

ARTIGO ORIGINAL

## Cancro do pulmão no norte de Portugal: um estudo de base hospitalar

V. Hespanhol<sup>a,\*</sup>, B. Parente<sup>b</sup>, A. Araújo<sup>c</sup>, J. Cunha<sup>d</sup>, A. Fernandes<sup>e</sup>,  
M.M. Figueiredo<sup>f</sup>, R. Neveda<sup>g</sup>, M. Soares<sup>h</sup>, F. João<sup>i</sup> e H. Queiroga<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Serviço Pneumologia, Faculdade de Medicina do Porto, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

<sup>b</sup> Serviço Pneumologia, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia, Vila Nova de Gaia, Portugal

<sup>c</sup> Serviço Oncologia médica, Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal

<sup>d</sup> Serviço Pneumologia, Hospital Escala Braga, Braga, Portugal

<sup>e</sup> Serviço Pneumologia, Centro Hospitalar Vila Real Trás-os-Montes, Vila Real, Portugal

<sup>f</sup> Serviço Pneumologia, Centro Hospitalar Alto Ave, Guimarães, Portugal

<sup>g</sup> Serviço Pneumologia, Unidade Local de Saúde Alto Minho, Viana do Castelo, Portugal

<sup>h</sup> Instituto Português de Oncologia, Porto, Portugal

<sup>i</sup> Serviço Pneumologia, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

Recebido a 3 de novembro de 2012; aceite a 22 de maio de 2013

Disponível na Internet a 9 de outubro de 2013

### PALAVRAS-CHAVE

Cancro do pulmão;  
Padrões de  
ocorrência;  
Estratégias  
terapêuticas;  
Norte Portugal

### Resumo

**Introdução:** O cancro do pulmão é o cancro que mais mortalidade determina em todo mundo. Em Portugal a doença mantém-se a principal causa de morte por cancro no sexo masculino.

**Objetivo:** Neste estudo pretendeu-se avaliar as características demográficas e clínicas dos doentes com cancro do pulmão diagnosticados e tratados nos hospitais do norte de Portugal entre os anos 2000-2010.

**Doentes e métodos:** Doze hospitais contribuíram para este estudo. Foram analisadas as características demográficas e clínicas dos doentes com cancro do pulmão registados em cada hospital, entre os anos 2000-2010, nos hospitais do norte de Portugal, bem como os padrões de ocorrência da doença.

**Resultados:** Ao longo de um período de 11 anos (2000-2010), 9.767 doentes com cancro do pulmão foram registados nos hospitais participantes. Identificamos um importante aumento no número de doentes registados em relação aos registados em 2000. No sexo feminino observou-se uma elevação da ocorrência atingindo os 30%, o que é significativo, apesar do cancro do pulmão nas mulheres, em Portugal, ser muito menos frequente que nos homens e nesta série representar apenas 20% dos casos. Um número elevado de doentes, 3.117 (48,6%), tinha mau estado geral na altura que recorreram aos cuidados de saúde. O adenocarcinoma foi-se tornando a histologia mais preponderante ao longo do período de estudo. A maior parte dos doentes, 7.206 (77,8%), foi diagnosticada em estádios avançados (IIIB, IV) da doença. A quimioterapia foi o

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [hspanholv@gmail.com](mailto:hspanholv@gmail.com) (V. Hespanhol).

tratamento escolhido para 3.529 (40,4%) dos doentes, por outro lado, a cirurgia foi possível em 1.301 (14,9%) dos casos.

**Conclusão:** Um elevado número de doentes com cancro do pulmão é diagnosticado e tratado nos hospitais do norte de Portugal. A incidência no sexo feminino tem vindo a aumentar. A esmagadora maioria dos tumores foi diagnosticada em estágio avançado, tendo sido possível, apesar disso, tratar cirurgicamente 14,9% dos doentes.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

## KEYWORDS

Lung cancer trends;  
Patterns occurrence;  
Treatment strategies;  
Northern Portugal

## Lung cancer in Northern Portugal: A hospital-based study

### Abstract

**Introduction:** Lung cancer is the deadliest cancer worldwide. In Portugal, the disease remains the main cause of cancer death in males.

