

ORIGINAL

Recibido: 25/3/2023
 Aceptado: 17/5/2023
 Publicado: 14/6/2023
 e202306050

el-e11

Evolution of the incidence and survival of bronchogenic carcinoma in the province of Castellón (Spain) from 2004 to 2017.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El trabajo ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), del Hospital Universitario de la Plana (Vila-real, Castellón).

CORRESPONDENCIA

Luis Miguel Miravet Sorribes
 C/ Angelina Abad, Nº 1. CP 12540.
 Vila-real (Castellón), España.
 miravet_lui@gva.es

CITA SUGERIDA

Miravet Sorribes LM, Montoliu Nebot J, Iradi Casal A, Carrera Hueso FJ y Arnedo Pena A. Evolución de la incidencia y supervivencia del carcinoma broncogénico en la provincia de Castellón en el periodo de tiempo 2004-2017. Rev Esp Salud Pública. 2023; 97: 14 de junio e202306050.

Evolución de la incidencia y supervivencia del carcinoma broncogénico en la provincia de Castellón en el periodo de tiempo 2004-2017

AUTORES

Luis Miguel Miravet Sorribes (1)
 Joaquín Montoliu Nebot (2)
 Antonio Iradi Casal (3)
 Francisco Javier Carrera Hueso (1)
 Alberto Arnedo Pena (4)

FILIACIONES

(1) Sección de Neumología y Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de la Plana. Vila-real (Castellón). España.
 (2) Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón. Castellón. España.
 (3) Departamento de Fisiología; *Universitat de Valencia*. Valencia. España.
 (4) Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Pública de Navarra. Pamplona. España.

CONTRIBUCIONES DE AUTORÍA

PLANIFICACIÓN

LM Miravet Sorribes
 J Montoliu Nebot
 A Iradi Casal

ESTUDIO ESTADÍSTICO

LM Miravet Sorribes
 FJ Carrera Hueso
 A Arnedo Pena

**REDACCIÓN,
 CORRECCIÓN DEL TRABAJO**

LM Miravet Sorribes
 J Montoliu Nebot
 A Iradi Casal
 FJ Carrera Hueso
 A Arnedo Pena

RESUMEN

FUNDAMENTOS // El carcinoma broncogénico (CB) es el segundo tumor más frecuente a nivel mundial y el más letal en ambos sexos. Su incidencia varía, no sólo entre países, sino también entre diferentes zonas de un mismo país. Por tanto, el objetivo de este trabajo fue analizar la evolución de su incidencia y la supervivencia en la provincia de Castellón desde 2004 hasta 2017, y compararlas con las del resto del país.

MÉTODOS // Se realizó un estudio observacional retrospectivo en pacientes diagnosticados de CB e inscritos en el Registro de Tumores de Castellón desde 2004 hasta 2017. La supervivencia se estimó mediante el método de Kaplan-Meier, mientras que para estimar la relación entre distintas variables se utilizaron los test Chi-cuadrado y ANOVA.

RESULTADOS // Se diagnosticaron 4.346 casos, con una edad media de 67,5±11,3 años, el 85,2% eran hombres, los tipos histológicos más frecuentes fueron adenocarcinoma (28,3%) y carcinoma epidermoide (25,1%). La incidencia global bruta fue de 53,4 casos/10⁵ habitantes, con 90,9 casos/10⁵ de hombres y 15,7 casos/10⁵ de mujeres. La mediana de supervivencia global a los cinco años fue del 12,7%, siendo del 12% en hombres y del 18,4% en mujeres.

CONCLUSIONES // La incidencia global de CB en Castellón es inferior a la nacional, habiéndose mantenido estable en hombres mientras que se duplica en mujeres. La supervivencia global a los cinco años es inferior al 15%, siendo mayor en mujeres que en hombres; no obstante, aumenta respecto a la reportada en estudios previos.

