

# Supervivencia en relación con la edad en cáncer pulmonar de células no pequeñas

Alberto Serrano-Olvera<sup>a,b\*</sup> y Raquel Gerson<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Oncología Médica, Centro Médico ABC, México D.F., <sup>b</sup>Subdirección de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México

<sup>c</sup>Centro de Cáncer, Centro Médico ABC, México D.F., México

Recibido en versión modificada: 19 de septiembre de 2008

Aceptado: 10 de octubre de 2008

## RESUMEN

**Antecedentes:** El cáncer pulmonar es la principal causa de muerte por cáncer en el mundo; el de células no pequeñas (NSCLC por sus siglas en inglés) representa 70% de los casos. El comportamiento clínico y la supervivencia pueden variar en función de la edad.

**Objetivo:** Determinar el comportamiento epidemiológico y supervivencia global en NSCLC en relación con la edad.

**Métodos:** Estudio retrospectivo del periodo de enero de 1993 a diciembre de 2007, en pacientes con NSCLC confirmado. Se designaron tres grupos: 1, edad menor o igual a 49 años; 2, 50 a 69 años de edad; 3, 70 años o más. Analizamos edad, ECOG (escala para medir calidad de vida del Eastern Cooperative Oncologic Group), comorbilidad, historia familiar, tabaquismo, etapa clínica, sitios metastásicos, tipo histológico, tratamiento, supervivencia global. Para el análisis se emplearon métodos descriptivos y las pruebas de Kruskal-Wallis, ANOVA,  $\chi^2$ , t de Student y Kaplan-Meier.

**Resultados:** Se estudiaron 183 pacientes, 23 (12.6%) del grupo 1, 108 (59%) del grupo 2 y 52 (28.4%) del grupo 3. Mediana de edad: 43.2, 61.2 y 75.6 años, respectivamente ( $p < 0.05$ ). Las mujeres predominaron en el grupo 1 ( $p = 0.036$ ). Comorbilidad: 17.4, 55.5 y 76.9% ( $p = 0.000$ ). Tabaquismo positivo: 52.5, 87 y 69.2% ( $p = 0.009$ ). Sintomas: tos (38.9, 25 y 43.6%), dolor torácico (33.3, 41.3, 30.8%) y disnea (33.3, 16.3, 38.5%),  $p > 0.05$ . El adenocarcinoma fue el tipo más frecuente (78.2, 63.9 y 54.5%). Etapa IIIB (17.4, 23.1, 23.1%) y etapa IV (52.2, 44.4, 50%). Supervivencia global en etapas I y II: 21 meses versus 18 meses en la etapa IIIA ( $p > 0.05$ ); en las etapas IIIB a IV fue 11, 8.5 y 4 meses, respectivamente ( $p = 0.034$ ).

**Conclusiones:** Los jóvenes cursan con enfermedad más agresiva y los mayores de 70 años tienen mayor frecuencia de comorbilidad y ECOG 2. La supervivencia es mayor entre los jóvenes.

## Palabras clave:

Cáncer pulmonar de células no pequeñas, adenocarcinoma pulmonar

## SUMMARY

**Background:** Worldwide, lung cancer is the leading cause of death due to cancer. Non small cell lung cancer (NSCLC) constitutes 70% of cases. Clinical course and survival differ depending of age at diagnosis.

**Objective:** Determine the epidemiology and survival rate of NSCLC associated with age of onset of the disease.

**Patients and methods:** We carried out a retrospective study between January 1993- January 2007 and included patients with confirmed NSCLC. Three groups were included: group 1: < 49 yrs, group 2: 50-69 yrs, group 3: > 70 yrs. Age, ECOG, comorbidity, family background, smoking, clinical stage, histology, metastatic sites, treatment and overall survival were analyzed. Statistical analysis was done using descriptive methods, Kruskall-Wallis, ANOVA,  $\chi^2$ , Student's T-test and Kaplan-Meier tests.

**Results:** 183 patients, 23 (12.6%) < 49 years, 108 (59%) from group 2 and 52 cases (28.4%) > 70 yrs. Median age was: 43.2, 61.2 and 75.6 yrs ( $p < 0.05$ ), respectively. The majority were women (56.4%) in group 1,  $p = 0.036$ . Comorbidity: 17.4%, 55.5% and 76.9%,  $p = 0.000$ . 52.5% smokers, 87% and 62.9%,  $p = 0.009$ . Symptoms included: cough (38.9%, 25%, 43.6%), thoracic pain (33.3%, 41.3%, 30.8%) and dyspnea (33.3%, 16.3%, 38.5%),  $p > 0.05$ . Adenocarcinoma was the most frequent type (78.2%, 63.9% and 54.5%). Stage IIIB was observed among 17.4% of patients studied, 23.1%, 23.1% and stage IV 52.2%, 44.4%, 50%, respectively. Median overall survival in stages I and II was 21 months, 18 months in stage IIIA ( $p > 0.05$ ). Stages IIIB-IV the median overall survival was 11, 8.5 and 4 months respectively ( $p = 0.034$ ).

**Conclusions:** Younger patients displayed a more aggressive disease course yet also displayed a higher survival rate. Patients over 70 years have a higher incidence of comorbidity and ECOG 2.

## Key words:

Lung cancer, age, prognosis, survival

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Alberto Serrano-Olvera. Departamento de Oncología Médica, Centro Médico ABC, Torre Médica II, Edificio Donald McKenzie, Sur 136 número 116-c, Col. Las Américas, Del. Álvaro Obregón, México D.F., México. Tel.: (55) 5272 2521. Correo electrónico: serranoolvera@yahoo.com.mx

## Introducción

En el año 2002 se registraron más de 1 300 000 casos nuevos de cáncer pulmonar en el mundo, la mayoría en hombres (965 241), de los que fallecieron 1 178 888 en el mismo año.<sup>1</sup> El Registro Histopatológico de Neoplasias en México de 2003 detectó 4609 muertes en hombres y 2141 en mujeres a causa de neoplasias originadas a nivel pulmonar.<sup>2</sup> Un estudio reciente mostró que Baja California, Sonora, Chihuahua, Sinaloa, Nuevo León y Tamaulipas tienen el más alto índice de mortalidad anual ajustado por edad.<sup>3</sup>

En México, la mayoría de los casos con cáncer se atiende en instituciones gubernamentales —Instituto Mexicano del Seguro Social, Secretaría de Salud, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado— y cerca de 4% es atendido en el ámbito privado. Un análisis de tendencias de la mortalidad por cáncer pulmonar reportó que ésta aumentó —91% entre hombres y 47.9% en mujeres— en el periodo de 1970 a 1999.<sup>4</sup> Recientemente se ha informado que el cáncer pulmonar induce 11.5% de las muertes por cáncer en México, con tasa de 6.5 por 100 mil habitantes.<sup>3</sup>

El cáncer de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) representa la mayor parte de los casos. En este grupo se integran diferentes variedades histológicas —cada una con características clínicas diferentes—, sin embargo, el acercamiento terapéutico depende de la etapa clínica y no necesariamente de la variedad histológica. Los factores considerados con potencial para determinar el pronóstico de estos pacientes son la etapa clínica al diagnóstico y el estado físico funcional, no obstante, diversos estudios han detectado diferencias en el comportamiento clínico y la supervivencia entre sujetos jóvenes y mayores de edad, fumadores y no fumadores, varones y mujeres, así como en las distintas estirpes histológicas.

