

# Evolución del carcinoma broncopulmonar en el norte de la provincia de Castellón, 1993-2002

L. Miravet<sup>a</sup>, A. Paradís<sup>b</sup>, S. Peláez<sup>b</sup>, M. Arnal<sup>c</sup> y F. Cabadés<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Neumología. Servicio de Medicina Interna. Hospital Comarcal de Vinaroz. Vinaroz. Castellón.

<sup>b</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Comarcal de Vinaroz. Vinaroz. Castellón.

<sup>c</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Comarcal de Vinaroz. Vinaroz. Castellón. España.

**OBJETIVO:** Conocer la evolución de la incidencia, tipos histológicos y supervivencia del carcinoma broncogénico en el norte de la provincia de Castellón, en un período de seguimiento de 10 años, y comparar los resultados con los de otros estudios nacionales e internacionales.

**PACIENTES Y MÉTODO:** Se ha realizado un estudio prospectivo y observacional, en el que se incluyó a todos los pacientes diagnosticados de carcinoma broncogénico desde el 1 de enero de 1993 hasta el 31 de diciembre de 2002. Se exigió la confirmación citohistológica o la sospecha basada en datos clínicos, radiológicos y/o broncoscópicas.

**RESULTADOS:** En el período estudiado se diagnosticó de carcinoma broncogénico a 271 pacientes (239 varones y 32 mujeres), con una edad media ( $\pm$  desviación estándar) de  $66,8 \pm 11,8$  años. La tasa de incidencia ajustada a la población mundial fue de 20,42 casos por 100.000 habitantes. El 88,1% eran fumadores o ex fumadores, y el 72,6% de los pacientes tenía más de 60 años. Se obtuvo confirmación citohistológica en 262 (96,7%) casos. Predominó el tipo epidermoide (46,5%) pero con un ascenso del adenocarcinoma (23,6%), y sólo se pudo realizar tratamiento con cirugía en el 22% de los casos. La supervivencia media global a los 5 años ha sido de 15,7 meses.

**CONCLUSIONES:** En el norte de la provincia de Castellón la incidencia de carcinoma broncogénico sigue aumentando en los varones y ha disminuido ligeramente en las mujeres. Predomina el carcinoma epidermoide pero con un ascenso claro del adenocarcinoma. A pesar de los avances del tratamiento, desde una visión global, la supervivencia no ha mejorado en los 10 años de seguimiento.

**Palabras clave:** Carcinoma broncogénico. Incidencia. Tratamiento. Supervivencia.

## Introducción

El carcinoma broncogénico (CB) es la primera causa de muerte por tumores malignos en el varón en países desarrollados, y en Estados Unidos, también en las mujeres<sup>1</sup>. En nuestro país la mortalidad es mucho mayor en los varones, aunque la tendencia ha sido a estabilizarse

## Evolution of Lung Cancer in the North of the Province of Castellón, Spain, 1993-2002

**OBJECTIVE:** To investigate the changes in lung cancer incidence, histological type, and survival in patients in the north of the province of Castellón, Spain, during a follow-up period of 10 years, and to compare the findings with other national and international studies.

**PATIENTS AND METHOD:** All patients diagnosed with lung cancer between January 1, 1993 and December 31, 2002 were included in this prospective, observational study. Disease was confirmed by biopsy or suspected from clinical, radiological, and/or bronchoscopic findings.

**RESULTS:** In the study period, 271 patients were diagnosed with lung cancer (239 men and 32 women), with a mean (SD) age of 66.8 (11.8) years. The age-adjusted incidence rate standardized to the world population was 20.42 cases per 100 000 population. Smokers or ex-smokers comprised 88.1% of the study population, and 72.6% of patients were over 60 years old. Biopsy confirmation was obtained in 262 cases (96.7%). Squamous cell carcinoma predominated (46.5%) but the proportion of adenocarcinoma increased (23.6%). Surgery was possible in only 22% of the patients. Mean overall 5-year survival was 15.7 months.

**CONCLUSIONS:** In the north of the province of Castellón, the incidence of lung cancer continues to increase in men but has decreased slightly in women. Squamous cell carcinoma is the most common type, but the incidence of adenocarcinoma has clearly increased. Overall, survival did not improve during the 10 years of follow up despite advances in treatment.

