ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO-CLÍNICO DE CÁNCER DE PULMÓN. RESULTADOS DE OURENSE

José Abal Arca[a], Manuel Angel Blanco-Ramos[b], Manuel Tumbeiro Novoa[a], José Manuel García Pazos[a], Pedro Marcos Velázquez[a], Jaime Pavón Freire[a]

a Servicio de Neumología. Complexo Hospitalario Ourense
b Unidad de Investigación. Complexo Hospitalario Ourense

Resumen

OBJETIVO
Conocer la incidencia y otros aspectos clínico-epidemiológicos del cáncer de pulmón en nuestra área sanitaria.

MATERIAL Y MÉTODO
Estudio observacional, descriptivo, prospectivo, de todos los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón durante el año 2003, en el Complexo Hospitalario Ourense (CHOU), integrado en el estudio multicéntrico nacional EPICLICB-2003. Se incluyeron todos los pacientes con confirmación citohistológica o en ausencia de ésta con criterios clínico-radiológicos compatibles. Para el cálculo de las tasas crudas se utilizó como población de referencia el padrón municipal de 2001, y para las tasas estandarizadas por la edad la población mundial, realizando el cálculo mediante el EPIDAT 3.0. La supervivencia se estimó mediante el método de Kaplan-Meier. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 10.0.

RESULTADOS
Se diagnosticaron 168 pacientes. La edad media fue de 69,6 años, siendo 135 (80,4%) hombres y 33 (19,6%) mujeres, con una proporción de 4,1: 1. La tasa bruta de incidencia fue de 59,63 por 100.000 habitantes, siendo para los hombres 100,42 y 22,72 para las mujeres. La tasa de incidencia estandarizada por edad fue 23,61 por 100.000, siendo en los hombres 41,59 y en las mujeres 8,43. Eran fumadores 135 (80,4%) y 33 (19,6%) no fumadores. En 143 (85,1%) había antecedentes de comorbilidad, siendo los más frecuentes la EPOC (38,7%) y cardiopatía isquémica (16,1%). El síntoma inicial más frecuente fue la tos (26,2%), seguido por la pérdida de peso (22,6%). Se diagnosticaron por criterios clínico-radiológicos 14 (8,3%) y por cito histología 154 (91,6%). El diagnóstico citohistológico fue epidermoide en 57 (33,9%), microcítico en 43 (25,6%), adenocarcinoma en 42 (25%), indiferenciado de célula grande en 5 (3%), no microcítico en 6 (3,6%) y carcinoide en 1 (0,6%). El estadio clínico fue: IA: 12 (7,1%), IB: 16 (9,5%), IIA: 0, IIB: 1 (0,6%), IIIA: 13 (7,7%), IIIB: 53 (31,5%) y IV: 73 (43,4%). Se trataron con cirugía 20 (11,9 %) y quimioterapia 56 (33,3%). La demora en la sospecha clínica fue de 82,3 días, la demora de estudio 33,3 días, en ingresados 23,5 días y en ambulatorios 44,9 días ($p < 0,002$), y la demora quirúrgica 74 días. La supervivencia al año fue del 24,4%, con una mediana de 6,2 meses. La supervivencia fue peor en los mayores de 70 años, estadio IV y en los no tratados quirúrgicamente.

CONCLUSIONES
Nuestra tasa ajustada en varones es inferior a la media española, mientras que en las mujeres es más alta. La proporción hombre/mujer fue de 4,1:1. El 85% de los pacientes tenía antecedentes de comorbilidad y se diagnosticó en estadio avanzado el 75%. Se trataron con cirugía el 11,9%, con una demora quirúrgica muy alta. La supervivencia al año fue del 24,4%, siendo peor en los pacientes con edad avanzada, estadio IV y los no quirúrgicos.

Correspondencia:
José Abal Arca
Servicio de Neumología. CH Ourense. C/ Ramón Puga, 52. 32005 Ourense
e-mail: jaa01o@saludalia.com

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) es en la actualidad el cáncer más frecuentemente diagnosticado en el mundo, y la causa más común de muerte en hombres y mujeres en EE.UU. y mundialmente[1,2]. En Europa, el CP es la principal causa de muerte por cáncer en varones y la tercera en mujeres, y se calcula que durante las tres próximas décadas ocupará el tercer lugar como causa de mortalidad[3,4].

En España, se estima que se registran unos 18.800 casos nuevos de CP al año[5], siendo la mortalidad mucho más elevada en el sexo masculino, si bien en la última década la tendencia ha sido a estabilizarse en varones y a incrementarse en la mujer[6]. Por lo demás, la incidencia y la mortalidad son muy similares, porque el diagnóstico continúa realizándose en fases avanzadas de la enfermedad, lo que conlleva una supervivencia media del 14% a los 5 años[7]. Para ello se deberían disminuir lo máximo posible los retrasos en los distintos procesos de diagnóstico y estadificación, así como la demora entre el diagnóstico y el tratamiento quirúrgico.

