



Original

Cambios en el estadio y presentación clínica del cáncer de pulmón a lo largo de dos décadas



Virginia Leiro-Fernández^a, Cecilia Mouronte-Roibás^a, Cristina Ramos-Hernández^a, Maribel Botana-Rial^a, Ana González-Piñeiro^b, Esmeralda García-Rodríguez^a, Cristina Represas-Represas^a y Alberto Fernández-Villar^{a,*}

^a Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI), Instituto de Investigación Biomédica de Vigo (IBIV), Vigo, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI), Vigo, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de diciembre de 2013

Aceptado el 13 de marzo de 2014

On-line el 9 de mayo de 2014

Palabras clave:

Cáncer broncogénico
Cambios epidemiológicos
Tabaquismo
Estadio tumoral

R E S U M E N

Introducción: En la pasada década observamos que en nuestra área sanitaria se produjeron importantes cambios clínico-epidemiológicos en el cáncer de pulmón (CP) con respecto a la década anterior. En los últimos 10 años se han puesto en marcha circuitos asistenciales específicos de CP y se ha intensificado la búsqueda activa de casos. El presente estudio fue realizado para analizar la evolución de dichos cambios 20 años después.

Metodología: Estudio retrospectivo en el que se comparan aspectos clínico-epidemiológicos de 2 series históricas de pacientes con CP (periodo 1992-1994 [serie 1, 164 pacientes] y periodo 2004-2006 [serie 2, 250 pacientes]) con una serie actual correspondiente al periodo 2011-2012 (serie 3, 209 pacientes).

Resultados: Se incluyeron 209 pacientes del periodo 2011-2012 (serie 3). Al comparar las series 3 y 2 se observa un aumento no significativo de la frecuencia de tabaquismo en la mujer (59% vs 41%, $p=0,25$) y se mantiene la frecuencia de adenocarcinoma (45% vs 44% $p=0,9$). Los principales cambios observados fueron el incremento de casos con neoplasias previas (23% vs 16%, $p=0,04$), de pacientes sin clínica relacionada de CP (33% vs 16%, $p<0,001$) y los diagnósticos de CPNM (CP no microcítico) en estadios localizados (42% vs 24% en serie 2, $p<0,001$ y 14% en serie 1, $p<0,001$).

Conclusiones: Se ha incrementado significativamente el número de pacientes diagnosticados en estadios localizados. También han aumentado los pacientes sin clínica relacionada con CP y con el antecedente de cáncer previo.

© 2013 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Changes in Clinical Presentation and Staging of Lung Cancer over Two Decades

A B S T R A C T

Keywords:

Lung cancer
Epidemiology changes
Tobacco smoking
Tumor stage

Introduction: Important clinical and epidemiological changes have been observed in lung cancer (LC) in our healthcare area compared to the previous decade. In the last 10 years, specific LC care circuits have been implemented and the active search for cases has been stepped up. The aim of this study was to analyze the progress of these changes over the last 20 years.

Methods: This is a retrospective study comparing clinical and epidemiological changes between 2 historical cohorts of LC patients (1992-1994 [group 1, 164 patients] and 2004-2006 [group 2, 250 patients]) and a current group from the period 2011-2012 (group 3, 209 patients)

Results: Two hundred and nine (209) LC patients were included in group 3 (2011-2012 period). After comparing groups 3 and 2, a non-significant rise in smoking was observed in women (59% vs 41%, $p=.25$), while the prevalence of adenocarcinoma was unchanged (45% vs 44%, $p=.9$). The main changes observed were the increase in cases with previous malignancies (23% vs 16%, $p=.04$), the rise in patients with no associated LC symptoms (33% vs 16%, $p<.001$), and an increased number of localized NSCLC (non-small cell LC) diagnoses (42% vs 24% in series 2, $p<.001$ and 14.2% in series 1, $p<.001$).

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: alberto.fernandez.villar@sergas.es, alberto.fernandez.villar@gmail.com (A. Fernández-Villar).

Conclusions: The number of LC patients diagnosed in localized stages has increased significantly. Furthermore, the number of patients with no symptoms associated with LC and with a history of previous malignancy were significantly increased.