Un estudio en la universidad de Birmingham<sup>5</sup> en 562 pacientes fumadores con NSCLC y 168 no fumadores, detectó que el índice de supervivencia a cinco años fue de 64% versus 56%, respectivamente ( $p=0.031$ ); además, en el grupo de no fumadores se observó mayor proporción de mujeres jóvenes con síntomas al diagnóstico y tumores pobremente diferenciados. Se ha señalado que el grupo de no fumadores guarda características genéticas distintas a las identificadas entre los fumadores con cáncer pulmonar.<sup>6</sup> Por otra parte, el estado físico funcional ha sido reconocido como factor pronóstico de supervivencia; los pacientes con puntuación 0-1 en ECOG (escala para medir calidad de vida del *Eastern Cooperative Oncologic Group*) tienen mejores expectativas en comparación con quienes tienen ECOG 2: 9 meses versus 4.5 meses, respectivamente.<sup>7,8</sup> También los pacientes con ECOG 2 tienen similares índices de respuesta y expectativas de supervivencia cuando son tratados con quimioterapia, no obstante, la frecuencia de toxicidad hematológica es mayor en aquellos con peor estado físico funcional.<sup>9</sup>

La edad del paciente al momento del diagnóstico ha sido evaluada como elemento pronóstico: se ha informado que los pacientes con edad avanzada cursan con menor expectativa de supervivencia, aún en etapas tempranas, cuando

se comparan con los de menor edad;<sup>10</sup> sin embargo, esta observación no ha sido confirmada en otras investigaciones.<sup>9-12</sup> Desde hace poco más de 30 años se han notado algunos aspectos distintos en el comportamiento clínico epidemiológico entre los pacientes más jóvenes afectados por esta enfermedad.<sup>13</sup> Los estudios primarios acerca del comportamiento clínico y supervivencia en los más jóvenes encontraron que la mayoría de ellos fumaba (48 a 87%), tenía antecedentes familiares de neoplasia (57%) y etapas avanzadas (III y IV), además se reconoció un patrón virulento y limitada supervivencia a pesar de detectar tempranamente la enfermedad.<sup>14-16</sup>

El objetivo de este estudio fue definir y comparar las características clínicas, el comportamiento epidemiológico y la supervivencia global, en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas, en relación con la edad al momento del diagnóstico.

## Material y métodos

Este estudio incluyó a los pacientes con diagnóstico confirmado, citológica o histológicamente, de cáncer pulmonar de células no pequeñas atendidos al menos en una sola ocasión o tratados por nuestro grupo entre el 1 de enero de 1993 y el 31 de diciembre de 2007. Otros criterios de inclusión fueron pacientes de cualquier edad, sin distinción de sexo. Se excluyeron los casos con diagnóstico de nódulo pulmonar solitario, carcinoma de primario desconocido y neoplasias primarias distintas al carcinoma pulmonar.

Cada caso se valoró en forma retrospectiva y a partir de los registros clínicos se obtuvieron los datos de sexo, edad al diagnóstico, historia familiar de neoplasias, comorbilidad, tabaquismo, ECOG, variedad histológica (de acuerdo con la clasificación internacional de la Organización Mundial de la Salud), etapa clínica (conforme la clasificación TNM de *American Joint Committee on Cancer*), sintomatología, tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la realización del diagnóstico, sitios de metástasis al diagnóstico, tratamiento empleado por etapa clínica, tipo de quimioterapia utilizada. Además, se evaluó la supervivencia global, considerada como el tiempo de vida transcurrido desde el diagnóstico del cáncer pulmonar hasta la fecha de la muerte o de la última visita. Se realizó un comparativo de la supervivencia global entre los pacientes diagnosticados y tratados de 1993 a 1999, y los atendidos y tratados entre 2000 y 2007.

Las variables en estudio fueron analizadas y comparadas en tres grupos etarios que se crearon arbitrariamente con la intención de determinar el comportamiento clínico y la supervivencia global de acuerdo con la edad del paciente al momento del diagnóstico. Los grupos construidos fueron <49 años, de 50 a 69 años y >70 años.

Para analizar las variables del estudio se utilizaron los métodos de la estadística descriptiva (mediana, promedio, desviación estándar) y de acuerdo con el tipo de variable se emplearon las pruebas de  $\chi^2$ , Kruskall-Wallis, ANOVA, *t* de Student. La supervivencia se analizó a través del método de Kaplan-Meier.

## Resultados

En el periodo de estudio se atendieron y trajeron 224 casos de cáncer pulmonar, de ellos 41 (18.3%) tuvieron diagnóstico histológico compatible con carcinoma de células pequeñas y 183 (81.7%) de células no pequeñas, los cuales son el foco de este estudio.

De los 183 pacientes con NSCLC, 23 (12.6%) fueron diagnosticados en edad igual o menor a 49 años, 108 (59%) entre 50 y 69 años, y 52 (28.4%) fueron mayores de 70 años. La edad promedio en cada grupo etario fue  $43.2 \pm 5.7$ ,  $61.2 \pm 5.4$  y  $75.6 \pm 4.2$  años, respectivamente,  $p < 0.05$ . En el cuadro I se muestran las características clínicas generales de cada grupo. Respecto al sexo se apreció que el cáncer

