

Registro hospitalar de câncer em um centro de referência no Sul do Brasil: análise dos diagnósticos ao longo de 7 anos

The cancer hospital registry of a reference center in southern Brazil: analysis of the diagnoses over a 7-year period

Alessandra Kaercher, MD¹, Janaina Brollo, MD¹, Magnus Renato Rodrigues, MD¹, Mari Ines Paese², Paulo Stroda Lopes, MD¹, Tatiana Guedes Reboredo, MD¹, Vitor Hugo da Rocha Lenz Pereira, MD¹, Juliana Giacomazzi, PhD³

¹ Médico oncologista; ² Registradora; ³ Biomédica, coordenadora de pesquisa e desenvolvimento científico; Serviço Integrado de Oncologia, Hospital Tacchini

PALAVRAS-CHAVE

Câncer, fatores de risco para câncer, estadiamento clínico tumoral

RESUMO

Com o intuito de caracterizar os pacientes atendidos ao longo de 7 anos em um centro de referência em oncologia no Rio Grande do Sul que atende pacientes provenientes de 22 municípios, realizou-se uma pesquisa epidemiológica com base no registro hospitalar de câncer da instituição. Ao longo dos 7 anos, foram diagnosticados 4600 pacientes com câncer, sendo os mais frequentes os cânceres de pele, mama, próstata, pulmão e colorretal. Vinte e dois por cento dos diagnósticos foi em idade menor ou igual a 50 anos, sendo os mais frequentemente diagnosticados nessa faixa etária, os tumores de testículo, colo de útero e tireóide. Com relação a fatores de risco para o câncer, observa-se que 62,5% relataram ter pelo menos 1 caso de câncer na família, 23,4% e 2,6% relataram uso de álcool atual ou pregresso, respectivamente; e 36,8% e 6,1% relataram tabagismo atual ou pregresso, respectivamente. Pacientes com câncer de pulmão, de cabeça e pescoço ou esôfago relataram ser mais frequentemente tabagistas, alcoolistas e ambos, quando comparados aos demais ($p < 0,001$). Estadiamento III ou IV foi observado em 46,4% dos casos no geral, e em 85,7%, 62,5%, 40,5% e 26,2% dos casos com câncer de pulmão, colorretal, próstata e mama, respectivamente. Com esse trabalho foi possível demonstrar o perfil dos pacientes oncológicos atendidos em um centro de referência na região nordeste do Rio Grande do Sul, o que pode ser útil na elaboração de políticas públicas para modificar o perfil identificado e servir de base para novos estudos nessa região.

KEYWORDS

Cancer, cancer risk factors and clinical tumor stage

ABSTRACT

In order to characterize the patients attended over 7 years in a oncology referral center in Rio Grande do Sul, which serves patients from 22 cities, we did an epidemiological survey based on the hospital cancer registry of our institution. Over the seven years, 4600 patients were diagnosed with cancer. The most frequent were cancers of skin, breast, prostate, lung and colorectal. Twenty- two percent of the diagnoses were age less than or equal to 50 years, with the most frequent cancers, testicular, cervical and thyroid. It is observed that 62.5% reported at least one case of cancer in the family, 23.4% and 2.6% reported current or previous alcohol use, respectively, and 36.8% and 6.1% reported current or previous smoking habit, respectively. Patients with cancers of lung, head and neck or esophagus most frequently reported being smokers, alcoholics and both, when compared to the others ($p < 0.001$). Clinical stage III or IV

was observed in 46.4% of overall cases, and in 85.7%, 62.5%, 40.5% and 26.2% of the patients diagnosed with lung, colorectal, prostate and breast cancers. With this work, we demonstrated the profile of cancer diagnoses at this referral center, which can be useful in the development of public policies to modify the profile identified and as a basis for further studies in this region.

■ INTRODUÇÃO

O câncer foi identificado como uma das principais ameaças para a saúde e desenvolvimento ao lado das doenças cardiovasculares, doenças respiratórias crônicas e diabetes. Segundo as estimativas mais recentes da Organização Mundial da Saúde, no ano de 2008 ocorreram 12,66 milhões de novos diagnósticos e 7,56 milhões de óbitos relacionados à doença, correspondendo a cerca de 14% de todas as ocorrências neste período¹.