© 2013 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El carcinoma broncogénico (CB) en países desarrollados es el primero en tasas de incidencia y de mortalidad, probablemente debida a su frecuente presentación en estadios avanzados¹⁻³. En España actualmente es el tumor maligno más frecuente en el varón y ocupa ya el tercer lugar en la mujer⁴⁻⁷. Según datos del Instituto Nacional de Estadística en España se registraron 21.058 defunciones por CB en el año 2011, 3.579 en mujeres. Las últimas tendencias reflejan que la mortalidad en varones permanece estable y en mujeres se ha producido un aumento. Así pues en España la mortalidad por CB se incrementó un 12,7% en las mujeres frente a un 0,2% en los hombres del 2010 al 2012⁴. Según datos recientes la supervivencia a los 5 años prácticamente no ha sufrido modificaciones tanto en Europa (13%) como en España (10,7%)³. En los últimos 20 años se han objetivado cambios clínicos y epidemiológicos que se pueden explicar por la incorporación progresiva de la mujer al tabaquismo y la mejora de las técnicas diagnósticas⁴⁻¹⁵. Hasta hace pocos años, la mayoría de las decisiones terapéuticas en el CB se basaban en el estado funcional del paciente, la estadificación TNM basada en la extensión del tumor (T), ganglios linfáticos (N) y la presencia de metástasis (M), y la diferenciación anatómo-patológica entre carcinoma microcítico de pulmón (CPM) y carcinoma no microcítico de pulmón (CPNM). En estos últimos años se han producido importantes avances en el desarrollo de nuevas técnicas de imagen como la tomografía por emisión de positrones con fusión de tomografía-tomografía computerizada (PET-TC), de obtención de muestras a través de la ecoendoscopia endobronquial (EBUS) y/o esofágica (EUS) y de acceso quirúrgico del tórax como la videotoracoscopia (VATS), que mejoran la estadificación de la enfermedad¹⁵. Además ha mejorado la atención de los pacientes con CB gracias a la implementación de unidades de diagnóstico rápido (UDR) y circuitos coordinados con atención primaria y otros servicios con implicación activa de los radiólogos quienes comunican las sospechas de CB a las UDR lo que facilita el acceso de los pacientes¹⁶⁻¹⁸. A ello debemos sumar el papel de gestión de casos llevado a cabo por enfermería que refuerza la eficacia y sostenibilidad de estas unidades en claro beneficio del paciente¹⁶⁻¹⁸. Estas mejoras unidas a un mayor índice de sospecha por parte de atención primaria y un seguimiento más activo de grupos de riesgo justifican analizar su impacto en la epidemiología, clínica y estadificación del CB. Por ello los objetivos de nuestro estudio han sido analizar los cambios ocurridos en el estadio del CB al diagnóstico, en las características demográficas y clínicas de los pacientes, en las formas de presentación radiológica y en los tipos histológicos de CB durante las dos últimas décadas.

Metodología

Estudio observacional retrospectivo con componente analítico, que compara dos series históricas de pacientes diagnosticados de CB con una tercera serie de pacientes correspondientes a un periodo actual. La primera serie consta de 164 pacientes revisados desde enero de 1992 hasta diciembre de 1994 (serie 1), la segunda de 250 pacientes entre los años 2004 y 2006 (serie 2) y la serie actual, analizada entre enero de 2011 y diciembre de 2012 (serie 3) consta de 209 pacientes.

Pacientes

Las fuentes de reclutamiento de pacientes fueron los informes de Anatomía Patológica concluyentes para CB de pacientes pertenecientes al área sanitaria del Hospital Xeral de Vigo, hospital terciario con un área de influencia de 350.000 habitantes.

A partir de la revisión del historial clínico de cada paciente, se obtuvieron las variables edad, sexo, tabaquismo, exposición laboral, enfermedad neoplásica, enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC) y tuberculosis, así como los síntomas relacionados con CB y el tipo de lesión radiológica en el momento del diagnóstico. También se analizaron las características del tumor tales como el tipo histológico o la estadificación. Se clasificó a los pacientes según el tipo histológico en carcinoma escamoso, adenocarcinoma, carcinoma de célula grande y carcinoma microcítico. Para la estadificación, en el caso de los carcinomas no microcíticos, se utilizó la clasificación TNM válida en cada momento, definiendo como localizados los estadios Ia, Ib, IIa y IIb, regionales los IIIa y IIIb y diseminado el estadio IV. Los datos pertenecientes a la serie 1 fueron obtenidos y analizados en el año 1995, los de la serie 2 en el año 2007 y los de la serie 3 en el año 2013 con el propósito de este estudio.

