



Sobrevida em uma coorte de pacientes com câncer de pulmão: papel da idade e do sexo no prognóstico

Juliana Pereira Franceschini¹, Sérgio Jamnik¹, Ilka Lopes Santoro¹

1. Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 21 setembro 2016.

Aprovado: 10 julho 2017.

Trabalho realizado na Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Analisar características demográficas e clínicas, assim como a evolução de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) de acordo com a faixa etária e o sexo desses pacientes. **Métodos:** Coorte retrospectiva de pacientes diagnosticados com CPCNP entre janeiro de 2000 e julho de 2012, acompanhados até julho de 2015, em um hospital terciário de referência no município de São Paulo. Com base na distribuição de idade segundo os percentis 25 e 75, os pacientes foram estratificados em três grupos: < 55 anos; ≥ 55 e < 72 anos; e ≥ 72 anos. O tempo de sobrevida foi avaliado durante o período de acompanhamento do estudo. As funções de sobrevida geral e por sexo estratificada por faixa etária (considerando-se óbito por qualquer motivo) foram calculadas empregando-se o método de Kaplan-Meier. As diferenças entre as curvas de sobrevida foram verificadas pelo teste *log-rank*.

Resultados: Foram incluídos 790 pacientes, com a seguinte distribuição etária: 165, 423 e 202 pacientes, respectivamente, com < 55 anos; ≥ 55 e < 72 anos; e ≥ 72 anos. Na amostra geral, havia 493 homens (62,4%). O padrão histológico mais frequente foi adenocarcinoma nos grupos com < 72 anos; 575 pacientes (73%) apresentavam doença avançada (estádios IIIB-IV). A mediana de sobrevida em 5 anos foi de 12 meses (IC95%: 4-46), sem diferenças significantes nas faixas etárias estudadas. **Conclusões:** O CPCNP continua sendo mais frequente em homens, apesar de ter havido um aumento de sua proporção em mulheres na faixa etária < 55 anos. O adenocarcinoma predominou nas mulheres. Nos homens, o carcinoma escamoso predominou no grupo ≥ 72 anos. A maioria dos casos apresentava-se em estágio avançado ao diagnóstico. Não foram observadas diferenças estatísticas na sobrevida entre os sexos ou as faixas etárias.

Descritores: Neoplasias pulmonares; Grupos etários; Sexo; Sobrevivência.

INTRODUÇÃO

As mudanças na estrutura demográfica brasileira apontam para um processo de envelhecimento populacional. Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, a proporção de idosos aumentou de 7,2%, em 2000, para 11,7%, em 2015, compondo hoje um contingente acima de 23 milhões de pessoas.⁽¹⁾ A transição demográfica acarreta uma transição epidemiológica, o que significa que o perfil de doenças da população mudou para o padrão de doenças crônicas.

No Brasil, assim como em outros países do mundo, o câncer de pulmão permanece uma doença de idosos.⁽²⁻⁴⁾ Estima-se que pacientes com câncer de pulmão com idade igual ou inferior a 50 anos correspondam a uma proporção máxima de 12%.⁽⁵⁻⁹⁾ Além disso, o câncer de pulmão deixou de ser uma doença quase que exclusiva do sexo masculino e vem se tornando cada vez mais comum entre as mulheres. Adicionalmente, essa neoplasia ocorre mais frequentemente em pacientes com história de tabagismo, e a aproximação das taxas de consumo tabagístico entre homens e mulheres é um dos fatores que contribuíram para o aumento na incidência de câncer de pulmão nas mulheres.⁽¹⁰⁾

Existem poucos estudos na literatura que avaliam a evolução do câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) de acordo com a distribuição etária e o sexo. Assim, o presente estudo teve por objetivo avaliar as principais características demográficas e clínicas, assim como a evolução dos pacientes com CPCNP de ambos os sexos e em diferentes faixas etárias.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva aninhada em um banco de dados estruturado (que faz parte do registro hospitalar de tumores), constituída por pacientes com câncer de pulmão, acompanhados em um hospital terciário de referência no município de São Paulo (SP). O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição, e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido no momento de sua inclusão no banco de dados.

