

Estudio epidemiológico del cáncer de pulmón en el norte de la provincia de Castellón

L. Miravet*, S. Peláez*, A. Paradís**, M. Arnal y F. Cabadés

*Unidad de Neumología. Servicios de Anatomía Patológica** y Medicina Interna. Hospital Comarcal de Vinaròs. Castellón.

OBJETIVOS: Conocer la incidencia y la supervivencia del carcinoma broncopulmonar en el norte de la provincia de Castellón, así como otros aspectos clinicoepidemiológicos.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se ha realizado un estudio prospectivo y observacional, en el que se incluyó a todos los pacientes diagnosticados de carcinoma broncopulmonar desde el 1 de enero de 1993 hasta el 31 de diciembre de 1997 que residían de forma habitual en esta zona. Se exigió la confirmación citohistológica o la sospecha basada en datos clínicos, radiológicos y/o broncoscópicos.

RESULTADOS: Se diagnosticó a 118 pacientes, 100 varones y 18 mujeres. Esto supone una tasa de incidencia ajustada a la población mundial de 17,4 casos por 100.000 habitantes (varones: 31,2; mujeres: 4,5). En un 84,7% eran fumadores o ex fumadores, y el 74,5% de los pacientes tenía más de 60 años. Se obtuvo confirmación citohistológica en 117 casos (99%). Predominó el tipo epidermoide (58%), y sólo se pudo realizar tratamiento con cirugía en el 23% de los casos. Durante el período del estudio sólo se perdió el seguimiento de un paciente. La supervivencia media global a los 5 años ha sido del 7,6%.

CONCLUSIONES: En el norte de la provincia de Castellón, la tasa de incidencia estandarizada del carcinoma broncopulmonar en el período 1993-1997 ha sido de 17,4 casos por 100.000 habitantes (varones 31,2; mujeres: 4,5), predomina el tipo epidermoide y la supervivencia a los 5 años es del 7,6%.

Palabras clave: Carcinoma broncopulmonar. Incidencia. Supervivencia.

(Arch Bronconeumol 2001; 37: 298-301)

Introducción

Los registros nacionales de cáncer han objetivado un incremento en la incidencia de carcinoma broncopulmonar (CB), especialmente en las mujeres, en los países más desarrollados^{1,2}. Además, es el tumor que ocasiona mayor número de muertes³. Lo mismo ocurre en nuestro país, donde 15.437 varones y 1.778 mujeres perdieron

Epidemiological study of lung cancer in the northern part of the province of Castellón (Spain)

OBJECTIVES: To estimate the incidence and survival of bronchopulmonary carcinoma in the northern part of the Spanish province of Castellón while collecting other epidemiologic data.

PATIENTS AND METHODS: This prospective, observational study enrolled all patients residing habitually in northern Castellón with diagnoses of bronchopulmonary carcinoma recorded from 1 January 1993 until 31 December 1997. Enrollment criteria were cytohistologic confirmation of diagnosis or suspicion based on clinical, radiologic and/or bronchoscopic data.

RESULTS: One hundred eighteen patients (100 men, 18 women) were so diagnosed, giving a world population-adjusted incidence of 17.4 cases per 100,000 inhabitants (men: 31.2; women: 4.5). Smokers or ex-smokers accounted for 84.7% and 74.5% were over 60 years of age. Cytohistologic confirmation was obtained for 117 patients (99%). Epidermoid carcinoma predominated (58%) and surgery was performed in only 23% of the cases. Only one patient was lost to follow-up during the study period. Mean 5-year survival was 7.6%.

CONCLUSIONS: The standardized incidence of bronchopulmonary carcinoma in 1993-1997 in the northern part of Castellón was 17.4 cases per 100,000 inhabitants (women: 31.2; men: 4.5), with epidermoid carcinoma predominating and a five-year survival rate of 7.6%.

Key words: Bronchopulmonary carcinoma. Incidence. Survival.

ron la vida en 1998 como consecuencia de dicho tumor⁴, y también se ha registrado un aumento de la enfermedad en consonancia con el aumento del hábito tabáquico⁵.