Análisis estadístico

Se emplearon pruebas bilaterales y valores de $p < 0,05$ se consideraron significativos. Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes y frecuencias, y las numéricas como media \pm desviación estándar (DS). Para el análisis estadístico de variables cualitativas se utilizó el test de Chi cuadrado y el test exacto de Fisher. Para el análisis comparativo de las variables numéricas se utilizó la prueba de la t de Student si la distribución era normal y técnicas no paramétricas si la distribución no lo era. La distribución normal se comprobó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los análisis se realizaron con el programa Statistical Package for Social Sciences versión 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

Resultados

En nuestra serie actual de 209 pacientes estudiados entre el año 2011 y el año 2012, el 82% eran hombres, siendo la edad media de 66 años, datos similares a las series previas (tabla 1). En cuanto al tabaquismo en la última serie analizada eran fumadores activos el 45% de los pacientes y exfumadores el 43%. Estos hallazgos son similares a los de la serie 2 (tabla 2) manteniendo la diferencia previamente encontrada entre las dos series históricas. En lo relativo al tabaquismo en la mujer, se ha producido un incremento no significativo en el porcentaje de mujeres fumadoras, confirmando la tendencia observada en la comparativa entre 1994-96 y 2004-06 (tabla 2). Los antecedentes personales se muestran en la tabla 1. Cabe destacar el incremento significativo del 14 al 23% ($p = 0,04$) de pacientes con diagnóstico de neoplasia previa. Los tipos más frecuentes de neoplasia observados fueron en orden decreciente: carcinoma colorrectal, carcinoma vesical y adenocarcinoma prostático.

Los síntomas relacionados con CB más frecuentes al diagnóstico continúan siendo la tos y el síndrome constitucional (tabla 3). En la serie actual, se han incrementado el número de pacientes sin

Tabla 1
Antecedentes personales

	1992-94 n = 164	2004-06 n = 254	p [*]	2011-12 n = 209	p ^{**}
Edad (años, DE)	65,5 ± 11	64 ± 11	NS	66 ± 8	NS
Sexo (varones)	149 (91%)	196 (78%)	NS	171 (82%)	NS
Neoplasia previa	23 (14%)	39 (16%)	NS	48 (23%)*	0,04
EPOC	56 (34%)*	64 (26%)	0,02	34 (16%)	NS
TB previa	21 (13%)	32 (13%)	NS	20 (10%)	NS
Profesión riesgo	8 (5%)*	25 (10%)	0,02	23 (11%)	NS

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TB: tuberculosis.

* Comparación series 1 y 2.

** Comparación series 2 y 3.

Tabla 2
Tabaquismo

	1992-94	2004-06	p [*]	2011-12	p ^{**}
Fumadores	104 (63%)	100 (40%)	<0,001	94 (45%)	NS
Exfumadores	31 (19%)	105 (42%)	<0,001	90 (43%)	NS
Mujeres fumadoras	1 (7%)	22 (41%)	<0,001	22 (59%)	NS

* Comparación series 1 y 2.

** Comparación series 2 y 3.

Tabla 3
Clínica en el momento del diagnóstico

	1992-94	2004-06	p [*]	2011-12	p ^{**}
Constitucional	46%	40%	NS	45%	NS
Disnea	43%	22%	<0,001	33%	<0,01
Dolor	44%	29%	<0,01	39%	0,02
Tos	43%	45%	NS	43%	NS
Hemoptisis	33%	24%	NS	28%	NS
Infección	7%*	18%	<0,01	19%	NS
No clínica CB	9%	16%	0,01	33%	<0,001

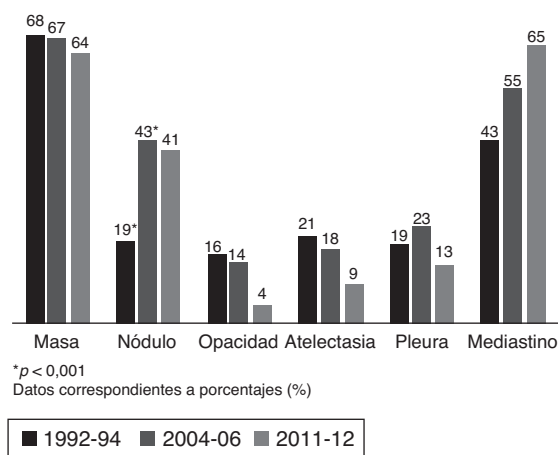
CB: carcinoma broncogénico.

