

Maria Sucena¹
Gabriela Fernandes¹
Henrique Queiroga^{2,3}
Venceslau Hespagnol^{2,4}

Cancro do pulmão – O que mudou em duas décadas

Lung cancer – What has changed in two decades

Recebido para publicação/received for publication: 04.09.21

Aceite para publicação/accepted for publication: 05.01.24

Resumo

O cancro do pulmão (CP) é um problema *major* de saúde pública, sendo a neoplasia mais comum no sexo masculino e a que maior mortalidade determina em ambos os sexos. Há duas décadas observava-se um predomínio do carcinoma epidermóide; no entanto, actualmente, o adenocarcinoma é o tipo histológico mais frequente.

Foi objectivo deste trabalho retrospectivo a comparação dos dados demográficos e dos factores

Abstract

Lung cancer (LC) is a major public health problem and it is the most common form of cancer in men. It remains the most common cause of cancer death in men and women. In the initial decades of the smoking-caused epidemic, squamous cell carcinoma was the most frequent type. Recently there was a shift toward predominance of adenocarcinoma.

The aim of our retrospective study was to compare the demographic factors and factors connected with

¹ Interna Complementar de Pneumologia do Hospital de S. João

² Assistente Hospitalar Graduado de Pneumologia do Hospital de S. João

³ Professor Auxiliar de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

⁴ Professor Associado de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Serviço de Pneumologia do Hospital de S. João.

Director do Serviço: Professor Doutor J. Agostinho Marques

Correspondência:

Maria Sucena

Serviço de Pneumologia do Hospital de S. João

Alameda Professor Hernâni Monteiro, 4202-451 Porto

Telefone: 225512214

e-mail: gusmaria23@hotmail.com

relacionados com a doença em doentes cujo diagnóstico de CP foi efectuado nos períodos compreendidos entre 1979-1982 e 1999-2002 no H. S. João.

Nos oito anos referentes ao estudo foi diagnosticado CP em 750 doentes. Dos 236 doentes cujo diagnóstico foi efectuado entre 1979-1982, 84,3% eram do sexo masculino, com uma idade média de $60,0 \pm 10,0$ anos. O tipo histológico predominante foi o carcinoma epidermóide (46,2%). No período entre 1999-2002 foi diagnosticado CP em 514 doentes (83,9% sexo masculino; idade média $64,7 \pm 10,8$ anos), com um predomínio do adenocarcinoma (47,1%). Ao longo dos 20 anos analisados verificaram-se diferenças estatisticamente significativas em relação aos hábitos tabágicos (aumento da percentagem de fumadores; 73,7% *vs* 82,4%), idade dos doentes (aumento da idade média), tipo histológico (aumento da percentagem de adenocarcinoma e diminuição do carcinoma epidermóide e carcinoma de pequenas células) e tratamento (diminuição da proporção de doentes submetidos apenas a terapêutica de suporte; 26% *vs* 19%).

Como conclusão, saliente-se a evolução dos tipos histológicos nos últimos 20 anos e um menor recurso ao tratamento sintomático como única opção terapêutica.

Rev Port Pneumol 2005; XI (2): 135-154

Palavras chave: Cancro do pulmão, histologia, estado geral, estágio, tratamento

the disease in patients whose LC was diagnosed in two distinct periods in H.S.João (1979-1982 and 1999-2002).

A total of 750 LC were diagnosed. Between 1979-1982 a total of 236 patients were diagnosed LC (84.3% male; mean age 60.0 ± 10.0). The most common histological type was squamous cell (46.2%). A total of 514 LC were diagnosed during the period 1999-2002 (83.9% male; mean age 64.7 ± 10.8) and adenocarcinoma was the most frequent (47.1%). There were significant differences, between the two periods analysed concerning smoking (increase in the number of smokers; 73.7% *vs* 82.4%), age (increase in the mean age of patients) and histology (higher percentage of adenocarcinoma and reduction of squamous cell and small-cell lung cancer). The percentage of patients treated symptomatically decreased significantly in 20 years (26% *vs* 19%).

As a conclusion we can say that there was an evolution of histological types in the last two decades and a reduction in the number of patients submitted to symptomatic treatment alone.

Rev Port Pneumol 2005; XI (2): 135-154

Key words: Lung cancer, histology, performance status, stage, treatment

Introdução

O cancro do pulmão (CP) é um problema *major* de saúde pública, sendo a neoplasia mais comum no sexo masculino e a que maior mortalidade determina em ambos os sexos. É responsável por cerca de 25% das mortes por cancro nas mulheres e 31% nos homens¹.

A incidência e a taxa de mortalidade do CP são muito similares porque o diagnóstico continua a efectuar-se em fases avançadas da doença².

Nos últimos 20 anos tem-se verificado uma diminuição da incidência do CP nos indivíduos do sexo masculino nos países ocidentais³. No entanto, a incidência na mulher tem vindo a aumentar desde os anos sessenta (nomeadamente nos países desenvolvidos), provavelmente como consequência da globalização do uso do tabaco⁴. O fumo do tabaco é amplamente considerado como o maior factor de risco de CP, sendo responsável por cerca de 90% dos casos⁵.

Nas décadas iniciais da “epidemia” de CP relacionada com o tabagismo observava-se um predomínio do carcinoma epidermóide. No entanto, actualmente o adenocarcinoma é o tipo histológico mais frequente^{6,7,8}. As principais hipóteses explicativas desta mudança relacionam-se com alterações na composição do tabaco e consequente alteração nas doses de carcinogénios inalados^{9,10,11}. Em Portugal, a verdadeira dimensão epidemiológica do CP não é conhecida com rigor; no entanto, têm vindo a ser efectuados esforços significativos para melhorar a situação, nomeadamente com registos oncológicos regionais⁴. Segundo a Sociedade Portuguesa de Pneumologia, em 1988-1990 diagnosticavam-se anualmente cerca de 850 novos

Introduction

Lung cancer (LC) is a major public health problem and it is the most common form of cancer in men. It remains the most common cause of cancer death in both men and women. It is the cause of approximately 25% of cancer deaths in women and 31% in men¹. Both the incidence and mortality rate of LC is very similar as the diagnosis continues to be made only in the more advanced stages of the disease².

The last 20 years have seen a reduction in the incidence of LC in males in western countries³. At the same time, the incidence in females has increased since the 1970s, especially in developed countries, probably as a result of more widespread smoking habits⁴.

Smoking is widely considered a major risk factor in LC and is responsible for approximately 90% of the cases⁵.

In the early smoking-related LC ‘epidemic’ decades there was a predominance of squamous cell cancer whereas currently adenocarcinoma is the most common histological type^{6,7,8}. The main schools of thought explaining this change are connected to the changes in cigarette composition and the subsequent change in the amounts of carcinogens inhaled^{9,10,11}.

The real epidemiological scale of LC in Portugal is not definitively known as of yet, although significant efforts have been made, specifically regional oncology registries⁴, to improve the situation. The Portuguese Pulmonology Society states that around 850 new cases were diagnosed annually in the period 1988-1990 (with an annual growth rate of 5.3%) and around 1500 new cases (with a 6.5% annual growth rate) in the period 1998-2000. Portugal is, however, the European Union country with the lowest

O cancro do pulmão é (...) a neoplasia mais comum no sexo masculino e a que maior mortalidade determina em ambos os sexos

Actualmente o adenocarcinoma é o tipo histológico mais frequente

casos (com 5,3% de acréscimo anual) e em 1998-2000 cerca de 1500 novos casos (com 6,5% de acréscimo anual). No entanto, Portugal é o país da União Europeia com a mais baixa taxa de incidência. Contudo, tomando por exemplo os registos hospitalares regionais, a tendência nos próximos anos é para aumentar⁴.

