

1.

Universitat Autònoma de Barcelona / Departament de Medicina

TREBALL DE RECERCA. Any d'elaboració 2010. Convocatòria setembre 2010.

Autor: Elsa Dalmau Pórtulas.

**Títol: CÀNCER DE PULMÓ NO MICROCÍTIC: CANVIS EPIDEMIOLÒGICS,
DIAGNÒSTICS I TERAPÈUTICS EN LES DUES ÚLTIMES DÈCADES.**

ESTUDI DE REGISTRE DE TUMORS HOSPITALARI

Director del treball de recerca:

Cristian Domingo Ribas

Adjunt/Consultor del servei de Pneumologia. Hospital de Sabadell, Corporació Parc Taulí. Professor universitari UAB. Doctor en Medicina i Cirurgia per la UAB.

Co-director del treball de recerca

Miquel Àngel Seguí Palmer

Metge adjunt del servei d'Oncologia Mèdica. Hospital de Sabadell, Corporació Parc Taulí. Doctor en Medicina i Cirurgia per la UAB.

ÍNDEX

1) Resum	pàgina 3
2) Introducció	pàgina 4
3) Material i mètodes	pàgina 6
4) Resultats	pàgina 9
5) Discussió	pàgina 20
6) Conclusions	pàgina 24
7) Bibliografia	pàgina 25

RESUM

Antecedents: Cada any 381.500 pacients es diagnostiquen de càncer de pulmó no cèl·lula petita (CPNCP) a Europa. Les dades obtingudes de registres hospitalaris i registres poblacionals de càncer ajuden a valorar els canvis epidemiològics de la malaltia i l'impacte real dels tractaments.

Objectiu: Analitzar amb dades de registre hospitalari, els canvis en el diagnòstic, tractament i evolució del CPNCP durant les dues últimes dècades.

Material i mètodes: S'inclouen els pacients diagnosticats de CPNCP a la Corporació Sanitària Parc Taulí durant els períodes de 1990-1997 (n=748) i de 2003-2005 (n=311) utilitzant el registre de tumors hospitalari. Es recullen les variables edat, sexe, subtipus i grau histològic, estadi tumoral, Índex de Karnofsky, tipus de tractament rebut i moment de l'èxitus.

Resultats: La nostra sèrie mostra un augment significatiu durant l'últim període de dones diagnosticades de CPNCP (6% vs 10.3%; p 0,01) i un increment en la incidència dels adenocarcinomes (31% vs 51.1%) en detriment dels carcinomes escamosos (51.3% vs 32.5%; p<0.001). Destaca un increment dels pacients que reben tractament actiu, passant d'un 56.6% al 76.5% (p<0.001). El guany absolut de supervivència en aquests 10 anys és de 115 dies amb un augment de supervivència a 5 anys del 4.5%.

Conclusions: L'augment de supervivència objectivat en la nostra sèrie és equiparable a l'obtingut en altres sèries europees i americanes. L'ús d'aquest registre hospitalari ens ha permès conèixer els canvis de tendència de trets epidemiològics com la histologia i el sexe així com els canvis en el tractament i evolució dels pacients.

INTRODUCCIÓ

El càncer continua essent un problema de salut pública prioritari¹. La seva prevalença està al voltant del 3% i augmenta fins al 15% en edats avançades^{2, 3}. El càncer de pulmó, juntament amb el de pròstata, és el més comú en homes i el quart en dones, després del de mama, colorectal i estómac⁴. Cada any, a la Unió Europea es diagnostiquen 381.500 casos nous de càncer de pulmó responsables de 341.800 morts¹. La supervivència d'aquesta patologia és baixa, amb taxes ajustades per edat del 30% a 1 any i del 10% a 5 anys^{5,6}. A Espanya són diagnosticats cada any més de 16.600 casos i aquesta neoplàsia és responsable del major nombre de morts anuals per càncer^{7,8}.

El carcinoma de pulmó no cèl·lula petita (CPNCP) és el tipus histològic més freqüent, representant més del 80% dels nous diagnòstics. El tractament d'aquests pacients es determina segons l'estadi de la malaltia. La cirurgia continua essent essencial especialment en estadis precoços amb la intenció d'aconseguir la curació del malalt. En estadis localment avançats, el tractament multimodal amb quimioteràpia, radioteràpia i, en ocasions la cirurgia, sol ser la opció terapèutica. Finalment val la pena assenyalar que els metanàlisis i diferents assajos clínics mostren augments de supervivència i de qualitat de vida amb quimioteràpia sistèmica pal·liativa en estadis disseminats. Tot i així, l'eficàcia pel que fa a la supervivència de pacients observada en assajos clínics no es correspon amb l'efectivitat dels tractaments aplicats a la població general diagnosticada de CPNCP. La realitat mostra un pronòstic encara molt pobre^{5, 6, 9, 10}.

Diferents aspectes poden haver canviat durant les darreres dècades respecte a l'epidemiologia del CPNCP. Alguns dels canvis més rellevants són, per exemple, l'increment del diagnòstic en dones, canvis en la incidència dels diferents subtipus histològics, major utilització de tractaments sistèmics i, sobretot, una percepció basada en assajos (per tant en població seleccionada) d'una millor supervivència gràcies a la incorporació de teràpies actives.

Els registres poblacionals de càncer són una font molt valuosa per avaluar descriptors epidemiològics de diferents càncers com per exemple canvis en la incidència en funció del sexe o edat i canvis en la supervivència. Malauradament, aquests registres solen incloure poques variables clíniques i molts països o àrees de població no apareixen representades. Complementàriament, els registres de tumors hospitalaris aporten una visió més detallada d'aspectes diagnòstics i terapèutics i dels seus canvis però en certs àmbits poden mostrar indicadors de vegades no obligatòriament representatius de la població general¹¹.

L'objectiu d'aquest treball és comparar els trets epidemiològics, terapèutics i pronòstics dels pacients diagnosticats de CPNCP a la Corporació Parc Taulí (CPT) de Sabadell en les dues últimes dècades, fent ús del registre de tumors hospitalari del que disposa aquest centre.

MATERIALS I MÈTODES

Població:

Criteris d'inclusió: 1) Pacients de qualsevol edat diagnosticats de CPNCP a la CPT durant els períodes de 1990 al 1997 i de 2003 al 2005; 2) Pacients amb un diagnòstic histològic i/o citològic de carcinoma de pulmó no microcític.