Estos datos se obtienen de forma indirecta a través de las tasas de mortalidad, pues son pocos los países que cuentan con registros de tumores que abarquen ámbitos geográficos extensos. Nuestro país no es una excepción, y sólo algunas provincias disponen de dichos registros⁵.

El objetivo de este estudio ha sido conocer la incidencia y la supervivencia del CB en el norte de la provincia de Castellón, así como otros aspectos clinicoepidemiológicos de interés.

Correspondencia: Dr. L. Miravet Sorribes.
Unidad de Neumología. Servicios de Medicina Interna.
Hospital Comarcal de Vinaròs.
Avda. Gil de Atrocillo, s/n. 12500 Vinaròs. Castellón.

Recibido: 27-2-2001; aceptado para su publicación: 16-5-2001.

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio epidemiológico prospectivo y de naturaleza observacional, realizado en el norte de la provincia de Castellón, que tiene una población de 67.669 habitantes, 33.330 varones y 34.339 mujeres. La mayor parte se concentra en la costa, dándose la circunstancia de que las comarcas del interior han soportado durante muchos años un grado de contaminación ambiental por la "lluvia ácida" muy importante, procedente de la central térmica de Andorra (Teruel). Toda la zona corresponde al área sanitaria 01 de la Comunidad Valenciana, con un único hospital comarcal en el área.

El trabajo incluyó a todos los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón entre el 1 de enero de 1993 y el 31 de diciembre de 1997 en el hospital del área, Servicio de Medicina Interna, Unidad de Neumología y Anatomía Patológica, o en cualquier otro centro hospitalario de nuestra Comunidad o fuera de ésta si se cumplía la condición de ser residente durante un tiempo mínimo de un año antes del inicio del estudio.

Se aceptaron todos los casos diagnosticados por primera vez mediante citología y/o histología siguiendo las recomendaciones habituales al respecto⁶ y la clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud de 1982⁷. También se aceptaron aquellos casos con sospecha clínica, radiológica y/o broncoscópica sin confirmación citohistológica. Estos casos, que eran evaluados por tres miembros del estudio, se consideraban incluíbles cuando se estimaba que otra alternativa diagnóstica quedaba razonablemente descartada. En el transcurso del estudio se celebraron reuniones anuales de todos los participantes para valorar el proceso de recogida de datos. Se excluyeron los tumores pulmonares benignos, pleurales y metastásicos en el pulmón.

Con anterioridad a la ejecución del trabajo se elaboró un protocolo que incluía los siguientes datos: identificación, edad, sexo, hábito tabáquico, profesión, fecha del diagnóstico, fecha del fallecimiento, lugar de residencia, técnica diagnóstica, anatomía patológica, TNM, estadio y tratamiento realizado.

Para el cálculo de las tasas crudas de incidencia se empleó como población de referencia el padrón municipal de 1996. Las tasas ajustadas a la población mundial y europea estándar se calcularon con la ayuda del programa informático Epidat 1.0.

El estadio clínico en el momento del diagnóstico se realizó según la nueva clasificación de Mountain⁸ aceptada por la SEPAR⁶. En el estudio de extensión para determinar la existencia de metástasis sólo se efectuaba comprobación citohistológica en casos de aumento de tamaño de una glándula suprarrenal en la tomografía axial computarizada, como único sitio de sospecha y en lesiones cutáneas.

Los pacientes, una vez diagnosticados, se remitían al hospital de referencia para su estudio y tratamiento quirúrgico si procedía, o bien para recibir quimioterapia o radioterapia.

El análisis de los resultados se ha llevado a cabo utilizando un ordenador personal, con la aplicación de un paquete estadístico comercial, el SPSS. Para el cálculo de la supervivencia se utilizó la prueba de Kaplan-Meier⁹.

Resultados

Durante los 5 años del estudio se diagnosticó de CB a 118 pacientes, 100 varones (84,7%) y 18 mujeres (15,3%), con una proporción varón:mujer de 5,55:1. En la tabla 1 se exponen las tasas de incidencia crudas y estandarizadas, promedio de los 5 años, según la población mundial y europea por sexos, y la global para toda el área sanitaria. En la tabla II aparece la distribución por grupos etarios, sexo y las tasas específicas. La edad media de todos los casos fue de 67,01 años (desviación

TABLA I
Tasas por 100.000 habitantes

| | Tasas crudas | Tasas estandarizadas* | |
|-------------|--------------|-----------------------|---------|
| | | Mundial | Europea |
| Varones | 60 | 31,2 | 44,8 |
| Mujeres | 10,4 | 4,5 | 6,4 |
| Ambos sexos | 34,8 | 17,4 | 24,8 |

*Según población mundial y europea.