Objectivos

Foi objectivo deste trabalho a comparação dos dados demográficos (sexo, idade e hábitos tabágicos) e dos factores relacionados com a doença (estado geral, histologia, estágio e tratamento) em duas populações com CP separadas no tempo por 20 anos. Para tal, procedemos à análise retrospectiva dos dados referentes aos doentes cujo diagnóstico de CP foi efectuado nos períodos compreendidos entre 1979-1982 e 1999-2002 no Hospital S. João.

Material e métodos

A população em estudo envolveu 750 doentes com o diagnóstico de novo de CP. A recolha dos dados foi efectuada através da consulta dos processos clínicos e da utilização de base de dados computadorizada. Seleccionaram-se os dados referentes às características demográficas (sexo, idade, hábitos tabágicos) e ao estado geral dos doentes, à histologia e estágio do CP e ao tratamento inicial efectuado.

Relativamente aos hábitos tabágicos, os doentes foram divididos em dois grupos: fumadores (que inclui os fumadores na altura do diagnóstico e os ex-fumadores) e não fumadores.

O diagnóstico de CP foi baseado no exame citológico ou histológico, de acordo com os critérios da OMS¹².

rate of incidence. Nevertheless, if the regional hospital registries, for example, are taken into account, the trend over the next few years is one of growth⁴.

Aims

The aim of this study is to compare the demographic (sex, age and smoking habits) and the factors connected to the disease (performance status, histology, stage and treatment) in two LC populations that are separated by a 20-year gap. In order to do this, we carried out a retrospective analysis of the data concerning the patients whose LC diagnosis had been made at S. João hospital in the 1979-1982 and 1999-2002 periods.

Material and Methods

The study's population consisted of 750 patients with a new LC diagnosis.

The data was collected via consulting the clinical processes and using a computerised database. Data was gathered on the patients' demographic characteristics (sex, age, smoking habits), performance status, histology and LC stage and the initial treatment the patients received.

In terms of smoking habits, the patients were divided into two groups: smokers (including those who smoked at the time they were diagnosed and ex-smokers) and non-smokers.

The LC diagnosis was based on the cytology or histology exam, in accordance with the WHO criteria¹².

The tumours were classified into five groups: 1) Squamous cell cancer; 2) Small-cell lung cancer (SCLC); 3) Adenocarcinoma; 4) Large-cell lung cancer; 5) Non-specified carcinoma (N-SC).

The performance status was determined in

Os tumores foram classificados em cinco grupos: 1) Carcinoma epidermóide; 2) Carcinoma de pequenas células (CPPC); 3) Adenocarcinoma; 4) Carcinoma de grandes células; 5) Carcinoma não especificado (CNE).

O estado geral foi determinado de acordo com a escala do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)¹³.

A extensão da doença (estádio) foi definida de acordo com os critérios TNM (*tumour-node-metastasis*)¹⁴.

Foi considerada como terapêutica inicial a que foi instituída nos primeiros 3 meses após o diagnóstico de CP

Análise estatística: Utilizou-se o teste de Student para estudo de variáveis numéricas e o qui-quadrado baseado no índice de verosimilhança para estudo de variáveis categóricas. Os resultados apresentam-se como média \pm desvio-padrão. Considerou-se como tendo significado estatístico um $p < 0,05$. A análise estatística foi realizada utilizando o programa SPSS 11.0 (*Statistical Package for Social Sciences*) da SPSS Inc., Chicago, IL.

Resultados

Características demográficas e estado geral

Nos oito anos correspondentes ao estudo foi diagnosticado CP em 750 doentes, 236 dos quais no período compreendido entre Janeiro de 1979 e Dezembro de 1982, e 514 no período compreendido entre Janeiro de 1999 e Dezembro de 2002.

No total dos doentes, a idade média foi de $63,2 \pm 10,8$ anos (19-93 anos), 84% (n=630) correspondiam a indivíduos do sexo masculino e 16% (n=120) a doentes do sexo feminino.

Relativamente aos hábitos tabágicos, foi possível obter dados em 726 doentes. Destes,

line with the scale of the Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG)¹³.

The extent of the disease (stage) was defined in accordance with the TNM (tumour-node-metastasis) criteria¹⁴.

Initial treatment was considered as that administered in the first three months following the LC diagnosis.

Statistical analysis: The Student test was used to study the variable numbers and the Pearson chi-square test, based on the likelihood index to study the variable categories. The results are shown as an average \pm standard deviation. A $p < 0.05$ is considered as having statistical significance. The statistical analysis was carried out using the SPSS 11.0 (Statistical Package for Social Sciences) programme of SPSS Inc., Chicago, IL.

Results

Demographic characteristics and performance status

LC was diagnosed in 750 patients in the eight years of this research. 236 of these diagnoses were made between January 1979 and December 1982 and 514 in the period between January 1999 and December 2002.

Taking the patients as a whole, the average age was 63.2 ± 10.8 years (19 – 93 years). 84% (n=630) of these patients were male and 16% (n=120) were female.

Turning to smoking habits, it proved possible to obtain data for 726 patients and of these, 79.6% (n=578) were smokers and 20.4% (n=148) were non-smokers.

The demographic characteristics and the performance status of the patients diagnosed in the 1979-1982 and 1999-2002 periods are represented in Table I.

The average age in the 1979-1982 period was 60.0 ± 10.0 years (19-81 years). 84.3%

79,6% (n=578) eram fumadores e 20,4% (n=148) não fumadores.

As características demográficas e o estado geral dos doentes cujo diagnóstico foi efectuado nos períodos 1979-1982 e 1999-2002 encontram-se representadas no Quadro I.

Relativamente ao período entre 1979-1982, a idade média foi de $60,0 \pm 10,0$ anos (19-81 anos), 84,3% (n=199) correspondiam a indivíduos do sexo masculino e 73,7% eram fumadores. Verificou-se um predomínio dos estados gerais 0-1 (42,8%) de ECOG, seguido do estado 2 e com apenas uma pequena percentagem de doentes nos estados 3 e 4 (16,5%).

No período compreendido entre 1999-2002, a média de idade foi de $64,7 \pm 10,8$ anos (35-93 anos), 83,9% (n=431) correspondiam a indivíduos do sexo masculino e 82,4% eram fumadores. Os doentes estavam distribuídos de forma relativamente homogénea pelos vários estados gerais havendo, no entanto, um ligeiro predomínio do estado 2 (35,9%). A comparação entre os dois períodos analisados permitiu constatar um aumento

(n=199) were males and 73.7% were smokers. A predominance (42.8%) of the ECOG performance statuses 0-1 was seen, followed by status 2 and with only a small percentage of patients in statuses 3 and 4 (16.5%).

The average age in the 1999-2002 period was 64.7 ± 10.8 years (35-93 years). 83.9% (n=431) were male and 82.4% were smokers. There was a relatively homogenous distribution of patients throughout the various performance statuses, with a slight predominance of status 2 (35.9%).

The comparison between the two periods studied allowed for a significant increase in age and smoking habits over the last 20 years and a worse performance status in the patients at the time of diagnosis to be seen.

Histological types

The distribution of histological types is shown in Table II.

Adenocarcinoma was the most common histological type, present in 37.1% (n=278) of the patients, followed by squamous cell cancer in 32.4% (n=243) and SCLC in 20.7% (n=155).