A data de início de observação foi 1º de janeiro de 2000, e a data limite para a inclusão de casos novos na coorte foi o dia 31 de julho de 2012; esses pacientes foram acompanhados até 31 julho de 2015 para a realização

Endereço para correspondência:

Ilka Lopes Santoro. Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo, Rua Botucatu, 740, 3º andar, CEP 04023-062, São Paulo, SP, Brasil.
Tel./Fax: 55 11 5576-4238 ou 55 11 5082-5105. E-mail: ilkasantoro@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

do estudo. Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico de CPCNP comprovado cito-histologicamente e atendidos no referido hospital. Foram coletados, no momento do diagnóstico, dados referentes às variáveis demográficas e clínicas, como idade, sexo, estado funcional (representado pelo índice de Karnofsky), estado tabagístico (nunca fumante vs. fumante atual ou pregresso), carga tabágica (em anos-maço) e variáveis relacionadas ao tumor, como tipo histológico (adenocarcinoma, carcinoma escamoso e outros), estadiamento (IA-IIIa vs. IIIB-IV) e presença de metástases sítio-específicas, estratificadas em intra ou extratorácica.

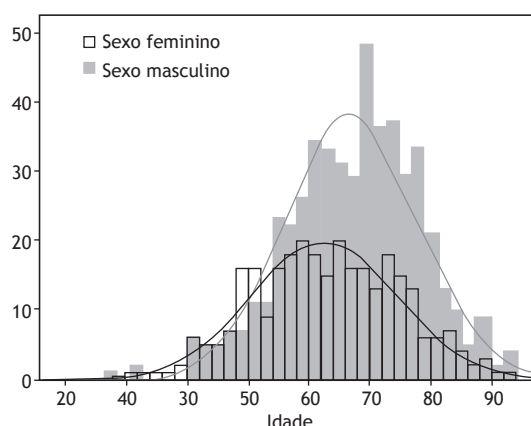
A partir da distribuição da idade segundo os percentis 25 e 75, os pacientes foram estratificados em três grupos de faixas etárias: < 55 anos; ≥ 55 e < 72 anos; e ≥ 72 anos. Durante o acompanhamento foi anotado o tempo de sobrevida, definido como o tempo entre a data do diagnóstico histológico e a data do último evento. Foi considerado como último evento o óbito por todas as causas (data do óbito); paciente vivo ao término do seguimento do estudo; ou paciente com perda de seguimento, o qual foi censurado na última data registrada no prontuário médico.

Os dados foram expressos em média ± dp ou mediana (intervalo interquartil). As variáveis categóricas foram analisadas com o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, e as variáveis numéricas foram analisadas com ANOVA *one-way* (complementada pelo teste de Bonferroni) ou teste de Kruskal-Wallis (complementado pelo teste de Duncan) na dependência da distribuição da amostra. As funções de sobrevida estratificada por faixa etária foram calculadas empregando-se o método de Kaplan-Meier. As diferenças entre as curvas de sobrevida foram verificadas por meio do teste *log-rank*. Foram considerados significantes os resultados de testes com erro $\alpha < 5\%$ ($p < 0,05$). Os dados foram analisados pelo *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

RESULTADOS

Durante o período de inclusão no estudo, foram identificados 790 pacientes com diagnóstico de CPCNP, sendo 493 homens (62,4%) e 297 mulheres (37,6%). A média de idade da amostra geral estudada foi de 64 ± 11 anos, variando de 27 a 93 anos. É importante ressaltar que o sexo feminino apresentou mediana de idade e percentil 25 menores que os do sexo masculino (62 e 54 vs. 66 e 58 anos, respectivamente). Além disso, observamos que 10% das mulheres tinham menos de 50 anos no momento do diagnóstico, enquanto apenas 5% dos homens pertenciam a faixa etária mais jovem. Na Figura 1 está representada a distribuição dos 790 pacientes estudados, divididos por sexo, em relação aos percentis relativos à idade.

Predominaram os pacientes do sexo masculino em todas as faixas etárias estudadas; porém, a relação feminino/masculino foi maior na faixa etária mais jovem, e essa diferença foi estatisticamente significativa ($p = 0,012$; Tabela 1).