Nas regiões em desenvolvimento, os cânceres de pulmão e estômago são responsáveis por 42% dos novos casos de câncer e 48% dos óbitos por câncer em homens. Em mulheres, os cânceres de mama e de colo de útero representam 33% dos novos casos de câncer e 25% dos óbitos por câncer².

Setenta por cento dos diagnósticos de câncer mundialmente são realizados em países em desenvolvimento, ilustrando problemas no acesso a rastreamento, no diagnóstico, no tratamento e no conhecimento específico sobre o perfil etiológico e molecular da doença^{1,3}. Sem a implementação de estratégias baseadas em prevenção, detecção precoce e manejo adequado desses pacientes, essa proporção tende a aumentar⁴.

No Brasil, o aumento da incidência do câncer está acompanhado por um aumento da mortalidade atribuído, principalmente, ao atraso do diagnóstico e do início de terapêutica adequada^{5,6}. As maiores taxas de incidência e mortalidade pela doença são observadas nos estados brasileiros considerados economicamente mais desenvolvidos, em especial nas regiões Sul e Sudeste.

O Rio Grande do Sul representa aproximadamente 7% da área nacional e tem aproximadamente 10 milhões de habitantes. É considerado o estado brasileiro com a maior expectativa de vida (73,4 anos), superior à média brasileira de 69,0 anos, e os idosos (com idade maior ou igual a 60 anos) representam 10% da população. Quando comparado aos outros estados do país, recebeu um número significativo de imigrantes europeus e teve uma menor contribuição de nativos (índios) e africanos. Segundo dados populacionais do Instituto Nacional do Câncer, é o terceiro estado com as maiores taxas de incidência de câncer, e o que apresenta o maior número de trabalhadores expostos a agentes carcinogênicos (indústrias de alumínio, couro, coqueiras, madeira, fundição e borracha). Também, é o que apresenta a maior prevalência de excesso de peso. Aproximadamente metade da população com idade maior ou igual a 20 anos apresenta sobrepeso (massa corporal maior que 25 kg/m²)⁵.

■ ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Juliana Giacomazzi

Telefone: (54) 3455-4333, ramal 1125

E-mail: juliana.giacomazzi@tacchini.com.br

Núcleo de Pesquisa, Serviço Integrado de Oncologia, Hospital Tacchini

Rua José Mário Mônaco, 358, Bairro Centro

CEP 95700-000, Bento Gonçalves – RS

Esses dados tem relevância para a discussão das altas taxas de incidência de câncer no estado, pois sabe-se que o câncer é uma doença heterogênea e multifatorial, sendo os fatores de risco para a mesma de origem étnica, genética, hormonal e ambiental⁷⁻⁹. Sendo assim, o estudo das características clínicas e dos fatores de risco dos pacientes provenientes de 22 municípios da região Nordeste do estado atendidos ao longo de 7 anos em um centro de referência em oncologia dessa região nos fornecerá dados que, em conjunto, poderão ser utilizados para descrever a situação do câncer nessa região do país. Adicionalmente, esses resultados serão fundamentais para orientar novos estudos.

■ MATERIAIS E MÉTODOS

Devido à importância do registro dos casos diagnosticados com câncer como uma fonte de informação, o Ministério da Saúde estabeleceu através da portaria do Ministério da Saúde número 741/2005, que as unidades de assistência em oncologia (UNACONS, CACONS e CRACONS) mantenham em funcionamento um registro hospitalar de câncer (RHC), de acordo com padrões operacionais do Instituto Nacional do Câncer e forneçam os dados coletados ao Instituto Nacional do Câncer. Atualmente, no Brasil, há 19 registros de câncer de base populacional alimentados por 260 registros hospitalares de câncer¹⁰. O Hospital Dr. Bartholomeu Tacchini mantém seu registro hospitalar de câncer desde 2005.

Todos os diagnósticos de câncer da instituição são localizados através do código internacional de doenças (CID) final do atendimento, gerado pelo profissional de saúde no sistema hospitalar MV. Quando o CID gerado for oncológico, o diagnóstico será revisado pela equipe do registro hospitalar de câncer da instituição. A revisão consiste em: (1) verificar se o caso já encontra-se no banco de dados; (2) localizar o laudo de anatomopatológico para confirmação do diagnóstico; (3) preencher a ficha de levantamento de dados (baseada no modelo fornecido pelo Instituto Nacional do Câncer) com informações coletadas no prontuário de cada paciente.

