

CÁNCER DE PULMÓN EN EL INERAM: NUESTRA CASUÍSTICA

Fernández J*, Valenzuela P, Ortiz J, Pérez D.

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y del Ambiente (INERAM)

RESUMEN

INTRODUCCION: El cáncer de pulmón es uno de los tumores de mayor prevalencia, siendo responsable por alta tasa de mortalidad en todo el mundo. En el Paraguay existen pocos análisis sobre esta entidad, que en otras latitudes es considerado como un problema de salud pública. Desarrollamos el siguiente trabajo con el objetivo de evaluar las características clínicas de casos de cáncer de pulmón internados y diagnosticados en un centro de referencia.

MATERIAL Y METODO: Durante enero-2005 a diciembre-2007 se seleccionaron 154 casos de cáncer de pulmón en el INERAM. Se extrajeron los datos consignados en los registros médicos de estos pacientes analizando características demográficas, clínicas, tipos histológicos, costos y desenlaces. Se comparan las variables entre grupos de cáncer microcítico (SCLC) y no microcítico (NSCLC). Las variables referidas se dan en pacientes que quedan internados generalmente con fines diagnósticos hasta su remisión (Características del manejo de paciente con sospecha de cáncer en el INERAM).

RESULTADO: La población incluida, de promedio de edad: $62,8 \pm 11,35$ años comprendía a un 89,4% de hombres y alta tasa de tabaquistas (82%). Fue llamativa la distribución de tipos histológicos: epidermoide 61 casos (40%), células grandes 38 (24%), adenocarcinoma 25 (16%), microcítico 22 (14%) e indiferenciado 8 (5%). Al pesquisar diferencias clínicas entre el grupo de small-cell (SCLC) vs non-small-cell (NSCLC) existió diferencia significativa ($p < 0,05$) entre: a) la proporción de dolor torácico como motivo de consulta (36% SCLC vs 16% NSCLC), b) la eritrosedimentación (55,9 \pm 37,7 mm SCLC vs 78 \pm 33 mm NSCLC) y c) en los días de internación (8,3 \pm 4,8 días SCLC vs 11,7 \pm 7,7 días NSCLC). La mortalidad intrahospitalaria fue del 3.4%. Los costes indirectos parciales por paciente fueron de 504.064 \pm 328.822 gs.

DISCUSION: Aunque en muchas regiones se vienen notando cambios en las características de presentación del cáncer de pulmón (mayor número de mujeres y aumento de los casos de adenocarcinoma) en nuestra serie no se reflejan estos datos.

PALABRAS CLAVES: Cáncer de pulmón, Tabaquismo, Costos.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es un problema de salud pública en países desarrollados y globalmente existen diferentes patrones de mortalidad en diversos puntos del planeta, así en Canadá la mortalidad está disminuyendo, en México y Reino Unido existe una disminución de la mortalidad en hombres y un aumento en las mujeres, en Noruega y en Suecia la mortalidad se mantiene estable y en Portugal, España y Brasil así como probablemente en la mayoría de los países en desarrollo la mortalidad se encuentra en aumento en ambos sexos(1-5).

En teoría, se podría reducir la incidencia de esta afección simplemente disminuyendo la prevalencia de tabaquismo en la población y estudios recientes han sugerido que los objetivos pueden ser potenciados si se atacan ciertos sectores que tienen mayor susceptibilidad para desarrollar cáncer de pulmón que otros(6).

En nuestro país parecería ser que no existe una urgencia por tomar medidas drásticas para el combate contra este mal y de hecho encontramos apenas 57 casos de cáncer de pulmón informados entre las principales causas de enfermedades registradas en el año 2006 en los mayores servicios de salud del Paraguay (Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Hospital de las Fuerzas Armadas, Hospital de Policía, Hospital de Clínicas y Hospital Central de Instituto de Previsión Social), según la Dirección General de Estadística, Encuestas y Censos.

Conscientes de la casi nula publicación científica nacional sobre el cáncer de pulmón en el Paraguay, nos interesó conocer las características clínicas y algunos aspectos farmacoeconómicos que esta enfermedad impone a los compatriotas que sufren de esta enfermedad.