Criteris d'exclusió: 1) Pacients amb pèrdua de seguiment a la CPT posterior al diagnòstic; 2) Absència de diagnòstic histològic i/o citològic fet a la CPT.

Càlcul de la mostra:

Tenint en compte que la prevalença d'estirp histològic més baix en la literatura és la del CPNCP de cèl·lula gran i que està al voltant del 10%, per tal que el nombre de malalts (n) en el grup més petit fos superior a 30, necessitàvem una n total ≥ 300 en cada període de seguiment.

Metodologia:

Tipus d'estudi: observacional naturalístic.

Institució: Corporació Parc Taulí de Sabadell (Barcelona).

Períodes comparats: es van comparar els diagnòstics fets entre gener-1990 i desembre-1997 amb els fets durant el període comprès entre gener-2003 i desembre-2005. Es van escollir aquests dos períodes perquè els tractaments aplicats durant cada període fossin notablement homogenis.

Disseny de l'estudi: s'han inclòs dades recollides prospectivament en la història clínica de cada pacient i emmagatzemades en el registre de tumors de la CPT. Solament la data d'èxitus del malalt va ser recollida de forma retrospectiva en base al registre hospitalari d'assistències i al registre de mortalitat del Departament de Salut de Catalunya.

Les variables de registre incloses són: edat, sexe, subtipus i grau histològic, estadi tumoral amb la classificació UICC-TNM 5th ed.¹², Índex de Karnofsky, tipus de tractament rebut i moment de l'èxitus. El pacients diagnosticats al primer període es van reclassificar d'acord amb la UICC-TNM 5th ed. per poder ser comparables als del segon període. La variable índex de Karnofsky (\geq ó $<$ 70%) i la variable edat ($>$ o \leq 70 anys) van ser categoritzades amb els valors habituals de tall usats en molts assajos clínics per definir estat general i edat dels pacients candidats o no a tractament oncològic amb quimioteràpia. La data final de recollida de dades va ser l'1 de juny de 2009.

Tots els pacients van ser presentats i comentats en el comitè institucional multidisciplinari que inclou els diferents especialistes involucrats (patòleg, oncòleg mèdic, radioterapeuta, pneumòleg, cirurgià toràcic i radiòleg) de la CPT, on les decisions terapèutiques es prenen de forma consensuada basant-se en les guies clíniques aprovades en cada moment.

Anàlisi estadístic

Els resultats s'expressen com a mediana, rang i percentatges. En l'estudi univariant, es va utilitzar el test Chi-quadrat per analitzar associacions entre variables categòriques i

el test T-Student per variables quantitatives. Les corbes de supervivència van ser estimades amb el mètode de Kaplan Meier i es va utilitzar el test de log-rank per comparar la supervivència entre grups de pacients. Els tests estadístics es van considerar significants amb una $p < 0.05$. La supervivència va ser calculada des de la data de diagnòstic. S'han fet servir SPSS® 17.0 i Stata® v10.0 com a software estadístic.

Consentiment informat: es va informar al comitè d'ètica i investigació clínica (CEIC) de la CPT de la recollida de dades prevista en l'estudi. Donat que s'aplicava en cada moment el protocol habitual d'assistència als malalts, que no es recollien dades confidencials i que es mantenia la privacitat durant el tractament estadístic d'aquestes dades, en cap moment es va considerar necessari disposar de consentiment informat escrit.

RESULTATS

Un total de 1059 pacients diagnosticats de CPCNP van ser analitzats durant els dos períodes de temps, 748 entre 1990-1997 i 311 entre 2003-2005. La mediana de seguiment de l'estudi va ser de 13.5 anys (3.4-19.5), essent de 14.9 anys (11.6-19.5) per als pacients diagnosticats durant el primer període i de 5.3 anys (3.4-7.3) pels diagnosticats durant el segon període.

Dades demogràfiques.

La nostra sèrie inclou 982 homes (92.7%) i 77 dones (7.3%), amb una mediana d'edat al diagnòstic de 67.5 anys (32-95). Alguns aspectes dels CPNCP diagnosticats en els dos períodes mostren canvis importants (taula 1). En el segon període es detecta un increment en el percentatge de dones diagnosticades respecte als anys 90, passant d'un 6% a un 10.3% ($p=0.01$). També s'ha modificat la proporció de carcinoma escamós i adenocarcinoma d'una manera evident. Als anys 90 predominava la histologia escamosa amb un 51.3% dels casos, mentre que l'adenocarcinoma es diagnosticava en un 31% d'ocasions. Aquesta relació ha sofert una inversió en la darrera dècada diagnosticant actualment un 32.5% ($p<0.001$) de carcinomes escamosos respecte a un 51.1% d'adenocarcinomes ($p<0.001$). Un punt també rellevant és el tipus de tractament rebut pels pacients. En el període dels 90, el 44% dels pacients no rebien cap tractament oncològic, mentre que entre 2003 i 2005, només el 23% ($p<0.001$) es quedaven amb tractament exclusiu de suport. Una altra dada destacada és el fet que s'ha doblat el nombre de pacients que reben

quimioteràpia actualment (31.4% vs 59.8%; $p < 0.001$) malgrat que el percentatge de pacients sotmesos a cirurgia no s'ha modificat en aquest temps.

No s'han observat canvis respecte l'edat de diagnòstic ni tampoc en l'estadi tumoral inicial, mantenint-se elevat el percentatge de pacients diagnosticats en estadis localment avançats o disseminats, al voltant del 75%.

Taula 1. Comparació de dades generals entre períodes de temps.

		1990-1997 (n =748)	2003-2005 (n=311)	valor p
Edat	(Mediana; rang)	67 (32-91)	68 (33-95)	ns
Sexe	Home	703 (94%)	279 (89.7%)	p 0.014
	Dona	45 (6%)	32 (10.3%)	
Histologia	Escamós	384 (51.3%)	101 (32.5%)	p<0.001
	Adenocarcinoma	232 (31%)	159 (51.1%)	p<0.001
	Cèl. Gran/Indiferenciat	106 (14.2%)	41 (13.2%)	ns
	Desconegut	26 (3.5%)	10 (3.2%)	ns
Diferenciació	Grau I	16 (2.1%)	9 (2.9%)	ns
	Grau II	116 (15.5%)	38 (12.2%)	ns
	Grau III	233 (31.1%)	135 (43.4%)	p<0.001
	Desconegut	383 (51.2%)	129(41.5%)	p 0.004
Estadi	Ia	43 (5.7%)	31 (10%)	ns
	Ib	70 (9.4%)	21 (6.8%)	
	IIa	0	8 (2.6%)	
	IIb	42 (5.6%)	18 (5.8%)	
	IIIa	44 (5.9%)	28 (9%)	
	IIIb	155 (20.7%)	86 (27.7%)	
	IV	276 (36.9%)	116 (37.3%)	
	Desconegut	118 (15.8%)	3 (1%)	