Todos os casos registrados são digitados no banco de dados da plataforma SisRHC, disponibilizada pelo Instituto Nacional do Câncer e analisados com auxílio do programa SPSS versão 20.0. As análises estatísticas são expressas por frequência relativa e absoluta. As associações entre tipo de tumor e fatores de risco são analisadas pelo teste de qui-quadrado. Este estudo respeitou os preceitos éticos da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

■ RESULTADOS

No período de 2005 - 2011 foram diagnosticados no Hospital Tacchini, 4402 pacientes com diagnóstico de câncer invasivo e 198 com diagnóstico de câncer *in situ* (tabela 1). Com relação a origem de encaminhamento, 63,9% dos pacientes são provenientes do Sistema Único de Saúde e 99,7% de municípios localizados na região Nordeste do

estado do Rio Grande do Sul. Cinquenta e dois por cento dos pacientes é do sexo masculino, 99,2% de raça branca e 61,6% cursaram até o ensino fundamental.

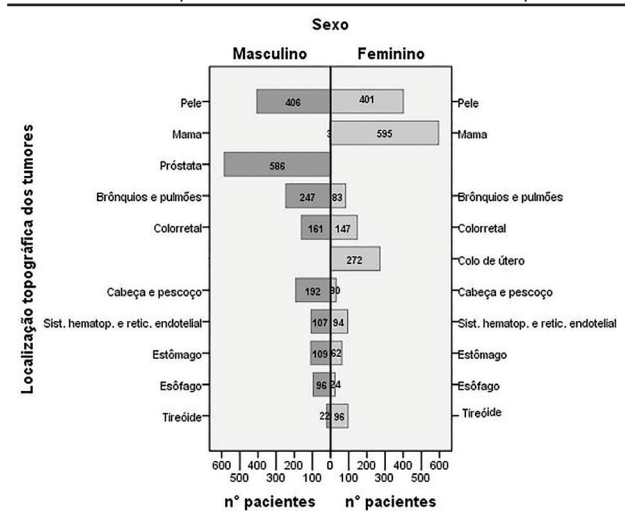
Tabela 1. Estadiamento clínico de todos os tumores invasivos primários e dos mais frequentemente encontrados

Estad. clínico	Todos os tumores*	Mama	Próstata	Pulmão	CCR
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
I	337 (21,2)	181 (32,1)	54 (15,5)	7 (8,4)	15 (8,1)
II	519 (32,6)	235 (41,7)	153 (44,0)	5 (5,9)	55 (29,6)
III	315 (19,8)	88 (15,6)	94 (27,0)	9 (10,7)	54 (29,0)
IV	421 (26,4)	60 (10,6)	47 (13,5)	63 (75,0)	62 (33,3)
Total	1592	588	586	330	308

Legenda: *casos com estadiamento clínico informado no prontuário.

A distribuição dos casos segundo a localização topográfica está demonstrada na figura 1. Os 10 tumores malignos mais frequentes representam 81,1% dos casos diagnosticados de 2005 a 2011 e são os de: pele (C44; 17,5%), mama (C50; 13,0%), próstata (C61; 12,7%), brônquios e pulmão (C34; 7,2%), colorretais (C18 - C20; 6,7%), cólo de útero (C53; 5,9%), cabeça e pescoço (C00 - C14 e CID32; 4,8%), sistema hematopoiético e reticuloendotelial (C42; 4,4%), estômago (C16; 3,7%), esôfago (C15; 2,6%) e glândula tireóide (C73; 2,6%). Entre os cânceres de pele, 13% são melanomas. Entre os cânceres do sistema hematopoiético e reticuloendotelial, os mais frequentes são os linfomas (39,3%), mielomas múltiplos (11,7%) e leucemias mielocítica e linfocítica (15,1% e 14,8% respectivamente).