Quadro I – Características demográficas e estado geral dos doentes com cancro do pulmão diagnosticado nos anos 1979-1982 e 1999-2002

Características	1979/1982	1999/2002	p
Nº de doentes	236	514	
Média de idade (anos)	$60,0 \pm 10,0$	$64,7 \pm 10,8$	< 0,001
Sexo:			
Masculino	199 (84,3%)	431 (83,9%)	ns
Feminino	37 (15,7%)	83 (16,1%)	
Fumadores	174 (73,7%)	404 (82,4%)	0,008
Estado geral (ECOG)			
0-1	101 (42,8%)	170 (33,1%)	
2	96 (40,7%)	185 (35,9%)	< 0,001
3-4	39 (16,5%)	159 (31%)	

Table I – Demographic characteristics and performance status in patients whose lung cancer was diagnosed in the years 1979-1982 and 1999-2002

Characteristics	1979/1982	1999/2002	p
Nº of patients	236	514	
Average age (years)	60.0 ± 10.0	64.7 ± 10.8	< 0.001
Sex:			
Male	199 (84.3%)	431 (83.9%)	ns
Female	37 (15.7%)	83 (16.1%)	
Smokers	174 (73.7%)	404 (82.4%)	0.008
Performance status			
0-1	101 (42.8%)	170 (33.1%)	
2	96 (40.7%)	185 (35.9%)	< 0.001
3-4	39 (16.5%)	159 (31%)	

significativo da idade e dos hábitos tabágicos ao longo dos últimos 20 anos e um pior estado geral dos doentes na altura do diagnóstico.

Tipos histológicos

A distribuição dos tipos histológicos está representada no Quadro II.

O adenocarcinoma foi o tipo histológico mais frequente estando presente em 37,1% (n=278) dos doentes, seguido do carcinoma epidermóide em 32,4% (n=243) e do CPPC em 20,7% (n=155).

No período entre 1979-1982 o carcinoma epidermóide foi o tipo histológico mais frequente (46,2% dos doentes; n=109).

O 2º tipo histológico mais comum foi o CPPC, seguido do adenocarcinoma. Pelo contrário, nos anos de 1999-2002 obtivemos um predomínio do adenocarcinoma (47,1%), seguido do carcinoma epidermóide (26,1%) e do CPPC (16,5%).

Assim, ao longo das duas décadas, verificámos um aumento significativo do adenocarcinoma e CNE e redução igualmente significativa do carcinoma epidermóide, CPPC e carcinoma de grandes células.

In the 1979-1982 period, squamous cell cancer was the most common histological type (46.2% of the patients; n=109). The second most common histological type was SCLC, followed by

adenocarcinoma. Contrary to this, the 1999-2002 period saw a predominance of adenocarcinoma (47.1%), followed by squamous cell cancer (26.1%) and SCLC (16.5%).

Thus, a significant increase in adenocarcinoma and N-SC and an equally significant reduction in squamous cell cancer, SCLC and large-cell lung cancer have been seen throughout the two decades.

LC stage

Full data on the LC stage was obtained for 743 patients.

In SCLC there was a clear predominance of full-blown disease (86% in the 1979-1982 period and 93% in the 1999-2002 period), as is shown in Graphs 1 and 2.

The development stage of non-small-cell lung cancer (NSCLC) is shown in Graphs 3 and 4. The presence of metastasis at the time of diagnosis in 44.6% of the patients in the

Quadro II – Tipos histológicos do cancro de pulmão cujo diagnóstico foi efectuado nos anos 1979-1982 e 1999-02

Histologia	1979/1982	1999/2002	Total	p
Adenocarcinoma	36 (15,3%)	242 (47,1%)	278 (37,1%)	< 0,0001
Epidermóide	109 (46,2%)	134 (26,1%)	243 (32,4%)	< 0,0001
Grandes células	12 (5,1%)	6 (1,2%)	18 (2,4%)	0,003
CNE	9 (3,8%)	47 (9,1%)	56 (7,5%)	0,01
CPPC	70 (29,7%)	85 (16,5%)	155 (20,7%)	< 0,0001
Total	236 (100%)	514 (100%)	750 (100%)	

(CNE – Carcinoma não especificado; CPPC – Carcinoma pulmonar de pequenas células)

Table II – Histological types of lung cancer diagnosed between the years 1979-1982 and 1999-2002

Histology	1979/1982	1999/2002	Total	p
Adenocarcinoma	36 (15.3%)	242 (47.1%)	278 (37.1%)	< 0.0001
Squamous	109 (46.2%)	134 (26.1%)	243 (32.4%)	< 0.0001
Cancer large cell	12 (5.1%)	6 (1.2%)	18 (2.4%)	0.003
N-SC	9 (3.8%)	47 (9.1%)	56 (7.5%)	0.01
SCLC	70 (29.7%)	85 (16.5%)	155 (20.7%)	< 0.0001
Total	236 (100%)	514 (100%)	750 (100%)	

(N-SC – Non-specified carcinoma; SCLC – Small-cell lung cancer)

Quadro III – Tratamento inicial do cancro do pulmão nos anos 1979-1982 e 1999-2002

Tratamento	1979/1982	1999/2002	Total	p
QT	89 (37,7%)	200 (38,9%)	289 (38,5%)	ns
RT	16 (6,8%)	49 (9,5%)	65 (8,7%)	ns
QT+RT	45 (19,1%)	126 (24,5%)	171 (22,8%)	ns
Cirurgia	24 (10,2%)	44 (8,6%)	68 (9,1%)	ns
Sintomático	62 (26,3%)	95 (18,5%)	157 (20,9%)	0,02
Total	236 (100%)	514 (100%)	750 (100%)	

QT – Quimioterapia; RT – Radioterapia

Table III – Initial treatment of lung cancer in the years 1979-1982 and 1999-2002

Treatment	1979/1982	1999/2002	Total	p
CT	89 (37.7%)	200 (38.9%)	289 (38.5%)	ns
RT	16 (6.8%)	49 (9.5%)	65 (8.7%)	ns
CT+RT	45 (19.1%)	126 (24.5%)	171 (22.8%)	ns
Surgery	24 (10.2%)	44 (8.6%)	68 (9.1%)	ns
Palliative	62 (26.3%)	95 (18.5%)	157 (20.9%)	0.02
Total	236 (100%)	514 (100%)	750 (100%)	

CT – Chemotherapy; RT – Radiotherapy

Estádio do CP

Obtivemos dados relativos ao estadiamento completo do CP em 743 doentes.

No CPPC verificou-se um franco predomínio de doença extensa (86% no período 1979-1982 e 93% no período 1999-2002), tal como se observa nas Figs. 1 e 2.

O estadiamento do carcinoma pulmonar não pequenas células (CPNPC) encontra-se representado nas Figs. 3 e 4. De salientar a presença de metástases à distância na altura do diagnóstico em 44,6% dos doentes no período 1979-1982 e em 45,4% no período posterior.

1979-1982 period and in 45.4% of the earlier period is to be underlined.

Treatment

Chemotherapy (CT) used in isolation was the initial treatment option in 39% of the patients, as Table III shows. In 23%, an association of CT and radiotherapy RT was opted for.

Only 9% (n=68) of the patients underwent surgical treatment (10% in the 1979-1982 period and 9% in the 1999-2002 period).

The proportion of patients who underwent only palliative treatment decreased over the

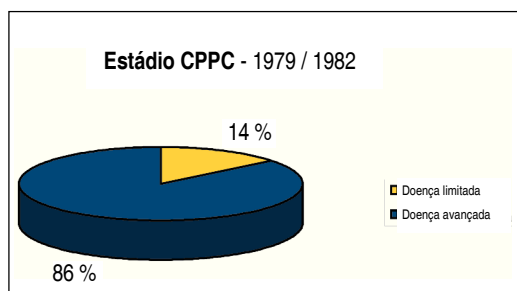


Fig. 1 – Estadiamento do carcinoma pulmonar pequenas células (CPPC) nos anos 1979-1982