Tractament			
Suport exclusiu	332 (44.4%)	73 (23.5%)	p<0.001
Cirurgia	167 (22.3%)	63 (20.2%)	ns
Quimioteràpia	235 (31.4%)	186 (59.8%)	p<0.001
Radioteràpia	151 (20.2%)	120 (38.7%)	p<0.001

Supervivència

La mediana de supervivència del grup total de pacients analitzats (n=1059) ha sigut de 233 dies, (7.7 mesos). A l'any del diagnòstic, pràcticament dos terços dels pacients són morts. Aquestes xifres han millorat globalment en la darrera dècada. Les dades mostren que ha augmentat un 12.9% la supervivència a l'any i un 6.75% als 5 anys. En dades absolutes, la mediana de supervivència dels pacients diagnosticats durant el primer període va ser de 205 dies (6.7m) mostrant un guany de 115 dies (3.8m) en el segon període (taula 2), increment estadísticament significatiu.

Taula 2. Supervivència global.

	Sv Global	Sv 1990-97	Sv 2003-05	valor p
Sv 1 any	36.2%	32,6%	45.5%	0.055
Sv 5 anys	9.9%	8%	14.75%	0.44
Sv mediana (dies)	233	205*	320*	0.001*

*Log Rank test p<0.001 . Sv: supervivència

La figura 1 mostra la corba de supervivència de tot el grup (1a) i les diferències obtingudes entre els dos períodes de temps (1b).

Figura 1a: Supervivència global.

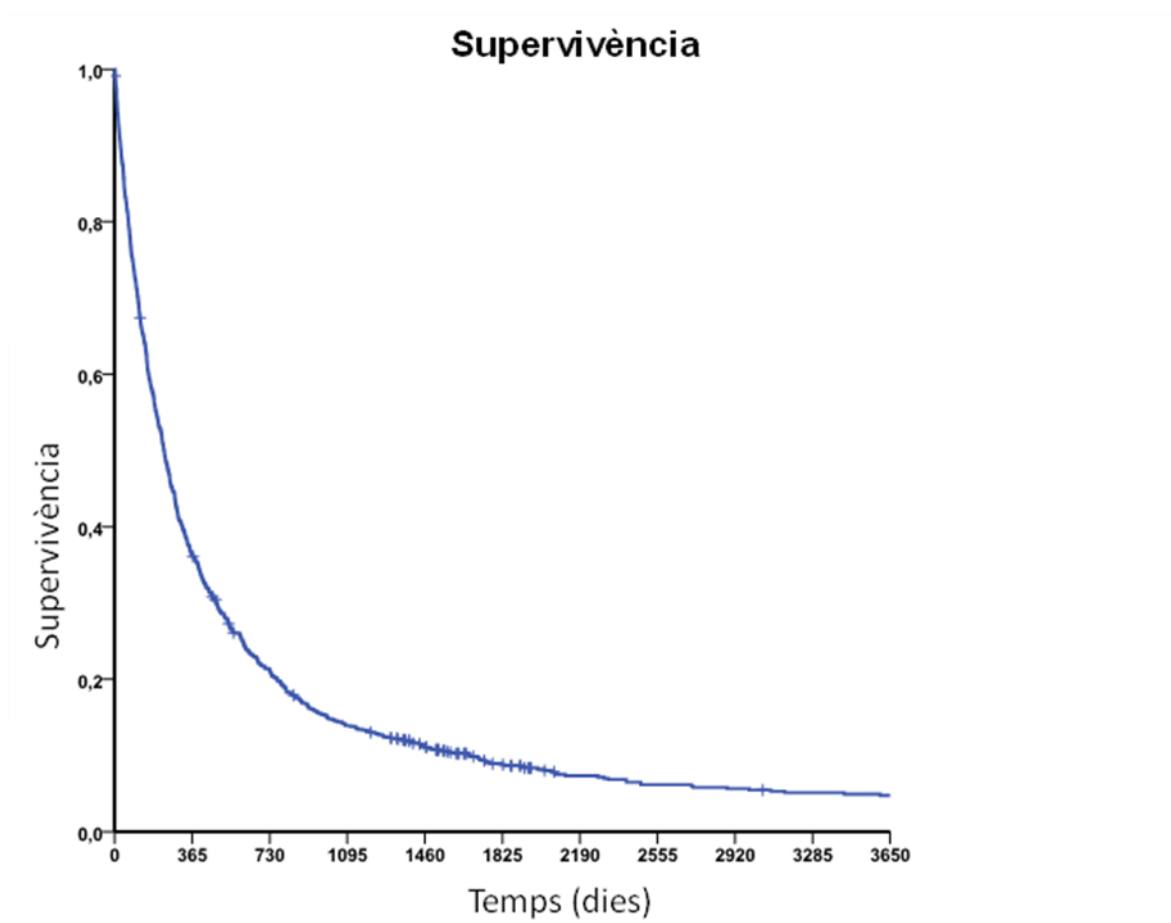
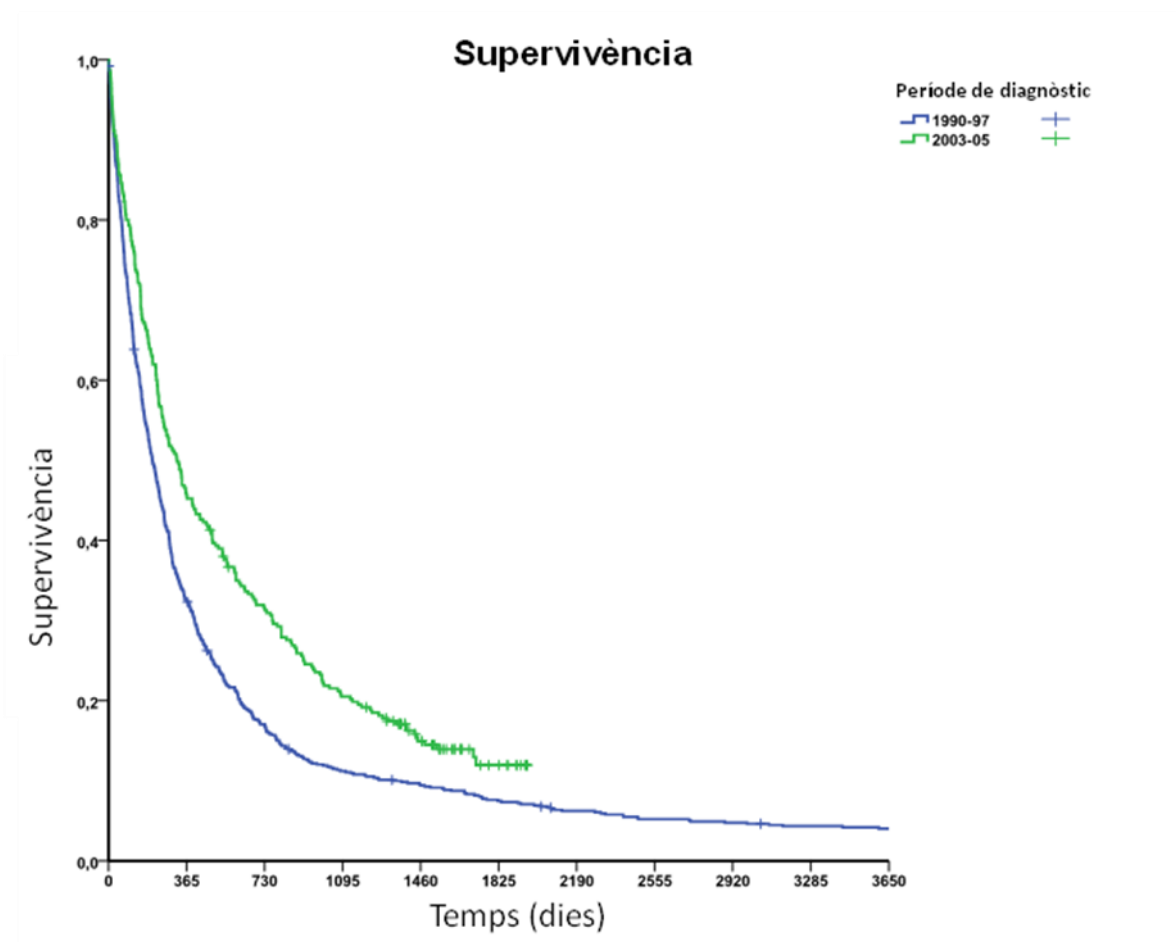