MATERIAL Y METODOS

Diseño y contexto del estudio: Mediante un estudio observacional, descriptivo y con componente analítico hemos revisado las fichas clínicas de los pacientes que fueron internados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y del Ambiente, (INERAM) desde enero del 2005 a diciembre del 2007. El INERAM es un hospital de referencia para enfermedades respiratorias en nuestro país con capacidad para casi 200 camas y donde el paciente con sospecha de tumores del aparato respiratorio acuden con fines fundamentalmente diagnósticos, no pudiéndose administrar generalmente medicamentos quimioterapicos ni irradiación para cuidados paliativos. Este hecho es importante aclarar para constar que las variables consignadas en la historia clínica se refiere casi exclusivamente al periodo diagnóstico en sí.

Muestra: Se incluyeron pacientes en cuyos registros médicos se consignó el diagnostico confirmado de cáncer de pulmón o carcinoma broncogénico

y se extrajeron los datos demográficos, clinico-laboratoriales, metodología diagnóstica, a mas de resultados anatomopatológicos y los costes de internación en una hoja de recolección de datos estandarizada y diseñada para el estudio (ver anexos). No se tomaron los datos de pacientes sin radiografía torácica.

A sabiendas de la trascendental clasificación histológica y clínica del carcinoma broncogénico en cáncer a pequeñas-células o microcítico (**Small Cell Lung Cáncer=SCLC**) y cáncer a no-pequeñas-células (**Non Small Cell Lung Cancer=NSCLC**), grupo que comprende a los siguientes tipos histológicos: epidermoide, adenocarcinoma y células grandes, hemos agrupado la muestra en dos brazos para comparar los datos clínicas estimando algún elemento diferenciador o de presunción orientadora. Realizamos también un estudio sobre costes directos parciales durante la internación de los pacientes: costo total y porcentaje de exoneración (datos extraídos del Departamento de Administración del INERAM).

Análisis estadístico: El análisis estadístico se efectuó en dos fases: 1) *análisis descriptivo*: distribución de frecuencias según medidas de tendencia central y de variabilidad (medias y desvío estándar), 2) *análisis inferencial*: se utilizó test T de student si los desvios estandares eran homogéneos, caso contrario se utilizó el tet aproximado de Welch. Se utilizó prueba exacta de Fisher para tablas de contingencia 2x2 en las variables cualitativas. El nivel de significancia para el test de hipótesis nula fue prefijada en 5% ($p < 0,05$). El procesamiento de datos se realizó mediante el paquete informático InStat V2.05a (Graphpad.InStat®; 1994)

RESULTADOS

En el periodo comprendido entre enero del 2005 a diciembre del 2007 se encontraron 167 registros médicos con el diagnostico de cáncer de pulmón en el INERAM, de los cuales hemos excluido trece fichas que no contaban con radiografía de tórax, quedando 154 casos de los cuales se excluyeron los de tipo histológico indiferenciado para el análisis entre grupos SCLC y NSCLC.

Demografía y antecedente de tabaquismo: La muestra estudiada comprendía a individuos con un promedio (\pm desvío estándar) de edad de $62,88 \pm 11,35$ años y en la cual verificamos una proporción hombres/mujeres=9,6/1, siendo la mayoría de ellos provenientes del departamento Central (46%), dedicados a la agricultura (50%) y con una tasa de 82% de tabaquistas con $37,8 \pm 32$ paquetes año. Los datos demográficos comparativos de la muestra total y de los subgrupos SCLC vs. NSCLC se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Datos demográficos y de antecedentes de tabaquismo de la población total (154) con carcinoma broncogénico y de 144 casos de cáncer a pequeñas células (SCLC) y cáncer a no pequeñas células (NSCLC) del INERAM (enero2005-diciembre2007)

