratamento e sobrevida dos portadores de câncer de pulmão. **Métodos:** Estudo retrospectivo a partir da análise dos prontuários de pacientes acompanhados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, num período de seis anos. **Resultados:** De janeiro de 2000 a janeiro de 2006, foram acompanhados 240 doentes com câncer de pulmão, com predominância do sexo masculino (64%). O tipo histológico mais freqüente foi o carcinoma escamoso (37,5%), seguido pelo adenocarcinoma (30%), carcinoma neuroendócrino (19,6%) e carcinoma de grandes células (6,6%). Apenas 131 pacientes (54,6%) foram tratados. Destes, 52 pacientes (39,7%) foram submetidos à quimioterapia exclusiva, 32 (24,4%) realizaram quimioterapia associada à radioterapia e 47 (35,9%) foram submetidos à cirurgia associada ou não à quimioterapia exclusiva e/ou radioterapia. Somente 27 pacientes (20,6%) foram submetidos à cirurgia exclusiva. Em relação ao estadiamento, 34,4% apresentavam, no momento do diagnóstico, estágio IV, 20,6% estágio IIIB, 16,8% estágio IIIA e os outros 28,2% pertenciam aos estádios I e II. A sobrevida em cinco anos foi de 65% para o estágio I e 25% para os estádios remanescentes. **Conclusões:** O tipo histológico predominante foi o carcinoma escamoso e o de menor freqüência foi o carcinoma de grandes células. A maioria se encontrava em estágio avançado ao diagnóstico, estando nos estádios iniciais menos de 30% dos casos. Isto justifica a baixa sobrevida e a pequena quantidade de pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico exclusivo, em comparação à maioria que foi submetida à quimioterapia exclusiva.

Descritores: Carcinoma broncogênico; Neoplasias pulmonares/histologia; Neoplasias pulmonares/quimioterapia; Neoplasias pulmonares/radioterapia; Cirurgia; Sobrevida.

Abstract

Objective: To analyze principal histological types of lung cancer, as well as the staging, treatment and survival of lung cancer patients. **Methods:** This was a retrospective study based on the analysis of medical charts of patients treated at the Botucatu School of Medicine *Hospital das Clínicas* over a six-year period. **Results:** From January of 2000 to January of 2006, 240 patients with lung cancer, most (64%) of whom were male, were treated. The most common histological type was squamous cell carcinoma (37.5%), followed by adenocarcinoma (30%), neuroendocrine carcinoma (19.6%) and large cell carcinoma (6.6%). Only 131 patients (54.6%) were treated. Of those, 52 patients (39.7%) received only chemotherapy, 32 (24.4%) were treated with chemotherapy combined with radiotherapy, and 47 (35.9%) were submitted to surgery alone or surgery accompanied by chemotherapy, with or without radiotherapy. Only 27 patients (20.6%) were submitted to surgery alone. Concerning staging, 34.4% presented stage IV at the time of diagnosis, 20.6% presented stage IIIB, 16.8% presented stage IIIA, and the remaining 28.2% were classified as stage I or II. Five-year survival was 65% for those in stage I and 25% for those in the remaining stages. **Conclusions:** Of the various histological types, the most common was squamous cell carcinoma and the least common was large cell carcinoma. Most cases presented advanced stages at the moment of diagnosis, and less than 30% of the cases presented early stages. This accounts for the low survival rate and the small number of patients submitted to surgical treatment alone, the majority being submitted to chemotherapy alone.

Keywords: Carcinoma, bronchogenic; Lung neoplasms/histology; Lung neoplasms/drug therapy; Lung neoplasms/radiotherapy; Surgery; Survival.

* Trabalho realizado pelo Grupo Multidisciplinar de Estudo do Câncer de Pulmão na Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.

1. Médica residente do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.
2. Professor Assistente do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.
3. Professor Adjunto do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.
4. Professor Assistente da Disciplina de Oncologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.
5. Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Antônio José Maria Cataneo, Rua Silva Jardim, 420, Vila São Lúcio, CEP 18603-770, Botucatu, SP, Brasil.