**Cuadro I. Características generales de las poblaciones analizadas**

	Grupo 1 (<49 años) n (%)	Grupo 2 (50-69 años) n (%)	Grupo 3 (>70 años) n (%)	p
Número de pacientes	23 (12.6)	108 (59.0)	52 (28.4)	
Edad (años)				
Promedio	$43.2 \pm 5.7$	$61.2 \pm 5.4$	$75.6 \pm 4.2$	0.000
Mediana	45	62	75.5	
Rango	31-49	50-69	70-84	
Sexo				
Masculino	10 (43.5)	77 (71.3)	33 (63.5)	0.036
Femenino	13 (56.5)	31 (28.7)	19 (36.5)	
Historia familiar de neoplasia				
Positiva	11 (47.8)	46 (42.6)	20 (38.5)	0.640
Negativa	9 (39.1)	51 (47.2)	27 (51.9)	
No conocida	3 (13.1)	11 (10.2)	5 (9.6)	
Neoplasias en la familia				
Número de familiares	10	79	34	
Estómago	3 (13.0)	6 (6.2)		
Mama	1 (7.7)	15 (15.5)	5 (14.2)	
Pulmón	1 (7.7)	10 (10.3)	4 (11.8)	
Colon		8 (8.2)		
Leucemia		7 (7.6)	6 (17.7)	
Hepatocarcinoma		6 (6.2)	4 (11.8)	
Próstata		3 (3.1)	4 (11.8)	
Otras	8 (61.5)	25 (31.6)	10 (29.4)	
Comorbilidad				
Sí	5 (21.7)	60 (55.5)	40 (76.9)	0.000
No	14 (60.8)	40 (37.0)	9 (17.3)	
No conocida	4 (17.4)	8 (7.4)	3 (5.7)	
Patología asociada				
Hipertensión arterial	2 (10.0)	16 (16.0)	13 (26.5)	
Cardiopatía isquémica		11 (11.0)	12 (24.5)	
Diabetes mellitus		8 (8.0)	6 (12.2)	
Disritmia		3 (3.0)	1 (2.0)	
Segunda neoplasia primaria	1 (5.0)	12 (12.0)	4 (8.0)	
Neurológicas		1 (1.0)		
Vasculares		7 (7.0)	7 (10.2)	
Metabólicas		11 (11.0)	3 (6.0)	
Otras	2 (10.0)	11 (11.0)	14 (24.0)	
Número de patologías asociadas				
Una	5 (100.0)	30 (50.0)	24 (60.0)	0.248
Dos		23 (38.3)	11 (27.5)	
Tres o más		7 (11.6)	3 (12.5)	
Tabaquismo				
Sí	12 (52.2)	87 (80.5)	36 (69.2)	0.009
No	8 (34.8)	13 (12.0)	13 (25.0)	
No registrado	3 (13.0)	8 (7.4)	3 (5.7)	

Cuadro II. Características del cáncer al diagnóstico

	Grupo 1 (<49 años) n (%)	Grupo 2 (50-69 años) n (%)	Grupo 3 n (%)	p
Número de pacientes	23 (12.6)	108 (59.0)	52 (28.4)	
ECOG				
0	4 (17.4)	12 (11.1)	3 (5.4)	0.039
1	9 (39.1)	37 (34.2)	10 (18.2)	
2	5 (21.7)	25 (23.1)	22 (40.0)	
3		1 (2.1)	1 (1.8)	
No registrado	5 (21.7)	33 (30.5)	19 (34.5)	
Sintomatología al diagnóstico				
Asintomático	2 (11.1)	17 (15.7)	1 (1.9)	0.044
Sintomático	16 (69.5)	75 (69.4)	39 (75.0)	
No registrada	5 (21.7)	16 (14.8)	12 (23.1)	
Síntomas relacionados				
Tos	7 (38.9)	25 (25.0)	17 (43.6)	0.150
Dolor	6 (33.3)	38 (41.3)	12 (30.8)	
Disnea	6 (33.3)	15 (16.3)	15 (38.5)	
Hemoptisis		8 (8.7)	3 (7.7)	
Debilidad	2 (11.1)	3 (3.3)	3 (7.7)	
Pérdida de peso		5 (5.4)	5 (12.8)	
Neumonía		6 (6.5)	3 (7.7)	
Síndrome vena cava superior	1 (6.2)	1 (1.1)		
Déficit neurológico	2 (12.5)	9 (9.8)	3 (7.7)	
Otros	1 (6.2)	9 (9.8)	6 (15.4)	
Variedad histológica				
Adenocarcinoma	18 (78.2)	69 (63.9)	29 (54.5)	0.173
Epidermoide	1 (4.3)	19 (17.6)	8 (15.4)	
Células grandes		4 (3.7)	3 (5.7)	
Indiferenciado	1 (4.3)	10 (9.2)	7 (13.4)	
Otros NSCLC*	3 (13.0)	2 (1.8)	1 (1.9)	
No conocida		4 (3.7)	6 (11.5)	
Etapa clínica al diagnóstico				
Etapa I		4 (3.7)	1 (1.9)	
Etapa II	2 (8.6)	12 (11.1)	3 (5.7)	
Etapa IIIA	3 (13.0)	17 (15.7)	7 (13.4)	
Etapa IIIB	4 (17.4)	25 (23.1)	12 (23.1)	0.080
Etapa IV	12 (52.2)	48 (44.4)	26 (50.0)	
No conocida	2 (8.6)	2 (1.8)	3 (5.7)	
Sitios de metástasis				
Hueso	7 (53.8)	29 (59.2)	9 (34.6)	0.138
Sistema nervioso central	5 (41.6)	9 (18.4)	6 (23.1)	
Hígado	4 (33.3)	12 (24.5)	3 (11.5)	
Pulmón contralateral	2 (17.4)	5 (10.2)	5 (19.2)	
Ganglios supraclaviculares		5 (10.2)	5 (19.2)	
Suprarrenal		11 (22.4)		
Otros	1 (8.3)	6 (12.5)	2 (7.7)	
Número de sitios metastáticos				
1	7 (58.3)	27 (56.2)	21 (80.7)	0.154
2	4 (33.3)	12 (25.0)	4 (15.4)	
3	1 (8.3)	8 (16.3)		
No conocido		1 (2.0)		

NSCLC= cáncer pulmonar de células no pequeñas.

\*Incluye carcinoma de células claras (dos casos), adenoescamoso (un caso), adenoideo quístico (un caso), mucoepidermoide (un caso) y carcinoma anaplásico (un caso).