<i>Variables</i>	<i>Muestra total (n=154)</i>	<i>SCLC (n=22)</i>	<i>NSCLC (n=124)</i>	<i>p</i>
<i>Edad(años)</i>	62,8±11,3	60±15	64±11	0,14
<i>Sexo Masc./Femen.</i>	138/16	22/0	108/16	0,13
<i>Procedencia(%) Dpto Central</i>	46	11	56	0,81
<i>Tabaquismo</i>	127 (82%)	19 (86%)	102(82%)	0,76
<i>Pack/year</i>	37,8±32	31±28	38±34	0,36

Los datos se expresan en frecuencias absolutas (media±ds) y relativas(%)

Motivo de Consulta (queja principal): al comparar las frecuencias de síntomas como queja principal vemos que la disnea, el dolor torácico, la tos y la hemoptisis fueron las principales causas por la que los pacientes acudieron al hospital. Los pacientes con SCLC presentaron mayor frecuencia de dolor torácico como motivo de consulta que los pacientes con NSCLC (p 0,04). En 123 casos (79,8%) la queja principal tenía > 30 días de historia. En los casos donde la hemoptisis era el motivo de consulta, la historia promedio era de 60 días.

Manifestaciones clínicas: No se constataron diferencias en los hallazgos clínicos entre los grupos comparados. Ver tabla 2.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de la población total (154) con carcinoma broncogénico y de 144 casos de cáncer a pequeñas células (SCLC) y cáncer a no pequeñas células (NSCLC) del INERAM(enero2005-diciembre2007)

<i>Signos y Síntomas</i>	<i>Muestra total (n=154)</i>	<i>SCLC (n=22)</i>	<i>NSCLC (n=124)</i>	<i>p</i>
<i>Tos</i>	147(96%)	20(90%)	120(97%)	0,22
<i>Disnea</i>	110 (71%)	15(68%)	89(72%)	0,79
<i>Fiebre</i>	77 (50%)	10(45%)	54(61%)	0,98
<i>Hemoptisis</i>	57 (37%)	8(36%)	47(38%)	0,97
<i>Perdida de peso</i>	97 (63%)	12(54%)	79(63%)	0,47
<i>Ganglios palpables</i>	38 (24%)	5(22%)	30(24%)	0,96
<i>Auscultación torácica normal</i>	20 (13%)	1(4,5%)	19 /15,3%)	0,31

Los datos se expresan en frecuencias absolutas y relativas(%)

Procedimientos diagnósticos empleados: Se llegó al diagnóstico de distintos tipos histológicos de carcinoma broncogénico mediante varios procedimientos. Se citan a continuación los principales: biopsia fibrobroncoscópica como único procedimiento en 100 casos (65%), punción o biopsia de ganglio como único procedimiento en 16 casos (10%), biopsia fibrobroncoscópica y punción o biopsia ganglionar en 9 casos (6%) y punción transtorácica con aguja fina en 7 casos (4,5%). Esta última proporcionó el diagnóstico en 14% de los casos de SCLC vs 3% de los casos de NSCLC (p 0,06). Los casos de biopsia pleural informaron mayoritariamente adenocarcinoma.

Tipos histológicos: Por orden de frecuencias se encontraron carcinomas epidermoides en 61 casos (40%), carcinoma a células grandes en 38 casos (24%), adenocarcinoma en 25 casos (16%), carcinoma a células pequeñas en 22 casos (14%) y carcinomas de tipo histológico indiferenciado en 8 casos (5%).

En un subanálisis en poblaciones seleccionadas hemos identificado que en los 27 casos de carcinoma broncogénico en no fumadores el tipo histológico predominante fue el adenocarcinoma (40%) mientras que en otro grupo (17 casos de cáncer de pulmón en menores de 50 años de edad), el tipo histológico predominante fue el epidermoide (35,2%).