* Comparación series 1 y 2.

** Comparación series 2 y 3.

clínica relacionada con CB al momento del diagnóstico de un 16 a un 33% ($p < 0,001$). En cuanto al tipo de lesión predominante en la TC torácica, en la serie actual (2011-2012), las formas de presentación más frecuentes fueron la afectación mediastínica, seguida de la masa pulmonar, nódulos pulmonares y la afectación pleural sin cambios respecto a las series previas (fig. 1).

En la serie actual el adenocarcinoma supone el 45% del total, consolidándose como el tipo histológico más frecuente, con un

**Figura 1.** Presentación radiológica.

*p < 0,001.

Datos correspondientes a porcentajes (%).

incremento no significativo respecto a la serie inmediatamente anterior (fig. 2).

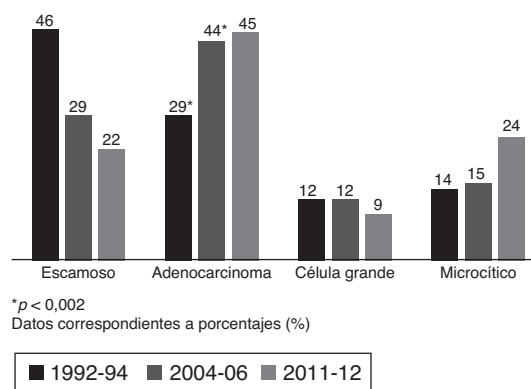
Estratificando por sexos y tabaquismo, en todos los grupos el tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma, en consonancia con los datos obtenidos en el recuento global. En las mujeres no fumadoras el adenocarcinoma supone el 93% en la serie actual. En las mujeres fumadoras a pesar de que el adenocarcinoma es el predominante la distribución de las otras estirpes no difiere con los hombres (tabla 4).

En nuestra serie actual (2011-2012), el 42% de los pacientes se encuentran en estadios localizados (estadios IA, IB, IIA y IIB), a expensas de un menor número de diagnósticos en estadios regionales y diseminados. Se ha producido un incremento significativo del porcentaje de pacientes diagnosticados de CPNM con enfermedad localizada ($p < 0,001$), a expensas de una disminución en los porcentajes de pacientes con enfermedad regional y diseminada al comparar nuestros datos actuales con los obtenidos en las series 1992-94 y 2004-06 (fig. 3).

Discusión

El análisis comparativo de las características del CB a lo largo de 2 décadas demuestra cambios significativos en la presencia de un mayor porcentaje de pacientes con diagnósticos en estadios localizados, con antecedentes de otro cáncer previo y sin clínica relacionada con el CB en su forma de presentación. Sin embargo, en los últimos 10 años no hemos encontrado diferencias significativas en el tabaquismo ni en la estirpe histológica.

El incremento significativo del porcentaje de pacientes con el diagnóstico de neoplasia previa ha sido progresivo, pasando del 14% en 2004-2006 al 23% en 2011-2012. Estos hallazgos, que muestran cifras superiores a las de otras series de nuestro país⁵⁻¹¹, se podrían explicar por un mayor acceso de las especialidades médicas

**Figura 2.** Tipo histológico.

*p < 0,002.

Datos correspondientes a porcentajes (%).