Durante el año 2003 se ha realizado el Estudio Epidemiológico Clínico de Cáncer Broncogénico (EPICLICB), multirregional, con el objetivo de conocer la realidad del CP en nuestro país, determinando su incidencia, características clínicas, demoras y supervivencia, y comparar los resultados con otras experiencias en el ámbito nacional e internacional. El objetivo de nuestro trabajo, como participantes en dicho estudio, es dar a conocer los resultados correspondientes al Área Sanitaria de Ourense.

Material y métodos

Se trata de un estudio observacional descriptivo y de carácter prospectivo de todos los pacientes diagnosticados de CP desde el 1 de enero al 31 de diciembre del 2003, en el área sanitaria atendida por el Complexo Hospitalario de Ourense (CHOU), integrado en el estudio EPICLICB, multicéntrico, prospectivo y multirregional, de naturaleza observacional, con participación de 13 centros con sus áreas de referencia. El CHOU es un hospital de tercer nivel que presta asistencia a una población de 268.283 habitantes.

Se incluyó a todos los pacientes diagnosticados de CP por primera vez, mediante citología, histología o por criterios clínico-radiológicos compatibles con CP y exclusión de otro diagnóstico alternativo a lo largo de la evolución. El reclutamiento de los pacientes se realizó a través de nuestra consulta de CP, y de la información procedente de la Unidad de Técnicas Diagnósticas, y de los Servicios de Documentación Clínica, Neumología y Medicina Interna de nuestro Complexo Hospitalario. La clasificación histológica se basó en la clasificación de los tumores de pulmón de la Organización Mundial de la Salud[8]. Para el estudio de extensión se siguió la clasificación de Mountain[9]. La fecha de fallecimiento la tomamos de la historia clínica, y si en ésta no constaba, mediante llamada telefónica al domicilio, estableciendo el último día de estudio el 31 de diciembre de 2004. La demora fue estudiada para diversos intervalos: 1) demora en la sospecha clínica, desde el inicio de síntomas al inicio de estudio; 2) demora de estudio, desde el inicio de estudio a la fecha de diagnóstico; 3) demora quirúrgica, desde la fecha de diagnóstico a la fecha de la cirugía.

Análisis estadístico

Para el cálculo de las tasas brutas de incidencia hemos utilizado como población de referencia el Padrón Municipal de 2001 (Fuente INE mayo 2003), y para las tasas estandarizadas por edad, la población mundial[10], realizándose el cálculo por el método de ajuste directo con el programa EPIDAT 3.0.

El análisis estadístico se realizó mediante análisis descriptivo cuantificando las medidas de tendencia central con sus intervalos de confianza (IC) del 95% y las medidas de dispersión. Para la comparación de variables cualitativas se empleó la prueba del Chi cuadrado. Estimamos la supervivencia por el método de Kaplan-Meier. Se ha considerado significativo un valor de p menor de 0,05. El análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSS 10.0.

Resultados

Se diagnosticaron 168 pacientes, 160 de nuestra área sanitaria y 8 procedentes de otras áreas. En 135 (80,4%) casos fueron hombres y 33 (19,6%) mujeres, con una proporción hombre: mujer de 4,1: 1. La edad media fue de 69,6 años (rango: 44 – 91), siendo para los hombres 69,3 y para las mujeres 70,9. Es en las décadas de 70 – 79 (40,5%) y 60 – 69 (21,4%) donde más casos se diagnostican, siendo los mayores de 70 años el 57,7%, en los hombres un 56,3%, aumentando este porcentaje al 63,6% en las mujeres, no habiendo diferencias significativas ($p = 0,556$). La tasa bruta de incidencia fue de 59,63 por 100.000 habitantes. La tasa en los hombres fue 100,42 y en las mujeres 22,72 por 100.000 habitantes. Las tasas de incidencia más altas se observaron en las décadas de 70 – 79 y 80 – 89 años (195,57 y 148,21, respectivamente), tanto para hombres como para mujeres. La tasa de incidencia estandarizada por población mundial fue 23,61 (IC de 95%, 19,34 – 27,89), siendo en los hombres 41,59 y en las mujeres 8,43. (Figura 1)

Figura 1. Tasas estandarizadas de diferentes áreas geográficas.