Tabla 3. Principales tipos histológicos de carcinoma broncogénico encontrados según los procedimientos diagnósticos empleados en una muestra de pacientes del INERAM (enero2005-diciembre2007)

<i>Procedimientos diagnósticos</i>	<i>Epidermoide</i> (n=61)	<i>Células grandes</i> (n=38)	<i>Adenocarcinoma</i> (n=25)	<i>Microcítico</i> (n=22)
<i>Biopsia FOB</i>	50 *	18	13	15
<i>Biopsia FOB</i> + <i>Biopsia ganglionar</i>	2	7	0	0
<i>Biopsia ganglionar</i>	3	9**	0	3
<i>Biopsia pleural</i>	1	0	6	1

Los datos se expresan en frecuencias absolutas; Biopsia FOB: biopsia fibrobroncoscópica (*) p 0,007; (**) p 0,009

Al incluir en el análisis el grupo biopsia fibrobroncoscópica + biopsia ganglionar, la significancia aumenta para el grupo de células grandes.

Datos laboratoriales: solo el nivel de eritrosedimentación en la primera hora fue significativamente diferente al comparar los datos analíticos entre SCLC y NSCL. El resto de los datos se puede observar en la tabla 4.

Tabla 4. Datos laboratoriales de la población total (154) con carcinoma broncogénico y de 144 casos de cáncer a pequeñas células (SCLC) y cáncer a no pequeñas células (NSCLC) del INERAM (enero2005-diciembre2007)

<i>Variables</i>	<i>Muestra total</i> <i>(n=154)</i>	<i>Small Cell</i> <i>(n=22)</i>	<i>Non Small Cell</i> <i>(n=124)</i>	<i>p</i>
<i>Hemoglobina(g%)</i>	11,9±1,8	12,2±1,8	11,9±1,8	0,09
<i>Hematocrito(%)</i>	36,3±5,6	37,3±5,6	36,2±5,7	0,41
<i>Leucocitos(/mm3)</i>	9885±4781	9011±2658	10117±51+5191	0,13
<i>VSG(mm1erahora)</i>	75±34	55,9±37,7	78±33	0,005

Los datos se expresan en frecuencias absolutas (medias y desvío estándar)

Días de internación y mortalidad intrahospitalaria: En la muestra se consignó un promedio de 11±8días de internación y un 3.6% de mortalidad para la muestra total. El análisis de subgrupos mostró diferencias significantes entre los periodos de hospitalización(SCLC 8,3±4,8días vs. NSCLC 11,7±7,7días; p 0,008).

Costes directos parciales: El coste promedio por paciente por los días de internación y para alcanzar el diagnóstico fue de 504.064±328.822gs siendo la tasa promedio de exoneración/caso 80±28%. Sumando el total de casos exonerados de la muestra estudiada aquí se verifica el total de 62.507.760gs.

DISCUSIÓN

Desde uno de los primeros trabajos presentados por paraguayos a congresos internacionales titulado "Cáncer de Pulmón: relato de cuatro casos" cuyos autores fueron Gustavo González y Carlos Mallorquín, (www.neumoparaguay.com), existe una sorprendente escasez de trabajos epidemiológicos y clínicos sobre el cáncer de pulmón en el Paraguay, encontrándose tan solo unos pocos resúmenes presentados en congresos nacionales en los últimos tiempos(7,8,9). Así también el numero de casos encontrados en el registro central (MSPyBS) probablemente representa una subestimación de los casos reales que vemos en los hospitales de nuestro país a cada año. En este estudio realizado en el mayor centro de referencia para enfermedades respiratorias en el Paraguay buscamos un conglomerado interesante de casos en un pequeño periodo de tiempo que arroja interesantes conclusiones.

La clasificación mas importante del cáncer de pulmón desde un punto de vista clínico es la que distingue entre carcinoma de células pequeñas (SCLC) y carcinoma no-células pequeñas (NSCLC), debido a que existen importantes diferencias en la capacidad de diseminación y en la respuesta terapéutica (10). Esa es la razón fundamental por la que

analizamos la muestra distribuida en estos grupos clínicos de modo a evaluar sus características.

Aunque en muchas regiones del mundo se viene notando un aumento importante en la prevalencia de cáncer de pulmón en las mujeres, correlacionado al aumento en el hábito tabaquico, en nuestra serie el porcentaje de hombres con cáncer de pulmón es preponderante. Esto contrasta enormemente una reciente literatura donde se muestra que en nuestro país existe una prevalencia global de 24% de tabaquismo, siendo de 12% en los hombres y de 37% en las mujeres(12).