PALABRAS CLAVE // Cáncer de pulmón; Carcinoma broncogénico; Incidencia; Supervivencia; Sexo; Castellón; España.

ABSTRACT

BACKGROUND // Bronchogenic carcinoma (BC) is the second most frequent worldwide and the most lethal tumour in both sexes. Its incidence varies not only among countries but also among different areas of the same country. So, the aim of this work was to analyse the evolution of its incidence and survival in the province of Castellón from 2004 to 2017 and to compare them with those of the rest of the country.

METHODS // A retrospective observational study was carried out from patients diagnosed with BC and registered in the Castellón Tumour Register from 2004 to 2017. Survival was estimated using the Kaplan-Meier method whereas to estimate the relationship among different variables both the chi-square and ANOVA test were used.

RESULTS // 4,346 cases were diagnosed, whose mean age was 67.5±11.3 years, 85.2% men, the most frequent histological types were adenocarcinoma (28.3%) and epidermoid carcinoma (25.1%). The gross global incidence was 53.4 cases/10⁵ inhabitants, 90.9 cases/10⁵ men and 15.7 cases/10⁵ women. Median global survival at five years was 12.7%, 12% in men and 18.4% in women.

CONCLUSIONS // The global incidence of BC in Castellón is lower than the national one, having remained stable in men while it is double in women. Global survival at five years is less than 15%, being higher in women than in men, nevertheless it increases compared to that of previous studies.

KEYWORDS // Lung cancer; Bronchogenic carcinoma; Incidence; Survival; Sex; Castellón; Spain.

INTRODUCCIÓN

EL CARCINOMA BRONCOGÉNICO (CB) ES EL segundo tumor más frecuente a nivel mundial (11,4% de todos los casos) y el que más muertes ocasiona (18%), tanto en hombres como en mujeres (1,2,3,4). La incidencia del CB es aproximadamente igual a la de su mortalidad. Así, en el 2013 se diagnosticaron 1,8 millones de pacientes con CB, produciéndose alrededor de 1,7 millones de muertes por esta causa (4). En España la incidencia bruta en hombres es de 95,4 casos/10⁵ y en las mujeres de 33,1/10⁵ (1), mientras que en la zona de Vinaròs (provincia de Castellón) en el periodo 1993-2002 la incidencia global cruda fue de 40,04 casos/10⁵ habitantes (5). La supervivencia global media a los cinco años, a nivel mundial, oscila entre el 16% y el 20%, siendo de alrededor del 73% en el estadio IA y del 13% en el estadio IV (6,7). Goldstraw *et al.* mostraron una supervivencia global por estadio clínico a los dos y cinco años que osciló entre el 97% y 92% para pacientes en estadio I, y entre el 10% y el 0% para pacientes en estadio IVB (8). Aunque las mujeres, por lo general, tienen mayores tasas de supervivencia que los hombres, un análisis global ha pronosticado que la mortalidad por CB en este grupo de población aumentará un 43% entre 2015 y 2030, probablemente debido al aumento de las tasas de incidencia (9).

Por tanto, dada la creciente incidencia y mortalidad del CB y la ausencia de estos datos y su evolución para toda la provincia de Castellón, el objetivo de nuestro estudio fue analizar la evolución de la incidencia y supervivencia del CB en la provincia de Castellón en el periodo de tiempo comprendido entre 2004 y 2017.

SUJETOS Y MÉTODOS

SE REALIZÓ UN ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO retrospectivo, de naturaleza observacional, descriptivo y analítico. La base de datos utilizada para la realización de este trabajo fue elaborada por el Registro de Tumores de Castellón, incluido en el Sistema de Información

sobre Cáncer, de la *Conselleria de Sanitat*, de la Generalitat Valenciana, que recoge los datos de CB de los hospitales públicos a través del CMBD (conjunto mínimo básico de datos), de los registros de los servicios de anatomía patológica, de los hospitales de concesión administrativa y del 80% de los hospitales privados, incluyéndose todos los casos registrados independientemente de la edad. Las fechas de corte utilizadas en este trabajo fueron el 1 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2017 para la inclusión de los casos, pero el seguimiento de la situación vital de los pacientes finalizó el 31 de enero de 2020. El trabajo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario de la Plana (Vila-real, Castellón).