Tel 55 14 3882-2654/3811-6091. Fax 55 14 3815-7615. E-mail: acataneo@fmb.unesp.br

Recebido para publicação em 3/9/2007. Aprovado, após revisão, em 7/12/2007.

Introdução

O câncer de pulmão é, atualmente, o tumor maligno com a maior taxa de mortalidade mundial no homem e o segundo na mulher, só perdendo para o câncer de mama.⁽¹⁾ No Brasil, a estimativa para o ano de 2008, válida também para 2009, é de que 27 mil pessoas serão atingidas, sendo 18 mil homens e 9 mil mulheres⁽²⁾ e, nos Estados Unidos, com uma população que é, aproximadamente, o dobro da nossa, já são notificados 170.000 novos casos por ano.⁽³⁾ Apesar de mais freqüente entre indivíduos do sexo masculino, sua incidência no homem se estabilizou ou diminuiu, enquanto nas mulheres vem aumentando drasticamente nas últimas décadas.⁽⁴⁻⁶⁾ Apenas 20% dos casos são diagnosticados em fases iniciais. Na maioria das vezes, o diagnóstico é tardio, quando a doença já se encontra em fases avançadas, o que impede o tratamento curativo.

Na prática clínica, os carcinomas de pulmão são classificados em carcinoma de pequenas células e carcinoma não pequenas células. Este último compreende o carcinoma de células escamosas ou carcinoma espinocelular, adenocarcinoma e carcinoma indiferenciado de grandes células. Os patologistas têm preferido a classificação da Organização Mundial de Saúde publicada em 1999, que reconhece sete tipos maiores de câncer de pulmão: carcinoma de células escamosas, carcinoma de pequenas células, adenocarcinoma, carcinoma de grandes células (neuroendócrino e não neuroendócrino), carcinoma adenoescamoso, carcinoma pleomórfico e sarcomatóide, e tumor carcinóide. Para os trabalhos clínicos, é empregada mais freqüentemente a classificação anterior, sendo que o carcinoma de grandes células neuroendócrino é classificado juntamente com o carcinoma de pequenas células por ser tão agressivo quanto este. Os carcinóides típicos e atípicos, apesar de serem neuroendócrinos, têm prognóstico muito melhor, merecendo ser classificados à parte.

O estadiamento do câncer de pulmão pelo sistema tumor-nódulo-metástase vem sofrendo modificações desde 1970, sendo o vigente publicado em 1997 após estudo multicêntrico com mais de 5 mil casos de câncer de pulmão.^(7,8) O tratamento do câncer de pulmão, quando o tumor ainda se encontra localizado, sem disseminação para fora do pulmão, é cirúrgico. Tumores restritos ao pulmão, nos estágios I e II, devem ser

operados e removidos.⁽⁹⁾ Nestes casos, a chance de cura é grande e a sobrevida em cinco anos é de 67, 57, 55 e 39%, respectivamente, para os estádios IA, IB, IIA e IIB.⁽⁷⁾ Alguns ensaios clínicos têm mostrado que a quimioterapia utilizada no pós-operatório (adjuvante) tem melhorado a sobrevida mesmo nos casos de ressecção completa.⁽¹⁰⁻¹³⁾ A quimioterapia pré-operatória (neo-adjuvante ou de indução) pode ser empregada no estágio III, sendo complementada no pós-operatório,^(9,10,14,15) mas a quimioterapia prévia tem aumentado a morbidade pós-operatória para estes pacientes.⁽¹⁰⁾ O resgate cirúrgico pode ser tentado mesmo no estágio mais avançado (IV). Caso exista metástase única, que pode ocorrer tanto no cérebro como adrenal, esta poderá ser ressecada e o tumor primitivo pulmonar também extirpado. No entanto, a sobrevida média esperada para a maioria dos pacientes em estádios avançados é muito baixa.