Al comparar los grupos notamos que existió diferencia significativa en la tasa de dolor torácico como motivo de consulta y niveles mas altos de eritrosedimentación en la primera hora presentado por el grupo SCLC. Ningún otro dato diferenciador fue consignado, aunque un aspecto muy llamativo es el hecho de que los pacientes consultan muy tardíamente pese a síntomas tan preocupantes como la hemoptisis (79% refería >30 días de historia). Esto inevitablemente nos hace plantearnos una pregunta fundamental: será que la población con factores de riesgo reconoce las señales de alarma que anuncian la posibilidad de cáncer de pulmón?.

Debemos mencionar algunas poderosas limitaciones del estudio al analizar los aspectos clínicos: a) en primer lugar, no todos los individuos pudieron ser estratificados imagenológicamente dado que el sistema de salud no cubre las necesidades diagnosticas de este tipo de pacientes y el propio individuo debe costearse sus gastos de enfermedad, de este modo no podemos de ninguna manera hablar de grupos comparables ya que carecemos de estadificación prequirúrgica precisa; b) otro de los aspectos débiles del estudio es la ausencia casi rutinaria de consignación de los infrecuentes pero famosos síndromes paraneoplásicos; c) las comorbilidades cardiopulmonares también están probablemente subestimadas de modo que no pretendemos hablar de operabilidad ni escores de performance en nuestra serie.

Al igual que en la mayoría de las series estudiadas el carcinoma epidermoide sigue siendo el tipo histológico mas frecuente en este estudio pero cuando observamos la distribución total, llama la atención la frecuencia del carcinoma a células grandes (24%). La primera reacción es atribuir estos hallazgos a la posibilidad de fragmentos pequeños que pudieran ofrecer sesgos a los patólogos, pero una revisión cuidadosa y comparativa (tabla 3) muestra que proporcionalmente son tejidos no pequeños desde donde se originaron los informes histopatológicos. O será que el hecho de haber encontrado una proporción llamativamente grande de carcinoma a células grandes es correlativo a lo tardío de la consulta de nuestros pacientes?. La otra posibilidad es que estemos presenciando uno de los lados mas oscuros del carcinoma del pulmón, esto es: una dificultad en situar con exactitud al carcinoma broncogénico en una de las categorías histológicas parte del hecho que muchos de tales tumores exhiben

combinaciones de patrones morfológicos, así lo demostró Rogli que en un estudio de 100 casos consecutivos de cáncer de pulmón en el cual el tumor entero o 10 bloques fueron examinados, apenas 34% estuvieron compuestos de un único tipo (13).

Según lo expresado mas arriba puede pasar en la práctica clínica que de un diagnóstico realizado en un fragmento pequeño pasemos a otro tipo histológico en un fragmento mayor, y esto no es por error de interpretación del patólogo sino que puede expresar la variedad de combinaciones que puede simbolizar el carcinoma pulmonar. Ahora bien, es necesario soslayar el grado de concordancia diagnostica existente entre patólogos cuando hablamos de carcinoma broncogénico. Así, existen pocos estudios que comparan la concordancia del diagnostico histológico del carcinoma de pulmón de una serie de casos de la población y una revisión patológica independiente. Un trabajo reciente evaluó el grado de acuerdo entre patólogos en 164 casos de cáncer de pulmón encontrando una concordancia de 0.65 con $\kappa=0.54$ (IC95% 0.4-0.58), siendo mayor para el carcinoma a pequeñas células (0.94; $\kappa=0.82$) y menor para el carcinoma epidermoide (0.81; $\kappa=0.58$) y para el adenocarcinoma (0.81; $\kappa=0.55$). Cabe destacar que en este trabajo se han analizado 164 casos totales y si bien se cita una concordancia de 0,95 para el cáncer a células grandes debe consignarse que del total de casos solo se estudiaron 3 casos de este particular grupo histológico (14).