Sexo	Percentis						
	5	10	25	50	75	90	95
F	42,00	47,80	54,00	62,00	72,00	77,20	83,00
M	47,00	52,00	58,00	66,00	72,00	77,00	81,00

Figura 1. Distribuição da idade segundo percentis e sexo em 790 pacientes estudados. F: feminino; e M: masculino.

Embora a mediana do índice de estado funcional de Karnofsky para as três faixas etárias fosse igual, o grupo de pacientes ≥ 72 anos apresentou uma proporção menor de pacientes com valores desse índice acima da mediana em relação aos demais grupos ($p = 0,007$; Tabela 1).

O tabagismo foi comprovado em 664 (84%) dos casos avaliados, sendo que 462 homens (94%) e 202 mulheres (68%) eram tabagistas. Houve predomínio de tabagistas entre os pacientes de sexo masculino para todas as faixas etárias. Adicionalmente, a relação feminino/masculino de tabagistas apresentou um aumento inversamente proporcional com o aumento da faixa etária; contudo, essa diferença não alcançou significância estatística (Tabela 1).

A mediana da carga tabágica na amostra geral foi de 45 anos-maço (intervalo interquartil: 30-63 anos-maço), com maior média de carga tabágica para os pacientes do grupo ≥ 72 anos ($p < 0,001$). Apesar de as mulheres fumarem menos que os homens nas respectivas faixas etárias, a diferença da carga tabágica entre os sexos foi menor na faixa etária mais jovem (Tabela 1).

O padrão histológico de maior frequência foi o adenocarcinoma para indivíduos com idade até 71 anos, muito embora essa diferença não tenha alcançado significância estatística (Tabela 1). No sexo feminino predominou o adenocarcinoma em todas as faixas etárias, enquanto o carcinoma escamoso predominou na faixa etária mais avançada no sexo masculino. Embora houvesse predomínio de adenocarcinoma entre as mulheres, independentemente de seu status tabágico, a proporção de adenocarcinoma entre mulheres nunca fumantes foi mais elevada ($p = 0,04$). No sexo masculino, houve predominância de adenocarcinoma entre os nunca fumantes e de carcinoma escamoso entre os fumantes ($p = 0,001$ para ambos).

Tabela 1. Dados demográficos e clínicos de 790 pacientes portadores de câncer de pulmão de células não pequenas segundo a faixa etária.^a

Variáveis	Idade, anos			p
	< 55 (n = 165)	≥ 55 e < 72 (n = 423)	≥ 72 (n = 202)	
Sexo masculino	87 (53)	279 (66)	127 (63)	0,012*
Índice de Karnofsky	80,7 ± 14,4	79,9 ± 14,7	76,4 ± 15,3	0,007 [†]
Tabagismo	136 (82)	363 (86)	165 (82)	0,34*
Masculino	78 (90)	263 (94)	121 (95)	0,21*
Feminino	58 (74)	100 (69)	44 (59)	0,10*
Carga tabágica, anos-maço	34,7 ± 22,7	53,3 ± 30,2	63,4 ± 41,4	< 0,001 [‡]
Masculino	39,1 ± 24,5	57,8 ± 28,8	70,7 ± 42,2	
Feminino	28,9 ± 18,8	41,6 ± 30,6	42,2 ± 31,3	
Tamanho do tumor, cm	5,1 ± 2,6	4,7 ± 2,5	4,8 ± 2,3	0,52 [‡]
Tipo histológico				0,13*
Adenocarcinoma	92 (56)	216 (51)	91 (45)	
Carcinoma escamoso	52 (32)	170 (40)	91 (45)	
Outros	21 (12)	37 (09)	20 (10)	
Estadiamento basal				0,057*
IA-IIIa	34 (21)	127 (30)	52 (26)	
IIIB-IV	131 (79)	294 (70)	150 (74)	
Metástase em T0				0,046*
M0	70 (42)	213 (50)	85 (42)	
M1a	45 (27)	108 (26)	71 (35)	
M1b	50 (30)	102 (24)	46 (23)	
Óbitos	83 (50)	232 (55)	105 (52)	0,56*
Tempo de acompanhamento, meses	4,9 [1,3-13,2]	6,5 [2,0-16,3]	4,4 [1,4-12,9]	0,07 [†]