Análisis estadístico. Se realizó mediante análisis descriptivo. Los resultados de las variables cuantitativas se expresan como media±desviación estándar o como mediana e intervalo de confianza (IC) del 95%, según el caso. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes. Para determinar la asociación entre sí se empleó la prueba de la χ^2 , el análisis ANOVA fue utilizado para contrastar la edad media de los diferentes grupos de estudio. Para el cálculo de la incidencia cruda se empleó el promedio de la incidencia anual, calculada con la fórmula, el número de casos nuevos de CB por número de habitantes en cada año y la estandarizada se obtuvo mediante estimación directa, utilizando como referencia la población europea de 2013. La supervivencia global a los cinco años se consiguió, excluyendo aquellos casos en que el seguimiento no había llegado a este periodo de tiempo, por el método de Kaplan-Meier, y las curvas se compararon con la prueba de Mantel-Haenszel (rangos logarítmicos). Se realizaron análisis multivariantes para identificar factores relacionados con la supervivencia, basados en el modelo de estimación de riesgos proporcionales de Cox (las variables incluidas fueron: edad; sexo; tipo histológico; año de diagnóstico; técnica diagnóstica; tamaño y topografía). El límite de sig-

Evolución de la incidencia y supervivencia del carcinoma broncogénico en la provincia de Castellón en el periodo de tiempo 2004-2017.

LUIS MIGUEL MIRAVET SORRIBES *et al.*

Tabla 1
Incidencia bruta y por sexos, anual, del CB en la provincia de Castellón.

Año	Total		Hombres		Mujeres	
	n	Incidencia	n	Incidencia	n	Incidencia
2004	285	54,0	258	97,6	27	10,2
2005	277	52,5	248	90,9	29	10,7
2006	293	52,3	252	89,5	41	14,7
2007	280	48,8	259	89,9	21	7,3
2008	355	59,6	311	103,7	44	14,9
2009	300	49,8	259	85,3	41	13,7
2010	291	48,1	241	79,4	50	16,6
2011	306	50,5	263	86,8	43	14,2
2012	279	46,1	241	79,5	38	12,5
2013	308	51,1	268	89,0	40	13,3
2014	323	54,9	263	89,8	60	20,3
2015	342	58,7	268	92,5	74	25,2
2016	357	61,6	286	99,3	81	24,3
2017	350	60,8	286	100,1	64	22,1
Global	4.346	53,4	3.703	90,9	643	15,7

n: número de casos; CB: carcinoma broncogénico; Incidencia: $\times 10^5$.

Figura 1
Supervivencia global del CB.

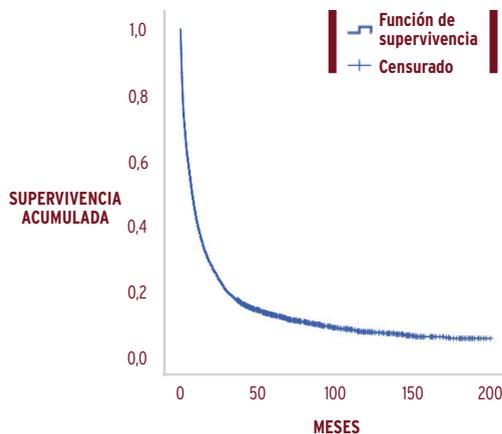
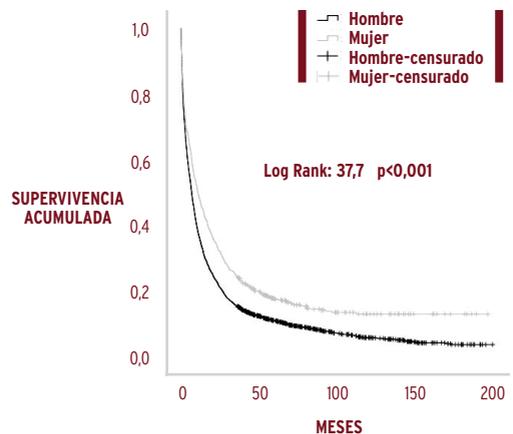