El carcinoma pulmonar a células grandes es frecuentemente citado como el cuarto tipo celular entre las variedades histológicas del cáncer de pulmón. Es también el menos estudiado de todos los tipos de carcinoma broncogénico. Estudios recientes confirman su fuerte ligación con el tabaco y varias referencias clínicas y morfológicas sugieren que el carcinoma de células grandes y el carcinoma de células pequeñas muestran un similar sombrío pronostico de hecho algunos trabajos sugieren que parte de los carcinomas pulmonares a células grandes son de histogénesis neuroendocrina. (15,16,17).

Un pequeño análisis de subgrupos reveló que en no fumadores el adenocarcinoma es el tipo histológico mas prevalente (40%) y en individuos menores a 50 años el carcinoma epidermoide es el mas común (35,2%), constando en dicho grupo una alta tasa de tabaquismo. Los estudios epidemiológicos han demostrado que los tipos histológicos varían en sus respectivas etiologías. El tabaquismo es un factor de riesgo mas potente para el carcinoma epidermoide y el carcinoma a pequeñas células y un factor de riesgo mas débil para el adenocarcinoma, así varios estudios epidemiológicos llaman la atención del aumento del este ultimo tipo histológico en proporción a los otros, lo que genera ciertas hipótesis que van desde la disminución del contenido de tabaco y nicotina del humo de cigarrillo además de la introducción del filtro por la industria tabacalera(18,19). Debido al delineamiento retrospectivo de nuestra serie, sin embargo, no podemos afirmar contundentemente que todos los casos de adenocarcinoma vistos aquí son tumores originarios de pulmón.

El paciente con sospecha de algún tumor pulmonar que ingresa al INERAM generalmente queda internado exclusivamente para fines diagnósticos, no pudiendo recibir tratamiento específico debido a varios motivos. Esto explica que la mortalidad intrahospitalaria encontrada sea muy baja (3.6%) y aún los periodos de internación sean aceptables entre ambos grupos (SCLC y NSCLC) aunque significativamente diferentes (8,3±4,8 días vs. 11,7±7,7días, respectivamente). Estimamos que la mayor parte del tiempo de internación se debe a la lucha para conseguir los estudios de imagen y ajustar los detalles para los procedimientos diagnósticos.

Los gastos directos parciales, que representan la internación y los procedimientos diagnósticos, corresponden a un monto de 504.064gs/paciente que con la tasa de exoneración promedio del 80%/caso y ajustado al número de pacientes incluidos en nuestro estudio corresponde a un total exonerado de 62.507.760gs.

Los enfermos de cáncer de pulmón que acuden al INERAM pertenecen a un estrato socio-económico desprotegido y es difícil asegurar que el enlace diagnóstico-tratamiento es siempre fluido, ya que generalmente ambas etapas acontecen en centros hospitalarios diferentes siendo un evento no raro el pedido de alta a domicilio para infrecuentes cuidados paliativos y finalmente expirar ante la mirada impotente de los familiares.

En pleno 2008 no existe un neumólogo en el país que pueda responder cual es la calidad de vida de los paraguayos con cáncer de pulmón y con cuanta dignidad los hacemos sentir en sus etapas finales. Para esto hace falta un estudio multicéntrico longitudinal y la conformación de protocolos de rígida aplicación que deberían pasar por dotar de infraestructura diagnóstica y terapéutica a los centros de salud pública comprometidos. Suena imposible contar en un hospital público con aparatos de fluoroscopia, con tomógrafos multidetectores, varios ecógrafos y hasta montar toda una sala donde se pueda llevar a cabo procedimientos de neumología intervencionista (videobroncoscopia con laser, colocaciones de stent, videotoracoscopia asistida, etc). Suena muy costoso?. La tributación fiscal anual de solo cuatro tabacaleras es de 12.732.019.090gs al año.