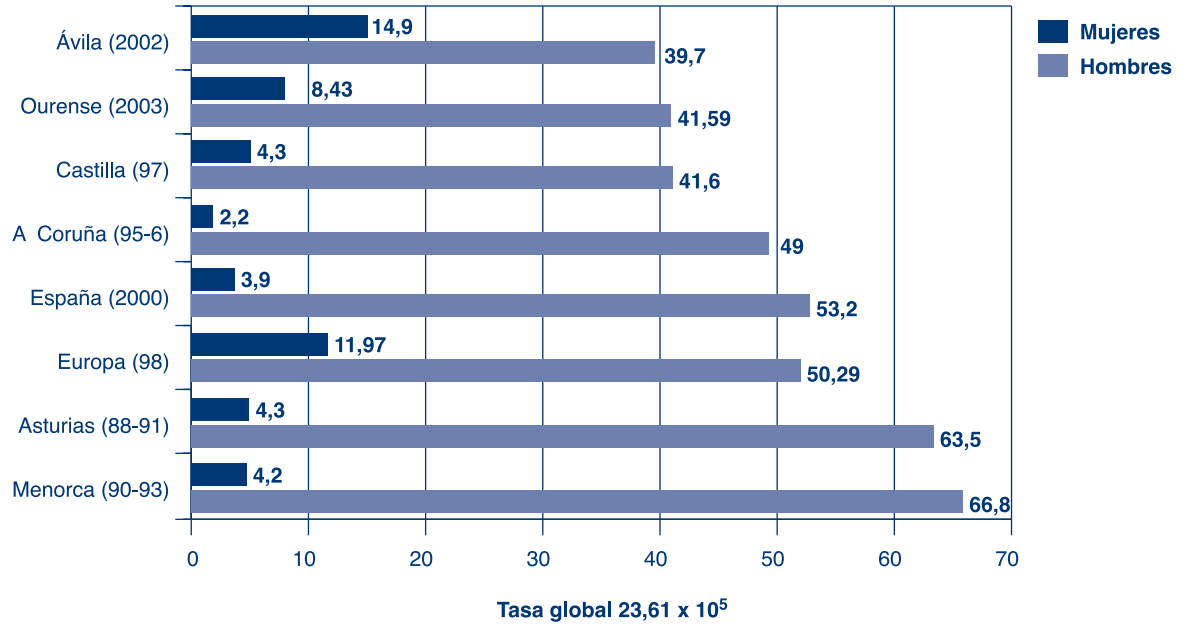


Tabla 1 Antecedentes de comorbilidad.

Antecedente	N	%
EPOC	65	38,7
Cardiopatía isquémica	27	16,1
Neoplasia	18	10,7
Arteriopatía periférica	12	7,1
Diabetes	9	5,4
Tuberculosis	9	5,4
ACVA	7	4,2
Hepatopatía crónica	5	3
Otros	90	53,6

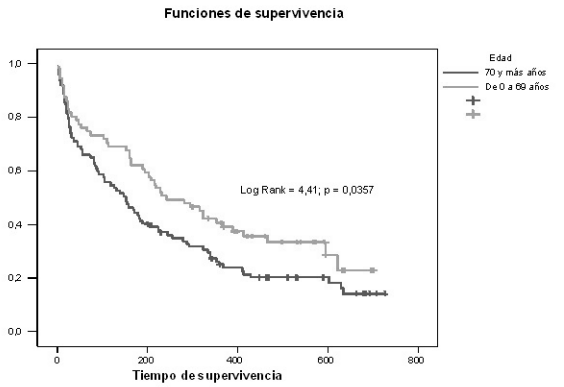
En 77 (45,8%) casos el diagnóstico se realizó ambulatoriamente y en 91 (54,2%) ingresado. En 131 (78%) se estudiaron por Neumología y en 37 (22%) por otros Servicios, fundamentalmente Medicina Interna. Eran fumadores 135 (80,4%), 79 (58,5%) exfumadores y 56 (41,5%) fumadores activos, y 33 (19,6%) no fumadores. Entre los hombres, 130 (96,3%) eran fumadores o exfumadores y 5 (3,7%) no fumadores, mientras que entre las mujeres, 5 (15,2%) eran fumadoras y 28 (84,8%) no fumadoras ($p < 0,0001$). El tiempo medio del hábito tabáquico antes del diagnóstico fue de 42,3 años. En 143 (85,1%) había antecedentes de comorbilidad, siendo el más frecuente la EPOC (38,7%) (Tabla I). El síntoma inicial más frecuente fue la tos (26,2%), seguido por la pérdida de peso (22,6%) (Tabla II). La estancia media de los pacientes ingresados fue de 13,3 días (rango: 1 – 55).

El diagnóstico se realizó en 103 (61,3%) pacientes mediante broncoscopia, con punción aspiración transtorácica (PAAF) guiada por TAC en 22 (13,1%), cirugía en 7 (4,2%) y por criterios clínico-radiológicos en 14 (8,3%). El diagnóstico citohistológico fue epidermoide en 57 (33,9%), microcítico en 43 (25,6%), adenocarcinoma en 42 (25%), indiferenciado de célula grande en 5 (3%), no microcítico en 6 (3,6%), carcinoide en 1 (0,6%). En los hombres el epidermoide fue el más frecuente (40%), mientras que en las mujeres fue el adenocarcinoma (45,4%). En 53 (31,5%) la muestra fue citológica, en 37 (22%) histológica y en 64 (38,1%) ambas. La causa de la falta de confirmación citohistológica fue la negativa del paciente o su familia en 11 (78,6%) y mal estado general en 3 (21,4%). El estadio clínico fue: IA: 12 (7,1%), IB: 16 (9,5%), IIA: 0, IIB: 1 (0,6%), IIIA: 13 (7,7%), IIIB: 53 (31,5%) y IV: 73 (43,4%), siendo diagnosticados por tanto, en estadio avanzado el 75% de los pacientes.