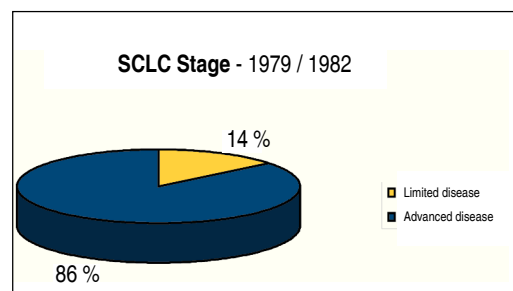


Fig. 1 – Stage of small-cell lung cancer (SCLC) in the years 1979-1982

CANCRO DO PULMÃO – O QUE MUDOU EM DUAS DÉCADAS

Maria Sucena, Gabriela Fernandes, Henrique Queiroga, Venceslau Hespagnol

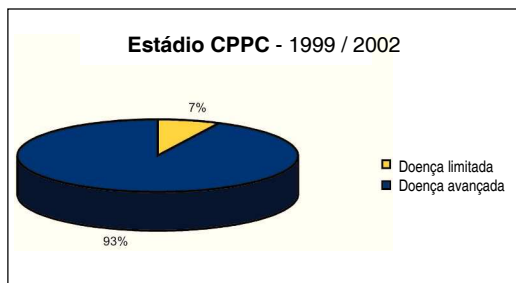


Fig. 2 – Estadiamento do carcinoma pulmonar pequenas células (CPNC) nos anos 1999-2002

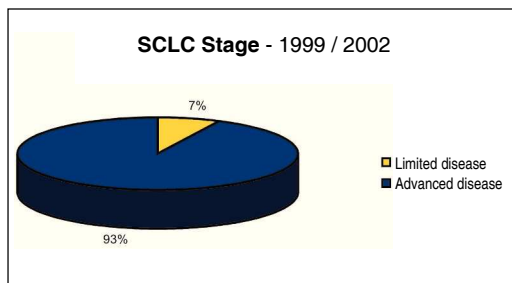


Fig. 2 – Stage of small-cell lung cancer (SCLC) in the years 1999-2002

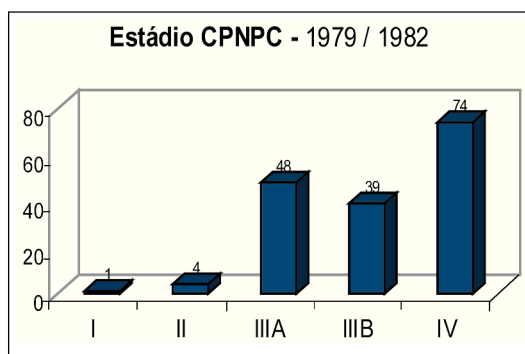


Fig. 3 – Distribuição da extensão tumoral em estádios (TNM) em doentes com carcinoma pulmonar não-pequenas células (CPNPC) nos anos 1979-1982

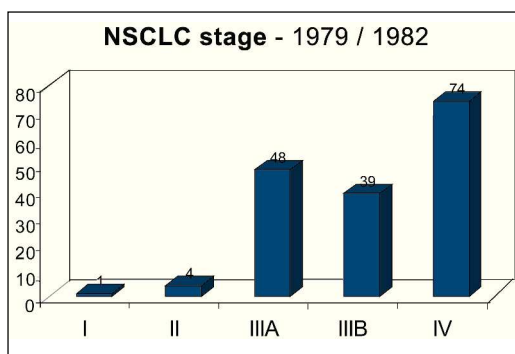


Fig. 3 – Distribution of the extent of tumour in stages (TNM) in non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients in the years 1979-1982

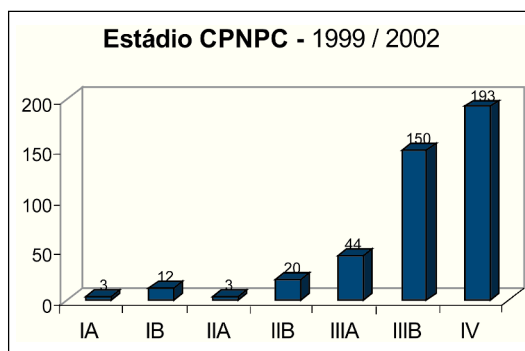


Fig. 4 – Distribuição da extensão tumoral em estádios (TNM) em doentes com carcinoma pulmonar não pequenas células (CPNPC) nos anos 1999-2002

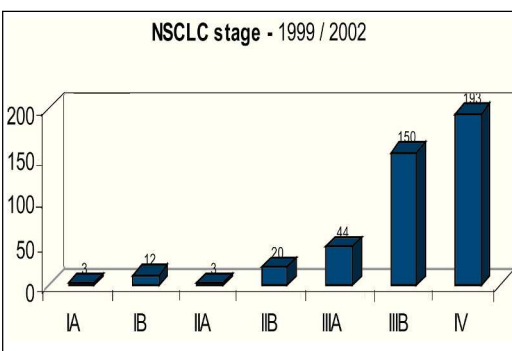


Fig. 4 – Distribution of the extent of tumour in stages (TNM) in non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients in the years 1999-2002

Tratamento

A quimioterapia (QT) usada isoladamente foi a opção terapêutica inicial em 39% dos doentes, tal como representado no Quadro III. Em 23% optou-se inicialmente pela associação entre QT e radioterapia (RT).

Apenas 9% (n=68) dos doentes foram submetidos a tratamento cirúrgico (10% nos anos 1979-1982 e 9% no período 1999-2002).

A proporção de doentes que apenas efectuaram terapêutica de suporte diminuiu ao longo das duas décadas (26% no período entre 1979/1982 e 19% no período entre 1999/2002), sendo a diferença estatisticamente significativa (p=0,02).

Discussão

O CP, uma entidade rara no princípio do século XX, é hoje um problema de saúde pública, comportando-se como uma verdadeira epidemia ao ser a neoplasia maligna mais frequente no Mundo¹⁵. A sua incidência global está a aumentar cerca de 0,5% ao ano³. Nos países ocidentais, e nos últimos 20 anos, tem-se verificado uma diminuição da incidência do CP nos indivíduos do sexo masculino, o que não ocorre nos doentes do sexo feminino³.

O CP é a principal causa de morte por cancro, sendo o responsável por cerca de um milhão de mortes anualmente (25% das mortes por cancro nas mulheres e 31% nos homens)^{1,3}.

No CP, a razão mortalidade-incidência é persistentemente uma das maiores relativamente aos cancros com diferentes localizações, *i.e.* cerca de 0,8 em ambos os sexos, o que torna as taxas de incidência muito similares às taxas de mortalidade¹⁶.

O aumento da esperança de vida nos países

two decades (26% in the 1979/1982 period and 19% in the 1999/2002 period). The difference was statistically significant (p=0.02).

Discussion

Lung Cancer, a rare thing at the beginning of the twentieth century, is now a public health problem; a real epidemic, the world's most common cancer¹⁵. Its global incidence is increasing by approximately 0.5% a year³. In western countries over the last 20 years, a decrease in LC incidence has been seen in male but not in female patients³.

LC is the main cause of cancer deaths, responsible for around 1 million deaths per year (25% of cancer deaths are in women and 31% in men)^{1,3}.

The incidence and mortality rates of LC are persistently higher than cancer of other areas, *i.e.* around 0.8 in both sexes, which makes the incidence rates very similar to the mortality rates¹⁶.

A consequence of increased life expectancy in developed countries is the marked increase in cancers in elderly patients¹⁷.

LC predominantly affects the elderly and is rare under the age of 40. Sixty-seven is the average age at diagnosis⁴. Over 50% of lung cancers are diagnosed in patients aged over 65 years and around 30% of lung cancers are diagnosed in patients aged over 70 years^{18,19}. In our study, the average age (63.2 ± 10.8 years) is similar to that found in Spanish studies², but lower than the 71 years found by Brown in the United Kingdom²⁰.

The last few decades have seen an increase in the age of patients with LC^{21,22}, just as we observed. This could impact on research into diagnosis, histology and treatment.

A study carried out in several European countries for the 1985-1989 period showed

O cancro do pulmão é a principal causa de morte por cancro

desenvolvidos teve como consequência um aumento marcado das neoplasias nos doentes com idade avançada¹⁷.