Figura 1b. Supervivència per període de diagnòstic



L' anàlisi univariant de tot el grup mostra diferències en supervivència entre els diferents estadis al diagnòstic ($p < 0.001$). En estadis inicials (IA-IIIB) la mediana de supervivència és de 765 dies. En estadis localment avançats (IIIA i IIIB) es redueix a 286 dies i en estadis avançats és únicament de 103 dies. L'edat $>$ a 70 anys en el moment del diagnòstic és un factor de mal pronòstic, mostrant aquest grup supervivències medianes de 181 dies vs 261 dies en els \leq 70 anys ($p < 0.001$). No s'observen diferències entre sexes ($p = 0.96$). Els pacients amb bon estat general en el moment del diagnòstic (Índex de Karnofsky ≥ 70) presenten una mediana de supervivència de 314 dies i els de pitjor estat general (IK < 70) només de 84 dies ($p < 0.001$). Per estirp histològic, la mediana de supervivència dels pacients diagnosticats de carcinoma escamós és de 272 dies, 222 dies pels adenocarcinomes i 156 dies pels carcinomes de cèl·lula gran/indiferenciats ($p = 0.002$); figura 2. Així mateix, la diferenciació histològica del tumor mostra pels ben diferenciats (G1) supervivències medianes de 524 dies, 274 dies pels moderadament diferenciats (G2) i 248 dies pels pobrament diferenciats (G3), ($p = 0.3$). Per últim, els pacients que van ser tractats amb quimioteràpia presenten una millor supervivència (328 dies) envers als que no van rebre tractament actiu amb quimioteràpia (155 dies; $p < 0.001$).

Figura 2. Corbes de supervivència per sexe (a), edat (b), estadi tumoral (c), histologia (d) i Índex de Karnofsky (e).