Figura 1. Localização topográfica dos diagnósticos de câncer mais frequentes, de acordo com o sexo do paciente



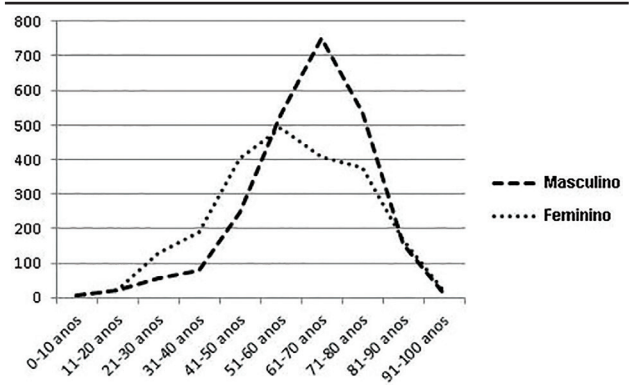
Vinte e dois por cento de todos os tumores malignos foram diagnosticados em idade menor ou igual a 50 anos, sendo os mais frequentemente diagnosticados nessa faixa etária, os tumores de: testículo (93,6% dos casos registrado desse

tumor), colo de útero (61,0%), glândula tireóide (50,8%), vesicular biliar (45,4%), linfonodos (44,5%), mama (33,7%) e retroperitônio e peritônio (33,3%).

Alguns tumores são observados em maior frequência no sexo masculino, tais como os de: cabeça e pescoço, esôfago, brônquios e pulmões, bexiga, rim, pâncreas e estômago, em que, respectivamente, 91%, 84,8%, 80%, 74,8%, 74,5%, 69,3%, 67,0%, 63,7% dos diagnósticos ocorreram em indivíduos deste sexo. Já os tumores invasivos de mama e tireóide são os que aparecem em frequência significativamente maior no sexo feminino (99,5% e 81,3% dos pacientes diagnosticados com esses tumores, respectivamente, são deste sexo).

As curvas de incidência dos diagnósticos de câncer apresentam comportamento diferente entre o sexo masculino e feminino. Trinta e quatro por cento dos diagnósticos no sexo feminino ocorreram entre os 18 e 50 anos de idade, e os tumores mais frequentes nessa faixa etária são os de mama e colo de útero, enquanto que no sexo masculino ocorreram 17,2% dos diagnósticos nessa faixa etária. O pico de incidência no sexo masculino ocorreu entre os 61 e 80 anos em que observa-se 53,8% dos diagnósticos, sendo os tumores mais frequentes nessas faixas etárias os de próstata e de pulmão (figura 2).