O CP afecta predominantemente os idosos, é raro antes dos 40 anos, sendo 67 a idade mediana aquando do diagnóstico⁴. Mais de 50% das neoplasias pulmonares são diagnosticadas em doentes com idade superior a 65 anos e cerca de 30% em doentes com idade superior a 70 anos^{18,19}.

No nosso estudo, a idade média ($63,2 \pm 10,8$ anos) é similar à encontrada em estudos espanhóis², mas inferior aos 71 anos encontrados por Brown no Reino Unido²⁰.

Nas últimas décadas tem-se assistido a um aumento da idade dos doentes com CP^{21,22}, tal como por nós observado, o que poderá ter impacto na investigação diagnóstica, histologia e tratamento.

Um estudo efectuado em vários países da Europa referente ao período de 1985-1989 mostrou que metade de todos os doentes com idade inferior a 45 anos morrem durante o primeiro ano após o diagnóstico, aumentando esse número para cerca de 80% nos doentes com idade igual ou superior a 75 anos²³.

A pior taxa de sobrevivência nos idosos poderá ser explicada por um menor acesso a tratamento especializado, bem como ao facto de apresentarem comorbilidades na altura do diagnóstico, o que influencia a escolha do tratamento^{24,25,26}, sendo igualmente um factor independente de prognóstico^{27,28}.

Em virtude do envelhecimento crescente da população mundial e com a diminuição de algumas causas de morte, o risco estimado de CP continuará a aumentar. Já na actualidade, e em alguns países industrializados, o CP é na população fumadora com mais de 65 anos a causa de morte mais frequente,

that half of all the patients aged under 45 died during the first year after diagnosis. This number increased to around 80% of the patients aged 75 or over²³.

The lower survival rate in the elderly may be explained by a reduced access to specialised treatment and by the elderly presenting comorbidity factors at the time of diagnosis. This influences the treatment option^{24,25,26}, and is also an independent prognostic factor^{27,28}.

As there is an aging population worldwide and some causes of death are diminishing, the estimated LC risk continues to grow. Nowadays and in some industrialised countries, LC is the most common cause of death in the smoker population aged over 65 years old, overtaking cardiovascular diseases³.

Smoking is widely considered as a LC risk factor, and is responsible for around 90% of the cases⁵. Several prospective studies clearly show a significant dose and time relationship between the exposure to cigarette smoke (number of cigarettes per day / length of time patient has been a smoker) and the development of LC^{29,30}. Based on the results of the British doctors' study, Doll and Peto propose a quantitative model for predicting the LC risk in smokers which lays greater emphasis on the length of time the patient has been a smoker²⁹.

LC incidence in a region concisely mirrors the prevailing smoking pattern, with a latent interval of around 20 years⁵. Although the percentage of male smokers has been diminishing, the number of women smokers has been significantly increasing in many countries since 1980⁴. Given the low incidence of LC in non-smokers, the most significant reduction in LC related risks is that which comes from stopping smoking⁴. The risks

O risco estimado de cancro do pulmão continuará a aumentar

O fumo do tabaco é amplamente considerado como o maior factor de risco de cancro do pulmão

tendo ultrapassado as doenças cardiovasculares³.

O fumo do tabaco é amplamente considerado como o maior factor de risco de CP, sendo responsável por cerca de 90% dos casos⁵. Vários estudos prospectivos demonstraram claramente uma relação dose-resposta significativa entre a exposição ao fumo do cigarro (número de cigarros/dia e duração do hábito) e o desenvolvimento de CP^{29,30}. Baseado nos resultados do estudo dos médicos britânicos, Doll e Peto propõem um modelo quantitativo para predizer o risco de CP nos fumadores que dá um maior significado à duração do hábito tabágico²⁹.

A incidência de CP numa região reflecte de forma concisa o padrão de tabagismo prevalente, com um intervalo de latência de cerca de 20 anos⁵. A percentagem de homens fumadores tem vindo a diminuir, enquanto desde 1980 a prevalência de mulheres fumadoras aumentou significativamente em muitos países⁴. Dada a baixa incidência de CP em não fumadores, a redução mais significativa do risco relativo de CP é a que deriva da cessação dos hábitos tabágicos⁴, diminuindo à medida que o período de abstinência aumenta^{31,32}. No entanto, o risco nunca se iguala ao dos não fumadores mesmo em períodos de abstinência superiores a 40 anos^{31,32}. Nos EUA, quase metade dos CP envolvem ex-fumadores⁴.

No nosso estudo obtivemos uma prevalência crescente de fumadores, ao longo das últimas duas décadas (73,7% no período 1979-1982 e 82,4% no período 1999-2002). De salientar, no entanto, que não foi feita a distinção entre fumadores e ex-fumadores (dada a ausência de dados precisos relativos aos primeiros quatro anos analisados).

Alguns estudos mostraram que os doentes

diminuish as the period of abstinence grows^{31,32}. However, the risk is never as low as it is for non-smokers, even in periods of abstinence greater than 40 years^{31,32}. Almost half of the LC cases in the USA involve ex-smokers⁴.

In our study, we obtained a growing prevalence of smokers over the last two decades (73.7% in the 1979-1982 period and 82.4% in the 1999-2002 period). It is worth stressing that no distinction was made between smokers and ex-smokers given the absence of precise data for the first four years under study.

Some studies show that the older patients present a worse performance status at the time of diagnosis^{33,34}. The increase in age over the last two decades may justify the worsening in performance status in the patients we studied.

At the beginning of the smoking-related LC epidemic, predominance in squamous cell cancer was seen.

In several countries, changes in the incidence of have been accompanied by changes in histological types. Relative and absolute increases in adenocarcinoma have been recognised for around two decades⁸ and reported in various region of the USA^{35,36,37,38,39,40,41}. In Portugal, data from the National Cancer Institute's Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) for the 1973-1994 period show that the incidence of adenocarcinoma in the 1980s was greater than the incidence of squamous cell cancer in both sexes^{38,39}. The rate of squamous cell cancer and SCLC diminished in Caucasian males after having reached a peak in 1981 and 1986 respectively.

Consistent increases in the incidence of adenocarcinoma were also reported in Eu-

mais idosos apresentam pior estado geral na altura do diagnóstico^{33,34}. O aumento da idade ao longo das duas décadas poderá justificar o agravamento do estado geral dos doentes por nós estudados.

No início da epidemia do CP relacionada com o tabagismo verificava-se um predomínio do carcinoma epidermóide.

Em vários países, as mudanças na incidência do CP têm sido acompanhadas de mudanças nos tipos histológicos. Aumentos relativos e absolutos de adenocarcinoma foram reconhecidos há cerca de duas décadas⁸ e reportados em várias regiões dos EUA^{35,36,37,38,39,40,41}. Neste país, dados do *National Cancer Institute's Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) referentes ao período 1973-1994 mostraram que a incidência de adenocarcinoma nos anos 80 ultrapassou a do carcinoma epidermóide em ambos os sexos^{38,39}. Nos homens caucasianos, a taxa de carcinoma epidermóide e CPPC diminuiu após ter alcançado um pico em 1981 e 1986, respectivamente.

Aumentos consistentes da incidência de adenocarcinoma foram igualmente reportados na Europa^{16,42,43} e na Ásia^{44,45,46,47,48}, mas estes relatos ocorreram posteriormente aos verificados nos EUA.

Na Suíça, o adenocarcinoma foi o único tipo histológico que aumentou substancialmente em ambos os sexos, no período compreendido entre 1974 e 1994¹⁶.

Em Itália, no período entre 1976-1992, foi igualmente observado um aumento do adenocarcinoma, que os autores não atribuem ao acaso, dada a sua alta significância em ambos os sexos e ao facto de ser consistente com a tendência observada em outros países desenvolvidos⁴⁹.

A mudança na incidência dos diferentes tipos

rope^{16,42,43} and in Asia^{44,45,46,47,48} but these were reported after those seen in the USA.