Tabla 2. Síntoma inicial a la presentación.

Síntoma	N	%
Tos	32	19
Pérdida de peso	28	16,7
Hallazgo radiológico	19	11,3
Disnea	17	10,1
Signo metástasis distancia	15	8,9
Dolor torácico	15	8,9
Hemoptisis	11	6,5
Disfonía	5	3

Figura 2. Supervivencia según edad.



Con respecto al tratamiento, 20 (11,9 %) se trataron con cirugía, 56 (33,3%) quimioterapia, 26 (15,5%) quimioterapia asociada a radioterapia, 11 (6,5%) radioterapia sola y 55 (32,7%) tratamiento paliativo sintomático. El estadio quirúrgico fue: IA: 6 (30%), IB: 5 (25%), IIB: 2 (10%), IIIA: 2 (10%), IIIB: 4 (20%) y IV: 1(5%). Se realizaron 4 neumonectomías, 12 lobectomías, 3 resecciones atípicas y 1 toracotomía exploradora. El diagnóstico histológico de la cirugía fue epidermoide en 11 (55%), adenocarcinoma 8 (40%) y carcinoide 1 (5%). La demora en la sospecha clínica fue de 82,3 días, la demora diagnóstica 33,3 días, en ingresados 23,5 días y en ambulatorios 44,9 días (p< 0,002), y la demora quirúrgica de 74 días. La supervivencia al año fue del 24,4%, con una mediana de 6,2 meses y una media de 8 meses. La mediana de supervivencia en los menores de 69 años fue de 241 días (IC del 95%, 135 – 347), y en los mayores de 70 años de 152 días (IC del 95%, 95 – 209) (log rank, 4,41; p = 0,0357) (Figura 2). En los varones la mediana de supervivencia fue de 193 días (IC del 95%, 137 – 249), y en las mujeres 153 días (IC del 95%, 88 – 218) (log rank, .00; p = 0,9509). Las medianas de supervivencia por tipos histológicos fueron: epidermoide 241 días, microcítico 161, adenocarcinoma 170, indiferenciado de célula grande 225, no microcítico 245, carcinoide 509, sin confirmación citohistológica 53 (log rank, 6,44; p= 0,3759). Por estadios fue: I 552, II 292, IIIA 206, IIIB 323 y IV 84 (log rank, 38,84; p<0,0001) (Figura 3). Por tratamientos las medianas de supervivencia fueron: para cirugía 612 días, radioterapia 87, quimioterapia 190 y sintomático 23 (log rank, 44,72; p < 0,00005) (Figura 4).

Figura 3. Supervivencia según estadio.

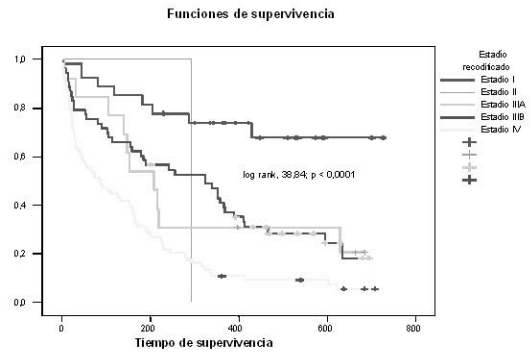
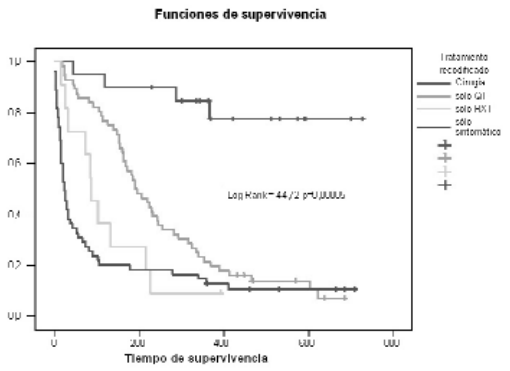


Figura 4. Supervivencia según tratamiento.



Discusión

El CP es el tumor maligno que ha experimentado un mayor crecimiento en las últimas décadas[1,3,11]. El envejecimiento progresivo de la población y el predecible aumento de incidencia en las mujeres, contribuirán probablemente, a un incremento aún mayor, en las cifras absolutas de casos durante las próximas décadas[12]. Por otra parte, la mortalidad por CP permanece invariable desde hace más de 20 años[9,12-14] y es responsable, tanto en España como en el conjunto de la población europea, del mayor número de muertes por neoplasias.