O objetivo deste trabalho foi analisar os principais tipos histológicos, estágio e tratamento do câncer de pulmão, bem como avaliar a sobrevida dos pacientes portadores desta doença acompanhados em uma única instituição de atendimento terciário do interior do estado de São Paulo.

Métodos

Após aprovação do trabalho pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da instituição, foi realizado estudo retrospectivo a partir da análise dos prontuários de pacientes portadores de carcinoma brônquico, acompanhados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, no período de janeiro de 2000 a janeiro de 2006. Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico histopatológico de câncer de pulmão atendidos neste período. Para reduzir as perdas, quando era observado pelas anotações do prontuário que o paciente não comparecia mais aos retornos, este ou seus familiares eram contactados por telefone para saber se o paciente ainda estava vivo.

A partir das informações dos prontuários, foram analisados sexo, idade, carga tabágica, em anos-maço (número de maços de cigarro fumados por dia × número de anos que fumou), tipo histológico, estadiamento, modalidade de tratamento e sobrevida.

Para a descrição das variáveis categóricas (sexo, tabagismo, estadiamento e tratamento) foi utili-

zada a distribuição de freqüências. Para as variáveis contínuas ou numéricas (idade e carga tabágica), foram calculadas as medidas de tendência central e de variabilidade.

A sobrevida global foi obtida através do método de Kaplan-Meier.⁽¹⁶⁾ Foram obtidas, também, a sobrevida estratificada por estadiamento, tipo histológico e sexo. As diferenças entre as curvas de sobrevida foram verificadas através do teste de *log-rank*, estabelecendo-se um nível de significância de 5%. As análises foram feitas utilizando-se o software SAS para Windows, versão 8.02 (Statistical Analysis System, Cary, NC, EUA).⁽¹⁷⁾

Resultados

De janeiro de 2000 a janeiro de 2006, foram acompanhados 240 pacientes com câncer de pulmão, sendo 64% do sexo masculino. Estes foram seguidos até janeiro de 2007, quando foi encerrado este trabalho. Foram perdidos no acompanhamento 4,2% dos pacientes por não se conseguir contato telefônico. Entre os homens, a média de idade foi 64 anos e, entre as mulheres, 59 anos, e 77 (32%) estavam acima de 70 anos. O tabagismo foi evidenciado em 89,4% dos casos avaliados, com carga tabágica média de 47,02 anos-maço. Entre os homens, a prevalência de tabagismo foi de 97,36%, com carga tabágica média de 52,25 anos-maço. Entre as mulheres, os valores foram de 72,97% e 33,64 anos-maço. O padrão histológico de maior incidência foi o carcinoma espinocelular, seguido pelo adenocarcinoma (Tabela 1).

Dos 240 pacientes estudados, apenas 131 (54,6%) realizaram algum tipo de tratamento para combate ao tumor. Destes, 94 (71,8%) apresentavam, ao diagnóstico, estágio III e IV, e os outros 37 (28,2%) pertenciam aos estádios I e II

(Tabela 2). Dos 109 pacientes que não realizaram tratamento, 71 (65%) apresentavam *performance status* ruim, sendo que 18 deles foram a óbito logo após o diagnóstico, 18% deles estavam acima de 80 anos e 17% se recusaram a qualquer tipo de tratamento.

Em relação ao tratamento, 52 pacientes (39,7%) foram submetidos à quimioterapia exclusiva, 32 (24,4%) realizaram quimioterapia associada à radioterapia e 47 (35,9%) foram submetidos à cirurgia, associada ou não à quimioterapia e/ou radioterapia neoadjuvante/adjuvante. Somente 27 pacientes (20,6%) foram submetidos à cirurgia exclusiva. Dentre os submetidos à quimioterapia exclusiva, o tipo histológico predominante foi o adenocarcinoma e, naqueles submetidos à cirurgia isolada, o principal tipo histológico foi o carcinoma espinocelular. Os estádios iniciais (I e II) foram observados principalmente entre os submetidos ao tratamento cirúrgico isolado. Os submetidos ao tratamento quimioterápico, associado ou não à radioterapia, apresentaram ao diagnóstico estádios mais avançados (IIIA, IIIB e IV).