Figura 2a: Supervivència segons sexe

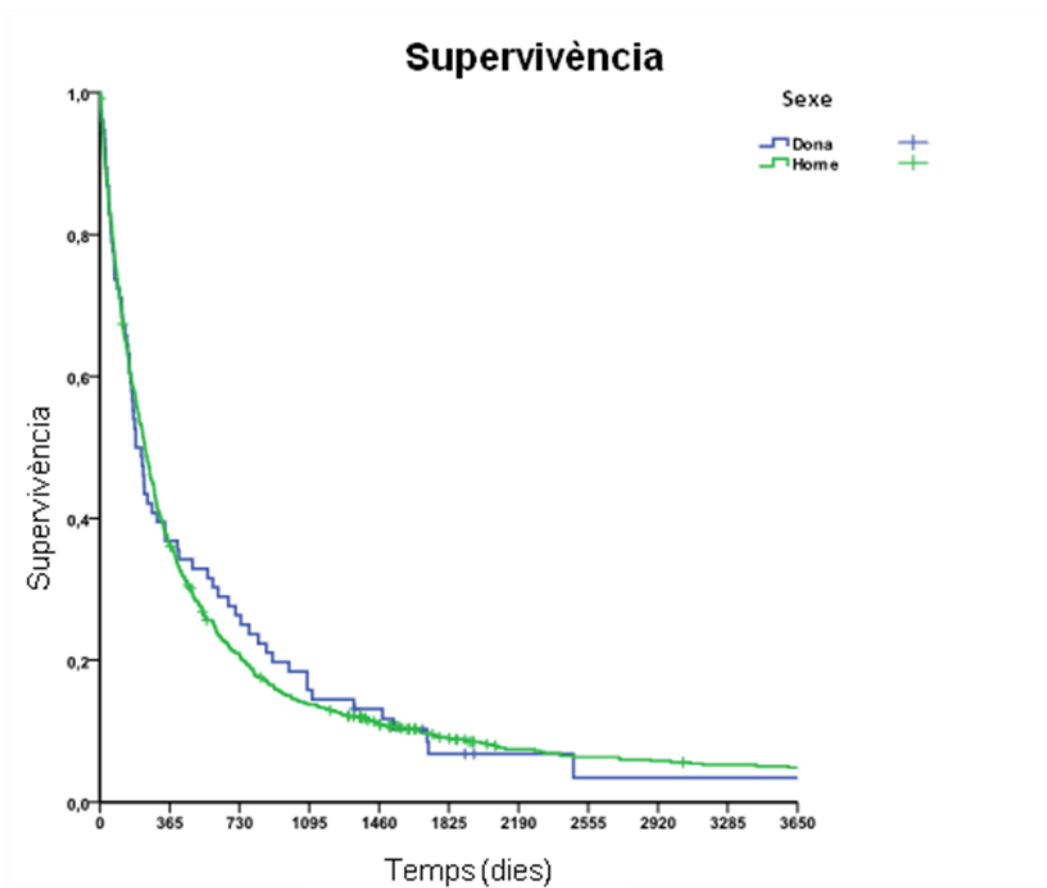


Figura 2b: Supervivència segons edat

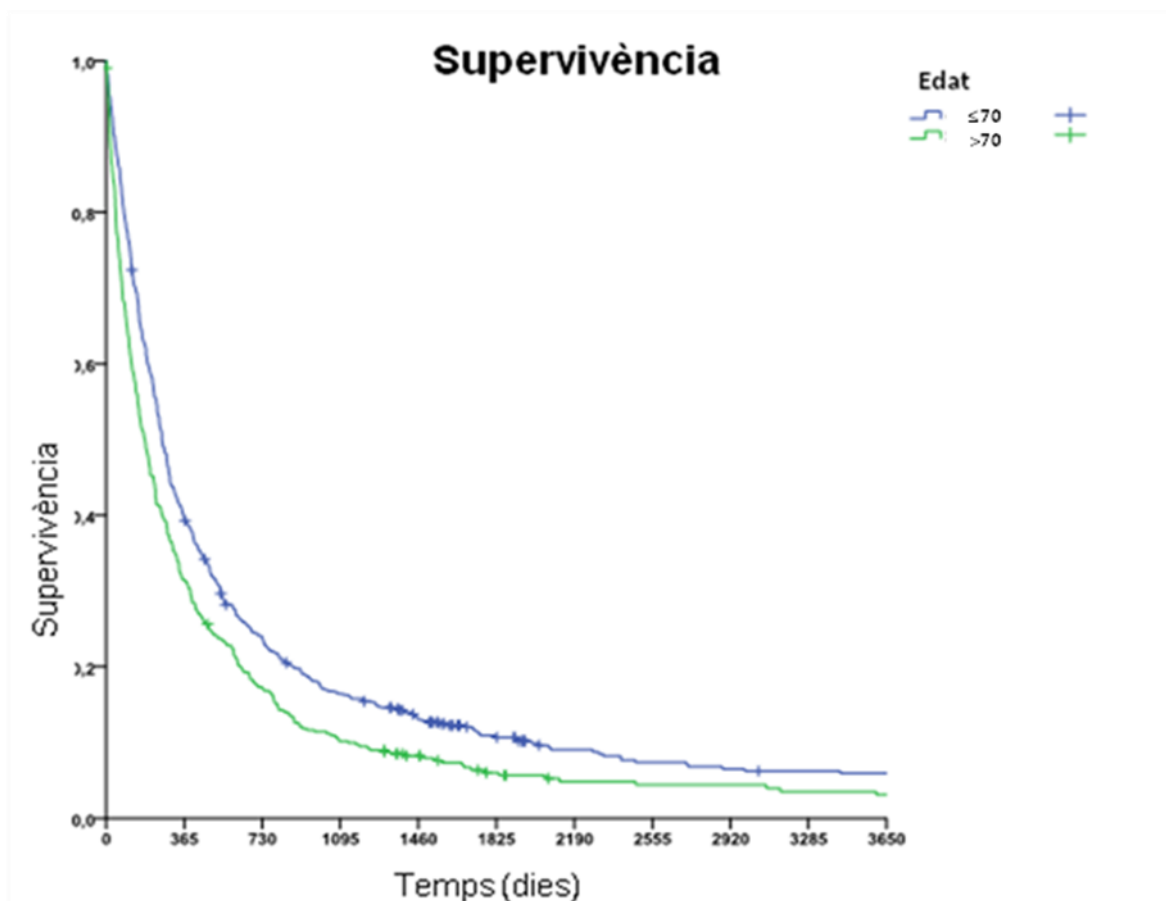


Figura 2c: Supervivència segons estadi tumoral

