

Artigo Original

Sobrevida de longo prazo em carcinoma brônquico após tratamento cirúrgico: sexo é fator prognóstico?*

Long time survival rate in lung carcinoma after surgical treatment: is gender a prognostic factor?

CAROLINA MARIANTE DE ABREU, JOSÉ MIGUEL CHATKIN^(TE SBPT), CARLOS CEZAR FRITSCHER^(TE SBPT), MÁRIO BERNARDES WAGNER, JOSÉ A. L. FIGUEIREDO PINTO^(TE SBCT).

Introdução: À semelhança de resultados relatados por outros autores, anteriormente havíamos encontrado possível associação entre sexo e prognóstico em carcinoma brônquico não-pequenas células (CBNPC) em estágio I, com melhores taxas de sobrevida em mulheres.

Objetivo: O objetivo do presente trabalho foi o de ampliar o estudo dos possíveis fatores prognósticos em CBNPC.

Método: Em estudo de coorte retrospectivo, foi avaliada a sobrevida de 163 pacientes com CBNPC tratados cirurgicamente, com intenção curativa, no Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), entre 1990 e 1997, até o óbito ou o seguimento por cinco anos. Os dados foram analisados através de curvas de Kaplan-Meier e pelo teste de Mann-Whitney para comparar os tempos de sobrevida e pelo modelo de regressão de Cox para avaliar possíveis fatores de confusão.

Resultados: Foram incluídos 124 (76,07%) homens e 39 (23,93%) mulheres. A sobrevida mediana foi 32,3 e 60,6 meses e a sobrevida em cinco anos de 38,0% e 55,4%, para homens e mulheres, respectivamente ($p=0,030$). Considerando apenas pacientes em Estágio I, as taxas de sobrevida foram 44,4% e 81,8% para homens e mulheres, respectivamente ($p=0,009$). O efeito do sexo persistiu após ajuste para vários fatores (idade, hemoglobina, histologia, tamanho do tumor, extensão da cirurgia e complicações pós-operatórias), realizado através da regressão de Cox. O risco relativo em mulheres foi 0,09 (IC90%:0,03-0,25, $p<0,001$) quando comparado com o de homens.

Conclusão: Este estudo confirmou achados prévios de que as mulheres vivem por mais tempo após cirurgia para tratamento de CBNPC, quando comparadas aos homens. Esse efeito é observado apenas em estágio precoce e persiste após ajuste de vários fatores.

Background: In agreement with other reported studies, we had previously found a possible association between gender and prognosis in stage I non-small cell lung cancer (NSCLC), showing a higher survival rate among females.

Objectives: The purpose of this study was to further clarify the role of gender as a possible prognostic factor in NSCLC.

Method: In a retrospective cohort study, we examined the survival of 163 NSCLC patients who underwent curative surgical treatment at the Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) Hospital between 1990 and 1997. Data was analyzed using Kaplan-Meier plots. Additionally, we used the Mann-Whitney test for comparing group survival rates and the Cox regression model to adjust for potential confounding factors.

Results: Were included 124 (76.07%) males and 39 (23.93%) females, whose median survival was of 32.3 and 60.6 months, respectively. The 5-year survival was 38.0% for men and 55.4% for women ($P=0.030$). Considering only stage I patients, survival rates were 44.4% and 81.8% for men and women, respectively ($P=0.009$). Effect of gender continued after adjustment for several factors (age, hemoglobin, histology, tumor size, type of surgery and postoperative complications).

Conclusion: This study confirms our previous findings that women live longer after NSCLC surgery when compared to men. This result is only observed at an early stage and persists after adjustment of several factorsP.

(*J Bras Pneumol* 2004; 30(1) 2-8)

Descritores: Carcinoma broncogênico/cirurgia. Carcinoma broncogênico/epidemiologia. Prognóstico. Distribuição pro sexo. Sobrevida livre de doença.

Key words: Carcinoma, bronchogenic/surgery. Carcinoma, bronchogenic/epidemiology. Prognosis. Sex distribution. Disease - free survival

Síglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

CBNPC - Carcinoma Brônquico não pequenas células
PUCRS - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
TNM - Sistema Deestadiamento Tumor/Nodo/Metástase

* Trabalho realizado no Hospital São Lucas da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre. Endereço para correspondência: Dr. José Miguel Chatkin. Hospital São Lucas da PUCRS. Av. Ipiranga 6690 3º andar 90610-000 Porto Alegre, RS, Brasil. tel: (51) 33203318. fax: (51) 33203316. E-mail: jmchatkin@pucrs.br

Recebido para publicação, em 04/3/03. Aprovado, após revisão, em 20/11/03.