**Key words:** Lung cancer. Incidence. Treatment. Survival.

en la última década e incrementarse en las mujeres<sup>2</sup>. Los registros nacionales de cáncer han objetivado un aumento de la incidencia de CB especialmente en las mujeres, relacionado con el aumento del hábito tabáquico<sup>3</sup>. 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 incluyan ámbitos geográficos extensos. Además, la incidencia y mortalidad en el cáncer de pulmón son muy similares por la escasa supervivencia, al realizarse el diagnóstico en estadios avanzados. No obstante, es muy importante disponer de los datos de incidencia, pues son bien conocidos los problemas que presentan los certificados de defunción.

Correspondencia: Dr. L. Miravet.  
Unidad de Neumología. Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Comarcal de Vinaroz.  
Avda. Gil de Atrocillo, s/n. 12500 Vinaroz. Castellón. España.  
Correo electrónico: miravet\_lui@gva.es

Recibido: 12-1-2004; aceptado para su publicación: 9-3-2004.

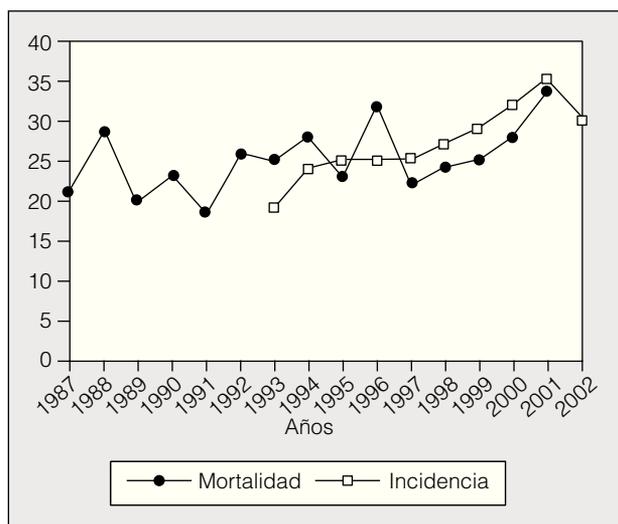


Fig. 1. Curvas de mortalidad e incidencia.

Son pocos los estudios de larga duración sobre el CB que valoren los cambios de la incidencia, tipos histológicos, estadio en el momento del diagnóstico, tratamiento y supervivencia, información que es muy importante para un abordaje óptimo y efectivo del CB en cada área sanitaria.

El objetivo de este estudio ha sido conocer la evolución de estos parámetros en el Área Sanitaria 01 de la provincia de Castellón, en un período de seguimiento de 10 años, así como otros aspectos clinicoepidemiológicos de interés, y comparar los resultados con los de otros estudios nacionales e internacionales.

### Pacientes y método

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 zona de la costa, las comarcas del interior tienen una población más envejecida y durante años han soportado un grado de contaminación ambiental muy importante por la "lluvia ácida", procedente de la central térmica de Andorra (Teruel), actualmente bien controlada. Toda la zona corresponde al Área Sanitaria 01 de la Comunidad Valenciana.

El estudio ha incluido a todos los pacientes diagnosticados de CB entre el 1 de enero de 1993 y el 31 de diciembre de 2002 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.

TABLA I  
Tasas específicas por grupos de edad y sexo

Grupo de edad (años)	Varones	Mujeres	Ambos sexos
30-39	9,93	2,01	6,00
40-49	42,07	7,47	25,30
50-59	112,60	8,40	61,03
60-69	169,78	7,11	86,34
70-79	261,15	39,80	138,43
≥ 80	199,43	32,02	97,49

Se aceptaron todos los casos diagnosticados por primera vez mediante citología o histología siguiendo las recomendaciones habituales al respecto<sup>4</sup> y la clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud<sup>5</sup>. También se aceptaron aquellos casos con sospecha clínica, radiológica o broncoscópica sin confirmación citohistológica. Estos casos, que eran evaluados por 3 participantes 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.