Figura 2
Supervivencia del CB por sexos.



Estadio	Media	IC 95%		Mediana	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
IA	102,3	89,3	115,4	98,0	60	135,9
IB	89,9	76,3	103,6	56,0	31,9	80,2
IIA	68,1	54,3	81,9	39,4	23,0	55,8
IIB	63,0	51,5	74,5	30,9	17,9	43,9
IIIA	40,9	34,9	46,8	16,3	14,1	18,5
IIIB	27,1	23,3	30,9	11,7	9,8	13,6
IV	12,4	11,0	13,8	3,9	3,5	4,3
D	21,7	18,1	25,2	4,2	3,1	5,2
		Chi-cuadrado				p
Log Rank		975,8				<0,001

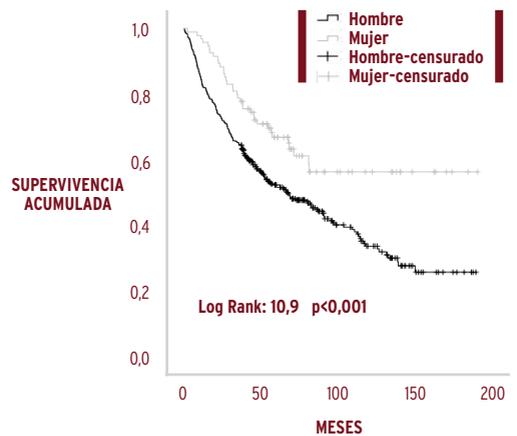
D: desconocido; IC: intervalo de confianza.

en las mujeres se duplica. La probabilidad de supervivencia global a los cinco años es mayor en las mujeres que en los hombres. Este aumento de la supervivencia en las mujeres se mantiene en los estadios IA y IV, en los tipos histológicos adenocarcinoma, carcinoide, CC pequeñas, CC no pequeñas y en las mujeres tratadas con cirugía.

La edad media del CB encontrada (global: 67,5±11,3 años; hombres 68,1±10,9 años; mujeres: 64,5±13 años) es similar a la aportada en el estudio realizado en nuestro país por Sánchez de Cos *et al.* (10); sin embargo, en uno más reciente realizado en Orense (11), la edad de las mujeres resulta ligeramente más alta (67±13 años) mientras que la encontrada en un estudio anterior realizado en La Coruña (12) es más baja (56,5±14,8 años).

En la distribución por sexos, la relación hombre/mujer (5,7/1) se sitúa por debajo de la reportada en un estudio multicéntrico nacional (10), que es de 8,5/1. Cabe destacar, las diferencias encontradas entre distintas zonas de

Figura 3
Supervivencia del CB en ambos sexos tratados con cirugía



nuestro país. Así, en Mérida la ratio es de 39/1, en Orense de 4,1/1, y en Vinaròs (Castellón) de 7,4/1, lo cual indica la existencia de un aumento proporcional de casos en las mujeres con respecto a los hombres (5,10). Esta relación

aún se mantiene muy por debajo de la de países como Estados Unidos, en donde se acerca a la unidad. Estas diferencias posiblemente guarden relación con el diferente momento en que empezaron a incorporarse las mujeres al consumo de tabaco, demostrando que no hemos alcanzado el techo como en otros países, donde la incidencia ya está descendiendo en los últimos años (13). El porcentaje de mujeres encontrado en nuestro estudio (14,8%) es mayor que el comunicado por Sánchez de Cos *et al.* (10) (10,2%), similar al encontrado en Orense (11) (14,7%), y mucho menor que el reportado últimamente para Europa y Estados Unidos (13,14). Resaltar que algunos estudios son de base hospitalaria de servicios de neumología y nuestros datos de un registro poblacional, y valorar con cautela las comparaciones, tanto en la edad como en el sexo, por la diferente metodología y el origen de los datos.