T0: data da confirmação do diagnóstico de câncer de pulmão. M0: sem metástase; M1a: metástase pulmonar ou pleural/pericárdica; e M1b: metástase adrenal, cerebral, hepática, óssea, ou outra. ^aValores expressos em n (%), média ± dp ou mediana [intervalo interquartil]. *Teste do qui-quadrado. [†]ANOVA *one-way* (complementada pelo teste de Bonferroni). [‡]Teste de Kruskal-Wallis (complementado pelo teste de Duncan).

Quanto ao estadiamento do CPCNP, foram observados 575 pacientes (73%) com doença avançada (estádios IIIB-IV). Não houve diferença na distribuição de estadiamento para as diferentes faixas etárias estudadas (Tabela 1). Em relação à presença de metástases no momento do diagnóstico, 368 pacientes (47%) não apresentavam metástases. O grupo de faixa etária entre 55 e 71 anos apresentou uma maior proporção de pacientes sem metástases, enquanto o grupo com idade inferior a 55 apresentou maior proporção de indivíduos com metástase extratorácica ($p < 0,046$; Tabela 1). O sítio de metástase mais frequente foi o pulmão, seguido da pleura. Dos sítios extratorácicos, o cérebro foi o mais frequente. Não houve diferenças entre as faixas etárias quanto à distribuição de metástases por sítios de localização (Tabela 2).

A mediana de sobrevida em 5 anos foi de 12 meses (IC95%: 4-46) com acompanhamento mínimo de 3 anos (Tabela 1). A sobrevida de pacientes em relação à faixa etária não apresentou diferença significativa (Figura 2). O mesmo foi observado em relação ao sexo.

DISCUSSÃO

O câncer de pulmão é uma doença que predomina em indivíduos idosos e, de acordo com a literatura, há um gradativo aumento de sua incidência em indivíduos

com idade mais avançada.^(3,11) Contudo, 21% da população estudada apresentaram idade menor que 55 anos no momento do diagnóstico, sendo que 10% das mulheres apresentaram menos de 50 anos. A estratificação dos grupos foi baseada na distribuição dos quartis relativos à idade e não à classificação internacional de idoso, que leva em consideração a idade de 60 anos para os países em desenvolvimento. Esse ponto de corte foi escolhido porque queríamos adequar a distribuição dos grupos às características peculiares de nossa amostra.

Na literatura mundial está demonstrado que, apesar de os homens serem maioria entre os pacientes com câncer de pulmão para todas as faixas etárias, a diferença no número de casos entre os sexos é menor para as faixas etárias mais jovens,⁽¹²⁾ o que corrobora o presente estudo, uma vez que a proporção de mulheres foi maior na faixa etária < 55 anos. No mesmo sentido, sabe-se que pacientes jovens com câncer de pulmão geralmente são do sexo feminino, nunca fumantes, com predomínio do tipo histológico adenocarcinoma e com diagnóstico em estágio mais avançado.⁽¹³⁾

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, atualmente as mulheres representam 20% dos fumantes no mundo.⁽¹⁴⁾ No presente estudo, não só a proporção de mulheres fumantes foi maior na faixa etária mais jovem, como também a diferença da carga tabágica

entre o sexo feminino e o masculino foi menor nesse grupo em relação aos demais. Esse fato apresenta relação com dados sobre tabagismo no Brasil, que demonstram que a inclinação da queda no número de tabagistas no sexo feminino foi menos acentuada que no sexo masculino desde a década de 1980, quando se iniciou esse tipo de pesquisa epidemiológica.^(11,15) A diminuição do vício tabagístico apresentada no período estudado foi concomitante com as intervenções nacionais para o controle do tabagismo, como, por exemplo, imagens de advertências, restrição de publicidade, leis sobre ambientes livres de tabaco, além do aumento do preço e dos impostos sobre os cigarros.^(16,17)