INTRODUÇÃO

Em todo o mundo, o carcinoma brônquico é a neoplasia maligna mais comum em homens (18% dos diagnósticos de câncer) e está também entre as mais freqüentes entre as mulheres^(1,2). Enquanto a incidência em indivíduos do sexo masculino atingiu um platô nas décadas de 80 a 90 e tem decrescido desde então, entre as mulheres o aumento do número de casos novos no mesmo período foi superior a 500%⁽³⁾.

O câncer de pulmão é também a principal causa de óbito em muitos países. Embora o câncer de mama afete grande número de mulheres, o carcinoma brônquico está associado a pior prognóstico. As mortes relacionadas ao carcinoma brônquico entre pacientes do sexo feminino deverão continuar a aumentar, possivelmente por, no mínimo, mais uma década, principalmente porque as coortes de mulheres nas quais há alta prevalência de tabagismo apenas agora estão alcançando a faixa etária de risco para câncer de pulmão⁽⁴⁾.

No Brasil, há cerca de 20.000 novos casos de câncer de pulmão a cada ano. Em 1999, ocorreram 14.127 mortes relacionadas ao carcinoma brônquico, o que corresponde à taxa de mortalidade de 8,62/100.000, em ambos os sexos. Nos últimos anos, houve aumento na incidência de mortes relacionadas ao câncer de pulmão entre as mulheres, de 4,19/100.000 em 1994 para 5,18/100.000, em 1999⁽⁶⁾.

Alguns autores têm relatado prognóstico mais favorável em mulheres, se comparado ao dos homens⁽⁷⁻¹²⁾. Em um estudo prévio, também havíamos detectado diferenças na sobrevida em longo prazo conforme o sexo em pacientes com carcinoma brônquico não pequenas células (CBNPC) em Estágio I, com melhores índices entre as mulheres, efeito que permaneceu mesmo com a correção para outros fatores (idade, concentração de hemoglobina, complicações pós-operatórias, tipo histológico e tamanho do tumor)⁽¹³⁾.

Para melhor caracterizar essas diferenças relacionadas ao sexo na sobrevida de

portadores de neoplasia pulmonar, informações clínicas adicionais foram coletadas em pacientes com CBNPC submetidos a tratamento cirúrgico entre 1990 e 1997, cuja análise é aqui apresentada.

MÉTODOS

Foram incluídos os pacientes portadores de CBNPC submetidos à cirurgia com intenção curativa entre janeiro de 1990 e dezembro de 1997, no Hospital São Lucas da PUCRS, em Porto Alegre (RS). Revisaram-se as características demográficas dos pacientes, incluindo idade, sexo, hábito tabágico, concentração de hemoglobina, tamanho do tumor, histologia, estágio TNM, complicações pós-operatórias e tipo de cirurgia, data da cirurgia e data do último contato (pessoal ou por busca telefônica) ou do óbito.

Confirmação histológica foi obtida em todos os pacientes. O estadiamento da neoplasia foi realizado de acordo com o sistema TNM⁽¹⁴⁾. Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados pela mesma equipe de cirurgia torácica, que decidia sobre o tipo de cirurgia de acordo com a extensão local, função cárdio-respiratória e estado geral do paciente.

As informações de seguimento dos pacientes foram obtidas mediante consulta ao Núcleo de Informação em Saúde, da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul, ou através de busca ativa mediante contatos telefônicos com pacientes ou familiares.

O tempo de sobrevida foi calculado como o período decorrido desde a data da cirurgia até a data do óbito ou do final do período do estudo.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS.

Os pacientes foram divididos em dois grupos, conforme o sexo, e comparados em relação às suas características demográficas, clínicas e histopatológicas e às taxas de sobrevida em longo prazo (cinco anos). A distribuição dessas variáveis em ambos os

sexos foi comparada usando-se o teste do qui-quadrado para as variáveis descritivas e o teste t de Student para as variáveis contínuas. A sobrevida foi avaliada através do método de Kaplan Meier⁽¹⁵⁾. As diferenças nas taxas de sobrevida entre os grupos foram testadas através do teste log-rank. Todas as variáveis foram incluídas em análise univariada, considerando a sobrevida em longo prazo como o desfecho. O modelo de Cox foi utilizado para avaliar possíveis fatores prognósticos⁽¹⁶⁾. O efeito independente de estágio, sexo, idade, histologia, tamanho do tumor, extensão da ressecção pulmonar, hemoglobina e complicações pós-operatórias foi estudado.