En nuestro estudio observamos una tasa bruta de incidencia de CP de 59,63 por 100.000 habitantes. Dicha tasa es superior a la comunicada en los estudios de A Coruña[15], Castilla-León[16], Castellón[17] y Extremadura[18], tanto en varones como en mujeres, y menor que en Menorca[19], Asturias[20]. Aunque los períodos a que se refieren los distintos estudios son diferentes, para poder establecer las comparaciones adecuadas, las tasas fueron ajustadas para la población mundial con el método directo. Nuestra tasa de incidencia ajustada fue de 23,61 por 100.000, similar a la de Castilla-León[16]. En varones, es similar a la de Castilla-León[16], menor que la media española, siendo mayor que A Coruña[15] y Castellón[17], y menor que en Extremadura[18], Menorca[19], Asturias[20]. En mujeres es más alta que en los estudios realizados hasta la fecha, aunque corresponden a la pa-

sada década, pero es inferior a la comunicada por Hernández et al[21], y a la media española, según las estimaciones de la Internacional Agency for Research on Cancer que ha divulgado las tasas de incidencia de CP para España y Europa de 1998 ajustadas a la población europea y mundial, y las estimadas para el año 2002 en España, que constan en sus bases de datos EUCAN[22] y GLOBOCAN[23], respectivamente. Estas disparidades regionales en el sexo femenino, probablemente reflejan el desfase temporal en el consumo de tabaco entre los distintos lugares del país. Muy probablemente los casos de CP seguirán aumentando en los hombres españoles hasta aproximadamente el año 2015 o 2020, fechas en torno a las cuales, y de no modificarse los hábitos del consumo de tabaco, se debería producir una estabilización y posterior descenso. Las mujeres españolas, que comenzaron a fumar en una proporción creciente a partir de los años setenta, muy probablemente sufran un incremento de las tasas de incidencia y mortalidad por este tumor en las próximas décadas[13].

En los estudios epidemiológicos sobre el CP que se han publicado en nuestro país[15-18], se demuestra que el porcentaje de varones afectados sigue siendo notablemente superior al de las mujeres. Sin embargo, la proporción hombre: mujer está declinando para todos los tipos de CP[3,24]. En nuestro estudio, la proporción hombre/mujer de 4,1:1 es la más baja comunicada por los participantes en el estudio multicéntrico EPICLIB-CB, que varió de 4:1 a 39:1 siendo similar a la comunicada por Santos-Martínez et al[24]. La edad media (69,6 años) de nuestros pacientes y el porcentaje de pacientes mayores de 70 años (57,8%), se puede considerar que está en el rango alto de la observada en otros estudios españoles[15-21]. En este sentido algunos autores[25] apuntan que la longevidad aumenta el riesgo de padecer CP, y predicen que debido a las tendencias en el consumo tabáquico, a partir del año 2000 más del 40% de los pacientes con CP serán mayores de 75 años.

Numerosos estudios epidemiológicos han establecido la relación que existe entre el hábito de fumar y el CP. Según diversos trabajos[15-19] entre un 89% y un 95% de los pacientes diagnosticados de CP son fumadores en el momento del diagnóstico o lo han sido con anterioridad. Actualmente, el 50% de los CP son vistos en exfumadores. El porcentaje de mujeres fumadoras en nuestro estudio todavía es bajo con respecto a los hombres (15,2% versus 96,3%), y todavía no refleja la tendencia creciente en el consumo de tabaco por parte de la población femenina española tal como se concretaba en la Encuesta Nacional de Salud[26] en 1997, con un 35,7% de la población adulta fumadora (un 44,8% en los hombres y un 27,2% de las mujeres). La edad avanzada y el consumo de tabaco también incrementan el riesgo de padecer otras enfermedades[27]. En nuestra serie un 85,1% mostraba algún tipo de comorbilidad, siendo la patología asociada más frecuente la EPOC en el 38,7% de los pacientes, un porcentaje más bajo que en otros estudios[15,21]. Es conocido que los fumadores con EPOC desarrollan CP con más frecuencia que los fumadores de igual cuantía, pero sin EPOC[28], y cuanto menor es el FEV1 del paciente con EPOC más riesgo tiene de padecer un CP[29].

El porcentaje de pacientes asintomáticos es del 1% al 13%[30], pero cada vez es más frecuente que la primera sospecha de un CP proceda de la observación de alguna anormalidad en una radiografía de tórax practicada en un examen rutinario[31]. En nuestra serie en un 11,3% fue un hallazgo radiológico. El porcentaje de pacientes sin confirmación citohistológica fue del 8,3%, oscilando entre el 8-14% referido en estudios españoles[15-18] y el 4 -26% de series internacionales[3,32].