Outro fator que contribui para a aproximação da proporção de mulheres fumantes em relação à dos homens no grupo mais jovem é a provável maior dificuldade de a mulher cessar o tabagismo.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ Esse

fato está provavelmente associado tanto a fatores físicos, como a relação entre a nicotina e os hormônios femininos, como a fatores emocionais, relacionados ao humor e ao afeto. Além disso, quanto mais precoce é a iniciação do tabagismo e quanto maior é o tempo de consumo de tabaco, mais difícil é a sua cessação.⁽¹¹⁾

O aumento do tabagismo entre as mulheres é um dos fatores que pode explicar o aumento da mortalidade por câncer de pulmão nessa população.^(21,22) Em nosso estudo, observamos um maior número de mulheres no grupo com idade inferior a 55 anos. Esse grupo era composto por uma proporção maior de pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma. O adenocarcinoma geralmente apresenta uma menor relação com o hábito de fumar quando comparado ao carcinoma escamoso,^(23,24) que foi mais frequente nos indivíduos mais velhos e com maior carga tabágica.

Tabela 2. Distribuição dos sítios de metástases intra e extratorácicas para os três grupos de pacientes portadores de câncer de pulmão de células não pequenas estratificados segundo a faixa etária.^a

Variáveis	Idade, anos			p
	< 55 (n = 165)	≥ 55 e < 72 (n = 423)	≥ 72 (n = 202)	
M1a				0,24
Pulmão	23 (51)	54 (50)	44 (62)	
Pleura/pericárdio	22 (49)	54 (50)	27 (38)	
M1b				0,40
Adrenal	8 (16)	17 (17)	4 (9)	
Cérebro	18 (36)	38 (37)	11 (24)	
Fígado	7 (14)	19 (19)	14 (30)	
Osso	13 (26)	24 (24)	14 (30)	
Outro	4 (8)	4 (4)	3 (7)	

^aValores expressos em n (%).

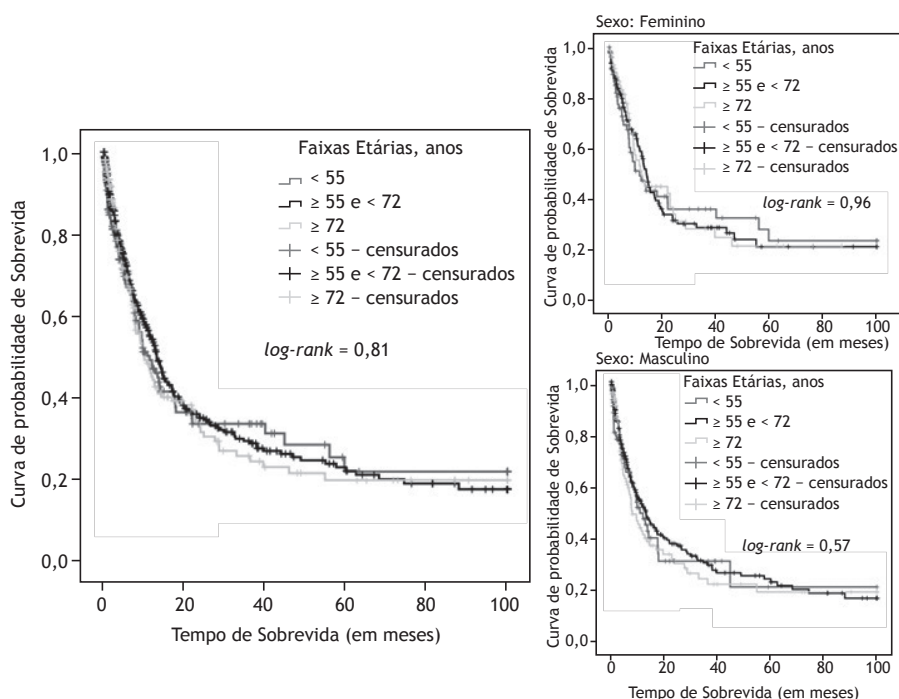


Figura 2. Curvas de probabilidade de sobrevida geral e por sexo de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas estratificados segundo a faixa etária.