**Aim:** This study aims to evaluate the demographic and clinical characteristics of lung cancer patients diagnosed and treated in northern Portugal hospitals from 2000 to 2010.

**Patients and methods:** Twelve hospitals in the north of Portugal contributed to this study. The demographic and clinic characteristics of the patients registered in each hospital from 2000 to 2010 and the patterns of their occurrence were analyzed.

**Results:** During an 11-year period (2000-2010), 9767 lung cancer patients were registered in the participating hospitals. Comparing the number of the patients registered in the year 2000 to those registered during 2010, there was a significant increase in lung cancer cases. Females represent only 20% of the total registered lung cancer cases; however, during the study period, the number of female patients increased by 30%. A significant number of the patients, 3117 (48.6%), had poor performance status at presentation. The adenocarcinoma histology became more preponderant over the study period. Most of the patients were diagnosed as stages IIIB or IV: 7206 of 9267 (77.8%). Chemotherapy was the treatment of choice for 3529 (40.4%) patients, whereas surgical treatment was achieved in 1301 (14.9%) cases.

**Conclusion:** A significant number of lung cancer patients have been diagnosed and treated in hospitals in northern Portugal, and the incidence of the disease among females has been increasing. The overwhelming majority of the tumors were diagnosed in advanced stage; nevertheless, surgical treatment was possible in 14.9% of the patients.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introdução

O cancro do pulmão é o cancro que mais mortalidade determina em todo o mundo<sup>1</sup>. Em 2008, 1,61 milhões de novos casos foram diagnosticados e ocorreram 1,38 milhões de mortes<sup>1</sup>, evidenciando a agressividade da doença.

Em Portugal, o cancro do pulmão continua a ser a principal causa de morte por cancro, no sexo masculino<sup>1</sup>. Ao longo dos últimos 50 anos até à década de 90, a mortalidade por cancro do pulmão cresceu de forma persistente. Nos últimos anos, contudo, verificou-se alguma desaceleração no sexo masculino<sup>2</sup>. As mulheres com cancro do pulmão representam unicamente 20% do número total de casos de cancro do pulmão em Portugal, contudo, nos últimos anos, observou-se uma tendência crescente<sup>2,3</sup>.

A importância do conhecimento da evolução do cancro do pulmão e da necessidade de harmonizar procedimentos diagnósticos e estratégias terapêuticas sempre foi reconhecida. Estes foram os objetivos dos pneumologistas do norte de Portugal quando criaram um «Fórum de discussão» especificamente para lidar com estes assuntos. Estes pneumologistas trabalharam, voluntariamente, em conjunto ao longo de mais de uma década, discutindo casos clínicos

de difícil resolução ou com características pouco usuais. Posteriormente, expandiram os seus interesses aos desenvolvimentos científicos e tecnológicos mais recentes e ao estudo da epidemiologia do cancro do pulmão na região onde trabalham.

## Objetivo

O estudo pretende investigar as características demográficas e clínicas dos doentes com cancro do pulmão diagnosticados entre 2000-2010 nos hospitais do norte de Portugal. Adicionalmente, identificar e descrever os padrões de ocorrência do cancro do pulmão, bem como as estratégias de tratamento ao longo do mesmo período.

## Doentes e métodos

Doze hospitais contribuíram para este estudo (Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia, Centro Hospitalar S. João, Instituto Português Oncologia-Porto, Centro Hospitalar Vila Real e Trás-os-Montes, Hospital S. Marcos (Escala Braga), Hospital Pedro Hispano, Centro Hospitalar Alto Minho, H. Guimarães,