Los datos se recogieron siguiendo el mismo protocolo de un trabajo anterior<sup>6</sup>. Para el cálculo de las tasas brutas se empleó el padrón municipal de 1996 y para las tasas estandarizadas por edad, la población mundial. El cálculo se hizo por el método de ajuste directo con la ayuda del programa Epidat 1.0. El estadio clínico en el momento del diagnóstico se realizó según la clasificación de Mountain<sup>7</sup>, aceptada por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica<sup>4</sup>. 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 y lesiones cutáneas. Los pacientes, una vez diagnosticados, se remitían al hospital de referencia para completar su estudio y realizar tratamiento quirúrgico si procedía, o bien para recibir quimioterapia o radioterapia.

### Análisis estadístico

El análisis de los resultados se ha llevado a cabo utilizando un ordenador personal, con la aplicación de un paquete estadístico comercial, el SPSS 9.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE.UU.). Para el cálculo de la supervivencia se utilizó la prueba de Kaplan-Meier.

### Resultados

#### Características demográficas

Se diagnosticó de CB a 271 pacientes durante los 10 años del estudio, 239 varones (88,2%) y 32 mujeres (11,8%), con una proporción varón/mujer de 7,46/1. La edad media ( $\pm$  desviación estándar) de todos los casos fue de  $66,8 \pm 11,8$  años (extremos: 32-92; moda: 78). El 72,6% de los pacientes tenía más de 60 años en el momento del diagnóstico. La edad media de las mujeres fue de  $69,8 \pm 14,0$  años y la de los varones, de  $66,4 \pm 11,5$  años, con una diferencia que no es estadísticamente significativa. Eran fumadores o ex fumadores 234, no tenían este hábito 34 pacientes (7 varones y 27 mujeres) y se desconocía este dato en 3 casos. Se consideraron ex fumadores cuando llevaban por lo menos 6 meses sin fumar. No se recogieron datos sobre la exposición pasiva al humo de cigarrillo.

#### Incidencia

La tasa de incidencia bruta promedio de los 10 años fue de 40,04 casos/100.000 habitantes y la tasa estandarizada por la población mundial de 20,42/100.000 habitantes. En la tabla I aparecen las tasas de incidencia ajustadas por edad y sexo. Las curvas de mortalidad por carcinoma de pulmón, bronquios y tráquea (1987-2001) e incidencia (1993-2002) se reflejan en la figura 1. El número de casos por cada año del estudio se describe en la figura 2.

TABLA II  
Técnica diagnóstica y estirpe histológica

	Total	Varones	Mujeres
<b>Técnica diagnóstica</b>			
Broncoscopia	183 (67,5)		
PAAF	68 (25,1)		
Clinicorradiológica	9 (3,3)		
Otras	11 (4,1)		
<b>Estirpe</b>			
Epidermoide	126 (46,5)	121 (50,6)	5 (15,6)
Adenocarcinoma	64 (23,6)	51 (21,3)	13 (40,6)
Microcítico	41 (15,1)	37 (15,5)	4 (12,5)
Macroscítico	19 (7)	15 (6,3)	4 (12,5)
Desconocida	9 (3,3)	6 (2,5)	3 (9,4)
Otras	12 (4,4)	9 (3,7)	3 (9,4)

Los datos se indican como número (%).  
PAAF: punción-aspiración con aguja fina.

TABLA III  
Estadios en el momento del diagnóstico del carcinoma bronquial

Estadio	No microcítico	Microcítico
I-A	21	0
I-B	61	2
II-A	3	1
II-B	7	2
III-A	26	6
III-B	41	7
IV	62	22

### Diagnóstico y tipos histológicos

En la tabla II se desglosan las técnicas que se aplicaron para llegar al diagnóstico y la clasificación por estirpe histológica. En 9 (3,3%) casos el diagnóstico fue clinicorradiológico. En el 27,3% se consiguió exclusivamente una muestra citológica y el resto tenía muestra histológica con o sin citología. La técnica diagnóstica predominante fue la fibrobroncoscopia (67,5%).

### Estadio en el momento del diagnóstico

La clasificación por estadios en el momento del diagnóstico se describe en la tabla III, salvo en 2 casos en que no se pudo establecer. El 49% corresponde a los estadios III-B y IV.

### Tratamiento

El tratamiento realizado al finalizar el proceso diagnóstico se recoge en la tabla IV, excepto en 3 casos cuyo seguimiento no fue posible. Se realizó cirugía en el 22% del total de casos y el 25,5% de los carcinomas no microcíticos. En el tratamiento con quimioterapia y radioterapia se incluyeron todos los casos, tanto con intención curativa como paliativa.