Os dados foram expressos como média \pm desvio padrão. Diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando o valor p foi menor que 0,05. Utilizou-se o programa SPSS for Windows' versão 10.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL, EUA).

RESULTADOS

Foram realizadas toracotomias em 163 pacientes (124 homens, 76,07%) com

CBNPC no período do estudo. A média de idade dos pacientes foi de $60,9 \pm 8,9$ anos (de 32 a 80 anos). Não houve diferenças significativas nas variáveis estudadas entre os sexos, exceto o percentual de fumantes que entre as mulheres foi menor. A concentração de hemoglobina também foi diferente entre os dois sexos, mas sem significado clínico. As principais características dos pacientes estão listadas, conforme sexo, na Tabela 1.

Ao final de cinco anos de seguimento após a cirurgia, 55,4% das mulheres e 38,0% dos homens estavam vivos ($p=0,030$). A sobrevida geral mediana foi de 41,5 meses (IQR25-75% 11,4 a 63,8 meses), sendo nas mulheres de 60,6 meses (IQR25-75% 28,8 a 96,9) e de 32,3 meses (IQR25-75% 9,8 a 62,2) nos homens ($p=0,014$).

Considerando apenas os pacientes em Estágio I, na análise univariada, a sobrevida em cinco anos foi maior nas mulheres (81,8%) em relação aos homens (44,4%), com $p=0,009$. A sobrevida mediana das mulheres neste subgrupo foi de 84,7 meses (IQR25-75% 60,5 a 113,3), enquanto a dos homens foi de 44,9 meses (IQR25-75% 15,7

TABELA 1
Características dos pacientes (n=163)

	Masculino n=124	Feminino n=39	P
Fumantes n (%)	117 (98,3)	30 (78,9)	< 0,001
Estágio n (%)			
Estágio I	62 (50,0)	25 (64,1)	0,50
Estágio >@I	62 (50,0)	14 (35,9)	
Idade (anos)*	61,5 \pm 8,1	59,3 \pm 11,0	0,24
Hemoglobina (g/dL)*	13,1 \pm 2,0	12,3 \pm 1,4	0,02
Histologia n (%)			
Adenocarcinoma	46 (37,1)	20 (51,3)	0,21
Epidermóide	64 (51,6)	14 (35,9)	
Outros ^a	14 (11,3)	05 (12,8)	
Tamanho do tumor (cm)*	4,7 \pm 2,6	4,4 \pm 2,2	0,24
Complicações			
Pós-operatórias n (%)	32 (26,4)	07 (17,9)	0,28
Tipo de Cirurgia n (%)			
Pneumectomia	30 (24,2)	05 (12,8)	0,10
Outros ^b	94 (75,8)	34 (87,2)	

a) Inclui carcinoma adenoescamoso, carcinoma bronquioloalveolar e carcinoma de grandes células;

b) Inclui segmentectomia, lobectomia e bilobectomia; DP: desvio padrão

* média \pm DP

Sobrevida cumulativa

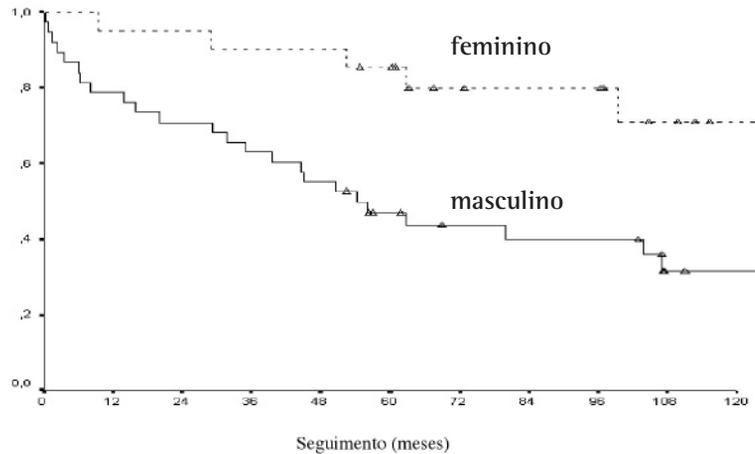


FIGURA 1: Sobrevida dos pacientes com CBNPC em Estágio I, conforme sexo

a 84,9 meses), com $p=0,002$. (Figura 1). Para os pacientes em estágio > 1 , a diferença na sobrevida em relação ao sexo não foi estatisticamente significativa ($p=0,634$).