Cuadro III. Tratamiento utilizado

	Grupo 1 (<49 años) n (%)	Grupo 2 (50-69 años) n (%)	Grupo 3 (>70 años) n (%)
Tratamiento en etapa I-IIIA			
Cirugía sola	1 (20.0)	11 (33.3)	3 (27.3)
Cirugía-quimioterapia adyuvante		1 (3.0)	2 (18.2)
Cirugía-radioterapia adyuvante		1 (3.0)	
Cirugía-QT/RT adyuvante			
Quimioterapia primaria		6 (18.2)	1 (9.1)
Quimioterapia-cirugía	1 (20.0)		
Radioterapia sola		1 (3.0)	
Quimioterapia-RT	2 (40.0)	6 (18.2)	1 (9.1)
No conocido	1 (20.0)	6 (18.2)	5 (45.4)
Quimioterapia en etapas clínicas IIIB y IV			
Primerá línea	12 (75.0)	61 (83.5)	26 (64.8)
Segunda línea	10 (83.3)	33 (54.1)	11 (42.3)
Tercera línea	5 (41.6)	9 (14.7)	1 (3.8)
Cuarta línea	2 (16.6)	5 (8.2)	
Quinta línea		1 (1.6)	
Primera línea de quimioterapia			
Taxano+análogo de platino	8 (66.6)	32 (52.4)	6 (23.1)
Gemcitabina+análogo de platino		9 (14.7)	7 (26.9)
Otra combinación	1 (8.3)	14 (22.9)	3 (11.5)
Monodroga	2 (16.6)	2 (3.3)	9 (34.6)
Inhibidor de EGFR	1 (8.3)	4 (6.6)	1 (3.8)
Segunda línea de quimioterapia			
Taxano+análogo de platino	1 (10.0)	3 (9.1)	1 (9.1)
Gemcitabina+análogo de platino		3 (9.1)	
Otra combinación	3 (30.0)	12 (36.4)	3 (27.3)
Monodroga	3 (30.0)	6 (18.2)	1 (9.1)
Inhibidor de EGFR	3 (30.0)	8 (24.2)	6 (54.5)
Tercera línea de quimioterapia			
Taxano+análogo de platino			
Gemcitabina+análogo de platino			
Otra combinación		6 (9.8)	
Monodroga	5 (41.6)	3 (4.9)	
Inhibidor de EGFR	2 (16.6)	1 (1.6)	1 (3.8)

pulmonar predominó en los hombres de edad intermedia y en los mayores de 70 años, 71.3 y 63.5%, respectivamente, mientras que en el primer grupo las mujeres fueron la mayoría (56.5%),  $p=0.036$ . En relación con la historia familiar neoplásica, se observó mayor frecuencia de familiares con historia positiva en los grupos 1 y 2 (47.8 y 42.6%) en comparación con los del grupo 3 (39.4%), sin embargo, no hubo diferencia estadística,  $p=0.640$ . Las neoplasias primarias detectadas en los familiares difirieron entre los grupos: en los menores de 49 años, el cáncer gástrico ocupó el primer lugar (tres casos, 13%), mientras que en los de edad intermedia se observó mayor frecuencia de cáncer de mama (15 casos, 15.5%) y pulmonar (10 casos, 10.3%); en tanto que en los mayores de 70 años predominó la leucemia (10 casos, 17.2%), cáncer mamario (cinco casos, 14.2%), pulmonar y hepatocarcinoma (cuatro casos, 11.8%). Los familiares de primer grado fueron la mayoría en los grupos 1 y 2 (81.8 y 55.7%, respectivamente), mientras que en el grupo 3 predominaron los de segundo grado (69.7%).

La asociación del NSCLC con otras enfermedades crónicas—comorbilidad— se observó en 17.4% de los menores de 49 años, en 55.5% de edad intermedia y en 76.9% en los mayores de 70 años ( $p=0.000$ ). En cada grupo, las patologías asociadas más frecuentes fueron hipertensión arterial sistémica (10, 17 y 26.5%), cardiopatía isquémica (0, 10 y 24%) y diabetes mellitus no insulinodependiente (0, 8 y 12.2%); la comorbilidad tuvo diferencia estadística entre los pacientes de los grupos 2 y 3 ( $p=0.000$ ), sin embargo, no se observó una asociación con la historia de tabaquismo ( $p>0.05$ ). Además, un paciente en el primer grupo, 12 en el segundo y cuatro en el tercero, tuvieron otras neoplasias primarias antes del diagnóstico del NSCLC; las más frecuentes fueron cáncer de cabeza y cuello (tres casos), mamario (tres casos), pulmonar de células pequeñas (dos casos) y prostático (dos casos). También se notó mayor número de patologías asociadas en los grupos 2 y 3, sin diferencia estadística ( $p=0.248$ ). El hábito de fumar estuvo presente en la mayor parte de los casos en los tres grupos, 52.5, 87 y 69.2%,

respectivamente,  $p=0.009$ . El promedio de cigarrillos fumados al día fue de 20 en los pacientes de los grupos 1 y 2, mientras que de 15 en los del grupo 3 ( $p>0.05$ ). La proporción de hombres no fumadores fue pequeña en el grupo de edad intermedia y en los mayores de 70 años (2.6 y 12.2%),  $p=0.000$ ; mientras que en la subpoblación femenina de los tres grupos no se observó diferencia en relación al hábito tabáquico ( $p>0.05$ ).

En el cuadro II se muestran las características de los pacientes con NSCLC al momento del diagnóstico. En relación con el estado físico funcional, se observó menor proporción de pacientes con ECOG 0 en el grupo 3 (17.4, 11.1 y 5.4%, respectivamente), así como mayor proporción con ECOG 2 en los mayores de 70 años (21.7, 23.1 y 40%),  $p=0.039$ . En los tres grupos, la mayor parte de los casos desarrolló síntomas relacionados con la neoplasia, 69.5, 69.4 y 75%, respectivamente ( $p=0.044$ ). La sintomatología comúnmente referida fue tos (38.9, 25 y 43.6%), dolor torácico (33.3, 41.3, 30.8%) y disnea (33.3, 16.3, 38.5%), si bien no se detectó diferencia estadística ( $p=0.150$ ). La mediana de tiempo entre el inicio de la sintomatología y la realización de diagnóstico fue similar en todos los grupos (2.4, 2.8 y 3.2 meses, respectivamente,  $p>0.05$ ).

La variedad histológica más común fue adenocarcinoma, pero predominó en los menores de 49 años (78.2, 63.9 y 54.5%); el carcinoma epidermoide fue la segunda variedad (4.3, 17.6 y 15.4%) y el carcinoma indiferenciado, la tercera (4.3, 9.2 y 13.4%); otras estirpes fueron infrecuentes, como el carcinoma de células grandes y adenoescamoso.

Para el total estudiado, las etapas clínicas predominantes fueron la IIIB en 41 pacientes (22.4%) y IV en 86 (46.7%), en tanto que la etapa I fue la menos común (2.7%) al igual que la II (9.3%). La distribución de etapas clínicas fue similar en los tres grupos, donde IIIB y IV fueron las más detectadas; sin embargo, hubo tendencia a ser más comunes en los pacientes mayores de 70 años ( $p=0.080$ ).