In Switzerland, adenocarcinoma was the only histological type that substantially increased in both sexes in the period between 1974 and 1994¹⁶.

In Italy, an increase in adenocarcinoma was also seen in the period from 1976-1992. The authors of the study did not believe this was merely random, given its great significance in both sexes and the fact that it is consistent with the trend observed in other developed countries⁴⁹.

The change in the incidence of the different histological LC types mirrors changes in smoking patterns in previous decades, especially ceasing of smoking and changes in the composition of cigarettes⁵⁰.

The use of filter cigarettes and the diminishing amount of tar contribute to the lowered incidence of squamous cell cancer and SCLC (i.e., the histological types of LC more strongly linked with smoking^{51,52,53}). The reduction of the amount of nicotine has had complex consequences, however. Smokers of 'light' cigarettes with filters tend to compensate by smoking a greater number of cigarettes and inhaling more deeply in order to satisfy their nicotine cravings. In this way, the bronchioloalveolar regions and the smaller bronchi, which are frequently the areas where adenocarcinoma originates are exposed to great amounts of tobacco composites, including corpuscular carcinogens, volatile aldehydes, aromatic hydrocarbonates, polynuclear aromatic hydrocarbonates and N-nitrosamines⁵⁰. The change in histological types which has been seen could, in part, be a by-product of diagnosis or a reflection of some changes in the definition of adenocarcinoma^{54,55}. The advances in the aspiration

As mudanças na incidência do cancro do pulmão têm sido acompanhadas de mudanças nos tipos histológicos

Aumentos consistentes da incidência de adenocarcinoma foram (...) reportados na Europa

histológicos de CP reflecte alterações nos padrões de tabagismo nas décadas prévias, principalmente a cessação tabágica e alterações na composição dos cigarros⁵⁰.

O uso de cigarros com filtro e a diminuição no teor de alcatrão contribuíram para a diminuição na incidência de carcinoma epidermóide e CPPC (*i.e.*, os tipos histológicos de CP mais fortemente associados com o tabagismo^{51,52,53}). No entanto, a diminuição do teor de nicotina teve consequências mais complexas. Para satisfazer as necessidades em nicotina, um fumador de cigarros *light* com filtro tende a compensar através do aumento do número e profundidade de inalações. Por isso, as regiões bronquioloalveolares e os brônquios mais pequenos, locais frequentes de origem do adenocarcinoma, são expostos a grandes quantidades de compostos do tabaco, incluindo pequenos carcinogénios corpusculares, aldeídos voláteis, hidrocarbonetos aromáticos polinucleares, aminas aromáticas e N-nitrosaminas⁵⁰.

A observada mudança nos tipos histológicos poderá, em parte, ser um artefacto de diagnóstico ou o reflexo de algumas modificações na definição de adenocarcinoma^{54,55}. Os avanços nas técnicas de citopunção aspirativa e a broncofibroscopia flexível facilitaram o acesso a lesões pulmonares mais periféricas, o que poderá ter aumentado o diagnóstico de tumores mais periféricos, como o adenocarcinoma⁵⁶. Verifica-se actualmente uma utilização crescente de técnicas de imunocitoquímica e de identificação da mucina⁴, o que facilita o diagnóstico de adenocarcinoma. Não pode igualmente ser excluída a influência de outros factores (ex., dieta⁵⁷, asbestos⁵⁸ e hormonas femininas⁵⁹) na mudança dos tipos histológicos de CP.

Os nossos resultados confirmam a mudança

cytopuncture techniques and flexible bronchoscopy facilitate the access to more peripheral lung lesions. This could have led to an increase in the diagnosis of more peripheral tumours, such as adenocarcinoma⁵⁶. There is now a growing recourse to immunocytochemical techniques and mucine identification which facilitates the diagnosis of adenocarcinoma.

Equally so, other factors (such as diet⁵⁷, asbestos⁵⁸, and female hormones⁵⁹) cannot be excluded as influences in the change in incidence of LC histological types.

Our results confirm the change in incidence of different LC histological types, especially the increase in adenocarcinoma, but also the decrease in squamous cell cancer and SCLC. Although we obtained a significant decrease in large-cell cancer and an increase in N-SC, the small number of patients diagnosed with these does not allow us to draw conclusions that can be generalised.

Thus, it seems as if we are witnessing the beginning of a new LC epidemic, mainly attributable to changes in cigarette composition (filter cigarettes and smaller amounts of nicotine and tar)¹⁶.

It should be stressed, however, that a greater prevalence of squamous cell cancer is still seen in some studies^{56,60,61}. In Spain, several authors note a predominance of squamous cell cancer, with percentages varying between 43 and 60%².

Turning to the extent of the tumour at the time of diagnosis, our data is similar to that published in other countries in which a clear predominance of IIIA, IIIB and IV is to be seen². This data highlights the small number of patients diagnosed in potentially resectional stages. The techniques available today, such as radiology, endoscopy, and sur-

na incidência dos diferentes tipos histológicos de CP, especialmente o aumento do adenocarcinoma, mas também a diminuição do carcinoma epidermóide e do CPPC. Apesar de termos obtido uma diminuição significativa do carcinoma de grandes células e um aumento do CNE, o pequeno número de doentes com os referidos diagnósticos não nos permite tirar conclusões passíveis de serem generalizadas.

Parece pois que se está a assistir ao início de uma nova epidemia de CP, principalmente atribuída a alterações da composição do tabaco (cigarros com filtro e baixo teor de nicotina e alcatrão)¹⁶.

De salientar, no entanto, que em alguns estudos ainda se verifica uma maior prevalência do carcinoma epidermóide^{56,60,61}. Em Espanha, vários autores constataram um predomínio do carcinoma epidermóide, com percentagens que variaram entre os 43 e os 60%².

No que se refere à extensão do tumor na altura do diagnóstico, os nossos dados são similares aos publicados em outros países nos quais se observa um franco predomínio dos estádios IIIA, IIIB e IV² e salientam o escasso número de doentes cujo diagnóstico é efectuado em estádios potencialmente ressecáveis. Actualmente dispomos de técnicas radiológicas, endoscópicas e cirúrgicas que nos permitem um maior rigor no estadiamento do CP, nem todas acessíveis ou existentes há 20 anos. Esta poderá ser uma explicação possível para o facto de se continuar a verificar um predomínio de neoplasias pulmonares em estádios avançados na altura do diagnóstico.

Apesar dos avanços terapêuticos alcançados, a sobrevida dos doentes com CPNPC continua pobre, sendo, em média, de 13% aos 5

years allow for greater accuracy in diagnosing the LC stage. These means were not available or existing 20 years ago. This is a possible explanation for the fact that a predominance of lung tumours in advanced stages at diagnosis continues to be seen.

In spite of advances made in treatment, there is still a low survival rate in patients with N-SCLC. The average survival rate is 13% in 5 years. This mirrors the advanced stage in which the disease is usually diagnosed and the difficulty found in controlling the metastatic dissemination process, seeing that the greater part of these patients die from distant secondary deposits⁴.

It is generally accepted that the ideal curative treatment for N-SCLC is surgery⁶². Only a minority of these LC patients, however, undergo surgery (»10% in Scotland⁶³, 17% in Spain, 20% in Holland⁶⁴, 10% in the USA¹⁷). These numbers arise from the series of patients selected. They usually come from hospitals and as such, are an underestimation of the number of patients operated upon.

A multicentre study which involved several European countries showed that the number of patients undergoing surgery was greater in Switzerland, France and Holland, and lower in the United Kingdom and Spain²³.

In Finland, Makitaro *et al* did not see changes in the number of patients with LC undergoing surgical treatment over a 20-year period (20% from 1990-1992 vs. 16% from 1968-1971)⁵⁶, which corroborates the data we ourselves obtained.