Não foram observadas diferenças na sobrevida para as diferentes faixas etárias estudadas. Esse fato pode estar relacionado ao estadiamento no momento do diagnóstico, que também não apresentou diferenças entre as mesmas faixas etárias, sendo que a maior proporção de indivíduos encontrava-se com doença localmente avançada ou metastática no momento do diagnóstico, o que está em conformidade com os achados descritos na literatura internacional.⁽²⁵⁾ Em relação às metástases, foi observado que, na faixa etária mais elevada, a prevalência de metástases foi menor para os sítios cerebral e adrenal, apesar de não haver diferenças significantes entre os grupos estudados.

Os consensos internacionais de tratamento oncológico nem sempre são aplicáveis a pacientes nos extremos das faixas etárias (jovens ou idosos). Por essa razão, o acompanhamento adequado desses indivíduos torna-se cada vez mais importante.^(26,27) Com o avançar da idade, os pacientes são mais propensos a ter comorbidades que podem levar a polifarmácia e, além disso, as alterações fisiológicas inerentes ao processo de envelhecimento podem comprometer as funções renal e hepática, trazendo mudanças que afetam a farmacocinética e a farmacodinâmica dos medicamentos, com consequente aumento dos efeitos adversos associados ao tratamento quimioterápico.^(3,27) No presente estudo, a funcionalidade do grupo de pacientes mais velhos, mensurada pelo índice de Karnofsky, foi menor, quando comparada à das demais

faixas etárias, o que pode ter relação com a presença de fragilidade e de comorbidades.

A principal contribuição do presente estudo foi descrever e comparar as características clínicas de um grupo de pacientes com câncer de pulmão de diferentes faixas etárias, com ênfase nas faixas etárias extremas. Como limitações, podemos referir o fato de este ser um estudo retrospectivo em um único centro terciário de referência, o que pode aumentar o risco de viés de seleção inerente ao delineamento, com implicações na validação externa dos resultados, muito embora a inclusão dos pacientes tenha sido de forma consecutiva. Além disso, não foi possível a mensuração das possíveis comorbidades apresentadas pelos pacientes por métodos objetivos, como pelo índice de Charlson.

O presente estudo apresentou as características de pacientes com câncer de pulmão de acordo com diferentes faixas etárias. Diante do exposto, conclui-se que a frequência do CPCNP continua sendo maior entre os homens, apesar de ter sido observado um aumento de sua proporção em mulheres na faixa etária de pacientes mais jovens (< 55 anos), quando comparada às demais faixas etárias. O tipo histológico predominante nas mulheres foi o adenocarcinoma. Nos homens, o carcinoma escamoso predominou nos pacientes com ≥ 72 anos. A maioria dos casos apresentou-se em estágio avançado da doença ao diagnóstico. Não foram observadas diferenças significativas na sobrevida entre os sexos ou as faixas etárias.