### Supervivencia

La supervivencia media global a los 5 años ha sido de 15,78 meses (intervalo de confianza [IC] del 95%,

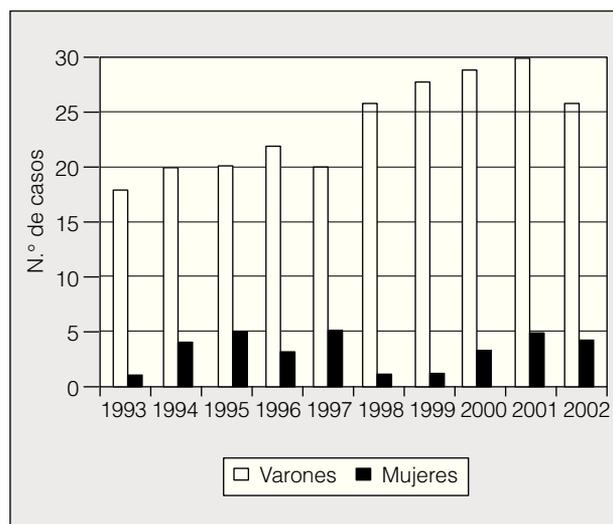


Fig. 2. Distribución anual de casos.

13,5-18,03) y en la tabla V se presenta desglosada por los principales tipos histológicos. No hubo diferencias significativas entre varones y mujeres. En el análisis de la supervivencia en función del tipo histológico, carcinoma microcítico frente a carcinoma no microcítico, tampoco encontramos diferencias significativas. En los diferentes estadios TNM clínicos, sí hubo diferencias significativas: fueron mejores en los estadios iniciales. Respecto al tratamiento, encontramos una mejor supervivencia en pacientes tratados con cirugía, con una diferencia muy significativa. La media de supervivencia en pacientes tratados quirúrgicamente fue de 37,7 meses (IC del 95%, 29,9-45,5), y en el resto, de 11,8 meses (IC del 95%, 10-13,5). En pacientes en estadio IV, si ajustamos la supervivencia por tratamiento con quimioterapia, encontramos diferencias estadísticamente significa-

TABLA IV  
Tratamientos realizados

Tratamiento	N.º de casos (%)
Quimioterapia	76 (28,4)
Radioterapia	40 (14,9)
Cirugía	43 (16,0)
Quimioterapia + radioterapia	19 (7,1)
Cirugía + radioterapia	5 (1,9)
Cirugía + quimioterapia	4 (1,5)
Quimioterapia + cirugía	7 (2,6)
Paliativo	74 (27,6)

TABLA V  
Supervivencia por estirpe histológica y global

Estirpe	Supervivencia (meses)	
	Media (IC del 95%)	Mediana (IC del 95%)
Epidermoide	16,54 (13,32-19,77)	8 (5,48-10,52)
Adenocarcinoma	15,24 (10,58-19,90)	8 (5,37-10,63)
Microcítico	11,37 (7,57-15,17)	10 (7,59-12,41)
Macroscítico	14,79 (6,18-23,40)	7 (3,14-10,86)
Global	15,78 (13,54-18,03)	8 (6,36-9,64)

IC: intervalo de confianza.

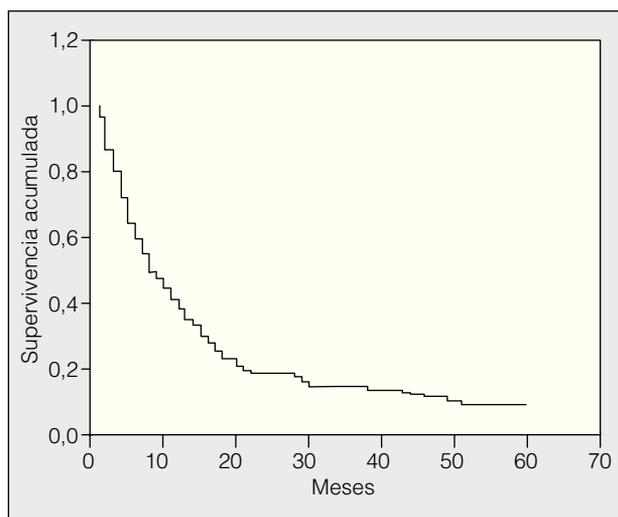


Fig. 3. Supervivencia global.

tivas a favor de los tratados. A los 5 años la probabilidad de supervivencia fue del 7,2% de los pacientes diagnosticados de CB (fig. 3).