El tipo histológico más frecuente en ambos sexos es el adenocarcinoma (28,3%), seguido del carcinoma epidermoide (25,1%). Estos resultados coinciden con los aportados por otros autores (2,15). Hasta finales del siglo pasado, sin embargo, el tipo histológico predominante en hombres era el carcinoma epidermoide, mientras que en las mujeres ya predominaba el adenocarcinoma (2,5,10,12,14,17), si bien en nuestro país ya hubo estudios que detectaron un cambio de tendencia (5,16), y en Estados Unidos ya era la variante histológica más frecuente en ambos sexos (17). Este cambio de frecuencia en los tipos histológicos se produce de forma progresiva, si bien en Estados Unidos y otros países europeos esta evolución es más precoz (18). A pesar de su fuerte asociación con el tabaco, el adenocarcinoma constituye el tipo histológico más frecuentemente diagnosticado en no fumadores. Aunque no se ha demostrado completamente, se sugiere que la disminución de los alquitranes y el aumento de las nitrosaminas en los cigarrillos con filtro puede ser la causa del cambio del tipo histológico (19). En relación con el grupo de carcinoma de células no pequeñas registrado en nuestro trabajo, supone el 23,9%, muy por encima del

porcentaje descrito a nivel europeo (10%), aunque con grandes variaciones entre países, relacionándose con la precisión diagnóstica, pues antes de la aparición de los tratamientos específicos esta se diferenciaba en carcinomas de células pequeñas y carcinomas de células no pequeñas (20).

En el momento del diagnóstico, el 49,7% de los pacientes se encuentran en estadio IV, y el 12,2% en estadio IIIB, lo cual indica que el 61,9% ya no son tributarios de tratamiento quirúrgico, cifras similares a las aportadas por otros autores en nuestro país (5,10).

El porcentaje de pacientes operados se encontraría en la parte media de los aportados en nuestro país por otros trabajos, que oscilan entre el 2,5% de Mérida y el 20,6% de La Coruña, siendo el promedio del 14,9% (21). Al distribuir los pacientes por sexos, encontramos que proporcionalmente son operadas más mujeres (16,6%) que hombres (11,1%), lo cual coincide con los resultados de un estudio realizado en Orense (11) y de otros realizados fuera de nuestro país (22). Esto probablemente estaría relacionado con un diagnóstico del CB en las mujeres en estadios más iniciales (22,27).

Las tasas de incidencia de CB de nuestro país se calculaban básicamente a partir de los registros provinciales de cáncer en aquellas provincias donde existían, por lo que dichas tasas no abarcaban a todo el territorio nacional. Los primeros trabajos realizados fuera de estos registros sobre una amplia población fueron de base hospitalaria, presentando oscilaciones importantes entre los distintos territorios. Así, en Torrelavega la incidencia bruta era de 85,7 casos/10⁵ en hombres mientras que en Cáceres resultaba de 114,4 casos/10⁵; en las mujeres, las tasas oscilan entre los 2,5 casos/10⁵ mujeres de Mérida y los 23,4 casos/10⁵ de Orense (11). Actualmente, las tasas brutas de incidencia a nivel nacional son de 95,4 casos/10⁵ en hombres y de 33,1 casos/10⁵ en mujeres, y las estandarizadas de 66,5 casos/10⁵ en hombres y de 22,1

Evolución de la incidencia y supervivencia del carcinoma broncogénico en la provincia de Castellón en el período de tiempo 2004-2017.