REFERÊNCIAS

- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; [updated 2016 Jan 15; cited 2016 Jan 15]. Projeções e estimativas da população do Brasil e das Unidades da Federação. Available from: <http://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>
- Barros JA, Valladares G, Faria AR, Fugita EM, Ruiz AP, Vianna AG, et al. Early diagnosis of lung cancer: the great challenge. Epidemiological variables, clinical variables, staging and treatment. *J Bras Pneumol*. 2006;32(3):221-7. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132006000300008>
- Leduc C, Quoix E. Management of lung cancer in elderly [Article in French]. *Rev Prat*. 2015;65(7):945-9.
- DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(4):252-71. <https://doi.org/10.3322/caac.21235>
- Aoki M, Fujisaka Y, Tokioka S, Hirai A, Henmi Y, Inoue Y, et al. Small-cell Lung Cancer in a Young Adult Nonsmoking Patient with Ectopic Adrenocorticotropin (ACTH) Production. *Intern Med*. 2016;55(10):1337-9. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.6139>
- Bourke W, Milstein D, Giura R, Donghi M, Luisetti M, Rubin AH, et al. Lung cancer in young adults. *Chest*. 1992;102(6):1723-9. <https://doi.org/10.1378/chest.102.6.1723>
- McDuffie HH, Klaassen DJ, Dosman JA. Characteristics of patients with primary lung cancer diagnosed at age 50 or younger. *Chest*. 1989;96(6):1298-1301. <https://doi.org/10.1378/chest.96.6.1298>
- Francisci S, Minicozzi P, Pierannunzio D, Ardanaz E, Eberle A, Grimsrud TK, et al. Survival patterns in lung and pleural cancer in Europe 1999-2007: Results from the EUROCARE-5 study. *Eur J Cancer*. 2015;51(15):2242-2253. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.033>
- Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015;385(9972):977-1010. Erratum in: *Lancet*. 2015;385(9972):946. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62038-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62038-9)
- Lombardi EM, Prado GF, Santos Ude P, Fernandes FL. Women and smoking: risks, impacts, and challenges. *J Bras Pneumol*. 2011;37(1):118-28. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132011000100017>
- Novaes FT, Cataneo DC, Ruiz Junior RL, Defaveri J, Michelin OC, Cataneo AJ. Lung cancer: histology, staging, treatment and survival. *J Bras Pneumol*. 2008;34(8):595-600. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008000800009>
- Arnold BN, Thomas DC, Rosen JE, Salazar MC, Blasberg JD, Boffa DJ, Dettnerbeck FC, Kim AW. Lung Cancer in the Very Young: Treatment and Survival in the National Cancer Data Base. *J Thoracic Oncol*. 2016;11(7):1121-31. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.03.023>
- Siegel RL, Miller, KD Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21332>
- Eriksen, MP, Mackay J, Schluger N, Islami F, Drope J. The Tobacco Atlas. 5th edition. Atlanta (GA): The American Cancer Society; 2015.
- Malta DC, Moura EC, Silva SA, Oliveira PP, Silva VL. Prevalence of smoking among adults residing in the Federal District of Brasília and in the state capitals of Brazil, 2008. *J Bras Pneumol*. 2010;36(1):75-83. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132010000100013>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO [cited 2016 Jan 15]. WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2015. [Adobe Acrobat document, 359p.]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/156262/1/9789241564922_eng.pdf
- Instituto Nacional do Câncer [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA; [updated 2016 Jul 28; cited 2016 Sep 5]. Observatório da Política Nacional de Controle do Tabaco; [about 18 screens]. Available from: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/observatorio_controle_tabaco/site/home/dados/numeros/prevalencia-de-tabagismo
- Pereira CF, de Vargas D. Profile of women who carried out smoking cessation treatment: a systematic review. *Rev Saude Publica*. 2015;49:40. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2015049005783>
- McKee SA, Maciejewski PK, Falba T, Mazure CM. Sex differences in the effects of stressful life events on changes in smoking status. *Addiction*. 2003;98(6):847-55. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2003.00408.x>
- Bohadana A, Nilsson F, Rasmussen T, Martinet Y. Gender differences in quit rates following smoking cessation with combination nicotine

- therapy: influence of baseline smoking behavior. *Nicotine Tob Res.* 2003;5(1):111-6. <https://doi.org/10.1080/1462220021000060482>
21. Alexander M, Evans SM, Stirling RG, Wolfe R, Officer A, MacManus M, et al. The Influence of Comorbidity and the Simplified Comorbidity Score on Overall Survival in Non-Small Cell Lung Cancer-A Prospective Cohort Study. *J Thorac Oncol.* 2016;11(5):748-57. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.01.016>
 22. Pakzad R, Mohammadian-Hafshejani A, Ghoncheh M, Pakzad I, Salehiniya H. The incidence and mortality of lung cancer and their relationship to development in Asia. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4(6):763-74.
 23. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers—a different disease. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(10):778-90. <https://doi.org/10.1038/nrc2190>
 24. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):561-70. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.8015>
 25. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):524-548. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5688>
 26. Repetto L, Luciani A. Cancer treatment in elderly patients: evidence and clinical research [Article in Italian]. *Recenti Prog Med.* 2015;106(1):23-7.
 27. Froesch P, Martucci F, Györök S, Dutly AE, Cafarotti S. Management of non-small cell lung cancer in the elderly. *Eur J Intern Med.* 2014;25(10):888-94. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.10.024>