Dentre os 131 pacientes tratados, 45 (34,4%) apresentavam metástases no momento do diagnóstico, vários com múltiplos órgãos afetados. Os principais sítios de metástases foram, em ordem de freqüência: pulmões (23,6%), cérebro (16,0%), ossos (13,7%) e fígado (13,0%). A sobrevida em cinco anos foi de 25,0% (Figura 1) e, segundo o estágio, foi de 65,0% para o estágio I e 42,7% para o estágio II. Para os estádios III e IV, a sobrevida em dois anos foi, respectivamente, 19,4 e 11,8% (Figura 2). Os pacientes não tratados sobreviveram, em média, 4 meses após o diagnóstico.

Quando estratificados por tipo histológico, não houve diferença significativa na sobrevida

Tabela 1 – Distribuição quanto ao tipo histológico.

Tipo histológico	n (%)
CEC	90 (37,5)
AC	72 (30,0)
Carcinoma neuroendócrino (CPC e CGC)	39 (16,3)
CGC	16 (06,6)
Carcinóides	08 (03,3)
Misto (CEC + AC)	02 (00,8)
Carcinoma não especificado	13 (05,4)

CPC: Carcinoma de pequenas células; CGC: Carcinoma de grandes células; CEC: Carcinoma espinocelular; e AC: Adenocarcinoma.

Tabela 2 – Distribuição em relação ao estadiamento.

Estadiamento	n (%)
IA	10 (07,6)
IB	15 (11,5)
IIA	00 (00,0)
IIIB	12 (09,1)
IIIA	22 (16,8)
IIIB	27 (20,6)
IV	45 (34,4)

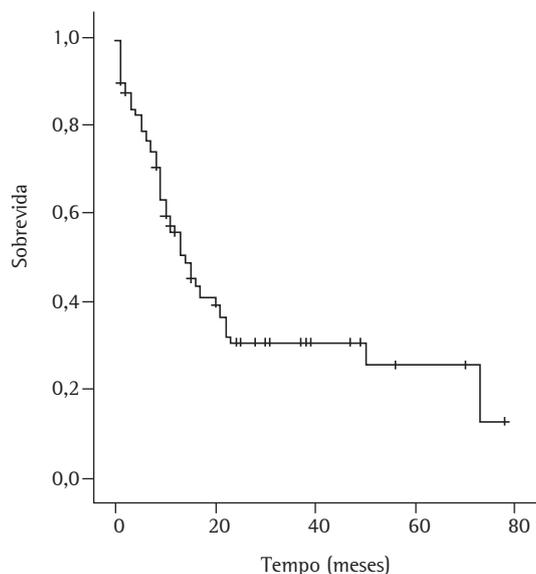


Figura 1 – Sobrevivida em meses para todos os estágios clínicos.

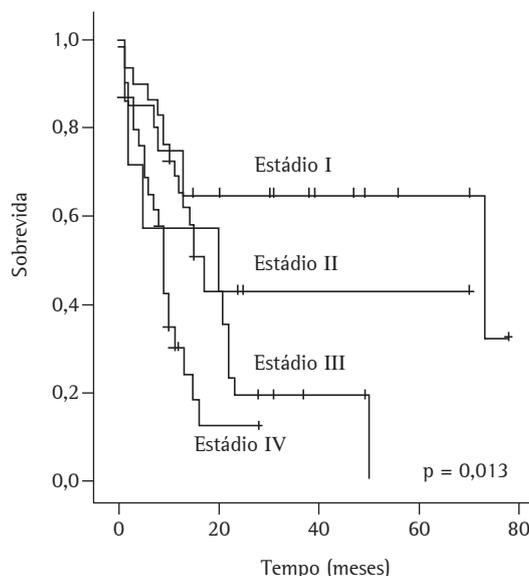


Figura 2 – Sobrevivida em meses estratificada por estágio clínico.