REFERENCIAS

(1) Canadian Cancer Society [Homepage en nternet].Toronto: Canadian Cancer Society; [updated 2007 Jun 28; cited 2008 Jul 2]. Canadian Cancer Statistics 2007; [116 p.]. Disponible en : http://129.33.170.32/vgn/images/portal/cit_86751114/36/15/1816216925_cw_2007stats_en.pdf

(2) Tovar-Guzman VJ, Lopez-Antuñano F, Rodríguez-Salgado N. Tendencias de la mortalidad por cancer pulmonar en México, 1980-200. Rev Panam Salud Publica 2005; 17(4): 254-262

- (3) Cancer Research UK [Homepage en Internet]. London: Cancer Research UK [cited 2008 Jul 2]. UK Lung Cancer mortality statistics; [5 screens]. Disponible en. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/lung/mortality/>
- (4) Bosetti C, Levi F, Lucchini F, Negri E, LaVecchia C. Lung cancer mortality in European women: recent trends and perspectives. *Ann Oncol* 2005; 16: 1597-1604.
- (5) Boing A, Rossi T. Tendencia temporal e distribuição espacial da mortalidade por câncer de pulmão no Brasil entre 1979 e 2004: magnitude, padrões regionais e diferenças entre sexos. *J Bras Pneumol* 2007; 33(5): 544-551.
- (6) Wynder EL, Hoffman D. Smoking and lung cancer: scientific challenges and opportunities. *Cancer Res* 1994; 54: 5284-5295
- (7) Ayala X, Gomez R, Colman A, Perez D. Relación entre hallazgos endoscópicos e histológicos en el carcinoma broncogénico: 10 años de biopsia transbroncoscópica en el INERAM.IV Congreso Sudamericano de Broncología, 2001 (Asuncion-Paraguay)
- (8) Aponte J, Adle E, Cabañas M. Tipos histológicos mas frecuentes del cáncer de pulmón. VII Congreso Paraguayo de Medicina Interna, 2004
- (9) Echaury M, Hasin G, Chaparro G. Cáncer de Pulmón en el Paraguay. VII Congreso Paraguayo de Medicina Interna, 2004
- (10) Cabrera P, Rodríguez F, Freixinet J, Juliá G(Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias). Manual de Enfermedades Respiratorias 2da edición, 2005: Cáp. 13-Cáncer de Pulmón p 221.
- (11) Guimarães C. Mortalidade por Câncer de Pulmão (Editorial). *J Bras Pneumol* 2007; 33(5): xxix-xxx
- (12) Esson K, Leeder S. The Millenium Development Goals and Tobacco Control: An Opportunity for Global Partnership. World Health Organization 2004, p30
- (13) Rogli V1, Vollmer RT, Greenberg SD, McGavran MH, Spjut HJ, Yesner R. Lung cancer heterogeneity. A blinded and randomized study of 100 consecutive cases. *Hum Pathol* 1985; 16: 569-679.
- (14) Stang A, Pohlabein, Muller K, Jahn I, Giersiepen K, Jockel K. Diagnostic agreement in the histopathological evaluation of lung cancer tissue in a population-based case-control study. *Lung Cancer* 2006; 52: 29-36
- (15) De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Boffetta P, Brennan P, Ronco A, Piñeyro L, Mendilaharsu M. Cigarette smoking and risk of large cell carcinoma of the lung: a case-control study in Uruguay. *Lung Cancer* 2004; 43, 267-274.

(16) Zacharias J, Nicholson AG, Ladas GP, Goldstraw P. Large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinomas with neuroendocrine morphology of the lung: prognosis after complete resection and systematic nodal dissection. *Ann Thorac Surg* 2003; 349-352

(17) Travis WD. Classification of neuroendocrine tumors of the lung. *Lung Cancer* 1997; 18(Suppl 2); 43-4

(18) Brownson RC, Loy TS, Ingram E, Myers JL, Alavanja MCR, Sharp DJ et al. Lung cancer in non-smoking women. *Cancer* 1995; 75: 29-33.

(19) Wynder E, Muscat J. The Changing Epidemiology of Smoking and Lung Cancer Histology. *Environ Health Perspec* 1995; 103 (Suppl 8):143-148