Tabla 4
Tipo histológico por sexo y tabaquismo correspondiente al periodo 2011-2012

	Mujeres n (%)		Hombres n (%)	
	Fumadoras	No fumadoras	Fumadores	No fumadores
Adenocarcinoma	10 (41)	14 (93)	67 (41)	3 (33)
C. escamoso	2 (8)	0	42 (26)	2 (22)
C. microcítico	9 (37)	0	40 (25)	2 (22)
Célula grande	3 (12)	0	12 (7)	2 (22)
Carcinoide	0	1	1 (0,6)	0

C. carcinoma; % de cada tipo histológico según sexo y tabaquismo.

(especialmente Oncología) a nuevas y mejores técnicas de imagen y por el seguimiento estrecho de los pacientes. Las neoplasias previas más frecuentes fueron el carcinoma colorrectal y el vesical, el cual comparte el tabaquismo como factor de riesgo común con el CB¹⁹. Las manifestaciones clínicas del CB son variadas. En nuestra serie de 2011-2012, la clínica más frecuente fue la tos y el síndrome constitucional, hallazgo constante desde los datos analizados en el periodo 1992-1994, presentándose dichos síntomas en más del 40% de los pacientes para cualquiera de las tres series. Hemos observado un claro aumento de pacientes asintomáticos para clínica relacionada con el CB en el momento del diagnóstico, duplicando el porcentaje en series previas⁹. Esto puede deberse a distintos factores. En primer lugar, el mayor acceso a las pruebas de imagen, que permite realizar un mayor número de diagnósticos incidentales unido a la implementación de sistemas de alerta radiológica que permiten centralizar los hallazgos sospechosos¹⁸. En segundo lugar, el mayor seguimiento con técnicas de imagen que se realiza a pacientes oncológicos, que suponen el 23% de nuestra muestra. Y en tercer lugar, destacar que el tipo histológico prevalente en nuestra área es el adenocarcinoma, que tiende a presentarse como nódulos periféricos que suelen tener manifestaciones clínicas más tardías^{20,21}. Con respecto a la extensión del cáncer en el momento del diagnóstico, es importante resaltar que en el periodo 2011-2012, el 42% de los diagnósticos se realizan en estadio localizado, lo que supone un incremento significativo con respecto a los periodos anteriores, y una cifra superior a la mayoría de las series publicadas⁵⁻¹². El porcentaje de estadios avanzados es inferior pero no ha disminuido tanto como el diagnóstico en los estadios regionales. Esta mejora tan notoria en los diagnósticos en estadios localizados es acorde al

incremento del número de pacientes asintomáticos y con antecedentes de neoplasia. Ambos hallazgos son reflejo de la mejora en las técnicas de imagen, el mayor acceso a ellas, y al mayor seguimiento de pacientes con neoplasias previas u otras patologías de base. También por la implantación de circuitos asistenciales que incluyen sistemas de alerta radiológica a neumólogos de las UDR. Estos circuitos permiten un mayor control de las técnicas de imagen realizadas en los ámbitos tanto intra como extrahospitalarios. Además, la creación de unidades multidisciplinarias mejora el manejo integral y la rapidez de estudio del paciente¹⁶⁻¹⁸. El hecho de que se haya producido un descenso de los estadios regionales podría ser reflejo también de las mejoras en la estadificación mediastínica del CB¹⁵. Se explicaría por la existencia de un menor porcentaje de pacientes con contraindicación quirúrgica que son erróneamente diagnosticados de enfermedad metastásica ganglionar hiliomediastínica por las pruebas de imagen. El correcto abordaje de la sospecha y el diagnóstico del CB exigen no solo buenos profesionales, sino una organización de las actividades adecuada que asegure la coordinación y el acceso del paciente a las unidades asistenciales de forma adecuada, avance que se ha conseguido en los últimos años.