TABLA II
Tasas específicas por grupo etario y sexo

| | Número | Porcentaje |
|---------|--------|------------|
| Varones | 100 | 84,7 |
| Mujeres | 18 | 15,3 |
| Total | 118 | 100 |

| | Varones | Mujeres | Ambos sexos |
|--------------|---------|---------|-------------|
| Grupo etario | | | |
| 30-39 | 11,92 | 4,04 | 8,01 |
| 40-49 | 28,05 | 9,97 | 19,30 |
| 50-59 | 93,38 | 5,61 | 49,94 |
| 60-69 | 134,83 | 9,48 | 70,53 |
| 70-79 | 231,40 | 47,81 | 129,60 |
| > 80 | 170,94 | 27,45 | 83,57 |

TABLA III
Estirpe histológica y técnica diagnóstica

| | Total | Varones | Mujeres |
|------------------------------|----------|----------|---------|
| Estirpe | | | |
| Epidermoide | 68 (58%) | 65 (65%) | 3 (16%) |
| Adenocarcinoma | 22 (19%) | 16 (16%) | 6 (33%) |
| Microcítico | 17 (14%) | 15 (15%) | 2 (11%) |
| Carcinoma de células grandes | 6 (5%) | 2 (2%) | 4 (22%) |
| Otros | 4 (4%) | 1 (1%) | 3 (16%) |
| Técnica diagnóstica | | | |
| Broncoscopia | 96 (82%) | | |
| PAAF | 17 (14%) | | |
| Citología de esputo | 3 (2%) | | |
| Biopsia adenopatía | 1 (0,8%) | | |

PAAF: punción-aspiración con aguja fina.

estándar, 12,3; edades extremas, 35 y 92 años). El 74,5% de los pacientes tenía más de 60 años.

De los 118 casos, 74 (62,7%) eran fumadores activos -73 varones (73%) y una mujer (5,5%)-; 26, ex fumadores (26%), todos ellos varones, y no tenían hábito tabáquico 18 (15,3%) -17 mujeres (94,5%) y un varón (1%)-. Se consideraron ex fumadores cuando llevaban por lo menos 6 meses sin fumar. No se recogieron datos sobre la exposición pasiva al humo del cigarrillo. El 12,7% de los pacientes refería exposición laboral al polvo de madera; en el resto no se encontró ninguna relación.

En cuanto a la clasificación por estirpe histológica y técnica diagnóstica (tabla III), en un caso (0,8%) no se pudo obtener muestra citológica o histológica. En los que sí se consiguió, ésta fue exclusivamente citológica en el 16,9%, y el resto tenía muestra histológica con o sin citología. La técnica diagnóstica predominante fue la fibrobroncoscopia (81,3%).

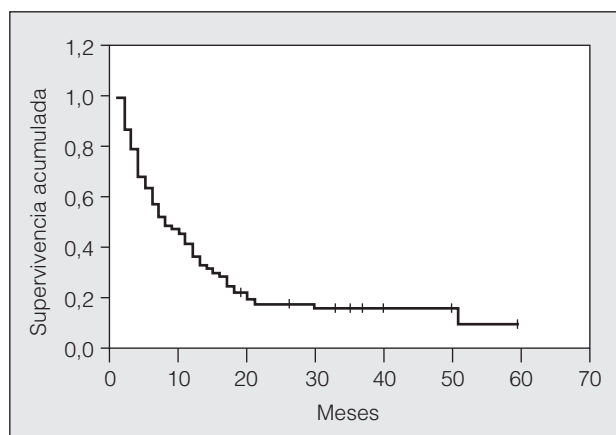


Fig. 1. Supervivencia global para todos los tipos de cáncer de pulmón.