Entre los pacientes con etapa IV se observó que los sitios de metástasis más observados al momento del diagnóstico fueron a nivel óseo (53.8, 59.2, 34.6%, respectivamente), hepático (33.3, 24.5 y 11.5%), encéfalo (41.6, 18.4, 23.1%) y pulmón contralateral (17.4, 10.2, 19.2%); en el grupo 1 se observó mayor incidencia de metástasis a hígado y encéfalo, mientras que en los pacientes de edad intermedia, la diseminación ósea y a las glándulas suprarrenales; en los mayores de 70 años predominaron las metástasis al pulmón contralateral y a los ganglios supraclaviculares ( $p=0.138$ ). La proporción de pacientes en etapa IV con más de dos sitios de metástasis al diagnóstico fue mayor en los grupos de jóvenes y edad intermedia que en relación a los del grupo de mayores de 70 años (41.6, 41.6, 15.4%, respectivamente), sin embargo, no hubo diferencia estadística ( $p=0.154$ ).

En el cuadro III se muestran las modalidades terapéuticas utilizadas en cada etapa clínica: para las etapas I a IIIA la cirugía sola se realizó en 20, 33.3, 27.3% de los grupos; en los menores de 49 años predominó la quimiorradioterapia (40%), en los de edad intermedia la quimioterapia sola o seguida de radioterapia (18.2%) y en los pacientes del grupo 3, la cirugía sola o seguida de quimioterapia adyuvante

(18.2%); en este último grupo no se identificó la terapia empleada en 45.4% de los casos. En cambio, la quimioterapia sola fue la única terapia en los casos con etapa IIIB y IV en los tres grupos; sin embargo, no todos los casos fueron tratados, 75% de los menores de 49 años, 83.4% de los de 50 a 69 años y 64.8% de los mayores de 70 años recibieron una primera línea de quimioterapia; 62.5, 54.1 y 42.3%, respectivamente, fueron tratados con una segunda línea, mientras que 31.2, 14.7 y 3.8% recibieron una tercera línea. La primera línea de tratamiento más utilizada fue la combinación de un taxano y un análogo del platino en los pacientes de los grupos 1 y 2 (66.6 y 52.4%), mientras que la combinación de gemcitabina y un análogo del platino lo fue entre los mayores de 70 años como primera o segunda línea (23.1 y 26.9%, respectivamente); el uso de agente único también fue una forma frecuente de terapia principalmente en los pacientes de edad mayor (34.6%). La segunda línea de tratamiento utilizada fue heterogénea, incluso dentro de cada grupo, la combinación de distintos antineoplásicos, la administración de una monodroga o el uso de un inhibidor de la tirocina cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico fueron las formas principales de tratamiento; el inhibidor del tirocina cinasa fue usual entre los pacientes mayores de 70 años.

Ya que pocos pacientes se diagnosticaron con etapas tempranas (I y II), éstos se analizaron en conjunto y se compara su supervivencia con la observada en los enfermos con etapa localmente avanzada (IIIA). La mediana de supervivencia global en etapas I y II fue de 21 meses (rango 2 a 78), mientras que en la etapa IIIA fue de 18 meses (rango 3 a 73), sin embargo, la diferencia no fue significativa ( $p>0.234$ ). Ante la mayor frecuencia de etapas IIIB y IV fue factible realizar una comparación de la supervivencia global de acuerdo con los grupos de edad designados: entre los menores de 49 años se observó mediana de 11 meses (rango 3 a 24), en tanto que en los de edad intermedia fue de 8.5 meses (rango 2 a 96) y solo de cuatro meses en los mayores de 70 años (rango 1 a 25),  $p=0.034$ . En la figura 1 se presentan las curvas de supervivencia global, de acuerdo con el método de Kaplan-Meier, observadas en los pacientes con etapas IIIB y IV por grupo de edad. Finalmente, en este estudio se analizó la supervivencia global en los pacientes con etapas IIIB y IV tratados con quimioterapia de primera línea entre 1993 y 1999 (38 pacientes) y se comparó con la subpoblación de pacientes tratados entre 2000 y 2007 (73 pacientes); la mediana de supervivencia global fue de 5.5 meses (rango 2 a 96) en comparación con 8 meses (rango 1 a 54), respectivamente, sin embargo, no hubo diferencia estadística ( $p>0.927$ ).

## Discusión

Nuestro estudio ha establecido que la población de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas que se atiende en nuestro hospital comparte diversas características clínicas y de pronóstico con las reportadas en otros ensayos, entre ellas:

1. La edad que con mayor frecuencia se ve afectada es entre los 50 y 69 años.

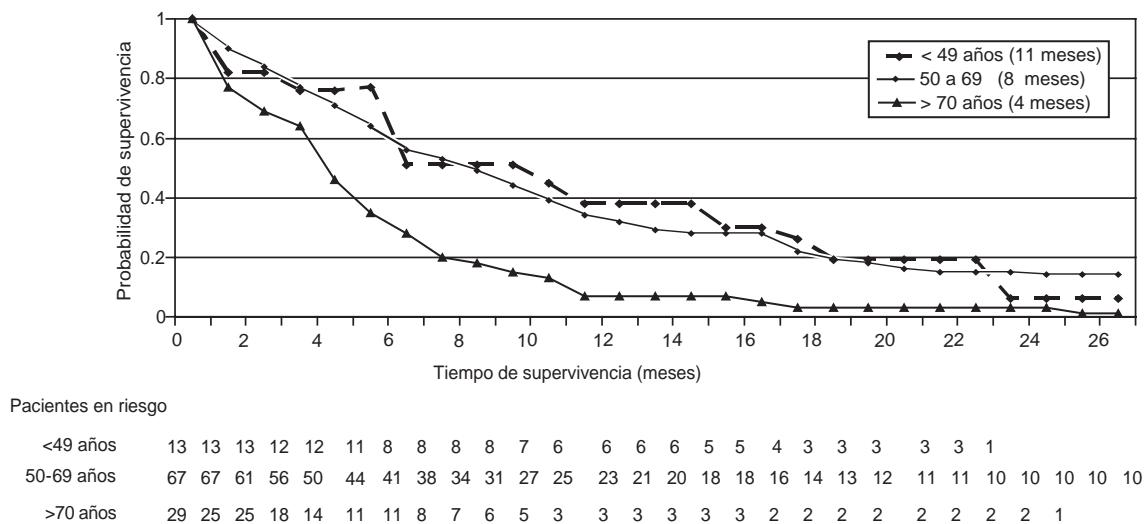


Figura 1. Curva de supervivencia global por grupo de edad. Etapas IIIB y IV.