LUIS MIGUEL MIRAVET SORRIBES *et al.*

Rev Esp Salud Pública
Volumen 97
14/6/2023
e202306050

casos/10⁵ en mujeres (14), por lo que comparadas con las obtenidas en nuestro trabajo hace que las incidencias brutas encontradas por nosotros se encuentren ligeramente por debajo de la media nacional en ambos sexos; sin embargo, nuestra incidencia estandarizada en hombres es mayor que la nacional. Respecto a las tasas en Europa, son mayores en los hombres, pero muy inferiores en las mujeres (14). De estos resultados se deduce que si bien la incidencia bruta de CB no aumenta significativamente en los hombres lo cierto es que tampoco presentan ninguna tendencia a disminuir; en las mujeres por el contrario, se duplican. Hay autores que creen que aún estamos lejos de alcanzar el cénit y de empezar a detectar disminuciones, lo cual se ha relacionado con la incorporación más tardía de la mujer al consumo de tabaco (23,24). En cualquier caso, aún estamos lejos del pico de incidencia en mujeres alcanzado en Estados Unidos en 2007, que fue de 51,3 casos/10⁵ mujeres, y que en 2015 ya había descendido a 44,2 casos/10⁵ mujeres (25).

Al comparar nuestros resultados de la supervivencia con los del resto del país y de otros países europeos, estos no son tan dispares (20). En la Comunidad Valenciana, la supervivencia estimada a los cinco años es del 11,5% en hombres y del 17,5% en mujeres (15), datos muy similares a los nuestros, aunque con un aumento significativo respecto a los reportados previamente por Miravet *et al.* (5), desde 1993 hasta 2002 (7,2% y 15,7 meses; IC del 95%: 13,5-18,3) relativos al departamento sanitario de Vinaròs (Castellón). Analizada la probabilidad de supervivencia en el tiempo por sexos, también encontramos como tendencia que para cualquier tiempo transcurrido tras el diagnóstico de CB la probabilidad de supervivencia en las mujeres es mayor que en los hombres: 49% frente a 36,6% al 1er año; 33,2% frente a 23% al 2º año; 25,1% frente a 16,3% al 3º año; 20,8% frente a 13,6% al 4º año; y 18,4% frente a 12% al 5º año. Estos resultados son similares a los encontrados a nivel nacional, excepto en el trabajo de

Parente *et al.* (11) en Orense, que no evidencian diferencias en ambos sexos, y en el resto de la Unión Europea, con una probabilidad de supervivencia al 1º año en mujeres del 42% y del 14,5% a los cinco años, mientras que en los hombres es del 36,5% y del 10,4%, respectivamente (14,20). Esta mayor supervivencia de las mujeres también se reporta en aquellas tratadas con cirugía, como ya se había visto en Orense (11) y Japón (22). En el CB, las diferencias de supervivencia entre sexos son explicadas por la diferente relación exposición/consumo de tabaco; sin embargo, deben existir otros factores que influyan en ellas (15). Así, estas diferencias se han atribuido:

- 1) Al diagnóstico más precoz del CB en las mujeres, lo cual permitiría el tratamiento quirúrgico y, por tanto, una mayor supervivencia.
- 2) A la mayor incidencia de mutaciones en el EGFR (*epidermal growth factor receptor*), lo que permitiría la aplicación de tratamientos específicos con terapias dirigidas (27).
- 3) Al hallazgo de más adenocarcinomas en mujeres en los estudios de cribado con TAC (tomografía axial computerizada) de baja dosis (28).

Un punto conflictivo que queda por aclarar es el posible papel de los estrógenos en la carcinogénesis, progresión, pronóstico y respuesta al tratamiento del CB (29). Con estos resultados quizás debería abordarse el problema actuando de manera más eficaz en la lucha contra el tabaquismo y en la realización del cribado del CB con TAC de baja radiación, el cual ha demostrado disminuir la mortalidad en ambos sexos (30), y confiar en que las nuevas estrategias terapéuticas sean más eficaces (27).