($p = 0,9634$). Quanto ao sexo, apesar de a sobrevivida das mulheres ter sido maior, esta diferença não foi significativa ($p = 0,1124$).

Discussão

Observamos maior prevalência do câncer de pulmão entre indivíduos do sexo masculino, com uma relação homem/mulher de 1,8:1, concordando com a literatura que mostra gradativo aumento da incidência nas mulheres em relação aos homens.⁽⁶⁾ Esta relação, em meados do século passado, era de 10:1. Acredita-se que este incremento esteja relacionado ao hábito de fumar, que vem se tornando cada vez mais comum entre as mulheres.^(4,5) Nesta série, a incidência do tabagismo foi próxima de 90%, semelhante à dos relatos da literatura,⁽⁴⁾ mas não pudemos caracterizar, pelos dados existentes nos prontuários, se os outros pacientes eram fumantes passivos, pois está demonstrado que não fumantes cujo cônjuge é tabagista têm maior risco para desenvolver câncer de pulmão, possivelmente pela exposição tabágica passiva.⁽¹⁸⁾ Não temos encontrado esta informação na maioria dos prontuários, o que tem dificultado uma análise do tabagismo passivo. Nos últimos 20 anos, a incidência do câncer de pulmão nas mulheres aumentou 134%, tornando-se o segundo câncer mais mortal no público feminino, enquanto que, nos homens, esse crescimento foi de 57%.⁽²⁾

A literatura expressa tendência de que o câncer de pulmão, nas próximas duas décadas, seja a neoplasia com maior índice de mortalidade entre as mulheres em países onde a adesão feminina ao hábito tabágico vem aumentando.⁽⁵⁾ Enquanto a mortalidade por câncer de pulmão em homens estabilizou-se ou diminuiu nos últimos 10 anos, a mortalidade nas mulheres se elevou,^(4,6) ultrapassando a das vítimas de câncer de mama, em alguns países.⁽¹⁾

Quando se analisa o prognóstico do câncer de pulmão relacionado ao sexo, alguns trabalhos têm demonstrado maior risco na mulher fumante, outros maior sobrevivida na mulher e alguns não mostram diferenças nos dois sexos.^(5,19-21) Nosso estudo evidenciou maior sobrevivida das mulheres em relação aos homens. Porém, esta diferença foi discreta, não apresentando significância estatística. Na nossa amostra feminina, o tabagismo e a carga tabágica foram menores que na amostra masculina e, provavelmente, a prevalência do tabagismo na população de nossa região é maior entre os homens, como ocorre em todo o Brasil,⁽⁶⁾ bem como a relação homem/mulher do câncer de pulmão é muito semelhante àquela encontrada no Brasil (2:1).⁽²⁾ Seria a mulher mais vulnerável que o homem ao câncer de pulmão, quando exposta ao tabaco? Pelos dados da literatura, a mulher parece ter um risco aumentado para o câncer de pulmão, mas ainda não pode

ser tirada esta conclusão, sendo necessárias mais pesquisas nesse sentido.