2. En el grupo de menores de 49 años este cáncer predomina en las mujeres.
3. Aquellos en edad intermedia y mayores de 70 años tienen mayor frecuencia de comorbilidad.
4. La proporción de pacientes fumadores es mayor en edad intermedia y en los mayores de 70 años.
5. Entre los varones, los no fumadores son pocos.
6. En pacientes con etapas IIIB y IV, la supervivencia global es mayor para los jóvenes.
7. La supervivencia global de los pacientes con etapas IIIB y IV ha mejorado a partir del año 2000.

Además, en este estudio notamos una tendencia a tener peor estado físico entre los mayores de 70 años, así como mayor frecuencia de etapas IIIB y IV.

El comportamiento del NSCLC en la totalidad de los pacientes incluidos en este estudio, fue similar al descrito por autores mexicanos. En 1994, el grupo de neumología del Hospital General de México<sup>17</sup> detalló las características clínicas observadas en 923 pacientes con cáncer broncogénico atendidos entre 1971 y 1990; se detectó predominio de la neoplasia en los hombres (66.2 versus 33.8%) de 60 a 69 años; respecto del tabaquismo, 59% de los hombres fumaba y 7% no, mientras que en las mujeres 12% lo hacia y 22% no. También se notó que el carcinoma epidermoide era la histología más común (34.2%) —posiblemente en relación con el cambio en la clasificación histológica en 1999 y luego en el 2001—, seguido del adenocarcinoma (28.4%), el carcinoma de células pequeñas ocupó el tercer lugar (13.2%) y el carcinoide representó 1.1%. Además, 92.6% de los casos fue detectado en etapa III, mientras que la etapa II se identificó en 2.4 y 3.3% fue catalogado como etapa I.

El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias reseñó su experiencia en 845 pacientes con cáncer pulmonar evaluados entre 1997 y 2000;<sup>18</sup> en ese análisis se documentó que el adenocarcinoma era la estirpe más común (68.3%) seguido del carcinoma epidermoide (20.7%) y otras histolo-

gías (11%); la edad media de presentación fue 60 años; no se informó la supervivencia. Por otra parte, en 1993, el grupo de investigadores del Instituto Nacional de Cancerología realizó un análisis comparativo del comportamiento del cáncer pulmonar diagnosticado en 48 pacientes menores de 40 años y lo comparó con un grupo de 33 personas mayores de 55 años;<sup>19</sup> en el grupo <40 años, 50% fue del sexo masculino versus 73% en grupo control, el adenocarcinoma fue el tipo más frecuente en ambos (54% versus 42.4%), el carcinoma epidermoide prevaleció en el grupo de mayores de 55 años (8% versus 36.3%) y el de células pequeñas en el grupo de jóvenes (22% versus 14.7%). Entre los menores de 40 años se detectó etapa III en 8.3% y IV en 91.7%, mientras que en el grupo control estas etapas se observaron en 18.2 y 69.1%, respectivamente; la proporción de no fumadores fue mayor en el grupo de pacientes jóvenes, 54.2% versus 21.2%. En relación a la supervivencia, 97.9% de los menores de 40 años vivió menos de seis meses, mientras que en el grupo de mayores de 55 años 39% vivió más de seis meses. En la literatura internacional publicada en inglés, la categoría de pacientes jóvenes no es homogénea; la mayoría de los informes ha señalado sus observaciones en menores de 40 años;<sup>13-16,19-34</sup> no obstante, otros estudios han analizado poblaciones menores de 50 años,<sup>35-39</sup> pacientes menores de 45 años,<sup>40-46</sup> así como menores de 36<sup>47</sup> y 30 años.<sup>48</sup> Trece reportes no comparan las observaciones obtenidas acerca de las características clínicas del cáncer y la supervivencia entre los pacientes jóvenes y grupos de mayor edad,<sup>15,16,20-22,24,28,31,33,34,47,48</sup> además, solo cinco de los informes registran sus resultados en pacientes con NSCLC;<sup>29,30,36,45,47</sup> los demás generaron sus observaciones en pacientes con NSCLC, cáncer de células pequeñas e incluso otras variedades histológicas menos comunes, como el carcinoide pulmonar. Finalmente, cinco estudios evaluaron el pronóstico de los pacientes con enfermedad en etapas tempranas tratados con cirugía,<sup>15,16,22,25,38</sup> mientras que uno informó los resultados obtenidos del tratamiento con radioterapia en etapa temprana.<sup>36</sup>

En general, a partir de los análisis comparativos se obtienen algunas apreciaciones comunes sobre el comportamiento del cáncer pulmonar en jóvenes:

1. Afecta con mayor frecuencia a las mujeres.
2. La variedad prevalente es el adenocarcinoma.
3. Una importante proporción de los pacientes son fumadores, aunque ésta es menor en comparación con los de mayor edad.
4. Tos, dolor, disnea y hemoptisis son los síntomas principales.
5. Los estadios IIIB y IV constituyen la mayoría.
6. La supervivencia global entre los jóvenes es mayor que la detectada en los grupos comparativos.<sup>19,25,27,29,30,32,37,40,42</sup>

Solo en un trabajo<sup>49</sup> los grupos etarios fueron similares a los intervalos designados en nuestro estudio. En aquel se agruparon 364 sujetos de 40 a 50 años, 872 entre 51 y 69 años y 209 pacientes mayores de 70 años; en el análisis se incluyeron todas las variedades histológicas del carcinoma pulmonar. El carcinoma epidermoide fue el tipo más frecuente entre los mayores de 70 años (71%), en quienes la disnea fue el síntoma principal; también se observó que en ese grupo 44% tenía comorbilidad—principalmente enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardiaca congestiva y diabetes mellitus—; por otra parte, en todos los grupos estudiados, la mayoría se detectó en etapas tempranas, pero la clasificación utilizada durante la estadificación fue distinta a la actualmente empleada. En ese reporte no se proporcionaron datos acerca de la supervivencia para cada grupo.

Nuestro estudio posee características que lo fortalecen, en él se incorporó el criterio terapéutico de un solo grupo oncológico, por lo que la indicación de las formas de tratamiento resultan homogéneas. Otra característica importante es que el análisis se enfoca únicamente al cáncer pulmonar de células no pequeñas, a diferencia de otros donde se han incluido poblaciones heterogéneas. Además, realizamos un extenso examen de las características clínicas por grupos de edad que permite un mejor entendimiento del comportamiento clínico del NSCLC; finalmente, incluye un análisis de supervivencia global de acuerdo con dos momentos cronológicos distintos (1993 a 1999 y 2000 a 2007), que permite confirmar la mejoría en la supervivencia para los pacientes con etapas IIIB y IV tratados con alguna primera línea de quimioterapia. Sin embargo, nuestro estudio tiene limitaciones inherentes a su carácter retrospectivo: comparado con otros estudios internacionales y nacionales, se incluye un pequeño número de pacientes principalmente en el grupo de menores de 49 años; también fueron pocos los pacientes en las etapas I y II.