Dada la probada relación de causalidad existente entre tabaquismo y CB, cabe esperar una evolución de esta entidad en relación con la incorporación, el mantenimiento y el abandono del hábito tabáquico¹². Debido a ello, entre 1992-1994 y 2004-2006, se produjo un incremento significativo en el porcentaje de mujeres diagnosticadas de CB, pasando de un 9% a un 22%, con una proporción hombre/mujer que cambió de 10:1 a 4:1, un dato que se correlacionaba con una mayor incorporación de la mujer al hábito tabáquico en un área sanitaria que era y es, mayoritariamente, industrial⁹. En la actualidad como era esperable, dicha tendencia se ha estabilizado, suponiendo las mujeres el 18% de los diagnósticos del CB, con lo que la proporción hombre/mujer ha variado únicamente de un 4:1 a un 4,5:1. Si se efectúa una comparativa en cuanto al tipo histológico entre las series de 1992-1994 y 2004-2006, se aprecia un cambio de tendencia que implica que el adenocarcinoma pasa a ser el tipo histológico más frecuente en detrimento del carcinoma escamoso. Dicha tendencia se mantiene en la serie actual 2011-2012, suponiendo el adenocarcinoma el 45% de todos los tumores diagnosticados. Esto concuerda no solo con lo evidenciado en los dos periodos anteriores, sino también con lo que empezaron a mostrar otras series de nuestro país^{4-7,10} y del resto de Europa²², Asia²³ y Estados Unidos¹². Concretamente, en la comunidad gallega, existen datos similares en el área sanitaria de Ourense^{7,13}. Asimismo, si analizamos en función del sexo, el adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente tanto para hombres como para mujeres, siendo su frecuencia en fumadores independiente del sexo (un 41%), y supone en las mujeres no fumadoras el 93% de los diagnósticos; si bien debemos tener en cuenta que el número de mujeres no fumadoras fue únicamente de 15. La mayor prevalencia de adenocarcinoma parece estar relacionada con varios factores. En primer lugar por los cambios en las características de los cigarrillos (con filtro y bajos en nicotina)^{19,24}. En segundo lugar por los cambios en los criterios de clasificación de los adenocarcinomas^{20,21} que incluyen

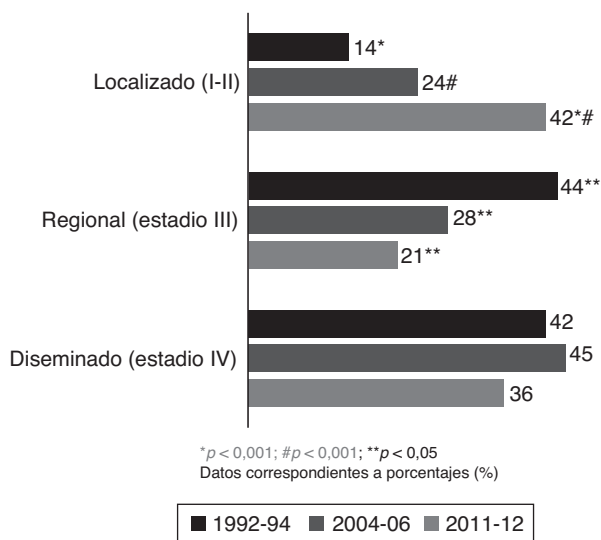


Figura 3. Estadio al diagnóstico.
*p < 0,001; #p < 0,001; **p < 0,05.
Datos correspondientes a porcentajes (%).

como adenocarcinoma al anteriormente clasificado como carcinoma bronquiolo-alveolar. En tercer lugar con el incremento del número de diagnósticos casuales y por último con el número de mujeres diagnosticadas. Sabemos que el sexo femenino se asocia al adenocarcinoma debido a factores genéticos y hormonales, a la mayor incidencia de tabaquismo pasivo y a la mayor frecuencia de la mutación del receptor de crecimiento epidérmico (EGFR) en mujeres no fumadoras¹⁴.

Nuestro estudio tiene ciertas limitaciones por su naturaleza retrospectiva basada en la revisión de historias clínicas. Algunos datos pueden no estar recogidos perfectamente y existe cierta heterogeneidad en la recogida de los mismos en los informes de los pacientes. Por otro lado, la radiología y los informes de anatomía patológica son fuentes de datos objetivas y fiables, y homogeneizan las características de las tres series a estudio. La realización de estudios prospectivos multicéntricos en nuestra comunidad podrá confirmar estos hallazgos. Hemos eliminado de nuestra serie de pacientes, aquellos referidos a nuestro hospital por parte de otros centros derivados mayoritariamente para completar su estudio diagnóstico y/o de estadificación mediante EBUS y para ser intervenidos por cirugía torácica con el fin de minimizar así el sesgo de selección de pacientes que, a priori, se presentan en un estadio localizado.

En conclusión, y con las limitaciones ya comentadas inherentes a la metodología de nuestro estudio, hemos observado cambios en las características clínico-epidemiológicas del CB en nuestra área sanitaria. Se consolida el adenocarcinoma como tipo histológico más frecuente. Los principales cambios son el incremento del número de pacientes asintomáticos al momento del diagnóstico, así como el incremento significativo del número de pacientes diagnosticados en estadios localizados. Esto abre nuevas puertas para optimizar nuestros circuitos diagnóstico-terapéuticos y que estos hallazgos alcancen impacto sobre la supervivencia.