En cuanto a la clasificación por estadios en el momento del diagnóstico (tabla IV), salvo en un caso que no se pudo establecer, el 45,2% corresponde a los estadios III-B y IV.

Se realizó tratamiento sólo con cirugía en 19 casos (16,2%), cirugía más quimioterapia adyuvante en uno (0,8%), cirugía más radioterapia en 4 (3,4%) y quimioterapia neoadyuvante más cirugía en tres (2,5%). Por tanto, se pudo efectuar tratamiento quirúrgico en el 23% de los casos; radioterapia en 28 pacientes (23,9%), quimioterapia en 25 (21,3%), quimioterapia más radioterapia en dos (1,7%), paliativo en 35 (29,9%) y en un caso no se pudo determinar al perderse su seguimiento.

La supervivencia media global a los 5 años ha sido de 15,7 meses, y en la tabla V se presenta desglosada por los principales tipos histológicos. A los 5 años la probabilidad de supervivencia es del 7,6% de los pacientes diagnosticados de CB (fig. 1).

Discusión

El cáncer broncopulmonar es uno de los tumores malignos más frecuentes en el mundo. Los registros de tu-

TABLA IV
Estadios al diagnóstico

| | I-A | I-B | II-A | II-B | III-A | III-B | IV |
|-------|-----|-----|------|------|-------|-------|----|
| CBNCP | 10 | 29 | 1 | 7 | 11 | 16 | 26 |
| CBCP | | 1 | 1 | 2 | 2 | | 11 |

CBNCP: carcinoma bronquial no de células pequeñas; CBCP: carcinoma bronquial de células pequeñas.

TABLA V
Supervivencia por estirpe histológica y global

| Estirpe | Supervivencia (meses) | |
|-----------------|-----------------------|------------|
| | Media (EE) | Media (EE) |
| Epidermoide | 14,82 (2,27) | 8 (1,95) |
| Adenocarcinoma | 10,34 (2,27) | 7 (1,90) |
| Microcítico | 10,72 (2,49) | 11 (4,55) |
| Células grandes | 12,72 (3,50) | 12 (8,00) |
| Global | 15,74 (1,94) | 8 (1,52) |

EE: error estándar.

mores demuestran que el CB representa el 21% de todos los casos en varones y el 6% en las mujeres de la Unión Europea¹.

La provincia del Castellón no dispone de registro homologado de cáncer, por lo que la importancia del CB se conoce de forma indirecta por las tasas de mortalidad. Concretamente para el área sanitaria 01, que abarca todo el norte de la provincia, en los 6 años anteriores al estudio la tasa cruda media de mortalidad por cáncer de tráquea, bronquios y pulmón fue de 34,7 casos/100.000 habitantes, 64,5/100.000 en varones y 6,8/100.000 en mujeres¹⁰. Es bien conocido el paralelismo de las tasas de incidencia y la mortalidad, dada la corta supervivencia que tienen los pacientes con CB en general. No obstante, es necesario estudiar ambos parámetros para evitar conclusiones erróneas. Nuestra tasa de incidencia (estandarizada a la población mundial) es 31,2/100.000 varones y año: se sitúa en la parte más baja de las encontradas en Asturias, País Vasco, Baleares¹¹, Castilla y León¹² y Extremadura¹³, y sólo está por debajo la registrada en la provincia de Soria¹², con 29,9/100.000 varones, muy inferior a la nacional y la europea (51,7 y 55,6/100.000, respectivamente)¹. En cuanto al sexo femenino, la tasa que registramos (4,5/100.000) es de las más altas de nuestro país¹ (4/100.000), junto a las de Menorca, Asturias¹¹ y Castilla y León¹², pero inferior a la europea¹ (10,3/100.000) y por encima de la tasa de mortalidad en los años previos al estudio¹⁰. Monferrer et al¹⁴, en un trabajo retrospectivo de otra zona de Castellón, han obtenido una tasa cruda de incidencia en varones similar, pero la mitad en mujeres y la global muy por debajo de la nuestra. Estos datos, además de una tasa cruda de incidencia (34,8/100.000) por encima de la tasa cruda de mortalidad, la duración del estudio de 5 años y la inclusión de casos diagnosticados en otros centros hospitalarios de la provincia o fuera de ésta, nos induce a pensar que la incidencia es real. La escasa proporción de casos sin confirmación citohistológica en comparación con otros trabajos^{12,13,15} podría haber sido un factor de subestimación, pero en tres años más de seguimiento (datos no publicados) sigue siendo muy baja. Otras causas posibles de subestimación no son fácilmente medibles, y en cualquier caso consideramos que son irrelevantes. En las comarcas del interior hemos podido constatar que la incidencia ha sido menor que en el resto, a pesar de la contaminación ambiental, que actualmente está controlada, aunque siguen existiendo picos puntuales de SO₂ por encima de los valores considerados no perjudiciales¹⁰.