Figura 2. Curvas de incidência dos diagnósticos de câncer de acordo com o sexo

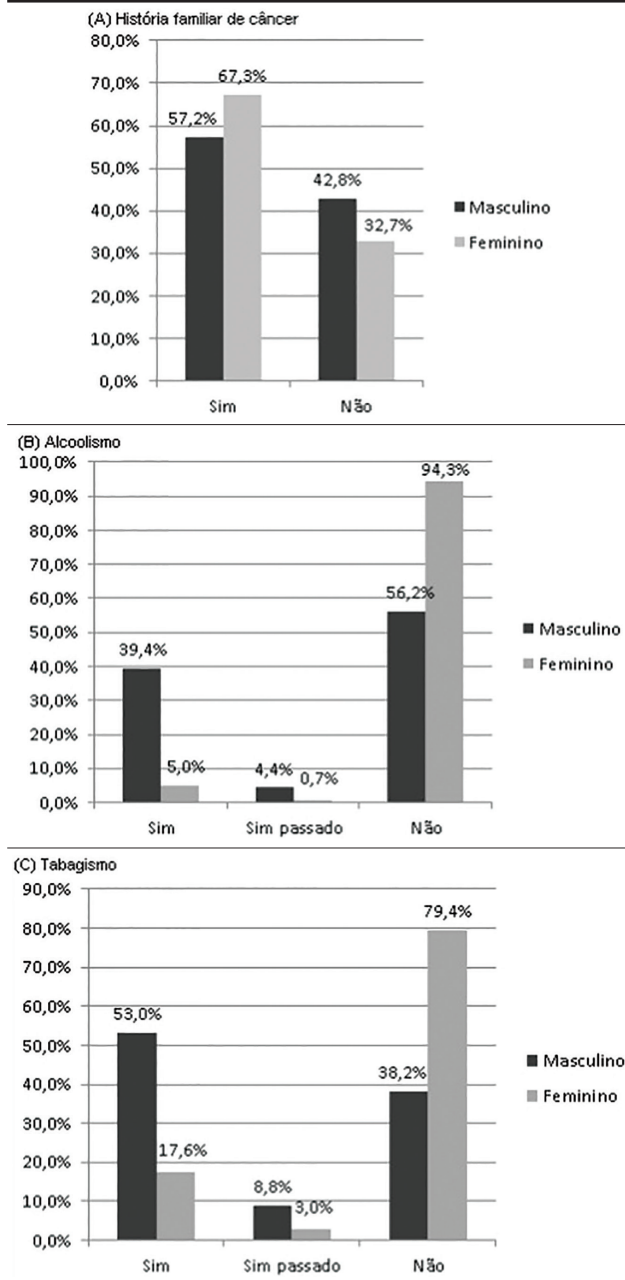


Com relação a fatores de risco para o câncer, observa-se que 62,5% relataram ter pelo menos 1 caso de câncer na família, 23,4% e 2,6% relataram uso de bebida alcoólica atual ou pregresso, respectivamente; e 36,8% e 6,1% relataram tabagismo atual ou pregresso, respectivamente. O relato de história familiar de câncer, incluindo quaisquer graus de parentesco, é mais frequente no sexo feminino do que no sexo masculino. Já o uso de bebida alcoólica e tabagismo são mais frequentes no sexo masculino em comparação com o feminino (figura 3).

Entre os casos com estadiamento clínico informado, observa-se que um percentual significativo (46,4%) foi diagnosticado em estadio avançado (III ou IV). Estadiamento avançado foi observado em 50% dos casos encaminhados pelo SUS enquanto que nos encaminhados por convênios foi observado em 40,2% (p<0,001). Um percentual significativo dos casos com câncer de pulmão (85,7%) e colorretal (62,5%) foram diagnosticados em estágio III

ou IV. Os tumores de próstata e mama com estadiamento intermediário ou avançado foram encontrados em frequência inferior (40,5% e 26,2%, respectivamente) (tabela 1).

Figura 3. História familiar de câncer (A), alcoolismo (B) e tabagismo (C) dos pacientes diagnosticados com câncer



Os tumores invasivos primários que mais frequentemente apresentaram metástases ao diagnóstico foram os de: pâncreas, brônquios e pulmões e ovário. A ocorrência de metástases com sítio no fígado é comum independentemente do tipo de tumor primário.

Quanto a fatores de risco, identificou-se que os pacientes diagnosticados com câncer de pulmão são mais frequentemente tabagistas, alcoolistas, e ambos quando

comparados aos demais tumores ($p < 0,001$). O mesmo foi verificado nos pacientes diagnosticados com tumores de cabeça e pescoço quando comparado aos demais tumores ($p < 0,001$) e nos diagnosticados com câncer de esôfago comparado aos demais tumores ($p < 0,001$). Verificou-se, também, que os pacientes diagnosticados com câncer de estômago são mais frequentemente alcoolistas quando comparados aos demais tumores ($p = 0,005$) (tabela 2).

Tabela 2. Frequência de tabagistas e alcoolistas de acordo com tipo de tumor e resultado da análise estatística

Tipo de câncer	% de casos com resposta positiva			Valor de p^*
	Tabagismo ^a	Alcoolismo ^b	Tabagismo e alcoolismo ^c	
Pulmão	80,0%	37,8%	36,0%	(a,b,c)
Demais tumores	43,2%	24,9%	21,6%	<0,001
Cabeça e pescoço	86,7%	73,0%	71,0%	(a,b,c)
Demais tumores	31,5%	23,0%	19,0%	<0,001
Esôfago	89,0%	71,8%	60,0%	(a,b,c)
Demais tumores	49,0%	32,0%	13,8%	<0,001
Estômago	--	35,5%	--	0,005
Demais	--	25,3%	--	

■ DISCUSSÃO

A Organização Mundial da Saúde estimou que, no ano de 2030, podem-se esperar 27 milhões de casos incidentes de câncer, 17 milhões de mortes por câncer e 75 milhões de pessoas vivendo com a doença. O maior efeito desse aumento vai incidir em países de baixa e média rendas¹. No Brasil, para o ano de 2013 são esperados 518.51 novos casos de câncer. No país, a doença permanece com importância epidemiológica cada vez maior, pela magnitude do número de casos novos principalmente relacionados aos tumores considerados evitáveis ou curáveis.