Centro Hospitalar entre Vouga Douro, H. Famalicão, H. Barcelos e H. Joaquim Urbano). O recrutamento dos doentes por cada hospital foi realizado de acordo com as condições clínicas normais, autorreferência (pessoas com sintomas que procuram cuidados médicos no serviço de urgência ou na consulta externa) ou por transferência de outros hospitais ou clínicas para esclarecer sintomas, sinais, ou ainda por alterações encontradas fortuitamente em exames de diagnóstico. Sempre que o diagnóstico e o tratamento tivessem sido feitos em hospitais diferentes só foi considerado, para efeitos de registo, o hospital onde o tratamento foi efetuado. O ano do diagnóstico, o hospital onde o diagnóstico/tratamento foi realizado, o sexo, a idade, os hábitos tabágicos, o estado geral (PS), a histologia/citologia, o estadiamento (TMN), a primeira opção de tratamento e a data da morte foram incluídos numa base de dados anonimizada. Neste estudo, todas as características incluídas nesta base de dados foram analisadas com exceção da sobrevivência. As diversas características foram transformadas em variáveis contínuas ou discretas, antes da análise. Utilizando a variável PS (estado geral), uma nova variável, dicotómica, foi criada para classificar os doentes em 2 categorias: os sem, ou irrelevante, compromisso do estado geral (PS 0 ou 1, codificado «0») e aqueles com limitação significativa da sua vida diária (PS 2 ou mais, codificado «1»). Dado tratar-se de um estudo plurianual, analisamos a tendência de algumas variáveis e as suas interações. Utilizamos como referência os dados da incidência e mortalidade de cancro do pulmão publicados em bases de dados internacionais<sup>2,3</sup>. Os cálculos associados à avaliação das determinantes do PS na altura da apresentação da doença, foram realizados utilizando os programas STATA Statistical Data Analysis 9.0<sup>4</sup> e MIX 2.0 Bios-tatXL 2010<sup>5</sup>.

## Resultados

Ao longo do estudo, foram registados 9.767 doentes com cancro do pulmão (tabela 1) nos hospitais do norte de Portugal. Foi observada uma elevação do número absoluto de casos de cancro do pulmão registados em todos os hospitais durante o período de estudo (fig. 1). Aos 634 casos de cancro do pulmão registados no ano 2000 corresponderam 1.284 casos em 2010 (\*Supl. – tabela 1).

De janeiro de 2000 a dezembro de 2010, foram registados 7.792 (79,8%) homens e 1.973 (20,2%) mulheres. Em ambos os sexos houve um aumento persistente ao longo dos 11 anos de estudo; porém, no sexo feminino, o aumento foi muito mais pronunciado (fig. 1). A idade mediana foi 66 anos (tabela 1), tendo apenas 5% dos doentes idade inferior aos 45 anos. Em 22% dos casos a idade dos doentes era superior aos 75 anos (tabela 1).

Os hábitos tabágicos estavam associados ao sexo. Os fumadores e ex-fumadores com cancro do pulmão pertenciam fundamentalmente ao sexo masculino. Por outro lado, a esmagadora maioria dos doentes não fumadores com cancro do pulmão eram mulheres. A ocorrência de cancro do pulmão em não fumadores manteve-se estável, enquanto uma pequena elevação foi observada no grupo dos ex-fumadores (\*Supl. fig. 2).

O performance status - estado geral foi unicamente registado em 6.395 doentes (67,4%; tabela). Um grande número

de doentes, 3.162 (48,5%), tinha compromisso significativo do estado geral: 1.851 casos (28,9%) com PS 2 e 1.257 (19,6%) com PS 3 e 4. Encontramos (fig. 2) uma interação estatisticamente significativa entre PS e o género, ano do diagnóstico, grupo etário, hábitos tabágicos, citologia/histologia, estádio avançado e doença metastática. Os doentes com mau PS tendem a ser homens, idosos, fumadores ou ex-fumadores, carcinomas de células pequenas, com doença disseminada e cujo diagnóstico tivesse sido estabelecido no início do período do estudo (fig. 2).

A histologia adenocarcinoma tornou-se predominante ao longo do período de estudo (fig. 3), enquanto os carcinomas de células escamosas diminuíram de frequência.

A esmagadora maioria dos cancros foi diagnosticada em estádio avançado, 6.997 (77,7%) doentes: 2.388 (25,2%) em estádio III B e 4.609 (48,6%) em estádio IV. Uma redução gradual, mas clara, do número de casos diagnosticados em estádio III B e um aumento dos diagnosticados em estádio IV foi observada ao longo do período de estudo (fig. 3).

A escolha de uma estratégia de tratamento combinado como primeira opção terapêutica foi aumentando de frequência durante o estudo. Aproximadamente ¼ dos doentes, 2.028 (23,2%), foram tratados utilizando tratamentos combinados como estratégia inicial (tabela 1).