A Tabela 2 mostra que a variável sexo feminino manteve seu efeito protetor mesmo após ajuste para os vários potenciais fatores de confusão avaliados neste estudo ($RR=0,09$). Outro fator associado com maior sobrevida foi a concentração de hemoglobina (com pequeno efeito protetor $RR=0,7$). A idade também mostrou-se fator de proteção, embora não estatisticamente significativo ($RR=1,04$). Complicações pós-operatórias representaram risco relativo de 3,43. Os demais fatores estudados não revelaram significância estatística.

DISCUSSÃO

O papel do estadiamento na sobrevida de portadores de carcinoma brônquico é bem conhecido, mas este e outros parâmetros como idade, tipo histológico e extensão da cirurgia, usualmente são apresentados considerando-se os dois sexos combinados⁽¹⁷⁾.

Neste estudo, observou-se que o sexo feminino exerce significativo efeito protetor em relação à sobrevida após ressecção

pulmonar para tratamento de CBNPC. Esse achado teve significância estatística e clínica quando se avaliou o percentual de sobreviventes após cinco anos conforme o sexo, efeito que se repetiu quando se estudou a sobrevida em meses em homens e mulheres separadamente.

Esse efeito protetor do sexo feminino para sobrevida em CBNPC mostrou-se presente em pacientes no Estágio I, mas ausente em casos de doença mais avançada. Resultados semelhantes foram relatados por Perrot *et al.*⁽¹²⁾ e também, mais recentemente por Ferguson *et al.*⁽¹⁰⁾ e Alexiou *et al.*⁽⁷⁾.

Desde a década de 80, alguns estudos cooperativos com larga base de dados já haviam demonstrado que o sexo feminino pode ser um fator preditor independente favorável, especialmente em casos de doença limitada^(9,18). Neste mesmo período, Johnson *et al.*⁽¹¹⁾ observaram que as mulheres com carcinoma de pequenas células tratadas com quimioterapia têm melhor sobrevida que os homens. Ouellette *et al.*⁽¹⁹⁾ encontraram diferença estatisticamente significativa na sobrevida de pacientes com carcinoma brônquico, favorecendo as mulheres, quando ajustado conforme o estadiamento.

A importância do sexo como fator

TABELA 2
Efeitos dos fatores prognósticos sobre as taxas de mortalidade em
pacientes com CBNPC em Estágio I^a

Variáveis	Risco Relativo	IC 90%	p
Sexo			
Masculino ^b	1,0	-	-
Feminino	0,09	0,03 - 0,25	< 0,001
Idade (anos)	1,04	1,00 - 1,08	0,061
Hemoglobina (g/dl)	0,70	0,59 - 0,83	0,001
Histologia			
Adenocarcinoma ^b	1,0	-	-
Epidermóide	0,79	0,42 - 1,48	0,537
Outros ^c	4,52	1,17 - 17,4	0,066
Tamanho do Tumor (cm)	1,08	0,95 - 1,23	0,295
Complicações			
Pós-operatórias	3,43	1,71 - 6,89	0,004
Tipo de Cirurgia			
Pneumectomia ^b	1,0	-	-
Outros ^d	0,91	0,46 - 1,80	0,828

a) Regressão de Cox; b) Categoria de Referência; c) Inclui carcinoma adeno-escamoso, carcinoma bronquioloalveolar e carcinoma de grandes células; d) Inclui segmentectomia, lobectomia e bilobectomia; IC: intervalo de confiança.

prognóstico havia sido anteriormente por nós testada, com o uso de análise multivariada para a sobrevida em cinco anos, considerando idade, estadiamento e tipo histológico como possíveis fatores associados⁽¹³⁾. A sobrevida geral naquele estudo prévio foi similar para ambos os sexos, mas com vantagem significativa para as mulheres, quando avaliados somente os pacientes em Estágio I⁽¹³⁾.