Una importante diferencia entre mujeres y hombres es la distribución relativa de tipos histológicos de CP. Los estudios[33] consistentemente muestran que el adenocarcinoma es el tipo más común de CP en mujeres y el carcinoma escamoso en hombres. Sin embargo, en trabajos[34] publicados en la última década, se ha observado un cambio en la distribución de los tipos histológicos, con incrementos constantes y similares del adenocarcinoma en ambos sexos. Este hecho expresa el impacto global de los cambios en la fabricación de cigarrillos (menor cantidad de alquitrán, baja nicotina, cigarrillos con filtro) que han contribuido a la disminución más notablemente del carcinoma escamoso, pero ha incrementado el riesgo para ciertos tumores periféricos, tales como el adenocarcinoma. En nuestro país, existe un predominio del carcinoma epidermoide en los estudios publicados, que varían del 40 al 60%[15-18,21]. En nuestro estudio, el carcinoma epidermoide también es el tipo histológico más frecuente (33,9%), pero el adenocarcinoma es el más frecuente en mujeres (45,4%). Sin embargo, en los hombres el porcentaje de adenocarcinomas es del 20%, lo que puede estar reflejando cambios en la distribución debido al alto porcentaje de ex-fumadores (58,7%).

Puesto que la cirugía ofrece la mejor esperanza de cura para el cáncer de pulmón no microcítico, la estadificación es crucial, ya que directamente impacta sobre el manejo del CP. Hasta el 80% de los pacientes se presentan en estadios no resecables[16,30]. En nuestra serie, el 75% se diagnosticó en estadios avanzados, sometiéndose finalmente a la cirugía el 11,9%, porcentaje que se eleva al 18% si consideramos sólo los cánceres no microcíticos. Este porcentaje es más bajo que en las series publicadas, tanto nacionales[15-18] como internacionales[35]. La quimioterapia, se prescribió en porcentaje (33,3%) mayor que los estudios comentados[15,17], e inferior al estudio de Hernández et al[21]. Este

mayor porcentaje de pacientes tratados con quimioterapia es consecuencia de los avances producidos en los últimos tiempos y refleja lo expuesto por otros trabajos europeos[34].

Uno de los problemas éticos y sociales con que nos enfrentamos en el sistema público es la existencia de largas demoras, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de los tumores malignos. La creencia general, apoyada por algunas publicaciones y negada por otras, es que cuanto más larga es la demora más corta es la supervivencia, especialmente en tumores con peor pronóstico, como el CP[36]. En diversas guías internacionales[38] se recomienda que el tiempo de estudio se complete en un máximo de 4 semanas, y que la demora quirúrgica no debería exceder las 2 semanas. Sin embargo, la realidad es muy diferente, y en estudios internacionales[38] y nacionales[39] se sobrepasan esos tiempos.

En nuestro estudio, la demora diagnóstica fue 33,3 días, más alta que en otros trabajos[15], habiendo diferencias entre pacientes estudiados de forma ambulatoria (44,9) e ingresados (23,5). A pesar de estas diferencias entre pacientes ambulatorios e ingresados, pensamos que, siempre que no haya criterios de ingreso, los pacientes deberían estudiarse de forma ambulatoria, ya que, como hemos demostrado en un reciente estudio[40], se produce un ahorro importante en los costes, recursos que se pueden redistribuir para tratar de solucionar las demoras de pruebas o tratamientos. En la población del Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de SEPAR39 la demora media entre el diagnóstico y la toracotomía fue de 45,15 días y en el estudio de Montero et al16 fue de 47,2 días. La nuestra fue de 74 días, demora que consideramos excesiva, y donde constatamos un importante deterioro con respecto a años previos, ya que en el bienio 1999 – 2000 era de 55 días.

Los últimos datos de Estados Unidos[7], muestran que la supervivencia a 5 años es del 15,7%. En Europa, el estudio EUROCARE[41] registró a principios de los años 90, amplias variaciones, entre el 6% y el 16% a los 5 años. En España, en dos estudios regionales, en Castellón[42] y Cáceres[43], la supervivencia a 5 años fue del 7,2% y 7,9% respectivamente. La supervivencia a un año en nuestra serie fue del 24,4%, con una mediana de supervivencia de 6,3 meses, similar a la publicada por otros autores españoles[15], y menor que otras series internacionales[44]. Al igual que en el estudio de Sánchez de Cos et al[43], observamos de manera significativa una peor supervivencia en los mayores de 70 años, los estadios avanzados (IV), y entre los pacientes no tratados quirúrgicamente. Las razones para estos pobres resultados son complejas, pero probablemente son debidas, al menos en parte, a la frecuente presentación de pacientes con enfermedad en estadio avanzado y la presencia de comorbilidades que excluyen la cirugía[45].