Para 1.999 (22,9%) dos doentes, o único tratamento possível foi o melhor tratamento de suporte. Num elevado número de doentes, 3.529 (40,4%), a quimioterapia foi a primeira opção de tratamento. A cirurgia foi escolhida como terapêutica única em 761 (8,8%) casos. Os tratamentos combinados utilizados em primeira linha terapêutica foram a escolha para 2.028 (23,2%) doentes; enquanto a radioterapia isolada foi opção só em 406 (4,6%) doentes.

Comparando com 2001, as terapêuticas combinadas incluindo cirurgia representaram em 2010 o dobro dos tratamentos realizados. Esta estratégia teve uma profunda influência na proporção de doentes tratados com cirurgia que aumentou de 8,8 para 14,9%.

## Discussão

Este estudo tornou-se possível pela persistência e vontade de melhorar de todos os médicos que trabalham com os doentes com cancro do pulmão no norte de Portugal. A análise destes dados, agora realizada, além de vir ao encontro de algumas das nossas expectativas, evidenciou situações que necessitam de discussão e de explicação aceitável. O primeiro desafio relaciona-se com a marcada elevação do número de casos de cancro do pulmão registados, que duplicou ao longo do período de estudo. Esta evolução não é fácil de explicar. Considerando as taxas de incidência e de mortalidade por cancro do pulmão em Portugal ao longo do mesmo período<sup>1-3,6,7</sup>, não se encontra explicação válida para este aumento (fig. 4). A incidência do cancro do pulmão aumentou, porém, essa elevação não é suficiente para explicar os valores registados nos hospitais incluídos no estudo<sup>3,6,7</sup>.

Daqui resultam 2 possibilidades de explicação alternativas: falhas no registo e deficiências na referência dos doentes para os centros de diagnóstico e tratamento, especialmente nos primeiros anos de estudo. Estas explicações são, contudo, difíceis de aceitar, considerando as características e a agressividade da doença; porém, não foi possível

**Tabela 1** Características dos doentes

Características	Casos (%)	Faltas n.º (%)
<i>Idade mediana (anos) 66 (19-100)</i>		45 (0,05)
< 75 anos	7.163 (77,95)	
≥ 75	2.154 (22,05)	
≤ 50	1.181 (12,09)	
≤ 45	552 (5,68)	
<i>Sexo</i>		2
Masculino	7.792 (79,80)	
Feminino	1.973 (20,20)	
<i>Tabaco</i>		344 (3,50)
Fumadores	4.802 (50,96)	
Ex-fumadores	2.335 (24,78)	
Não fumadores	2.286 (24,26)	
<i>PS (Zubrod)</i>		3.251 (33,28)
0	539 (8,27)	
1	2.787 (42,77)	
2	1.884 (28,91)	
3	952 (14,61)	
4	354 (5,43)	
<i>Histologia</i>		110 (1,12)
Adenocarcinoma	3.826 (39,62)	
Escamoso (epidermóide)	2.591 (26,83)	
Adeno/Escamoso	87 (0,90)	
Grandes células	216 (2,24)	
CNPC NOS	1.270 (13,15)	
Pequenas células	1.174 (12,16)	
Outros	493 (5,10)	
<i>Estádio (TMN)</i>		500 (5,12)
IA	329 (3,55)	
IB	530 (5,72)	
IIA	103 (1,11)	
IIB	276 (2,98)	
IIIA	823 (8,88)	
IIIB	2.459 (26,54)	
IV	4.747 (51,22)	
<i>Tratamento (1.ª opção)</i>		1.022 (10,46)
Cirurgia	767 (8,80)	
Quimioterapia	3.529 (40,40)	
Radioterapia	406 (4,60)	
Tratamentos combinados	2.028	
+ Cirurgia	534 (6,10)	
+ Radioterapia	1.494 (17,10)	
Tratamento suporte	1.999 (22,90)	

identificar outras mais satisfatórias que pudessem ter estado subjacentes a esta evolução. O cancro do pulmão fundamentalmente atingiu pessoas com mais de 60 anos. Os adultos jovens contribuíram unicamente com 5% dos casos (<45 anos)<sup>6,7</sup>; no entanto, entre os 45-50 anos o número de casos duplica em relação aos registados abaixo dos 45 anos (tabela 1).