Ninguno de los pacientes incluidos en el grupo de menos de 49 años tuvo estudio genético; en años recientes se ha informado que esta población presenta con mayor frecuencia alteraciones genéticas inducidas tempranamente por el tabaquismo, causantes de un riesgo aumentado para el desarrollo del cáncer pulmonar. Entre dichas anormalidades genéticas se ha señalado que los portadores de estados de hipermetilación del promotor RASSF1A son principalmente jóvenes

que iniciaron el consumo de tabaco a los 19 años; además, dicha hipermetilación se asocia con pobre pronóstico del cáncer pulmonar (índice de riesgo 2.14, IC95% = 1.22-9.11,  $p=0.02$ ).<sup>50</sup> Por otra parte, las mutaciones de polimorfismos de nucleótido único en CYP1-A2 (1545T>C, -1642>A, -740T>G), CYP2AG (-47 A>G), MDR1 3435>G, NAT1 (1088>A, 1095 A>C), GSTT A2 S112T, GST113 V224I y MTHFR A222V, aumentan el riesgo de desarrollar la neoplasia:<sup>51</sup> no obstante, también se han identificado algunos genes protectores como EPHX1 (His113Tyr) y GPX1 (Pro200leu).<sup>52</sup>

Nuestros resultados permiten proponer algunos objetivos de la terapia del cáncer pulmonar de células no pequeñas en función de la edad del paciente al momento del diagnóstico, entre ellos:

1. En los pacientes menores de 49 años de edad con enfermedad en etapa avanzada, aun con limitadas expectativas de supervivencia, se deben considerar todas las opciones farmacológicas disponibles y aceptadas— como primera, segunda o tercera línea—, así como explorar la eficacia de los agentes biológicos con el objetivo de prolongar el tiempo libre de progresión.
2. Para los mayores de 70 años, la terapia debe ser seleccionada con base en el estado físico funcional y no en la edad; en los casos con pobre estado físico funcional, los esfuerzos deben ser enfocados para obtener mayor calidad de vida dando prioridad al uso de anti-neoplásicos poco tóxicos.
3. Se requiere la aprobación consensada de un método de detección para pacientes con alto riesgo, que permita la identificación de lesiones en etapas tempranas con la finalidad de mejorar la supervivencia y optimizar los recursos en el tratamiento.
4. Es indispensable la formación de grupos multidisciplinarios que atiendan de forma integral las necesidades de los pacientes afectados por esta neoplasia y que trabajen conjuntamente para elaborar guías de detección temprana, diagnóstico oportuno y tratamiento integral.

Debe señalarse que la actividad más importante de los grupos multidisciplinarios —en instituciones gubernamentales o privadas— es la orientada a la prevención del cáncer a través de informar a la población general y los grupos de sujetos fumadores “sanos” sobre el daño producido por el tabaquismo y su alto riesgo para el desarrollo de cáncer, no solo pulmonar.

## Referencias

1. International Agency for Cancer Research. Globocan 2002. Disponible en <http://www.dep.iarc.fr/globocan/globocan.htm>
2. Dirección General de Epidemiología. Registro histopatológico de neoplasias en México 2003. México: Secretaría de Salud; 2004. Disponible en <http://www.dgepi.salud.gob.mx/diveent/rhnm-01.htm>
3. Ruiz-Godoy L, Rizo-Ríos P, Sánchez-Cervantes F, Osornio-Vargas A, García-Cuéllar C, Meneses-García A. Mortality due to lung cancer in Mexico. Lung Cancer 2007;58:184-190.
4. Malvezzi M, Bosetti C, Chatenoud L, Rodríguez T, Levi F, Negri E, et al. Trends in cancer mortality in Mexico, 1970-1999. Ann Oncol 2004;17:1712-1718.
5. Bryant AS, Cerfolio RJ. Differences in outcomes between younger and older patients with non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2008;85:1735-1739.
6. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: A review. J Clin Oncol 2007;25:561-570.