Conhecer o perfil da população é fundamental para o estabelecimento de ações que envolvam estratégias de educação, prevenção, detecção precoce, tratamento e cuidados paliativos. A vigilância epidemiológica, através do registro de câncer, insere-se em todos os níveis de gestão como uma importante fonte de informação disponível para o monitoramento e pesquisa do câncer^{5,10}.

As grandes dimensões territoriais no Brasil levam a marcas das diferenças regionais, em aspectos genéticos, culturais, sociais, econômicos e na ocorrência de doenças, como o câncer. A distribuição dos novos casos de câncer segundo a região do país e o tipo de tumor mostra-se heterogênea entre estados e capitais. As regiões Sul e Sudeste, de maneira geral, apresentam as maiores taxas de incidência, enquanto as regiões Norte e Nordeste, as menores. As taxas da região Centro-Oeste apresentam um padrão intermediário. O Rio Grande do Sul, por exemplo, é o estado com as terceiras maiores taxas de incidência de câncer,

394,83 e 338,34 casos da doença a cada 100 mil homens e mulheres, respectivamente, e não existe uma explicação clara para essa elevada incidência.

O presente estudo, avaliou a situação do câncer em uma microrregião no Nordeste do estado do Rio Grande do Sul composta por 22 municípios. Os dados do estudo foram provenientes de 7 anos do registro hospitalar de câncer em um centro de referência em oncologia nesta região.

Os cânceres mais frequentemente observados nessa microrregião (de pele, de mama, de próstata e de pulmão) são, também, os tumores mais frequentes observados nas demais regiões do Brasil no geral¹¹. A idade média ao diagnóstico observada nos casos do estudo foi de 59 anos e foi inferior a idade média ao diagnóstico referida pela literatura internacional (66 anos), sendo 22% dos casos diagnosticados abaixo dos 50 anos, similar ao referenciado por outros estudos (23%)¹².

Para câncer de mama, tumor mais frequente excluindo-se os casos de pele não melanoma, a literatura referencia que 7% dos casos são diagnosticados abaixo dos 40 anos de idade¹³ e 33,6% abaixo dos 50 anos¹². Nos casos incluídos neste estudo, identificamos 7,8% dos casos diagnosticados abaixo dos 40 e 33,7% abaixo dos 50 anos.

Com relação as idades ao diagnóstico dos tumores, observa-se uma tendência a diagnósticos em idade mais precoce no sexo feminino. Essa tendência também é observada mundialmente¹⁴.

A prevalência de tabagismo e de alcoolismo na amostra estudada foi elevada, principalmente entre indivíduos do sexo masculino. As causas para a maior prevalência de tabagismo no sexo masculino são históricas e culturais e esse tendência é observada, também, em outras regiões do país segundo dados do Inquérito Domiciliar sobre Comportamentos de Risco e Morbidade Referida de Doenças e Agravos não Transmissíveis¹⁵. No estudo, foi possível observar, como esperado, que há uma maior prevalência de tabagismo e alcoolismo entre os casos diagnosticados com câncer de pulmão, de cabeça e pescoço e esôfago, e de alcoolistas entre os casos com câncer de estômago. Associações entre esses fatores e esses tipos tumorais já foram largamente descritas na literatura ao longo das últimas décadas^{16,17,18,19}.

Relato de história familiar da doença foi observado em mais de 50% dos casos, porém não tem-se informação a respeito do grau de parentesco e idades ao diagnóstico, não sendo possível inferir se há uma maior tendência à predisposição genética nestas famílias.

Estadiamento clínico avançado (III ou IV) foi observado em 45,2% dos casos independentemente do tipo tumoral. Segundo dados do Integrador-INCA, observa-se no estado do Rio Grande do Sul e no Brasil, excluindo-se o estado de São Paulo, que 53,3% e 52,8% dos diagnósticos, respectivamente, apresentam estadiamento clínico III ou IV¹⁰.