La edad media de nuestros pacientes (67,01) es ligeramente más alta que en la mayoría de las casuísticas nacionales^{12,13} y europeas¹⁵.

Es bien conocido que el principal factor de riesgo del CB es el consumo de tabaco. Nosotros observamos que en un 99% los varones del estudio eran fumadores o ex fumadores, mientras que sólo el 5,5% de las mujeres fumaba; datos muy similares a los encontrados en otros trabajos para los varones, pero menores en las mujeres, probablemente por su incorporación más tardía al hábito tabáquico^{12,13}. No encontramos una exposición laboral a sustancias cancerígenas demostrada, pero sí a al-

gunas con sospecha, como el polvo de madera en un 12,7% de los pacientes, trabajadores de la industria del mueble y auxiliares con gran implantación en la zona¹⁶. El tipo histológico predominante en los 117 pacientes con diagnóstico anatomopatológico ha sido el carcinoma escamoso, fundamentalmente en los varones, seguido del adenocarcinoma y el carcinoma de células pequeñas. En las mujeres, el tipo predominante ha sido el adenocarcinoma, tal como se ha podido comprobar en distintos estudios españoles y europeos^{5,12-15}. Sin embargo, es posible que se produzcan cambios en un futuro en la incidencia de los distintos tipos histológicos, pues algunos registros españoles ya han empezado a observar un estancamiento de los carcinomas escamosos y un incremento de los adenocarcinomas¹⁷ especialmente. En Estados Unidos, el carcinoma escamoso ya se sitúa por detrás del adenocarcinoma¹⁸.

La confirmación citohistológica del CB en nuestro estudio (99,1%) es muy elevada en comparación con otros trabajos. Por el contrario, los casos con sospecha clínica, radiológica o broncoscópica son escasos^{12,13,15} y no se ha realizado ningún diagnóstico por autopsia, como en otros estudios¹⁵.

Al realizar el diagnóstico, el 51% de los pacientes con carcinoma bronquial no microcítico tenía un estadio clínico III-B o IV, por tanto, no susceptible de tratamiento quirúrgico, mientras que en un 76% los microcíticos estaban extendidos. Se ha realizado cirugía en 27 casos (23% del total, 27% de carcinomas no microcíticos), cifra muy similar a las publicadas por Mäkitaro et al¹⁵ y Mane et al¹⁹.

La supervivencia media a los 5 años, para todos los tipos de cáncer en nuestro estudio, ha sido del 7,6%, muy inferior a la encontrada en Estados Unidos, que es el 14%¹⁸, y al 12,6% de la provincia de Guipuzcoa¹⁷, pero superior a la aportada por Arias et al²⁰ en la provincia de Zaragoza. Por tipos histológicos, la peor supervivencia corresponde al epidermoide y al carcinoma de células pequeñas, mientras que en los otros estudios^{17,18} es con diferencia la del carcinoma de células pequeñas. Estas variaciones pueden estar influidas en nuestro caso por la limitación del número de pacientes y en el tiempo de seguimiento. Hay muy pocos trabajos que ofrezcan resultados de supervivencia global y por tipos histológicos, y al compararlos hay que tener en cuenta los años que abarcan, pues las diferencias se podrían explicar en parte por el tipo de tratamiento realizado, métodos diagnósticos que no son siempre comparables¹⁷. La mayoría de los estudios corresponde a series quirúrgicas y, por tanto, con una visión muy sesgada del problema^{19,21-23}, pero incluso en un estudio sueco con datos poblacionales y basado en pacientes susceptibles de tratamiento quirúrgico, la supervivencia a los 5 años fue del 8,3%, similar a la nuestra²³. Estos datos son demostrativos de la escasa supervivencia en general del cáncer de pulmón.