Outra das observações importantes está ligada ao padrão de ocorrência do cancro do pulmão nas mulheres que mostrou um incremento muito superior ao esperado, aparentemente não associado aos hábitos tabágicos (\*Supl.

figs. 1 e 2). Em Portugal, as mulheres com cancro do pulmão representaram 20-25% do total dos casos em 2008<sup>7</sup>. Estes valores são bastante similares aos casos diagnosticados ao longo do período de estudo, no sexo feminino, o que é bastante distante dos 34,5% de casos ocorridos no sexo feminino no mesmo período, na «eurozone»<sup>1,3</sup>.

O hábito de fumar é o fator de risco isolado mais frequentemente identificado nos doentes com cancro do pulmão. O número de cancros do pulmão estabilizou no grupo de não fumadores, tem vindo a decrescer no grupo dos fumadores e tem aumentado entre os ex-fumadores. Este padrão

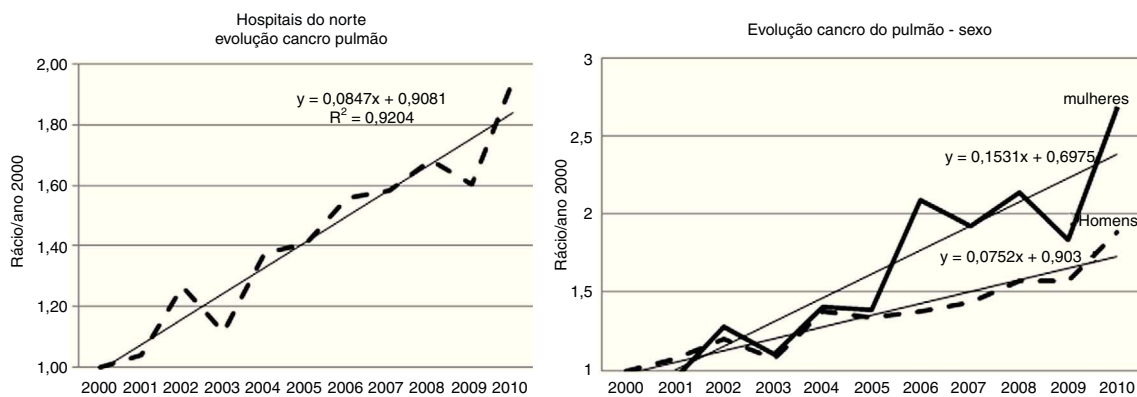


Figura 1 Evolução dos cancros do pulmão registados (rácios em relação ao ano 2000).

de ocorrência<sup>7-10</sup> poderá relacionar-se com a alteração da atitude da sociedade em relação ao hábito de fumar e ao receio da associação deste ao risco de cancro do pulmão. O PS dos doentes representa uma condicionante decisiva à escolha do tratamento. A avaliação da repercussão da doença no PS mostra que, embora a maioria dos doentes tenha bom estado geral na altura do diagnóstico, 48,6% estavam gravemente limitados. Contrariamente ao que ocorre com outros tumores malignos, uma elevada proporção de doentes tem mau PS<sup>11</sup>. No nosso estudo, a proporção de doentes com bom PS foi aumentando ao longo do estudo. Na década passada, as boas condições socioeconómicas podem explicar um melhor PS. Ao longo da década em que o estudo foi realizado houve melhorias significativas nas condições de vida das pessoas. Essas condições socioeconómicas e culturais podem, pelo menos em parte, explicar um melhor PS dos doentes, sem que a isso possa ter estado associado um diagnóstico mais precoce da doença «stage shift».

Esta tendência pode relacionar-se, também, com um mais fácil acesso aos centros especializados no diagnóstico e tratamento do cancro do pulmão. Contudo, esta última explicação é difícil de sustentar uma vez que não está associada a uma maior proporção de tumores diagnosticada em estágio precoce<sup>12-14</sup>. A proporção de tumores potencialmente candidatas a cirurgia manteve-se estável, tendo por outro lado a doença localmente avançada – estágio IIIB – diminuído na mesma proporção que aumentaram os tumores metastáticos. Estas mudanças entre os estádios IIIB e IV parecem indicar a presença do bem conhecido fenómeno de migração entre estádios: «Will Rogers phenomenon»<sup>15</sup>, cuja mais provável explicação poderá estar na utilização de novas e mais precisas metodologias de estadiamento da doença.