7. Cheong KA, Chrystal K, Harper PG. The management of PS2 patients with advanced non-small cell lung cancer. *Int J Clin Pract* 2006;60:1493-1496.
8. Govindan R, Garfield DH. Treatment approaches in patients with advanced non-small cell lung cancer and poor performance status. *Semin Oncol* 2004;31 (6 Suppl 11):27-31.
9. Gridelli C, Langer C, Maione P, Rossi A, Schild SE. Lung cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 2007;25:1898-1907.
10. Mery CM, Pappas AN, Bueno R, Colson YL, Linden P, Sugarbaker DJ, et al. Similar long-term survival of elderly patients with non-small cell lung cancer treated with lobectomy or wedge resection within the surveillance, epidemiology and end results database. *Chest* 2005;128:237-245.
11. Montella M, Gridelli C, Crispo A, Scognamiglio F, Ruffolo P, Gatani T, et al. Has lung cancer in the elderly different characteristics at presentation? *Oncol Rep* 2002;9:1093-1096.
12. Roviaro GC, Varoli F, Zannini P, Fascianella A, Pezzuoli G. Lung cancer in the young. *Chest* 1985;87:456-459.
13. Putnam JS. Lung cancer in young adults. *JAMA* 1977;238:35-36.
14. DeCaro L, Benfield JR. Lung cancer in young persons. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;83:372-376.
15. Pemberton JH, Nagorney DM, Gilmore JC, Taylor WF, Bernatz PE. Bronchogenic carcinoma in patients younger than 40 years. *Ann Thorac Surg* 1983;36:509-515.
16. Larrieu AJ, Jamieson WR, Nelems JM, Fowler R, Yamamoto B, Leriche J, et al. Carcinoma of the lung in patients under 40 years of age. *Am J Surg* 1985;149:602-605.
17. Ramírez E, Cícer R, Zúñiga G, Novelo V, Navarro F, Casanova JM. Bronchogenic carcinoma at the Hospital General de México. A study of two decades. *Salud Pública Mex* 1995;37:155-161.
18. Medina-Flores F, Salazar-Flores M, García-Sancho MC, Franco F. Epidemiología descriptiva del cáncer pulmonar en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México, 1997-2000. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2002;15:149-152.
19. Green LS, Fortoul TI, Ponciano G, Robles C, Rivero O. Bronchogenic cancer in patients under 40 years old. The experience of a Latin American country. *Chest* 1993;104:1477-1481.
20. Antkowiak JG, Regal AM, Takita H. Bronchogenic carcinoma in patients under age 40. *Ann Thoracic Surg* 1989;47:391-393.
21. Feliu J, González-Barón M, Berrocal A, Barón Saura JM, Artal A, Garrido P, et al. Lung cancer in patients under 40 years of age: A different problem? *Med Clin* 1991;97:373-376.
22. Sugio K, Ishida T, Kaneko S, Yokoyama H, Sugimachi K. Surgically resected lung cancer in young adults. *Ann Thorac Surg* 1992;53:127-131.
23. Icard P, Regnard JF, de Napoli S, Rojas-Miranda A, Darteville P, Levasseur P. Primary lung cancer in young patients: A study of 82 surgically treated patients. *Ann Thorac Surg* 1992;54:99-103.
24. Rocha MP, Fraire AE, Guntupalli KK, Greenberg SD. Lung cancer in the young. *Cancer Detect Prev* 1994;18:349-355.
25. Shimono T, Hayashi T, Kimura M, Yada I, Namikawa S, Yuasa H, et al. Surgical treatment of primary lung cancer in patients less than 40 years of age. *J Clin Oncol* 1994;12:981-985.
26. Bhattacharya K, Deb AR, Dastidar AG, Roy A, Saha S, Sur P. Bronchogenic carcinoma in young adults. *J Indian Med Assoc* 1996;94:18-20.
27. Sekine I, Nishiaki Y, Yokose T, Nagai K, Suzuki K, Kodama T. Young lung cancer patients in Japan: Different characteristics between the sexes. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1451-1455.
28. Whooley BP, Urschel JD, Antkowiak JG, Takita H. Bronchogenic carcinoma in young patients. *J Surg Oncol* 1999;71:29-31.
29. Kuo CW, Chen YM, Chao YJ, Tsai CM, Perng RP. Non-small cell lung cancer in very young and very old patients. *Chest* 2000;117: 354-357.
30. Liu NS, Spitz MR, Kemp BL, Cooksley C, Fossella FV, Lee JS, et al. Adenocarcinoma of the lung in young patients: The M.D. Anderson experience. *Cancer* 2000;88:1837-1841.
31. Skarin AT, Herbst RS, Leong TL, Bialek A, Sugarbaker D. Lung cancer in patients under age 40. *Lung Cancer* 2001;32:255-264.
32. Maruyama R, Yoshino I, Yohena T, Uehara T, Kanematsu T, Kitajima M, et al. Lung cancer in patients younger than 40 years of age. *J Surg Oncol* 2001;77:208-212.
33. Tian DL, Liu HX, Zhang L, Yin HN, Hu YX, Zhao HR, et al. Surgery for young patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2003;42:215-220.
34. Deesomchok A, Dechayonbancha N, Thongprasert R. Lung cancer in Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital: Comparison of the clinical manifestations between the young and old age groups. *J Med Assoc Thai* 2005;88:1236-1241.
35. Tsugane S, Watanabe S, Sugimura H, Arimoto H, Shimosato Y, Suemasu K. Smoking, occupation and family history in lung cancer patients under fifty years of age. *Jpn J Clin Oncol* 1987;17:309-317.
36. Herbert SH, Currant WJ Jr, Rosenthal SA, Stafford PM, McKeena WG, Huges EN, et al. Adverse influence of younger age on outcome in patients with non-small cell lung carcinoma treated with radiation therapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:37-42.
37. Ramalingam S, Pawlish K, Gadgeel S, Demers R, Kalemkerian GP. Lung cancer in young patients: Analysis of a surveillance, epidemiology and end results database. *J Clin Oncol* 1998;16:651-657.
38. Minami H, Yoshimura M, Matsuoka H, Toshihiko S, Tsubota N. Lung cancer treated surgically in patients <50 years of age. *Chest* 2001;120:32-36.
39. Radzikowska E, Roszkowski K, Glaz P. Lung cancer in patients under 50 years old. *Lung Cancer* 2001;33:203-211.
40. Capewell S, Wathen CG, Sankaran R, Sudlow MF. Lung cancer in young patients. *Respir Med* 1992;86:499-502.
41. Bourke W, Milstein D, Giura R, Donghi M, Luisetti M, Rubin AH, et al. Lung cancer in young adults. *Chest* 1992;102:1723-1729.
42. Awadh-Bebehani N, Al-Humoud K, Ayed A, Memor A, Ali A. Comparison between young and old patients with bronchogenic carcinoma. *Acta Oncol* 2000;39:995-999.
43. Cornere MM, Fergusson W, Kolbe J, Christmas TI. Characteristics of patients with lung cancer under the age of 45 years: A case-control study. *Respirology* 2001;6:293-296.
44. Yazgan S, Gürcan S, Yıldız S, Basok O. Outcome of surgery for lung cancer in young and elderly patients. *Surg Today* 2005;35:823-827.
45. Mauri D, Penthaloudakis G, Bafaloukos D, Pectasides D, Samantas E, Efthathiou E, et al. Non-small cell lung cancer in the young: a retrospective analysis of diagnosis, management and outcome data. *Anticancer Res* 2006;26:3175-3181.
46. Kreuzer M, Kreienbrock L, Müller KM, Gerken M, Wichmann E. Histologic types of lung carcinoma and age at onset. *Cancer* 1999;85:1958-1965.
47. Türüt H, Tastepen I, Kaya S, Sirmali M, Gezer S, Oz G, et al. Surgical results and prognosis of patients with primary bronchogenic carcinoma aged less than 36 years. *Respirology* 2007;12:707-711.
48. Whooley BP, Urschel JD, Antkowiak JG, Takita H. Bronchogenic carcinoma in patients age 30 and younger. *Ann Thoracic Cardiovasc Surg* 2000;6:86-88.
49. DeMaría LC Jr, Cohen HJ. Characteristics of lung cancer in elderly patients. *J Gerontol* 1987;42:540-545.
50. Kim DH, Kim JS, Ji YI, Shim YM, Han J, Park J. Hypermethylation of RASSF1A promoter is associated with the age at starting smoking and a poor prognosis in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2003;63:3743-3746.
51. Gemignani F, Landi S, Szeszenia-Dabrowska N, Zaridze D, Lissowska J, Rudnai P, et al. Development of lung cancer before the age of 50: The role of xenobiotic metabolizing genes. *Carcinogenesis* 2007;28:1287-1293.
52. Rosenberger A, Illig T, Korb K, Klopp N, Zietemann V, Wölke G, et al. Do genetic factors protect for early onset lung cancer? A case control study before the age of 50 years. *BMC Cancer* 2008;8:60.