Quanto ao tipo histológico, notamos uma baixa incidência do carcinoma de grandes células, conforme tem mostrado a literatura.^(4,14) No passado, sua incidência foi maior, provavelmente pela limitação em diferenciá-lo somente pela microscopia ótica. Esta dificuldade foi superada pelo advento da microscopia eletrônica e, mais recentemente, pelos métodos imuno-histoquímicos. Na literatura, notamos aumento da incidência do adenocarcinoma, ultrapassando o carcinoma espinocelular.^(3,22) A distribuição segundo Shields⁽²³⁾ tem ficado entre 20 e 35% para o carcinoma espinocelular, entre 30 e 50% para o adenocarcinoma, entre 15 e 35% para o carcinoma de pequenas células e entre 4,5 e 15% para o carcinoma de grandes células. Nossa casuística nesses 6 anos manteve o carcinoma espinocelular em primeiro lugar, mas, em levantamento anterior,⁽²⁴⁾ feito nos anos de 1996 e 1997, o adenocarcinoma predominava. Agrupando todos esses pacientes, temos, ainda, o domínio do carcinoma espinocelular, mas com valores muito próximos ao adenocarcinoma, não sendo significativa a sua diferença. Portanto, a impressão que tínhamos em 1997 de que em nossa região o adenocarcinoma já tinha ultrapassado o carcinoma espinocelular não se concretizou. Apesar de a agressividade do tumor variar com o tipo histológico, não observamos diferença significativa na sobrevida, entre os vários tipos. Em contrapartida, a alta prevalência de estádios avançados ao diagnóstico reflete a sintomatologia tardia e a alta agressividade de determinados tipos histológicos. Além disso, explica o número reduzido de pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico, indicação incontestável nos estádios iniciais e reservada nos estádios mais avançados.^(8,9) Na literatura, somente cerca de 20% dos casos têm critérios de operabilidade ao diagnóstico, mesmo nos países de primeiro mundo. Nos países em desenvolvimento, seria esperado que esta taxa fosse menor em virtude da dificuldade de acesso à assistência médica pela população mais carente. Esta diferença provavelmente não existe, porque o sintoma mais freqüente, a tosse, é inespecífico, sendo comum nos fumantes e nas várias doenças respiratórias,⁽²⁵⁾ não motivando, mesmo os indivíduos de melhor nível social, a procurar o serviço de saúde. Um estudo mostrou que o tempo médio para esta procura é de 110 dias.⁽²⁶⁾ Em nossa casuística, a principal

causa do não tratamento foi o *performance status* ruim, em virtude de a doença já estar avançada, parecendo que o tempo médio para a procura ou o encaminhamento ao serviço especializado foi muito grande. No entanto, não temos essa pesquisa em nossa região para confirmar a afirmação.

Em concordância com a literatura, a comparação entre as curvas de sobrevida para cada estágio clínico revelou comportamento mais agressivo e evolução mais rápida da doença em estádios mais avançados. Estes resultados são concordantes com os apresentados para a revisão do estadiamento do câncer de pulmão,⁽⁷⁾ mas alguns autores mostraram melhores resultados para os tumores que ainda se encontram no estágio I.⁽²⁷⁾ A curva de sobrevida global obtida reflete a alta agressividade do câncer de pulmão, demonstrando sobrevida em cinco anos de apenas 25%, mas com taxas bem maiores para estádios iniciais da doença. Estes dados reforçam a importância do diagnóstico precoce do carcinoma brônquico, que propicia melhor prognóstico, com razoável taxa de cura.

Como conclusões, observou-se que, em nosso meio, a incidência do carcinoma brônquico continua sendo maior no homem. O tipo histológico predominante é o carcinoma espinocelular, e o de menor frequência o carcinoma de grandes células. A maioria dos casos apresenta-se em estágio avançado ao diagnóstico. Os estádios iniciais, com possibilidade de tratamento cirúrgico, correspondem à minoria, e a maioria necessita de quimioterapia. A sobrevida nos estádios iniciais é boa, mas nos estádios avançados é muito baixa.

Referências

1. International Agency for Research on Cancer [homepage on the Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer. [cited 2006 Jul 20] Globocan 2002. Available from: <http://www-dep.iarc.fr>
2. Instituto Nacional de Câncer - INCA [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. [cited 2007 Nov 27] Estimativa/2008. Incidência de Câncer no Brasil. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008>
3. Etzel CJ, Lu M, Merriman K, Liu M, Vaporciyan A, Spitz MR. An epidemiologic study of early onset lung cancer. *Lung Cancer*. 2006;52(2):129-34.
4. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest*. 2003;123(1 Suppl):S21-S49.
5. Blot WJ, McLaughlin JK. Are women more susceptible to lung cancer? *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(11):812-3.
6. Malta DC, Moura L, Souza MF, Curado MP, Alencar AP, Alencar GP. Lung cancer, cancer of the trachea, and