Por el contrario, en nuestro estudio no hallamos diferencias entre ambos sexos, ni por tipos histológicos al igual que otros autores[15]. Este hallazgo no concuerda con las observaciones de Visbal et al[25], quienes en una cohorte de 4.618 pacientes, concluyen que el género masculino es un indicador pronóstico desfavorable independiente para supervivencia del cáncer de pulmón no microcítico.

Concluimos que en el Área Sanitaria de Ourense, nuestra tasa ajustada en varones es inferior a la media española, mientras que en las mujeres es más alta. Los pacientes tienen antecedentes de comorbilidad en un alto porcentaje y se diagnostican en estadios avanzados. El número de pacientes intervenidos es muy bajo y con una demora quirúrgica excesiva. Todo esto lleva a que la supervivencia sea muy corta, a pesar de los tratamientos actuales.

Bibliografía

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. Cancer J Clin 1998; 42: 19 – 38.

2. Ahmedin JA, Tiwari RC, Murray T. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin 2004; 54: 8 – 29.

3. Levi F, Lucchini F, La Vecchia C, Negri E. Trends in mortality from cancer in European Union. Lancet 1999; 354: 742 – 743.

4. Murray CL, López AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990 – 2020: global burden of disease study. Lancet 1997; 349: 1498 – 1504.

5. López-Abente G, Pollán M, Aragoneses N, Pérez B, Hernández V, Lope V, Suárez B. Situación del cáncer en España: incidencia. Anales Sis San Navarra, mayo 2004; 27(2): 165 – 173.

6. Cayuela A, Rodriguez S, Otero R, Rodríguez C, Díaz V. Mortalidad por cáncer de pulmón en Andalucía (1975 – 2000). Arch Bronconeumol 2003; 39(11): 491 – 495.

7. Nacional Cancer Institute. SEER. Cancer Statistics Review 1975 – 2001. Bethesda, 2005. Disponible en URL: . http://www.statecancerprofiles.cancer.gov

8. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. Eur Respir J 2001; 18: 1059 – 1068.

9. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997; 111: 1710 – 1717.

10. Doll R, Cook P. Summarizing indices for comparison of cancer incidence data. Int J Cancer 1967; 2: 269 – 279.

11. Miñarro R, Black RJ, Martinez C, Navarro C, Garau I, Izarzugaza I, et al. Incidencia y mortalidad por cáncer en España. Patrones y tendencias. Lyon: Internacional Agency for Research on Cancer; 2000. Technical Report nº 36.

12. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: Cancer Registry Data and Estimates of National Incidence for 1990. Eur J Cancer 1997; 33(7): 1075 - 1107.

13. Fernández E, Borrás JM, Levi F, Schiaffino A, García M, La Vecchia C. Mortalidad por cáncer en España 1955 – 1994. Med Clin (Barc) 2000; 114: 449 – 451.

14. Instituto Nacional de Estadística. Estadísticas del movimiento natural de la población. Defunciones según causa de muerte. Banco de datos de series TEMPUS 4.02. Madrid, 2001. Disponible en URL: http://www.ine.es

15. Montero C, Rosales M, Otero I, Blanco M, Rodríguez G, Peterga S, et al. Cáncer de pulmón en el Área Sanitaria de A Coruña: incidencia, abordaje clínico y supervivencia. Arch Bronconeumol 2003; 39(5): 209 – 216.

16. Grupo de Estudio del Carcinoma Broncopulmonar de la SOCALPAR. Incidencia del carcinoma broncopulmonar en Castilla-León durante el año 1997. Estudio Multicéntrico de la Sociedad Castellano-Leonesa de Patología Respiratoria (SOCALPAR). Arch Bronconeumol 2000; 36: 313 – 318.

17. Miravet L, Peláez S, Paradís A, Arnal M, Cabadés F. Estudio epidemiológico del cáncer de pulmón en el norte de la provincia de Castellón. Arch Bronconeumol 2001; 37: 298 -301.

18. Sánchez de Cos J, Riesco JA, Antón J, Díaz P, Márquez L, Medina JF, et al. Incidencia del carcinoma broncopulmonar en Extremadura durante el año 1998. Arch Bronconeumol 2000; 36: 381 – 384.

19. Segui Díaz M, Alegre Valls J, Torrent Quetglas M. Cáncer de pulmón en la isla de Menorca (1990 – 93). Gac Sanit 1996; 10: 169 – 173.

20. Morote MP, Alonso de la Torre R, Echeverría M, Argüelles MV, Losada A, Campo AF, et al. Incidencia del cáncer en Asturias, 1990 – 1993. Registro de Tumores del Principado de Asturias. Oviedo: Consejería de Servicios Sociales del Principado de Asturias. Informe técnico Nº 11, 1998.