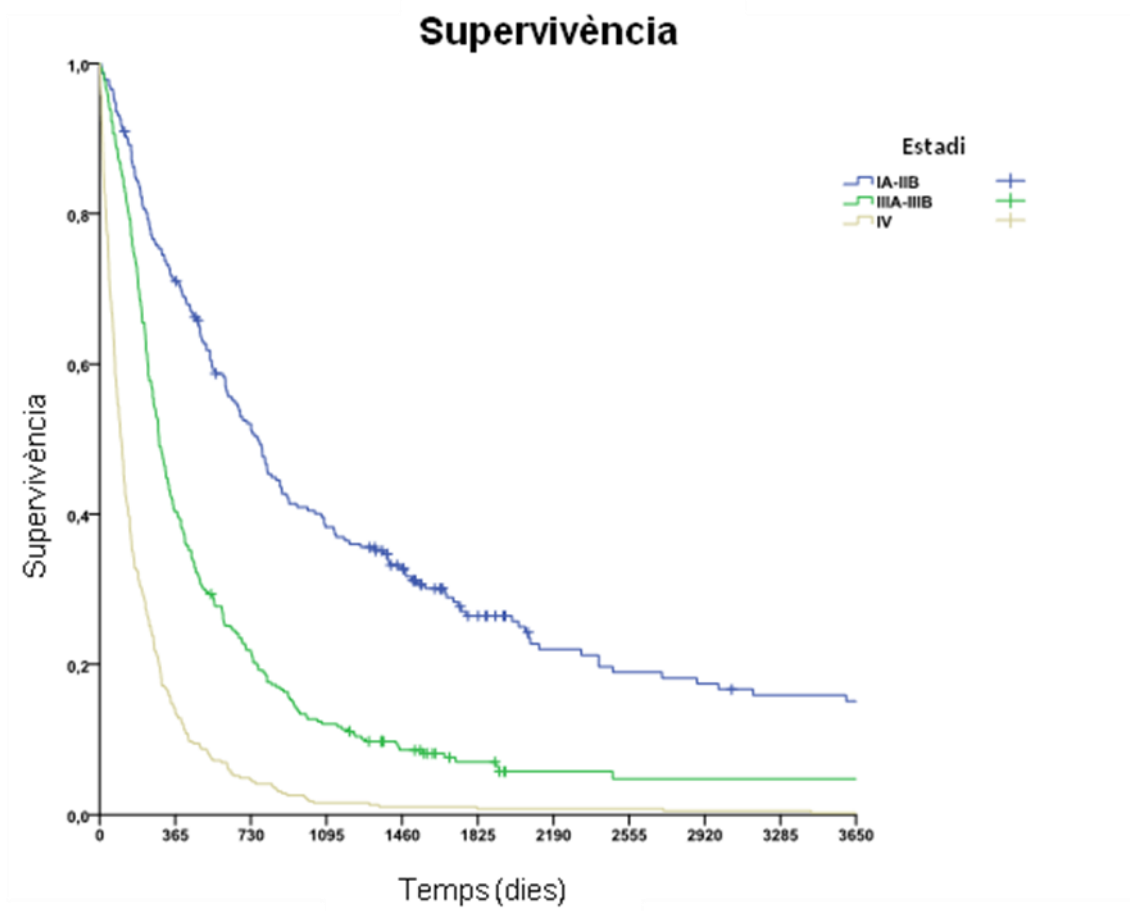


Figura 2d: Supervivència segons histologia

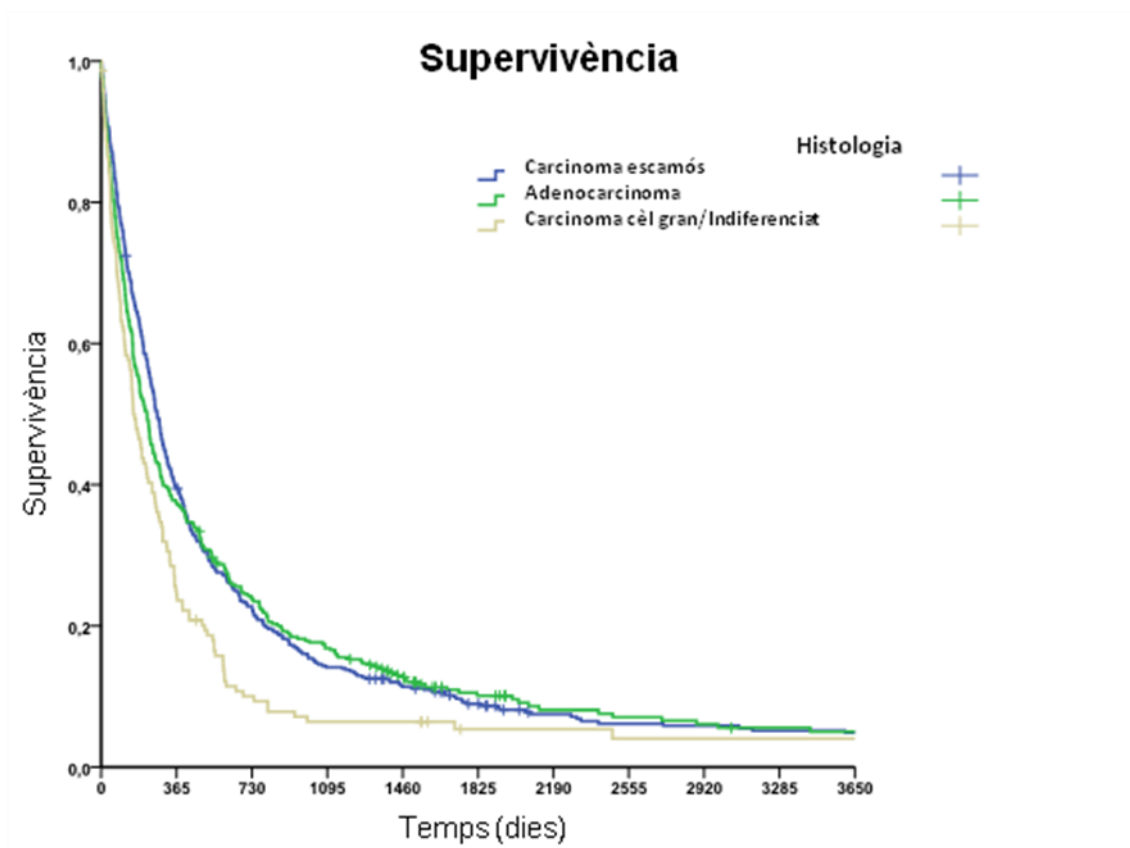
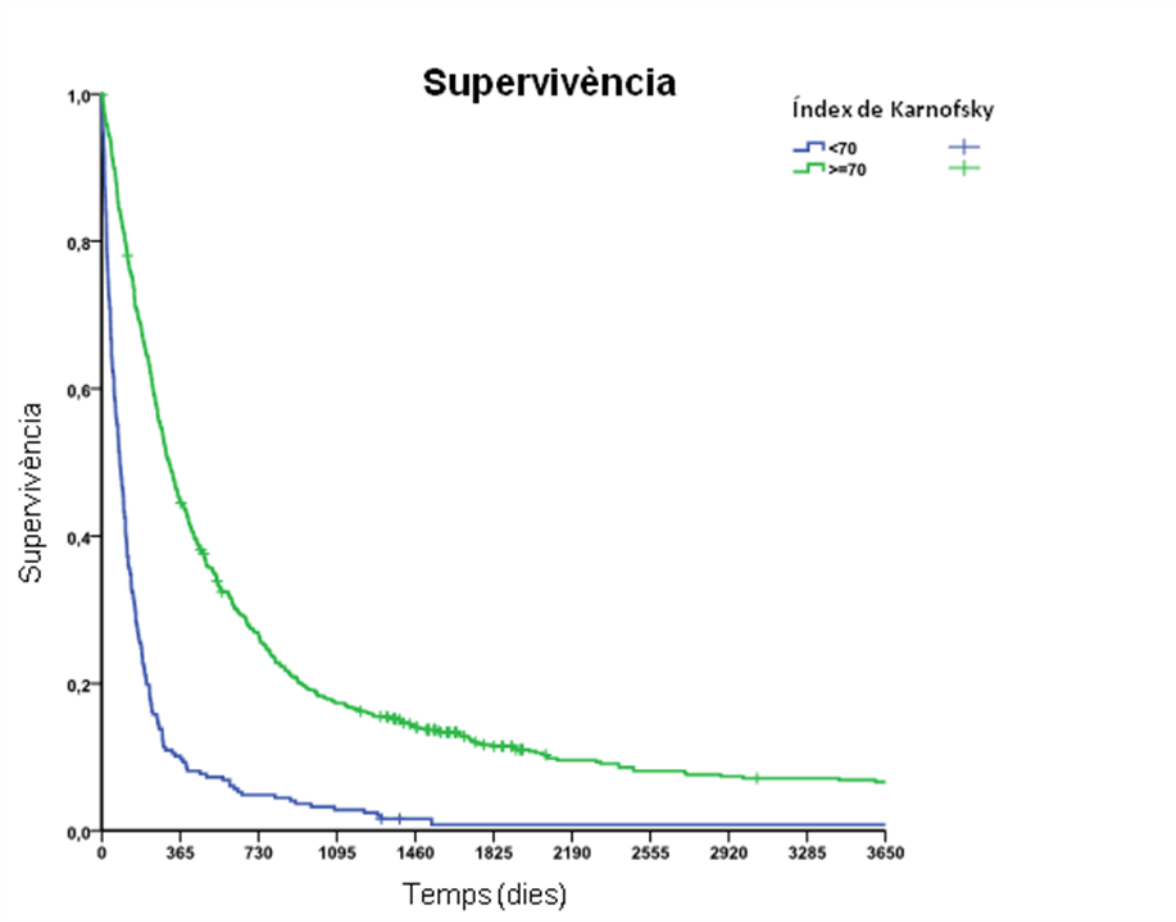