A predominância do adenocarcinoma e a redução consequente de carcinoma epidermóide e carcinoma de células pequenas são outras das importantes mudanças observadas

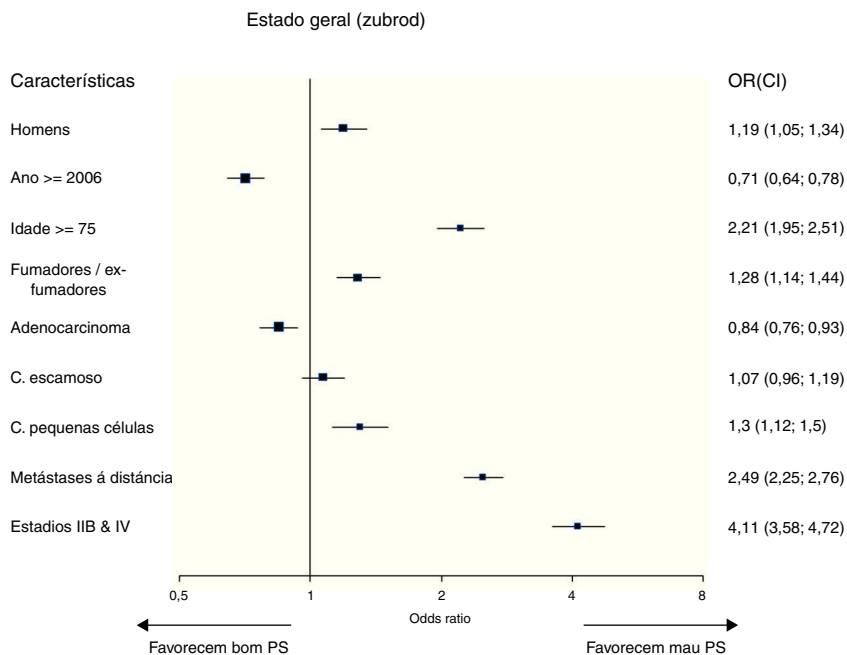
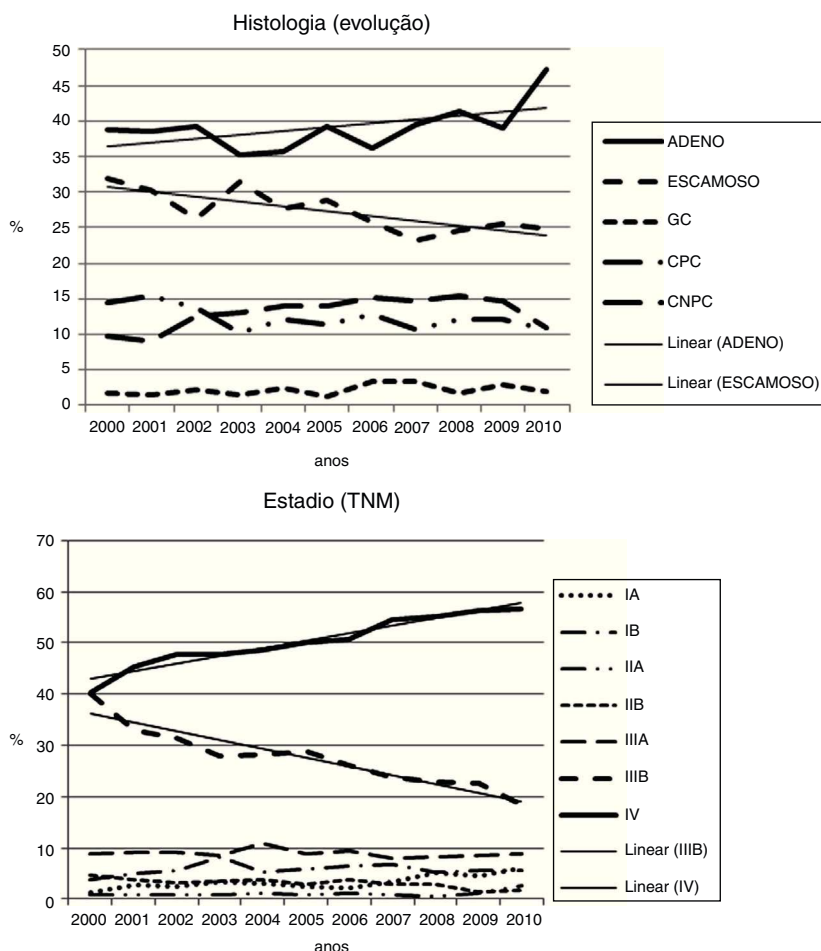