Na amostra estudada, observou-se que 85,7%, 62,3% e 40,5% dos casos diagnosticados com câncer de pulmão, colorretal e de próstata apresentaram estadiamento clínico III ou IV. No estado do Rio Grande do Sul e no Brasil observam-se frequências similares (85,6% e 88,6% para câncer de pulmão; 63,8% e 62,2% para colorretal e 43,0% e 43,4% para câncer de próstata, respectivamente). No

entanto, observa-se que o percentual de casos diagnosticados com câncer de mama com estadiamento III ou IV (26,2%) é inferior a média estadual e a média nacional de 32,6% e 41,2%, respectivamente, sugerindo que a prática do rastreamento da doença esteja sendo efetiva na região.

Com esse trabalho foi possível demonstrar a situação do câncer e o perfil dos pacientes oncológicos atendidos em um centro de referência para 22 municípios da região Nordeste do estado do Rio Grande do Sul, o que pode ser útil na elaboração de políticas públicas para modificar o perfil identificado, além de servir de base para novos estudos nessa região.

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE: não há conflitos de interesse a declarar por parte dos autores.

■ REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Globocan 2008. Disponível em <http://globocan.iarc.fr/> Acessado em 28 de Outubro de 2013.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: Globocan 2008. *Int J Cancer* 2010; 127(12):2893-917.
3. World Health Organization. Cancer control: Knowledge into action. Disponível em: <http://www.who.int/cancer/modules/en/> Acessado em 28 de Outubro de 2013.
4. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press: Lyon, 2003
5. Instituto Nacional do Câncer. A situação do câncer no Brasil. Disponível em www.inca.gov.br/enfermagem/docs/cap1.pdf Acessado em 28 de Outubro de 2013.
6. Schwartzman G. Breast cancer in South America: challenges to improve early detection and medical management of a public health problem. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 9:118S-24S.
7. Hallal C, Gotlieb SLD, Latorre MRDO. Evolução da mortalidade por neoplasias malignas no Rio Grande do Sul, 1979-1995. *Rev Brasileira de Epidemiologia* 2001; 4:169-77.
8. Ministério da Saúde, Brasil. Instituto Nacional do Câncer. Secretaria de Assistência à Saúde. Câncer no Brasil: Dados dos Registros de Base Populacional. Disponível em <http://www.inca.gov.br/cancer-nobrasil/2010/> Acessado em 28 de Outubro de 2013.
9. Gonçalves ATC, Jobim PFC, Vanacor R, et al. Câncer de mama – mortalidade crescente nos três estados da região Sul do Brasil entre 1980 e 2002. *Cad Saude Publica* 2007; 23(8): 1785-90.
10. Instituto Nacional do Câncer. Integrador RHC, Registro Hospitalar de Câncer. Instituto Nacional do Câncer. Disponível em <https://irhc.inca.gov.br/RHCNet/visualizaTabNetExterno.action> Acessado em 28 de Outubro de 2013.
11. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2012. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/> Acessado em 28 de Outubro de 2013.
12. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponível em http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/ Acessado em 28 de Outubro de 2013.
13. Anders CK, Johnson R, Litton J, et al. Breast Cancer Before Age 40 Years. *Semin Oncol* 2009; 36(3): 237-49.
14. Frank SA. Dynamics of Cancer: Incidence, Inheritance, and Evolution. Princeton (NJ), 2007.
15. Instituto Nacional do Câncer. Inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis. Brasil, 15 Capitais e Distrito Federal, 2002-2003. Disponível em <http://www.inca.gov.br/inquerito/docs/tab.pdf> Acessado em 28 de Outubro de 2013.
16. Fontana RS. Smoking and lung cancer: a review. *Bull Schweiz Akad Med Wiss* 1979; 35(1-3): 25-31.
17. Tuyns AJ. Cancer risks derived from alcohol. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1987; 4(3-4):241-4.
18. Pöschl G, Stickel F, Wang XD, Seitz HK. Alcohol and cancer: genetic and nutritional aspects. *Proc Nutr Soc* 2004; 63(1):65-71.
19. de Groot P, Munden RF. Lung cancer epidemiology, risk factors, and prevention. *Radiol Clin North Am* 2012; 50(5): 863-76.