Figura 2e: Supervivència segons índex de Karnofsky



DISCUSSIÓ

A partir de les dades obtingudes dels pacients diagnosticats de CPNCP en el nostre centre en dos períodes de temps compresos entre 1990-1997 i 2003-2005, hem avaluat els canvis apareguts en relació a l'epidemiologia, característiques del tumor i tractament administrat així com la diferència en supervivència entre els dos períodes.

Des del punt de vista metodològic, les dades s'han recollit d'una font segura com és el registre de tumors hospitalari. Es van escollir dos períodes de temps durant els quals els tractaments fossin raonablement homogenis. El fet que en el primer període s'incloguin quasi bé el doble de malalts respecte al segon, és degut a que es van escollir dos períodes durant el quals els tractaments no canviessin de manera significativa, assegurant però, el nombre de malalts previstos en el càlcul de la mostra.

No va ser fins a mitjans dels 90 quan van sorgir els primers metanàlisis que demostraven un benefici modest però significatiu en supervivència de la quimioteràpia en primera línia de malaltia metastàtica enfront el millor tractament de suport⁹. Amb les combinacions amb fàrmacs de tercera generació utilitzades en l'actualitat es va aconseguir millorar aquest benefici en supervivència a finals dels 90.

En la última dècada han aparegut nous fàrmacs diana dirigits a vies de senyalització cel·lular, augmentant especificitat i reduint toxicitat. Un estudi publicat al 2005, demostrava que erlotinib, un inhibidor tirosina quinasa del receptor del factor de creixement epidèrmic, aconsegueix un augment de supervivència respecte a tractament de suport en pacients amb malaltia avançada prèviament tractats. Més endavant, es comenta la influència dels diferents tractaments sobre la població estudiada.

Tot i recollir les dades de dues dècades diferents, el nostre estudi mostra que la diferència global de supervivència entre els dos períodes és únicament de 115 dies (3.8m), la supervivència a 1 any augmenta del 32.5% al 45.6% i a 5 anys del 7.5% al 12%. Aquestes xifres són equiparables a les obtingudes en països del nostre entorn. L'Eurocare-4 (1995-1999)⁶ presenta una supervivència a 1 any del 36% i a 5 anys del 12%. Dins d'Eurocare-4, a Espanya les supervivències a 1 i a 5 anys són del 34.2 i del 10.2%, respectivament. Si es revisa la tendència a l'increment en supervivència en els registres poblacionals incloent tots els pacients diagnosticats és possible observar com a 5 anys, (per exemple als Estats Units), ha passat del 13.8% l'any 1990 al 16.2% en el 2000, és a dir, hi ha hagut menys d'un 2.5% d'increment de pacients vius a 5 anys²⁰. Un dels canvis més evidents que s'han produït en aquests anys i que podria explicar aquest augment de supervivència és la modificació en la estratègia terapèutica. Assajos comparatius i metanàlisis a meitat dels 90 afavorien l'ús del tractament actiu amb quimioteràpia envers el suport. A la vegada, l'aparició a principis dels anys 2000 d'estudis amb segones línies de fàrmacs antitumorals ha canviat la perspectiva de tractament dels pacients^{9, 10, 18, 19}. El nostre estudi mostra, comparant els dos períodes de temps, que la proporció de tractaments amb quimioteràpia ha augmentat un 30%, i un 20% la radioteràpia, mentre que la cirurgia s'ha mantingut estable. Fa 15 anys, el 44.4% de pacients de la nostra sèrie rebien tractament de suport exclusiu i aquesta xifra cau al 2003-5 essent només d'un 23%. La utilització en pacients amb bon estat general de tractaments oncològics actius mostrava als primers assajos increments de supervivència superiors als 2 mesos per la primera i segona línia de tractament. Però la població i els registres hospitalaris inclouen pacients que en molts casos, per

característiques pròpies o de la malaltia, no es podrien incloure en assajos d'investigació. Així doncs, la translació dels resultats d'aquests assajos clínics publicats a la població general diagnosticada de CPNCP no és senzilla.

Durant els últims 20 anys s'han produït canvis evidents en la histologia del càncer de pulmó no microcític. La incidència de carcinomes escamosos ha disminuït un 30%, a favor dels adenocarcinomes als Estats Units, Canadà, Austràlia i Holanda, entre d'altres. Dades SEER¹³ (2002-2006) mostren a Estats Units que del total dels pacients diagnosticats de càncer de pulmó, 14% pertanyen a la categoria de cèl·lula petita, 19.9% a carcinomes escamosos, 36.9% a adenocarcinomes i 28.1% a altres. Aquestes proporcions han sofert la mateixa modificació en la majoria dels països. A l'estat Espanyol encara a l'any 2000 no s'havia produït aquest canvi de tendència¹⁷. La nostra sèrie mostra un canvi molt acusat durant els 10 anys de diferència entre períodes; s'ha reduït un 20% la proporció de carcinomes escamosos i ha augmentat en la mateixa proporció el diagnòstic d'adenocarcinoma. Les raons d'aquest canvi en la histopatologia del CPNCP semblen relacionar-se amb el tabac, causant del 90% dels càncers de pulmó diagnosticats. Canvis en el tipus de tabac, negre respecte ros, sense filtre envers amb filtre i canvis en la composició del mateix amb disminució dels hidrocarburs aromàtics policíclics i augment de N-nitrosamines semblen ser la causa d'aquesta variació en la histopatologia del càncer de pulmó en tan poc temps^{16, 17}.