### Discusión

El CB es el tumor maligno que más ha crecido en nuestro país en la última década<sup>8</sup>. Los datos de mortalidad se obtienen de los certificados de defunción. Otra fuente importante son los registros de tumores, pero sólo existen en algunas provincias<sup>5</sup>. Es bien conocido el paralelismo que existe entre las tasas de incidencia y la mortalidad, dada la corta supervivencia de los pacientes con CB en general, y nuestra área no es una excepción (fig. 1). No obstante, es necesario estudiar ambos parámetros para evitar conclusiones erróneas. Los estudios de incidencia, mortalidad y supervivencia son muy importantes para conocer el impacto de los avances terapéuticos en esta enfermedad.

La provincia de Castellón no dispone de un registro de tumores, por lo que la importancia del CB se conoce de forma indirecta por las tasas de mortalidad. El Área Sanitaria 01 tenía una tasa de incidencia estandarizada a la población mundial de 17,4/100.000 habitantes (31,2/100.000 y 4,5/100.000 en varones y mujeres, respectivamente)<sup>6</sup>. En la actualidad encontramos un aumento de la tasa de incidencia promedio global estandarizada (20,4/100.000 habitantes), a expensas de un aumento de la incidencia en varones (38,08/100.000) y un descenso en las mujeres (3,90/100.000). Estas tasas son inferiores a las nacionales (51,7/100.000 y 4/100.000 en varones y mujeres, respectivamente)<sup>9</sup> y europeas (55,6/100.000 y 10,3/100.000)<sup>9</sup>. Si comparamos nuestros resultados con los de otras comunidades referidos a los últimos años, la incidencia en varones está muy por debajo de la encontrada en A Coruña (73,7/100.000)<sup>10</sup>, País Vasco, Asturias y Mallorca (60/100.000)<sup>11</sup>, Extremadura<sup>12</sup>, Granada, Murcia (50/100.000)<sup>11</sup> y Castilla y León (41,5/100.000)<sup>13</sup>. En cuanto a las mujeres, a pesar de su descenso, es de las más altas de nuestro país, junto a las de Menorca, Asturias<sup>11</sup> y Castilla y León<sup>13</sup>. Por lo tanto, en esta área sani-

taria seguimos encontrando un aumento de la incidencia del cáncer de pulmón en varones, a pesar de los datos de mortalidad que informan de un estancamiento<sup>2,11</sup>. En las mujeres constatamos un ligero descenso y aún no se evidencia el aumento que predicen los mismos estudios en nuestro país<sup>2,11</sup> y que ya se constata en otros<sup>1,9</sup>. Una tasa bruta de incidencia superior a la de mortalidad, la duración del estudio de 10 años, la inclusión de casos diagnosticados en otros centros hospitalarios de la provincia o fuera de ésta nos inducen a pensar que la incidencia debe de aproximarse mucho a la real. Otras causas posibles de subestimación no son fáciles de medir y, en cualquier caso, pensamos que son irrelevantes. En las comarcas del interior la incidencia sigue siendo menor que en las comarcas costeras, por lo que creemos que, dado el tiempo transcurrido, la contaminación ambiental por la "lluvia ácida" no ha tenido un impacto en la incidencia de CB en la zona.

La edad media de presentación del CB ( $66,8 \pm 11,8$  años) ha disminuido respecto al estudio previo<sup>6</sup> ( $67,01 \pm 12,3$ ) y es similar a la mayoría de las casuísticas nacionales<sup>10,12,13</sup> y europeas<sup>14</sup>, aunque es muy llamativa la diferencia en la edad de presentación en las mujeres respecto a la publicada por Montero et al<sup>13</sup> en el área de A Coruña, que es muy baja. El porcentaje de pacientes mayores de 60 años ha disminuido ligeramente, aunque varía muy poco al aportado por otros estudios<sup>12,13</sup>.