The possible reasons for the non-existence of any change in the number of surgeries over the last two decades could be associated with the continued difficulty in diagnosing the limited disease, the relative increase

Parece pois que se está a assistir ao início de uma nova epidemia de cancro do pulmão, principalmente atribuída a alterações da composição do tabaco

Apesar dos avanços terapêuticos alcançados, a sobrevida dos doentes com CPNPC continua pobre

Apenas uma minoria de doentes com cancro do pulmão é submetida a tratamento cirúrgico

anos. Isto reflecte o estágio avançado em que a doença é geralmente diagnosticada e a dificuldade que temos em controlar o processo de disseminação metastática, vindo a maior parte deles a falecer com depósitos secundários à distância⁴.

É universalmente aceite que o tratamento curativo ideal do CPNPC é a cirurgia⁶². No entanto, apenas uma minoria de doentes com CP é submetida a tratamento cirúrgico (≈10% na Escócia⁶³, 17% em Espanha², 20% na Holanda⁶⁴, 10% nos EUA¹⁷). Estes números provêm de séries de doentes seleccionados, usualmente provenientes de hospitais e, portanto, sobrestimam o número de doentes operados.

Um estudo multicêntrico, que envolveu vários países europeus, mostrou que o número de doentes submetidos a cirurgia foi relativamente maior na Suíça, França e Holanda, e mais baixo no Reino Unido e Espanha²³.

Na Finlândia, Makitaro e *col* não verificaram alterações na frequência de doentes com CP submetidos a tratamento cirúrgico num período de 20 anos (20% entre 1990/1992 *vs* 16% entre 1968/1971)⁵⁶, o que corrobora os dados por nós obtidos.

As possíveis razões para a inexistência de mudança da frequência de cirurgias nas últimas duas décadas podem estar associadas a manutenção da dificuldade de diagnóstico de doença limitada, ao relativo aumento do diagnóstico do CP em doentes com idade avançada e/ou à não mudança de atitude relativamente ao tratamento dos doentes⁵⁶.

No entanto, a proporção de doentes com idade superior a 60 anos operados tem aumentado nas últimas décadas e é actualmente aceite que o risco cirúrgico dos doentes idosos não é significativamente maior relativamente aos mais jovens⁶⁵.

in LC diagnosis in elderly patients and/or the continued attitude to the treatment to the patients⁵⁶.

However, the number of patients aged over 60 undergoing surgery has increased over the last few decades and it is nowadays accepted that the risk elderly patients incur when undergoing it is not significantly greater than that incurred by younger patients⁶⁵.

Relief from symptoms in stage IV was the main aim of treatment in the recent past, with survival considered as a secondary benefit. However, several stage III meta-analysis and clinical studies demonstrated that cytostatic polychemotherapy is superior to the best support treatment in terms of survival and quality of life, with less costs⁴. CT is nowadays sufficiently active to justify its use in patients of any age who have advanced stage NSCLC and want this treatment and understand its limitations⁶⁶. This change in mentality may justify the significant reduction in the number of patients undergoing only symptomatic treatment, in spite of the absence of change in the stages of LC over the 20 year period studied (the predominance of advanced stage LC at the time of diagnosis).

Conclusion

The results of this research corroborate those previously published in several countries that show an increase in adenocarcinoma and a decrease in squamous cell cancer over the last two decades.

Nowadays, a predominance of advanced stage lung cancer at the time of diagnosis continues to be seen.

Advances in treatment and a change in mentality mean that we are seeing less recourse to support treatment as the only treatment

No estágio IV, o alívio sintomático foi no passado recente o objectivo principal do tratamento, sendo a sobrevida considerada um benefício secundário. Contudo, várias meta-análises e estudos clínicos de fase III demonstraram que a poliquimioterapia citostática é superior à melhor terapêutica de suporte, no que se refere à sobrevida, e à qualidade de vida, com custos mais baixos⁴. Actualmente, a QT é suficientemente activa para justificar a sua utilização nos doentes de qualquer idade que, tendo um CPNPC em estágio avançado, desejem ser tratados e compreendam as limitações do tratamento⁶⁶. Esta mudança de mentalidades poderá justificar a significativa redução do número de doentes submetidos apenas a tratamento sintomático, apesar da ausência de modificação do estadiamento do CP ao longo dos 20 anos estudados (predomínio de CP em estádios avançados na altura do diagnóstico).

Conclusão

Os resultados deste estudo corroboram os publicados previamente em vários países ao mostrarem um aumento do adenocarcinoma e uma diminuição do carcinoma epidermóide nas últimas duas décadas

Actualmente continua a verificar-se um predomínio de neoplasias pulmonares em estádios avançados na altura do diagnóstico. Os avanços terapêuticos e a mudança de mentalidades permitiram que se verifique um menor recurso ao tratamento suporte como única opção terapêutica. A percentagem de doentes submetidos a tratamento cirúrgico é ainda muito pequena.

option. The percentage of patients undergoing surgical treatment is still very small.

Bibliografia/Bibliography

1. Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23-47.
2. Montero C, Rosales M, Otero I, Blanco M, Rodriguez G, Peterga S, Pita S, Vereá H. Cáncer de pulmón en el área sanitaria de A Coruña: incidencia, abordaje clínico y supervivencia. *Arch Bronconeumol* 2003; 39(5): 209-16.
3. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer – where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1166-1196.
4. Gomes MJ, Sotto-Mayor R. *Tratado de Pneumologia*. 1ª edição. Editora Permanyer. 2003.
5. Diagnosis and Management of Lung Cancer: ACCP evidence-based guidelines. *Chest* 2003; 123 n°1 (Suppl): 1S-338S.
6. Chung A. Lung cancer cell type and occupational exposure. In: Samet JM, ed. *Epidemiology of lung cancer*. New York, NY: Marcel Dekker, 1994; 413-436.
7. 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 cancer adenocarcinoma. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 14-23.
8. Vincent RG, Pickren JW, Lane WW, Bross L, Takita H, Honten L, et al. The changing histopathology of lung cancer. *Cancer* 1977; 39: 1647-55.
9. National Cancer Institute (NCI). The FTC cigarette test method for determining tar, nicotine, and carbon monoxide yields of US cigarettes. Monograph 7. Bethesda, Md: National Institutes of Health, 1996.
10. Wynder EL, Muscat JE. The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. *Environ health Perspect* 1995; 103(suppl): 143-148.
11. Hoffmann D, Hoffman I. The changing cigarette, 1950-1995. *J Toxicol Environ Health* 1997; 50: 307-364.
12. Travis WD, et al. *Histological typing of lung and pleural tumours (3ª Ed.)*. World Health Organization. Springer.
13. Oken MM, Creech RH, Torney DC et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-655
14. Mountain CF. Revision in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111: 1710-7.
15. Sotto-Mayor R. Terapêutica do carcinoma pulmonar não de pequenas células. *Rev Port Pneumol* 2002; VIII (3): 237-59.
16. Levi F, Franceschi S, La Vecchia C, Randimbison L, Te VC. Lung cancer trends by histological type in Vaud and Neuchâtel, Switzerland, 1974-1994. *Cancer* 1997; 79: 906-914.
17. Mane JM, Estape J, Sanchez-Lloret J, et al. Age and clinical characteristics of 1433 patients with lung cancer. *Age Ageing* 1994; 23: 28-31.
18. Silverberg E and Lubera JA. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1988; 38: 5-22.
19. Gridelli C, Perrone F and Monfardini S. Lung cancer in the elderly. *Eur J Cancer* 1997; 33: 2313-2314.
20. Brown JS, Eraut D, Trask C, Davison AG. Age and the treatment of lung cancer. *Thorax* 1996; 51: 564-8.
21. Coggon D, Acheson ED. Trends in lung cancer mortality. *Thorax* 1983; 38: 721-723.
22. Connolly CK, Jones WG, Thorogood J, Head C, Muers MF. Investigation, treatment and prognosis of bronchial carcinoma in the Yorkshire region of England 1976-1983. *Br J Cancer* 1990; 61: 579-583.
23. Janssen-Heijnen MLG, Gatta G, Forman D, Capocaccia R, Coebergh JWW and the EURO CARE Working Group. Variation in survival of patients with lung cancer in Europe 1985-1989. *Eur J Cancer* 1998; 34(14): 2191-2196.
24. Janssen-Heijnen MLG, Schipper RM, Razenberg PPA, Crommelin MA, Coeberg JW. Prevalence of co-morbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment: a population-based study. *Lung Cancer* 1998; 21: 105-113.
25. Balducci L. Geriatric oncology: challenge for the new century. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1741-1754.
26. Fentiman IS, Tirelli V, Monfardini S et al. Cancer in the elderly: why so badly treated? *Lancet* 1990; 28:1020-1022.
27. Piccirillo JF, Feinstein AR. Clinical symptoms and comorbidity: significance for the prognostic classification of cancer. *Cancer* 1996; 77: 834-842.
28. Feinstein AR, Wells CK. A clinical-severity staging system for patients with lung cancer. *Medicine* 1990; 69: 1-33.
29. Doll R, Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Community Health* 1978; 32:303-313.
30. US Department of Health, and Human Services (US-DHHS), Public Health Service, Centers for Disease Control, and Prevention (CDC). Cigarette smoking: attributable mortality and years of potential life lost, United