Figura 2 Determinantes do estado geral nos doentes com cancro do pulmão.

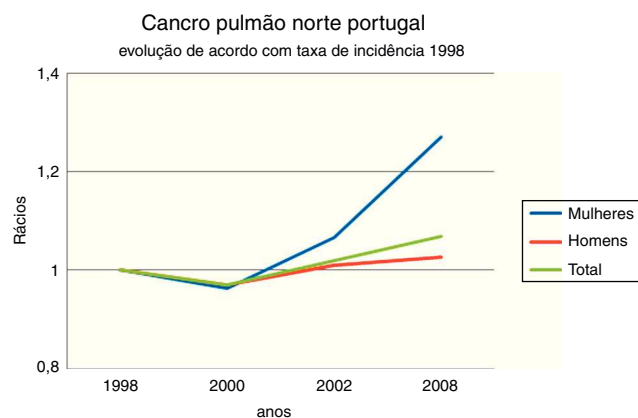


**Figura 3** Cancro do pulmão citologia/histologia e estadiamento, 2000-2010.

durante os 11 anos de estudo. Embora ainda não completamente esclarecidas, estas mudanças parecem estar relacionadas com as alterações físicas das partículas do tabaco fumado pelos doentes<sup>9,10</sup> e as suas possíveis consequências (alteração no tamanho das partículas e nas áreas do pulmão atingidas). Para além disto, novas técnicas de avaliação anátomo-patológica e novas classificações

dos tumores, entretanto estabelecidas, podem também ter influenciado estes resultados.

Independentemente dos esforços de todos, a realidade mantém-se ano após ano: quase 80% dos doentes dos hospitais do norte de Portugal tinham doença extensa na altura do diagnóstico, sem quaisquer condições para serem considerados candidatos a tratamento curativo. Nestas condições, a terapêutica foi quimioterapia e, para quase 2.000 doentes, a única opção foi tratamento de suporte. Não é porém uma situação isolada, ocorrendo de forma global e deve constituir um estímulo para a pesquisa de novas estratégias que impeçam que uma tão grande proporção de doentes seja diagnosticada tão tardiamente. O rastreio do cancro do pulmão poderá ser uma resposta, mas há necessidade de maior evidência. Atualmente, a cirurgia é ainda a melhor opção terapêutica, porém, só uma pequena proporção destes doentes, 767 (8,8%), foram candidatos sem restrição para este tratamento. Combinações de quimioterapia e/ou radioterapia antes ou depois da intervenção cirúrgica permitiu recuperar doentes para tratamento curativo, doentes que de outra forma estariam excluídos. Ao longo dos 11 anos de estudo esta estratégia permitiu recuperar para tratamento cirúrgico 534 (6,1%) doentes, aumentando em 41% (6,1 de 14,9%) a proporção de doentes operados e consequentemente elevar a expectativa de qualidade de vida e



**Figura 4** Cancro do pulmão, incidência em Portugal (7) (OECD Health Data 2011).

maior sobrevivência. Adicionalmente, a possibilidade de utilizar terapêuticas dirigidas a alvos moleculares (inibidores das tirosinases), não só em segunda e terceira linhas terapêuticas, mas também em primeira linha em doentes com doença avançada cujo tumor possuísse mutações ativas do EGFR «recetor do fator epidérmico de crescimento») e translocações do EML-ALK, poderá influenciar a sobrevivência global dos doentes com cancro do pulmão.