Es bien conocido que el principal factor de riesgo del CB es el tabaco. En nuestro estudio, eran fumadores o ex fumadores el 97% de los varones y el 15,6% de las mujeres, con un aumento claro en éstas del hábito tabáquico respecto al estudio previo<sup>6</sup>, que se ha triplicado.

La técnica diagnóstica más utilizada ha sido la fibrobroncoscopia (el 67,5% de los casos), pero ha aumentado mucho el uso de la punción-aspiración con aguja fina transtorácica y el control por tomografía axial computarizada. El porcentaje de confirmación citohistológica, del 96,7%, es muy elevado en comparación con el de otros estudios<sup>12,13</sup>, y los casos con sospecha clínica, radiológica y broncoscópica representan sólo el 3,3%, cifra menor que en otros trabajos<sup>10-13</sup>, lo que probablemente guarde relación con las características del hospital del área.

La estirpe anatomopatológica predominante en los 262 pacientes con diagnóstico citohistológico ha sido el carcinoma escamoso, fundamentalmente en varones, seguido del adenocarcinoma y el carcinoma microcítico. En las mujeres sigue predominando el adenocarcinoma, como se ha observado en diversos estudios nacionales y europeos<sup>3,10,12-14</sup>. Desde una perspectiva global, encontramos un descenso de los carcinomas escamosos y un aumento de los adenocarcinomas, como ya se apuntaba en el estudio de Rezola y Sanzo<sup>15</sup> en nuestro país o ya se observa en Estados Unidos, donde el adenocarcinoma es el principal tipo histológico<sup>16</sup>. En el momento del diagnóstico el porcentaje de pacientes con carcinoma no microcítico diagnosticado en estadios III-B y IV ha descendido al 44,9%, y globalmente sólo se ha podido realizar cirugía en 59 casos (25,5%), cifras similares a las aportadas por otros estudios<sup>10,14</sup>. A pesar de disminuir el número de pacientes en estadios avanzados, el porcentaje de los intervenidos ha caído el 1,4%.

Los estudios de supervivencia del cáncer son fundamentales para conocer la eficacia del tratamiento, pero la mayoría de los trabajos corresponden a series quirúrgicas<sup>17,18</sup> y, por lo tanto, ofrecen una visión muy sesgada del problema, al incluir a pacientes con menor extensión tumoral, edad, comorbilidad y mejor estado general. De ahí la importancia de los estudios con una visión global del cáncer, como el que aportamos.

En nuestro estudio la supervivencia media a los 5 años, para todos los tipos de cáncer, ha sido del 7,2%, ligeramente inferior a la del estudio previo (7,6%)<sup>6</sup> y muy por debajo de la encontrada en Estados Unidos (14%)<sup>16</sup>, la europea (15%)<sup>19</sup> y la cifrada en la provincia de Guipúzcoa (12,6%)<sup>15</sup>. Sin embargo, es superior a la aportada por Arias et al<sup>20</sup> para la provincia de Zaragoza y similar a la del área de A Coruña<sup>10</sup>. Por tipos histológicos, la peor supervivencia corresponde al carcinoma microcítico, aunque sin diferencias significativas frente a los no microcíticos, como también observan otros autores<sup>10,15</sup>. En todas las variantes histológicas ha habido un ligero aumento en la supervivencia media. Es muy evidente el mejor resultado en los pacientes en quienes pudo realizarse cirugía<sup>10,17,18</sup>. En los estadios III-B y IV encontramos una mejoría pequeña, pero estadísticamente significativa, en la supervivencia de los que recibieron quimioterapia frente a los tratados de manera paliativa, hallazgo que ya se apunta en trabajos para valorar la eficacia de la quimioterapia en pacientes con enfermedad extendida, incluso con buena calidad de vida<sup>21-23</sup>. Nosotros no hemos medido este parámetro, y sería muy interesante compararlo con el tratamiento paliativo, pues el incremento de la supervivencia, aunque muy pequeño, es estadísticamente significativo. Hay pocos estudios 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 podrán explicar en parte por el tipo de tratamiento aplicado<sup>15</sup>. Estos datos son demostrativos de la escasa supervivencia en general del CB, que sigue diagnosticándose en fases avanzadas; por lo tanto, es bajo el porcentaje de pacientes que se benefician de la cirugía, y los otros tratamientos sólo aportan un avance muy pequeño en la supervivencia. Con estos resultados quizá se debería abordar el problema actuando de manera más eficaz en la lucha contra el tabaquismo y en el diagnóstico temprano, y esperar que las nuevas estrategias terapéuticas en el cáncer de pulmón sean más eficaces<sup>23</sup>.