Como conclusión, podemos señalar que en el norte de la provincia de Castellón la incidencia del CB está muy por debajo de la media nacional en varones, mientras que es de las más altas en mujeres; en aquéllos predomina el tipo epidermoide y el adenocarcinoma en éstas, la supervivencia media global a los 5 años es inferior a la de Guipuzcoa y la mitad que en Estados Unidos.

BIBLIOGRAFÍA

- 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: 1075-1107.
- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993; 54: 594-606.
- Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. *Int J Cancer* 1993; 55: 891-903.
- Instituto Nacional de Estadística. Estadísticas del movimiento natural de la población. Defunciones según causa de muerte. Madrid: Banco de datos de series Tempus 4.02, 2001. Disponible en: URL: <http://www.ine.es>.
- Izarzugaza Lizarraga I. El cáncer de pulmón en España. Revisión epidemiológica. *Arch Bronconeumol* 1992; 28: 311-320.
- Rami Porta R, Duque Medina JL, Hernández Hernández JR, López Encuentra A, Sánchez de Cos Escuin J. Normativa actualizada (1998) sobre el diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. Recomendaciones SEPAR. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 437-452.
- World Health Organization. The World Health Organization histological typing of lung tumors. Second edition. *Am J Clin Pathol* 1982; 77: 123-136.
- Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1717.
- Kaplan E, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.
- Rovira M, Barrué M, Giner A, García J, García C et al. En: Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat i Consum, editores. Análisis de la situación de salud Área 01. Valencia, 1993.
- Marzo Castillejo M, Mercadé F. Estadísticas. Cáncer. *Jano* 1999; 56: 2478-2482.
- 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.
- Sánchez de Cos Escuin J, Riesco Miranda JA, Antón Martínez J, Díaz Santamaría P, Márquez Pérez L, Medina Gallardo JF et al. Incidencia del carcinoma broncopulmonar en Extremadura durante el año 1998. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 381-384.
- Monferrer R, Marín M, Aguar MC, Royo JA; Lillo A, Sáez-Royuela A. Aspectos epidemiológicos del carcinoma broncopulmonar en Castellón (Área 02). *Arch Bronconeumol* 1999; 35 (Supl 2): 98.
- Mäkitaro R, Pääkkö 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.
- Lianes P, Díaz-Puente MT, Cortés H. Epidemiología del cáncer de pulmón. En: Rosell R, editor. Cáncer de pulmón. Madrid: 1993; 13-21.
- Rezola Solaum R, Sanzo Ollakarizketa JM. Incidencia, tendencia y supervivencia del cáncer de pulmón, por tipo histológico, en Guipuzkoa (1983-1992). *Rev Clin Esp* 1999; 199: 208-214.
- Travis WD, Travis LB, Devessa SS. Lung cancer. *Cancer* 1995; 75: 191-202.
- Mane JM, Estapé J, Sánchez-Lloret J et al. Age and clinical characteristics of 1433 patients with lung cancer. *Age Ageing* 1994; 23: 28-31.
- Arias J, De Gregorio MA, Alfonso ER, Conget F, Abós MD, Martaredona A. Cáncer de pulmón en la provincia de Zaragoza (1980-1985). *Arch Bronconeumol* 1992; 28: 212-216.
- Mountain CF, Lukeman JM, Hammar SP. Lung cancer classification: the relationship of disease extent and cell type to survival in clinical trials population. *J Surg Oncol* 1987; 35: 147-156.
- Padilla J, Calvo V, García A, Pastor J, Blasco E, París F. Pronóstico tras resección quirúrgica del carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas según la nueva normativa de estadificación: análisis de 1433 pacientes. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 483-487.
- Malmberg R, Bergman B, Branchog I, Larson S, Ofling S, Wemsred L. Lung cancer in West Sweden 1976-1985. A study of trends and survival with special reference to surgical treatment. *Acta Oncologica* 1996; 35: 185-192.