- States, 1950-1990. *MMWR Morb Mortal Kkly Rep* 1993; 42:37-39.
31. US Department of health, and Human Services (USDHHS). The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General: USDHHS Publication N° 90-8416. Washington, DC: US Government Printing Office 1990.
32. Hrubec Z, McLaughlin JK. Former cigarette smoking and mortality among US veterans: a 26-year follow-up, 1954-1980. In: Burns DM, Garfinkel L, samet JM, eds. Changes in cigarette-related disease risks and their implications for prevention and control. Bethesda, MD: US Government Printing Office 1997: 501-530.
33. O'Rourke MA, Feussner JR, Feigl P and Laszlo J. Age trends of lung cancer stage at diagnosis. Implications for lung cancer screening in the elderly. *JAMA* 1987; 258: 921-926.
34. O'Rourke MA and Crawford J: Lung cancer in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1987; 3: 595-623.
35. Anton-Culver H, Culver BD, Kurosaki T, Osann KE, Lee JB. Incidence of lung cancer by histological type from a population-based registry. *Cancer Res* 1988; 48: 6580-3.
36. Devesa SS, Shaw GL, Blot WJ. Changing patterns of lung cancer incidence by histological type. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1991; 1: 29-34.
37. Zheng T, Holford T, Boyle P, Chen Y, Ward BA, Flannery J, et al. Time trend and the age-period-cohort effect on the incidence of histologic types of lung cancer in Connecticut 1960-1989. *Cancer* 1994; 74: 1556-7.
38. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. *Cancer* 1995; Suppl. 75: 191-202.
39. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. United States lung carcinoma incidence trends. Declining for most histologic types among males, increasing among females. *Cancer* 1996; 77: 2464-2470.
40. Dodds L, Davis S, Polissar L. A population based study of lung cancer incidence trends by histological type, 1974-1981. *J Natl Cancer Inst* 1986; 6: 21-29.
41. Wu AH, Henderson BE, Thomas DC, Mack TM. Secular trends in histologic types of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1986; 7: 53-56.
42. Janssen-Heijnen ML, Nab HW, van Reek J, Van der heijden LH, Schipper R, Coebergh JW. Striking changes in smoking behaviour and lung cancer incidence by histological type in south-east Netherlands, 1960-91. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 949-952.
43. Olsen JH. Epidemiology of lung cancer: *Eur Respir Mon* 1995; 1: 1-17.
44. Seow A, Duffy SW, Ng TP et al. Lung cancer among Chinese females in Singapore 1968-1992: time trends, dialect group differences and implications for aetiology. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 167-172.
45. Kung ITM, So KF; Lam TH. Lung cancer in Hong Kong Chinese: mortality and histological types, 1973-1982: *Br J Cancer* 1984; 50: 381-8.
46. Hanai A, Benn T, Fujimoto I, Muir CS. Comparison of lung cancer incidence rates by histological type in high and low incidence countries, with reference to the limited role of smoking. *Jpn J Cancer Res (Gann)* 1988; 79: 445-52.
47. Rennert G, Rennert HS, Epstein L. Lung cancer histology in major ethnic groups among the jews, Israel, 1962-1982. *Eur J Epidemiol* 1991; 7: 68-76.
48. Choi JH, Chung HC, Yoo NC, Lee HR, Choi W, et al: Changing trends in histologic types of lung cancer during the last decade (1981-1990) in Korea: a hospital-based study. *Lung Cancer* 1994; 10: 287-96.
49. Russo A, Crosignani P, Franceschi S, Berrino F. Changes in lung cancer histological types in Varese cancer registry, Italy 1976-1992. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1643-1647.
50. Wynder EL, Hoffmann D. Smoking and lung cancer: scientific challenges and opportunities. *Cancer Res* 1994; 54: 5284-95.
51. Peto R. Overview of cancer time-trend studies in relation to changes in cigarette manufacture. In: Zaridze D, Peto R, editors. Tobacco: a major international health hazard: IARC Scientific Publication N° 74 Lyon: International Agency for Research on Cancer 1986: 211-26.
52. Benhamou S, Benhamou E, Tirmarche M, Flamant R. Lung cancer and use of cigarettes: a French case-control study: *J Natl Cancer Inst* 1985; 74: 1169-75.
53. Kabat GC, Stellman SD, Wynder EL. Relation between exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in lifetime nonsmokers. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 141-8.
54. Travis DW, Linder J, Mackay B. Classification, histology, cytology, and electron microscopy. In: Pass HJ, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, editors. Lung cancer: principles and practice. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 361-95.
55. Carr D. Histopathology of lung cancer. *Int J Epidemiol* 1990; 19 (Suppl 1): 8-10.
56. Makitaro R, Paakko P, Huhti E, Bloigu R, Kinnula VL. An epidemiological study of lung cancer: history and histological types in a general population in northern

- Finland. *Eur Respir J* 1999; 13: 436-440.
57. Byers T, Vena J, Mettlin C, Swanson M, Graham S. Dietary vitamin A and lung cancer risk: an analysis by histological subtypes. *Am J Epidemiol* 1984; 120: 769-76.
58. Mollo F, Pira E, piolatto G, Bellis D, burlo P, Andreozzi A, et al. Lung Adenocarcinoma and indicators of asbestos exposure. *Int J Cancer* 1995; 60: 289-93.
59. Taioli E, Wynder EL. Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 869-70.
60. Charloux A, Rossignal M, Purohit A, et al. International differences in epidemiology of lung carcinoma. *Lung Cancer* 1997; 16: 133-143.
61. Bouchardy CH, Floretta G, de Perott M et al. determinants of long term survival after surgery for cancer of the lung. *Cancer* 1999; 86: 2229-2237.
62. Spiro S. Management of lung cancer. Remains surgery for cure of non-small cell and chemotherapy for small cell type. *BMJ* 1990; 301: 1287-8.
63. Fergusson RJ, Gregor A, Dodds R, Kerr G. Management of lung cancer in South East Scotland. *Thorax* 1996; 51: 569-574.
64. Damhuis RA, Schutte PR. Resection rates and post-operative mortality in 7899 patients with lung cancer. *Eur Respir J* 1996; 9: 7-10.
65. Roxburgh JC, Thompson J, Goldstraw P. Hospital mortality and long-term survival after pulmonary resection in the elderly. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 800-803.
66. Shepherd FA, Carney DN. Treatment of NSCLC: Chemotherapy. In HansenHH (ed): textbook of Lung Cancer. London, Martin Dunitz 2000; 213-242.