## Conclusão

Os doentes com cancro do pulmão diagnosticados e tratados nos hospitais do norte de Portugal representaram, em 2008, 1.059 (32,2%) de 3.288 (total de casos registados no país em 2008). Se mantivermos o número global de casos de cancro do pulmão inalterado (3.288), a proporção de casos de cancro do pulmão dos hospitais do norte de Portugal em 2010 atingirá os 39,5% (1.284). A evolução do cancro do pulmão no sexo feminino é relevante e deve ser monitorizada. A elevada proporção de doentes diagnosticados em fase avançada da doença em cada ano, infelizmente, é uma realidade com importante repercussão socioeconómica. Dado o impacto socioeconómico da doença e os recursos envolvidos no diagnóstico, tratamento e nos cuidados paliativos o cancro do pulmão deverá ser incluído na estratégia nacional para as doenças respiratórias.

## Responsabilidades éticas

**Proteção de pessoas e animais.** Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

**Confidencialidade dos dados.** Os autores declaram ter seguido os protocolos de seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes e que todos os pacientes incluídos no estudo receberam informações suficientes e deram o seu consentimento informado por escrito para participar nesse estudo.

**Direito à privacidade e consentimento escrito.** Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Agradecimentos

Agradecemos a todos os nossos colegas da pneumologia oncológica do norte de Portugal pelo seu excelente trabalho e pelo esforço persistente na colheita e tratamento dos dados.

## Apêndice. Material adicional

Pode consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrónica disponível em [doi:10.1016/j.rppneu.2013.05.005](https://doi.org/10.1016/j.rppneu.2013.05.005).

## Bibliografia

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010 [consultado Dez 2012]. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>
2. Alves L, Bastos J, Lunet N. Evolução da mortalidade por cancro do pulmão em Portugal (1955-2005). *Rev Port Pneumol*. 2009;15:575-87.
3. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2012. *Ann Oncol*. 2012;23:1044-52.
4. STATA Statistics Data Analysis 9.0. College Station, Texas 77845, USA, 2005.
5. Bax L: MIX 2.0. Professional software for meta-analysis in Excel. Version (2.0.1.3). BiostatXL, 2011 [consultado 28 Ago 2012]. Disponível em: <http://www.meta-analysis-made-easy.com>
6. Nils Wilking. Karolinska Institutet Daniel Högborg. i3 Innovus Bengt Jönsson, Karolinska Institutet/i3 Innovus. Benchmarking report of lung cancer care in selected European Countries. Stockholm School of Economics. 14 May 2008.
7. OECD Health Data 2011 [consultado 20 Ago 2012]. Disponível em: [http://www.oecd.org/document/0,3746,en\\_2649\\_37407\\_34971438\\_1\\_1\\_1\\_37407,00.html](http://www.oecd.org/document/0,3746,en_2649_37407_34971438_1_1_1_37407,00.html)
8. Subramanian J, Morgensztern D, Goodgame B, Baggstrom MQ, Gao F, Piccirillo J, et al. Distinctive characteristics of non-small cell lung cancer (nscl) in the young: A surveillance, epidemiology, and end results (seer) analysis. *J Thorac Oncol*. 2010;5:23-8.
9. Youlden DR, Cramb SM, Baale PD. The international epidemiology of lung cancer. Geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol*. 2008;8:819-31.
10. Samet JM. The epidemiology of lung cancer: What we know and what we need to know. *J Thorac Oncol*. 2007;8 Suppl 4.
11. Lilebaum RC, Cashy J, Hensing TA. Prevalence of poor performance status in lung cancer patients: Implications for research. *J Thorac Oncol*. 2008;2:125-9.
12. Ray G, Henson DE, Schwartz AM. Cigarette smoking as a cause of cancers other than lung cancer: An exploratory study using the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Chest*. 2010;138:491-9.
13. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007;132:295-555.
14. William NW, Lin HY, Lee JJ, Lippman SM, Roth JA, Kim ES. Revisiting stage iiiib and iv non-small cell lung cancer analysis of the surveillance, epidemiology, and end results data. *Chest*. 2009;136:701-9.
15. Christensen D. The Will Rogers phenomenon: Roping the effects of a new cancer staging system. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1105-6.