No presente trabalho, aumentando o tamanho da amostra e ampliando o período de estudo, confirmaram-se esses achados, sendo a sobrevida de cinco anos em mulheres de 81,8% contra 44,4% para os homens (p=0.009). As mulheres em Estágio I viveram 40 meses mais que os homens, considerando-se a diferença no tempo de sobrevida mediana. O efeito relacionado ao sexo permaneceu após ajuste para estadiamento, idade, hemoglobina, histologia, tamanho do tumor, extensão da cirurgia e complicações pós-operatórias. Mostraram ser fatores de piora de prognóstico a existência de complicações pós-operatórias, idade e alguns tipos histológicos, embora estes dois últimos ainda sem significância estatística. Por outro

lado, a presença de valores normais de hemoglobina, usados como marcador indireto de grau de desempenho, teve efeito protetor, embora pequeno.

Entre as variáveis estudadas, não se detectou alguma que pudesse ter sido fator de confusão. A idade, neste grupo de pacientes com CBNPC, à semelhança de outras publicações^(8,12,19), e apesar de as mulheres terem formado um grupo mais jovem que o dos homens, não foi um fator de confusão.

Houve diferença significativa no número de fumantes entre as mulheres (78,9%) em comparação com os homens (98,3%), com percentuais similares aos achados na maioria dos estudos⁽¹⁰⁻¹²⁾. Para não introduzir um viés na interpretação dos resultados, os poucos não-fumantes da amostra foram excluídos da análise multivariada.

Entre os fatores preditores de sobrevida relacionados ao tumor em si, o estadiamento tem importância reconhecida. Além disso, alguns tipos histológicos também podem ter implicação prognóstica. O adenocarcinoma é usualmente associado a maior sobrevida, se comparado ao carcinoma epidermóide^(10,20), porém esta não é uma constatação unânime,

já que Mountain *et al.*⁽²¹⁾ e Martini *et al.*⁽²²⁾ não demonstraram essa associação. Com a presente casuística, este efeito também não pôde ser demonstrado.

O índice de desempenho, usualmente adotado como preditor de sobrevida em carcinoma brônquico^(17,20), não foi adequadamente registrado nos prontuários utilizados neste estudo, pelo que se utilizou, como sugerido na literatura para essas situações⁽¹⁷⁾, a concentração de hemoglobina na tentativa de se obter um marcador indireto da condição geral do paciente. Anemia tem sido apresentada como tendo impacto negativo sobre a sobrevida de pacientes com carcinoma brônquico em quimioterapia ou radioterapia^(17,23). Entre os casos aqui descritos, a normalidade de tal marcador mostrou pequena proteção em pacientes em Estágio I.

As informações existentes a respeito das diferenças relacionadas ao sexo em vários aspectos da biologia do carcinoma brônquico são escassas e só agora começam a ser melhor avaliadas⁽²⁴⁻²⁷⁾.

As razões para tais achados não são ainda bem compreendidas, mas tem-se sugerido que as mulheres possam ser mais susceptíveis aos carcinogênicos do tabaco, mesmo fumando menos e começando mais tarde. É possível que controles hormonais possam estar envolvidos, pelo que a interação tabagismo-metabolismo estrogênico precisa ser ainda melhor estudada⁽¹²⁾. Há evidências de que o crescimento das células tumorais possa ser dependente de hormônios sexuais e de que o CBNPC tenha grande quantidade de receptores estrogênicos⁽²⁴⁾, o que explicaria a vinculação entre o diferente comportamento da neoplasia conforme o sexo. Estes receptores diferem entre os vários tipos de carcinoma brônquico e entre os estágios da doença⁽²⁵⁾.

Este estudo mostrou que as mulheres vivem por mais tempo após cirurgia para tratamento de CBNPC, quando comparadas aos homens. Este efeito é observado em estágio precoce e persiste após ajuste de vários fatores. A se confirmarem os

resultados aqui delineados, é possível que a extrapolação de informações de estudos baseados em dados de pacientes de ambos os sexos, no que se refere à sobrevida dos portadores de CBNPC Estágio I, possa estar subestimando a sobrevida em longo prazo nas mulheres.