- bronchial cancer: mortality trends in Brazil, 1980-2003. *J Bras Pneumol*. 2007;33(5):536-43.
7. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*. 1997;111(6):1710-7.
 8. Fernandez A, Jatene FB, Zamboni M. Diagnóstico e estadiamento do câncer de pulmão. *J Pneumol*. 2002;28(4):219-28.
 9. National Comprehensive Cancer Network. Non-small cell lung cancer. In: National Comprehensive Cancer Network .Clinical practice guidelines in Oncology. 2008. v.1. [cited 2007 Sept 04]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf
 10. Takagaki TY. Advances in the treatment of lung cancer. *J Bras Pneumol*. 2005;31(6):iii-v.
 11. Pisters KM, Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(14):3270-8. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2008;26(13):2238.
 12. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(4):351-60.
 13. Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzalez-Larriba J, Grodzki T, et al. Pr3 ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation in completely resected (stage I-III) non small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts). *Lung Cancer*. 2005;49(suppl 2):S3-S4.
 14. Martin LW, Correa AM, Hofstetter W, Hong WK, Komaki R, Putnam JB Jr, et al. The evolution of treatment outcomes for resected stage IIIA non-small cell lung cancer over 16 years at a single institution. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130(6):1601-10.
 15. Berghmans T, Paesmans M, Meert AP, Mascaux C, Lothaire P, Lefebvre JJ, et al. Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer*. 2005;49(1):13-23.
 16. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457-81.
 17. SAS. SAS for Windows: user's guide: v.6.0. Cary: North Carolina, 1986.
 18. Takagi H, Sekino S, Kato T, Matsuno Y, Umemoto T. Revisiting evidence on lung cancer and passive smoking: adjustment for publication bias by means of "trim and fill" algorithm. *Lung Cancer*. 2006;51(2):245-6.
 19. Båtevik R, Grong K, Segadal L, Stangeland L. The female gender has a positive effect on survival independent of background life expectancy following surgical resection of primary non-small cell lung cancer: a study of absolute and relative survival over 15 years. *Lung Cancer*. 2005;47(2):173-81.
 20. Abreu CM, Chatkin JM, Fritscher CC, Wagner MB, Pinto JA. Sobrevida de longo prazo em carcinoma brônquico após tratamento cirúrgico: sexo é fator prognóstico? *J Bras Pneumol*. 2004;30(1):2-8.
 21. Bain C, Feskanich D, Speizer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, et al. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(11):826-34.
 22. Liam CK, Pang YK, Leow CH, Poosparajah S, Menon A. Changes in the distribution of lung cancer cell types and patient demography in a developing multiracial Asian country: experience of a university teaching hospital. *Lung Cancer*. 2006;53(1):23-30.
 23. Shields TW. Pathology of Carcinoma of the lung. In: Shields TW, LoCicero J., Ponn RB, editors. *General Thoracic Surgery*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p.1249-68.
 24. Vergínio Jr. J, Pinto AP, Pascale CF, Cataneo AJ. Carcinoma brônquico. Achado clínico, radiológico e histopatológico nos pacientes do H.C. da FMB-Unesp [abstract]. *J. Pneumol*. 1998;24(Supl 1):45s.
 25. Barros JA, Valladares G, Faria AR, Fugita EM, Ruiz AP, Vianna AG, et al. Early diagnosis of lung cancer: the great challenge. Epidemiological variables, clinical variables, staging and treatment. *J Bras Pneumol*. 2006;32(3):221-7.
 26. Knorst MM, Dienstmann R, Fagundes LP. Retardo no diagnóstico e no tratamento cirúrgico do câncer de pulmão. *J Pneumol*. 2003;29(6):358-64.
 27. Schneider A, Kriese PR, Lopes da Costa LA, Refosco TJ, Buzzatti C. Comparative study evaluating outcomes of lobectomy and extended segmentectomy used in the treatment of primary non-small cell bronchial carcinoma. *J Bras Pneumol*. 2004;30(5):433-8.