Como conclusión, podemos señalar que en el Área Sanitaria 01 de la Comunidad Valenciana sigue aumentando la incidencia del CB en los varones, aunque se mantiene muy por debajo de la nacional; en las mujeres, a pesar de haber disminuido, está entre las más altas de nuestro país. Por tipos histológicos, continúa predominando el carcinoma epidermoide, pero con un ascenso claro del adenocarcinoma, y, a pesar de los avances del tratamiento, la supervivencia del CB desde una visión global no ha mejorado en los 10 años del estudio.

### Agradecimientos

Los autores desean agradecer la colaboración del Dr. David Blasco y de Joan García por su ayuda en el tratamiento estadístico de los datos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thum M. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2001;51:15-36.
2. Villalbí JR, Pasarin MI, Nebot M, Borrell C. Mortalidad por cáncer de pulmón: inicio del declive en los varones de Barcelona. *Med Clin (Barc)* 2001;117:727-31.
3. Izarzugaza Lizarraga I. El cáncer de pulmón en España. Revisión epidemiológica. *Arch Bronconeumol* 1992;28:311-20.
4. 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;34:437-52.
5. World Health Organization. The World Health Organization histological typing of lung tumors. Second edition. *Am J Clin Pathol* 1982;77:123-36.
6. 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.
7. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710-7.
8. Fernández E, Borrás JM, Levi F, Schiaffino A, García M, Vecchia C. Mortalidad por cáncer en España, 1955-1994. *Med Clin (Barc)* 2000;114:449-51.
9. 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;33:1075-107.
10. Marzo Castillejo M, Mercadé F. Estadísticas. *Cáncer. Jano* 1999;56:2478-82.
11. 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;36:313-8.
12. Sánchez de Cos Escuin J, Riesgo 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;36:381-4.
13. Montero C, Rosales M, Otero I, Blanco M, Rodríguez G, Peterga G, et al. Cáncer de pulmón en el área sanitaria de A Coruña: incidencia, abordaje clínico y supervivencia. *Arch Bronconeumol* 2003;39:209-16.
14. 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;13:436-40.
15. Rezola Solaum R, Sanzo Ollakarizketa JM. Incidencia, tendencia y supervivencia del cáncer de pulmón, por tipo histológico, en Guipuzkoa (1993-1992). *Rev Clin Esp* 1999;199:208-14.
16. Travis WD, Travis LB, Devessa SS. Lung cancer. *Cancer* 1995;75:191-202.
17. 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 1.433 pacientes. *Arch Bronconeumol* 1999;35:483-7.
18. Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (GCCB-S). Disponible en: <http://www.separ.es/>
19. Bonino F, Capocaccia R, Esteve J, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A, et al. Survival of cancer patients in Europe: the EUROCARE-2 study. IARC Scientific Publications n.º 151. Lyon: IARC, 1999.
20. Arias J, De Gregorio MA, Alfonso ER, Conget F, Abós MD, Matarredona A. Cáncer de pulmón en la provincia de Zaragoza (1980-1985). *Arch Bronconeumol* 1992;28:212-6.
21. Cullen MH, Billingham L, Woodroffe C, Chetiyandana A, Gower N, Joshi R. Mitomicyn, ifosfamide and cisplatin in unresectable non-small cell lung cancer: effects on survival and quality of life. *J Clin Oncol* 1999;17:3188-94.
22. Vansteenkiste JF, Vandebroek JE, Nackaerts KL, Weynants P, Valcke YJ, Verresen DA, et al. Clinical-benefit response in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre prospective randomised phase III study of single agent gemcitabine versus cisplatin-vindesine. *Ann Oncol* 2001;12:1221-30.
23. Sánchez de Cos Escuin J. Nuevas dianas terapéuticas en el cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol* 2002;38:386-91.