Referências:

1. Bray F, Sankila R, Feraly J, and Parkin DM. Estimates of cancer mortality in Europe. *Eur J Cancer* 2002;38:99-166.
2. Skuladottir J, Olsen JH. Epidemiology of lung cancer. *Eur Respir Monograph* 2001;6:1-12.
3. Loewen GM, Romano CF. Lung cancer in women. *J Psychoact Drugs* 1989;21:319-21.
4. Tanoue LT. Cigarette smoking and women's respiratory health. *Clin Chest Med* 2000;21:47-66.
5. Uehara C, Santoro IL, Jamnik S. Câncer de pulmão: comparação entre os sexos. *J Pneumol* 2000;26:286-90.
6. Ministério da Saúde. Informações em saúde: indicadores e dados básicos. [Acesso em 2002]. Disponível em: URL: <http://www.datasus.gov.br>.
7. Alexiou C, Onyeaka CV, Beggs D, Akar R, Beggs L, Salama FD, *et al.* Do women live longer following lung resection for carcinoma? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:319-25.
8. Bouchardy C, Fioretta G, Perrot M, Obradovic A. Determinants of long term survival after surgery for cancer of the lung. *Cancer* 1999;86:2229-37.
9. Ferguson MK, Skosey C, Hoffman PC, Golomb HM. Sex-associated differences in presentation and survival in patients with lung cancer. *J Clin Oncol* 1990;8:1402-7.
10. Ferguson MK, Wang J, Hoffman PC, Haraf DJ, Olak J, Masters GA, *et al.* Sex-associated differences in survival of patients undergoing resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000;69:245-50.
11. Johnson BE, Steinberg SM, Phelps R, Edison M, Veach SR, Ihde DC. Female patients with small cell lung cancer live longer than male patients. *Am J Med* 1988;85:194-6.
12. Perrot M, Licker M, Bouchardy C, Usel M, Robert J, Spiliopoulos A. Sex differences in presentation, management and prognosis of patients with non-small cell lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:21-6.
13. Chatkin JM, Abreu CM, Crossetti, TO, Pinto, JALF, Chatkin G, Padilha DA, *et al.* Is gender a prognostic factor in long term survival non-small cell lung cancer? [abstract]. *Eur Respir J* 2002;20:185s-185s.
14. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710-17.
15. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assoc* 1958;53:457-81.
16. Cox RD. Regression models and life tables. *J R Stat Soc B* 1972;34:205-7.
17. Jazieh AR, Hussain M, Howington JA, Spencer HJ, Husain M, Grismer JT, *et al.* Prognostic factors in patients with surgically resected stages I and II non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1168-71.
18. Albain KS. Invited commentary to "Lung cancer in women compared with men: stage, treatment, and survival". *Ann Thorac Surg* 1998;66:1143-4.

Abreu, Carolina Mariante de, *et al*

Sobrevida de longo prazo em carcinoma brônquico após tratamento cirúrgico: sexo é fator prognóstico?*

19. Oullette D, Desbiens G, Emond C, Beauchamp G. Lung cancer in women compared with men: stage, treatment and survival. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1140-4.
20. Sorenson JB, Badsberg JH. Prognostic factors in stage I and II adenocarcinoma of the lung: a multivariate regression analysis of 137 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:218-26.
21. Mountain CF, Lukeman JM, Hammar SP, Chamberlain DW, Coulser DL, Victor TA, *et al*. Lung cancer classification: the relationship of disease extent and cell type to survival in a clinical trial population. *J Surg Oncol* 1987;35:147-56.
22. Martini N, Bains MS, Burt ME. Incidence of local recurrence and secondary primary tumours in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:120-9.
23. Wigren T, Oksanen H, Kellokump-Lehtinen P. A practical index for inoperable lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997;123:259-66.
24. Canver CC, Memoli VA, Vanderveer PL, Dingivan CA, Mentzer RM. Sex hormone receptors in non-small cell lung cancer in human beings. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:153-7.
25. Vargas SO, Leslie KO, Vacek PM, Socinski MA, Weaver DL. Estrogen-receptor-related protein p29 in primary non-small cell lung carcinoma: pathologic and prognostic correlations. *Cancer* 1998;82:1495-500.
26. Stabile LP, Siegfried JM. Sex and gender differences in lung cancer. *J Gend Specif Med* 2003;6(1):37-48.
27. Dresler CM; Gritz ER. Women and lung cancer: potential mechanisms of greater susceptibility to tobacco smoke. In: Buist S, Mapp CE. *Respiratory diseases in women*. *Eur Respir Monogr* 2003;25:146-51.