El Registro de Tumores de Castellón representa el estándar de oro en lo que se refiere al suministro de información sobre la incidencia del cáncer en la provincia de Castellón; sin

embargo, no aporta datos sobre tabaquismo ni otros factores de riesgo, así como tampoco del tratamiento realizado. A pesar de estas limitaciones, cabe señalar que la información recogida en dicho registro cumple con los criterios de la Asociación Internacional de Registros de Cáncer y que resulta esencial para la realización de estudios como el que presentamos (3). Otra limitación sería que las comparaciones con otros trabajos deberían tomarse con cautela por su diferente metodología, periodo de tiempo en que se realizaron y que las fuentes no son todos registros poblacionales de cáncer. A pesar de estas limitaciones, nuestros datos podrían servir para una mejor planificación sanitaria de la atención del CB en la provincia de Castellón.

En conclusión, la incidencia del CB en la provincia de Castellón, desde 2004 hasta 2017, es inferior a la nacional, habiéndose mantenido estable en los hombres mientras que en las mujeres se duplica. En relación con la supervivencia, la global a los cinco años es inferior al 15%, siendo mayor en las mujeres que en los hombres, pero que aumenta respecto a estudios previos. ①

BIBLIOGRAFÍA



1. Cantado H, Ferlay J, Siegel R L, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A *et al.* *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. *CA Cancer J Clin* 2021 May;71(3):209-249. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/335383380/>
2. Navarro Expósito F, López González JL, Castillo C, Losada C, Álvarez-Mon Soto M. *Cáncer de pulmón no microcítico*. *Medicine*. 2017;12(31):1811-1824.
3. Bray F, Znaor A, Cueva P, Korir A, Swaminathan R, Ullrich A *et al.* *Planificación y desarrollo de registros de cáncer de base poblacional en los países de ingresos bajos y medios*. Lyon Cedex: Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer; 2015. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Technical-Publications/Planificaci%C3%B3n-Y-Desarrollo-De-Registros-De-C%C3%A1ncer-De-Base-Poblacional-En-Los-Países-De-Ingresos-Bajos-Medios-Medios-2014>
4. Wong MCS, Lao XQ, Ho KF, Goggins WB, Tse SLA. *Incidence and mortality of lung cancer: global trends and association with socioeconomic status*. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):14300. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-14513-7>
5. Miravet L, Paradís S, Peláez M, Arnal M, Cabadés F. *Evolución del carcinoma broncopulmonar en el norte de la provincia de Castellón, 1993-2002*. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2004;40(12):553-557. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-pdf/S030028960475591X>
6. Woodard GA, Jones KD, Jablons DM. *Lung Cancer staging and prognosis*. *Cancer Treat Res* [Internet]. 2016;170:47-75. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-40389-2_3
7. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2019* [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2019. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf>

8. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE *et al.* *The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer.* J Thorac Oncol [Internet]. 2016;11(1):39-51. Disponible en: <https://spiral.imperial.ac.uk/handle/10044/1/31538>
9. Martín-Sánchez JC, Lunet N, Gonzalez-Marron A, Lidón-Moyano CL, Matilla-Santander N, Clèries R *et al.* *Projections in Breast and Lung Cancer Mortality among Women: A Bayesian Analysis of 52 Countries Worldwide.* Cancer Res. 2018 [Internet];78(15):4436-4442. Disponible en: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/78/15/4436.long#>
10. 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 [Internet];42(9):446-452. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289606706871>
11. Parente I, Abal J, García MJ, García JM, Acuña A, Marcos 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 [Internet]. 2011;47(2):61-65. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289610003327>
12. 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. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-cancer-pulmon-el-area-sanitaria-articulo-S0300289603753630>
13. NCI (National Cancer Institute) [Internet]. *SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975- 2016.* Rockville (MD): National Cancer Institute; 2019 [actualizado 14 feb 2020] Disponible en: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016
14. *ECIS-European Cancer Information System* [Internet]. Brussels: Joint Research Centre; 2021. Cancer burden statistics and trends across Europe. Disponible en: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>
15. Salas Trejo D, Ibáñez Cabanell J, coordinadores. *Estrategia contra el cáncer de la Comunitat Valenciana 2019-2022* [monografía en Internet]. Valencia: Generalitat. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública; 2019. Disponible en: <https://socvalped.com/wp-content/uploads/2019/06/EstrategiaCancer20190121.pdf>
16. Rezola R, Sanzo JM. *Incidencia, tendencia y supervivencia del cáncer de pulmón, por tipo histológico, en Guipuzkoa (1993-1992).* Rev Clin Esp. 1999;199:208-214.
17. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. *Lung cancer.* Cancer. 1995;75(1 Suppl):191-202.
18. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. *Global Epidemiology of Lung cancer.* Ann Glob Health [Internet]. 2019;85(1):8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6724220/pdf/agh-85-1-2419.pdf>
19. Stellman SD, Muscat JE, Thompson S, Hoffmann D, Wynder EL. *Risk of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung in relation to lifetime filter cigarette smoking.* Cancer. 1997;80(3):382-388.
20. Francisci S, Minicozzi P, Pierannunzio D, Ardanaz E, Eberle A, Grimsrud TK. *Survival patterns in lung and pleural cancer in Europe 1999–2007: Results from the EURO CARE-5 study.* Eur J Cancer. 2015;51(15):2242-2253.
21. Sánchez de Cos J, Miravet L, Abal J, Núñez A, Muñoz J, García L *et al.* *Lung cancer survival in Spain and prognostic factors: A prospective, multiregional study.* Lung Cancer. 2008;59(2):246-254.
22. Kinoshita FL, Ito Y, Morishima T, Miyashiro I, Nakayama T. *Sex differences in lung cancer survival: long-term trends using population-based cancer registry data in Osaka, Japan.* Jpn J Clin Oncol [Internet]. 2017;47(9):863-869. Disponible en: <https://academic.oup.com/jjco/article/47/9/863/3924405>
23. Izarzugaza I. *El cáncer de pulmón en España. Revisión epidemiológica.* Arch Bronconeumol. 1992;28:311-320.
24. Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martínez C, CIBERESP Working Group. *Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012.*

Ann Oncol [Internet]. 2010;21:30-6. Disponible en: <https://www.annalsofncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2956985-X>

25. Lu T, Yang X, Huang Y, Zhao M, Li M, Ma K *et al.* Trends in the incidence, treatment, and survival of patients with lung cancer in the last four decades. Cancer Manag Res [Internet]. 2019;11 943-953. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6345192/pdf/cmar-11-943.pdf>

26. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin [Internet]. 2020;70(1):7-30. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21590>

27. Pinto JA, Vallejos CS, Ráez LE, Mas LA, Ruiz R, Torres-Roman JS *et al.* Gender and outcomes in non-small cell lung cancer: an old prognostic variable comes back

for targeted therapy and immunotherapy? ESMO Open [Internet]. 2018;3(3):e000344. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5905840/>

28. De Alencar VTL, Formiga MN, De Lima VCC. *Inherites lung câncer: a review.* Ecancermedalscience [Internet]. 2020;14,1008. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7039693/>

29. Smida T, Bruno TC, Stabile LP. *Influence of estrogen on the NSCLC microenvironment: a comprehensive picture and clinical implications.* Front Oncol [Internet]. 2020;10:137. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7039860/>

30. De Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerst TK, Heuvelmans M *et al.* *Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial.* N Engl J Med 2020; 382:503-513.