21. Hernández JR, Tapias JA, Moreno P, Rodríguez A, Paniagua S, Sánchez JC. Incidencia del cáncer de pulmón en la provincia de Ávila. Año 2002 y tendencias en una década. Arch Bronconeumol 2004; 40(7): 304 – 310.

22. Internacional Agency for Research on Cancer. World Health Organization. EUCAN 96. Lyon, 2001. Disponible en: URL:: http://www.iarc.fr

23. International Agency for Research on Cancer. Cancer databases. Globocan. Lyon, 2005. Disponible en: URL: http://www.iarc.fr

24. Santos-Martínez MJ, Curull V, Blanco ML, Maciá F, Mojal S, Vila J, Broquetas JM. Características del cáncer de pulmón en un hospital universitario. Cambios epidemiológicos e histológicos en relación con una serie histórica. Arch Bronconeumol 2005; 41(6): 307 – 312.

25. Visbal AL, Williams BA, Nichols FC, Marks RS, Jett JR, Aubry M-C, et al. Gender differences in non-small-cell lung cancer survival: an analysis of 4.618 patients diagnosed between 1997 and 2002. Ann Thorac Surg 2004; 78: 209 – 215.

26. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud. Epidemiología. Madrid, 2001. Disponible en: URL: http://.www.msc.es

27. DeMaria LC, Cohen HJ. Characteristics of lung cancer in the elderly patients. J Gerontol 1987; 42: 540 – 545.

28. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. Ann Intern Med 1986; 105: 503 – 507.

29. Tockman MS, Anthonisen NR, Wrigh EC, Donithan MG. Airways obstruction and the risk for lung cancer. Ann Intern Med 1987; 106: 512 – 518.

30. Scagliotti GV. Symptoms and signs and staging of lung cancer. Eur Respir Mon 1995; 1: 91 – 136.

31. Spiro SG. Lung Tumours. En: Brewis RAL, Gibson GJ, Geddes DM (eds.). Textbook of Respiratory Medicine, Londres: Baillière Tindall, 1990; 832 – 879.

32. Brown JS, Eraut D, Trask C, Davison AG. Age and treatment of lung cancer. Thorax 1996; 51: 564 – 568.

33. Brownson RC, Chang JC, Davis JR, et al. Gender and histologic type variations in smoking-related risk of lung cancer. Epidemiology 1992; 3: 61 – 64.

34. Jansen-Heijnen MLG, Coebergh JWW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. Lung Cancer 2003; 41: 245 – 258.

35. Ferguson RJ, Gregor A, Dodds R, Kerr G. Management of lung cancer in South East Scotland. Thorax 1996; 51: 569 – 574.

36. Aragoneses FG, Moreno N, Leon P, et al. Influence of delays on survival in the surgical treatment of bronchogenic carcinoma. Lung Cancer 2002; 36: 59 – 63.

37. Lung Cancer Working Party of the British Thoracic Society Standars of Care Committee. BTS Recommenda-tions to Respiratory Physicians for Organising the Care of Patients with Lung Cancer. Thorax 1998; 53 (Suppl 1): S1 –8.

38. Billing JS, Wells FC. Delays in the diagnosis and surgical treatment of lung cancer. Thorax 1996; 51: 903 – 906.

39. López Encuentra A, Martín de Nicolás JL, Casado López M, De Miguel Poch E, Marrón Fernández C, y Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de SEPAR (GCCB-S). Demoras en el diagnóstico y en el tratamiento quirúrgico del carcinoma broncogénico. Arch Bronconeumol 1998; 34: 123 – 126.

40. Abal J, Blanco MA, García de la Infanta R, Pérez C, González L, Marcos P, Lamela J. Diagnóstico del cáncer de pulmón: manejo y coste. Pneuma 2005; 1: 10 - 18.

41. Jansen-Heijnen MLG, Gatta G, Forman D, Capocaccia R, Coebergh JWW and the EUROCARE Working Group. Variation in survival of patients with Lung Cancer in Europe, 1985 – 1989. Eur J Cancer 1998; 34: 2191 – 2196.

42. Miravet L, Paradís A, Peláez S, Arnal M, Cabadés F. Evolución del carcinoma broncopulmonar en el norte de la provincia de Castellón 1993 – 2002. Arch Bronconeumol 2004; 40: 553 – 557.

43. Sánchez de Cos J, Disdier C, Corral J, Riesco JA, Sojo MA, Masa JF. Supervivencia global a largo plazo en el cáncer de pulmón. Análisis de una serie de 610 pacientes no seleccionados. Arch Bronconeumol 2004; 40: 268 – 274.

44. Myrdal G, Lambe M, Hillerdal G, Lamberg K, Agustsson Th, Stähle E. Effect of delays on prognosis in patients with non-small cell lung cancer. Thorax 2004; 59: 45 – 49.

45. Muers MF, Holmes WF, Littlewood C. The challenge of improving the delivery of lung cancer care. Thorax 1999; 54: 540 – 543.