Hem detectat un augment significatiu del percentatge de dones diagnosticades de càncer de pulmó en els darrers anys. La relació amb l'hàbit tabàquic és evident i aquesta tendència a l'increment és comparable als països on la incorporació de la dona al tabaquisme ha sigut més precoç, com a Estats Units.

Cal tenir en compte certes limitacions quan es pretén fer una extrapolació dels resultats a altres centres mèdics o àmbits geogràfics amb característiques demogràfiques, socials i econòmiques diferents a la població d'estudi, o fins i tot amb diferències en l'accessibilitat al centre o en la disponibilitat de recursos tecnològics del propi hospital. La població de referència a la qual pertany el nostre estudi té un caràcter predominantment urbà i industrial, localitzada en el perímetre de Barcelona. Durant el període d'estudi, la fidelitat de la població al seu hospital de referència ha estat alta i l'equip mèdic i quirúrgic s'ha mantingut raonablement estable de manera que els canvis observats no s'haurien de poder atribuir a aquest factor. Per tant, considerem que les dades del nostre estudi poden ser representatives d'altres àrees de l'Estat espanyol així com de països del nostre entorn.

Finalment, una terme no reflexat a l'estudi és el grau de tabaquisme dels malalts, justificable pel fet que la recollida d'aquesta dada s'expressava inicialment en molts casos en forma de paquets-cigars/dia i posteriorment es va anar anotant en forma de paquets-any, pel que es fa difícilment comparable. Davant aquesta situació es va decidir ser estricte i no avaluar aquesta dada tot i la importància que pot tenir.

CONCLUSIONS

Utilitzant dades del registre de tumors hospitalari del nostre centre hem analitzat els canvis epidemiològics, terapèutics i pronòstics de dos grups de pacients diagnosticats de CPNCP en dos períodes de temps de dues dècades diferents. Hem observat un augment absolut en supervivència del 13.1% a 1 any i del 4.5% a 5 anys, xifres equiparables a les obtingudes en països del nostre entorn i explicable en part, per l'increment en l'ús de tractaments amb quimioteràpia i radioteràpia. Canvis en la histologia ja observats en altres sèries europees i americanes s'observen també en el nostre estudi, amb un descens acusat en la proporció de diagnòstics de carcinoma escamós i un ascens en la mateixa proporció de diagnòstics d'adenocarcinoma. L'augment significatiu del percentatge de dones diagnosticades de càncer de pulmó en la última dècada observat en l'estudi, es podria atribuir a la incorporació tardana respecte altres països de l'hàbit tabàquic en aquest grup de pacients.

Estudis com el presentat ajuden a situar en un marc més global un problema de magnitud important com és el càncer de pulmó, donant una informació més real sobre l'efectivitat dels tractaments i la base per a elaborar mesures per intentar controlar aquesta patologia.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005 Mar; 16:481-488.
- (2) Karim-Kos HE, de VE, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JW. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer* 2008; 44:1345-1389.
- (3) A. Verdecchia, S. Guzzinati, S. Francisci, R. De Angelis, F. Bray, C. Allemani, A. Tavilla, M. Santaquilani, M. Sant. Survival trends in European cancer patients diagnosed from 1988 to 1999. *Eur J Cancer* 2009; 45:1042-1066.
- (4) Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18:581-592.
- (5) Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska Lasota M, Carli PM, Faivre J, Grosclaude P, Hédelin G, Matsuda T, Møller H, Möller T, Verdecchia A, et al. EUROCORE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94--results and commentary. *Ann Oncol* 2003; 14(S5):61-118.
- (6) Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. EUROCORE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009; 45:931-991.
- (7) Estrategia en cancer del sistema nacional de salud. Ministerio de Sanidad y Consumo 2006. Online source. Available at http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cancer-cardiopatia/CANCER/opsc_est1.pdf.pdf

- (8) G. López-Abente, M. Pollán, N. Aragonés, B. Pérez Gómez, V. Hernández Barrera, V. Lope, B. Suárez. Situación del cáncer en España: incidencia. 2004. Online source. Available at http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272004000300001&lng=es
- (9) Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995; 311:899-909.
- (10) Janssen-Heijnen ML, Gatta G, Forman D, Capocaccia R, Coebergh JW. Variation in survival of patients with lung cancer in Europe, 1985-1989. *Eur J Cancer* 1998; 34:2191-2196.
- (11) Ruiz A. Hospital-based cancer registry: A tool for patient care, management and quality. A focus on its use for quality assessment. In Facio A, ed. 6(2) ed. 2004:104-113.
- (12) Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111:1710-1717.
- (13) National Cancer Institute. Bethesda M. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006. 2009. Online source. Available at http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/
- (14) Tsukuma H, Ajiki W, Ioka A, Oshima A. Survival of cancer patients diagnosed between 1993 and 1996: a collaborative study of population-based cancer registries in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36:602-607.
- (15) A Micheli, R Ciampichini, W Oberaigner, L Ciccolallo, E de Vries, I Izarzugaza, P Zambon, G Gatta, R De Angelis. The advantage of women in cancer survival: an analysis of EURO CARE-4 data. *Eur J Cancer* 2009; 45:1017-1027.

- (16) Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer* 2005; 117:294-299.
- (17) Hatcher J, Dover DC. Trends in histopathology of lung cancer in Alberta. *Can J Public Health* 2003; 94:292-296.
- (18) Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, Coughlin S, Kim Y, Berille J. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18:2095-2103.
- (19) Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:123-132.
- (20) Petrelli NJ, Winer EP, Brahmer J, Dubey S, Smith S, Thomas C, Vahdat LT, Obel J, Vogelzang N, Markman M, Sweetenham JW, Pfister D, et al. Clinical Cancer Advances 2009: major research advances in cancer treatment, prevention, and screening--a report from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6052-6069.
- (21) Lung cancer survival statistics uk. 2007. Online source. Available at <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/lung/survival/>
- (22) De Angelis R, Francisci S, Baili P, Marchesi F, Roazzi P, Belot A, Crocetti E, Pury P, Knijn A, Coleman M. The EURO CARE-4 database on cancer survival in Europe: data standardisation, quality control and methods of statistical analysis. *Eur J Cancer* 2009; 45:909-930.