Financiación

EU Seventh Framework Program (FP7/REGPOT-2012-2013-1; Code: N.º 316265, BIOCAPS).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Antoni Tardio-Baiges (Anatomía Patológica) su colaboración.

Bibliografía

1. Olsson JK, Schultz EM, Gould MK. Timeless of care in patients with lung cancer: a systematic review. *Thorax*. 2009;64:749-56.
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095-128.
3. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. EURO-CARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO-CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15:23-34.
4. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte en España. 2010. Madrid, 2012. Disponible en: <http://www.ine.es> [consultado 29 Feb 2014].
5. Sánchez de Cos J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:248-341.
6. Sánchez de Cos J, Miravet L, Abal J, Núñez A, Hernández J, Castañar AM, et al. Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de cáncer de pulmón en España (estudio EpiclicP-2003). *Arch Bronconeumol*. 2006;42:446-52.
7. Estrada Trigueros G, Comeche L, López Encuentra A, Montoro Zulueta J, González Garrido F, Colina F. Carcinoma broncogénico 2000-2001: características y supervivencia. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:594-8.
8. Dacal Quintas R, Abal Arca J, López Álvarez S, Cortez Montero MG, Alves Pérez MT, Marcos Velázquez P. Cambios epidemiológicos en el cáncer de pulmón en el área sanitaria de Ourense. *Pneuma*. 2011;7.
9. Botana Rial M, Fernández Villar A, Represas Represas C, Leiro Fernández V, Núñez Fernández M, Piñeiro Amigo L. Cáncer de pulmón en el área sur de Galicia. Cambios epidemiológicos y clínicos en la última década. *Pneuma*. 2007;9:13-8.
10. Santos-Martínez MJ, Curulla V, Blanco ML, Maciá F, Mojal S, Vila J, et al. Características del cáncer de pulmón en un hospital universitario. Cambios epidemiológicos e histológicos en relación con una serie histórica. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:307-12.
11. 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;39:209-16.
12. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143 5 Suppl:e12S-29S.
13. Sánchez de Cos Escuin J, Serra Mitjans M, Hernández Hernández J, Hernández Rodríguez H, Abal Arca J, Parente Lamelas I, et al. Registro del grupo cooperativo de cáncer de pulmón-II de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Estudio descriptivo. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:462-7.
14. Parente Lamelas I, Abal Arca J, García García MJ, García Pazos JM, Acuña Fernández A, Marcos Velázquez P. Cáncer de pulmón en mujeres, comparativo con hombres: análisis de los casos diagnosticados en el Complejo Hospitalario de Ourense entre 1999 y 2006. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:61-5.
15. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis LM, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143 5 Suppl:e211S-50S.
16. Barret J, Hamilton W. Pathways to the diagnosis of lung cancer in the UK: a cohort study. *BMC Family Practice*. 2008;9:31.
17. Sanz-Santos J, Andreo F, Sánchez D, Castellá E, Llatjós M, Bechini J, et al. Utilidad de una consulta monográfica de diagnóstico rápido de cáncer de pulmón. Aportaciones de la ecobroncoscopia. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:640-5.
18. Leiro-Fernández V, Botana-Rial M, Tilve-Gómez A, Represas-Represas C, Pallarés-Sanmartín A, Fernández-Villar A. Effectiveness of a protocolized system to alert pulmonologists of lung cancer radiological suspicion. *Clin Transl Oncol*. 2013 [Epub ahead of print].
19. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Ins*. 1999;91:1194-210.
20. Travis WD, Brambilla E, Riely CJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol*. 2013;31:992-1001.
21. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011;6:244-85.
22. Janssen-Heijnen MLG, Coebergha JWW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer*. 2003;41:245-58.
23. Toh CK, Gao F, Lim WT, Leong SS, Fong KW, Yap SP, et al. Never-smokers with lung cancer: epidemiologic evidence of a distinct disease entity. *J Clin Oncol*. 2006;24:2245-51.
24. Burns DM, Anderson CM, Gray N. Do changes in cigarette design influence the rise in adenocarcinoma of the lung. *Cancer Causes Control*. 2011;22:13-22.