



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA UNAM
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

“FRECUENCIA DEL CÁNCER PULMONAR EN
MUJERES NO FUMADORAS EN EL HOSPITAL
GENERAL DE MÉXICO”

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA

P R E S E N T A :

Dra. Melissa Betzaira Onofre Borja

TUTOR DE TESIS:
Dr Alejandro Hernández Solís
Servicio de Neumología HGM



México, DF., 30 Julio de 2010.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

“FRECUENCIA DEL CÁNCER PULMONAR EN MUJERES NO FUMADORAS
EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”

DEDICATORIA

Sin duda este trabajo es la muestra de una suma de esfuerzos para cada día ser mejores.

Por ello le dedico este trabajo a mi papá por ser en mi vida el mejor ejemplo de responsabilidad y compromiso, a mi mamá por enseñarme a poner cariño y entusiasmo en mi trabajo cotidiano a pesar de la adversidad, recordando dar siempre gracias a Dios por cada oportunidad en la vida. A mi hermana y mi hermano en honor de aquel día en que tuvimos que separarnos para seguir creciendo.

A mi esposo, por convertir de mi época de residente en una de las mejores de mi vida.

A mi bebé que con paciencia espera tras desvelos y largas horas frente a la computadora, mientras se concentra en seguir creciendo junto a mamá.

Al Maestro Cicero, cuya trascendencia y experiencia han marcado positivamente la vida de cada uno de los que hemos tenido la oportunidad de ser sus alumnos, por darme el honor de ser mi tutor.

Al Dr. Pérez Romo, por abrirme las puertas del Servicio de Neumología y Cirugía de Tórax, por la confianza y el apoyo, por su compromiso personal con cada residente para permitirnos desarrollarnos de la mejor manera.

A mi tutor, el Dr. Hernández por la invitación a adentrarme al mundo de la investigación, la elaboración de escritos científicos y participación activa en cursos y congresos, mostrando ante la comunidad médica lo realizado en el Servicio de Neumología del Hospital General de México.

TUTOR DE TESIS

DR ALEJANDRO HERNÁNDEZ SOLIS

Investigador en Ciencias Médicas B
Hospital General de México, O.D.

COTUTORES DE TESIS

DR. RAÚL CICERO SABIDO

Prof. Titular TC def.
Facultad de Medicina UNAM
Sistema Nacional de Investigadores II
Servicio de Neumología
Hospital General de México, O.D.

MTRO. ARTURO REDING BERNAL

Investigador tipo A del Departamento de Bioestadística
Dirección de Investigación
Hospital General de México, O.D.

ASESORES

DR ALFREDO PÉREZ ROMO

Prof. Titular del Curso de Neumología
Facultad de Medicina UNAM
Hospital General de México, O.D.

CONTENIDO

Resumen Estructurado.....	1
Antecedentes.....	4
Planteamiento del Problema	11
Justificación	12
Hipótesis	13
Objetivos	14
Metodología	15
Resultados	19
Discusión	23
Conclusiones	30
Referencias	31
Tablas y figuras	33
Anexos	44

R E S U M E N E S T R U C T U R A D O

Antecedentes: La Organización Mundial de la Salud (OMS), señala que las principales causas de muerte en hombres es atribuible a cardiopatías y en mujeres a cáncer. Recientemente la prevalencia de CP en hombres ha disminuído y en mujeres se ha incrementado identificándose diferencias en la patogenia de la enfermedad. En los EUA el cáncer pulmonar causa más muertes en mujeres anualmente que el cáncer uterino y ovárico combinados, estimando 70,000 defunciones de mujeres por esta neoplasia. El tabaquismo es la primera causa de CP y aproximadamente el 17% de las mujeres fuman, con un incremento de muertes por CP de 1930 a 1997 del 600% atribuible al consumo de tabaco.

El INEGI (Instituto de Estadística Geografía e Informática) en 2007, encontró que los tumores malignos fueron la tercer causa de muerte en la población general, sólo en el año 2005, 13.3% de las defunciones por cáncer maligno en el género femenino corresponden al del cáncer cérvico-uterino, 13.1% al de mama; el de hígado y vías biliares intrahepáticas 7.9% y cáncer pulmonar 6.9% de las muertes.

De acuerdo con estudios transversales realizados por Ramírez y colaboradores en el Hospital General de México, Tovar y colaboradores basados en estadísticas del INEGI para la República Mexicana, Medina y colaboradores en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, la tendencia del cáncer pulmonar en mujeres mexicanas es hacia el aumento y el patrón histológico predominante en las últimas décadas es el adenocarcinoma.

Hay un incremento del cáncer pulmonar en mujeres y marcadas diferencias entre ambos géneros.

Objetivo: Describir la frecuencia, los factores de riesgo, las características clínicas e histológicas en mujeres no fumadoras con Cáncer Pulmonar diagnosticadas en el Hospital General de México, en el período comprendido del 1º enero de 1999 al 31 de diciembre de 2009.

Metodología: Estudio retrospectivo de casos-controles pareado 1:1-3 para género y edad (± 5 años) analizando los expedientes clínicos de casos con Cáncer pulmonar en mujeres no fumadoras atendidas en la Unidad de Neumología y Cirugía de Tórax del Hospital General de México. Se empleó regresión logística condicionada para calcular RM ajustada. En las observaciones de muestras independientes y mediciones en escala nominal, se aplicó la prueba de X^2 de Pearson, con nivel de significancia igual o menor a 0.05, con 1 grado de libertad (gl).

Resultados: De 479 expedientes estudiados de 1999 al 2009 con diagnóstico histológico de CP, 216 (45%) pacientes fueron del género femenino, 147 (68%) no tenían antecedentes de tabaquismo, con mayor frecuencia en la quinta década de la vida con una media de 55 años ± 5 . En esta serie 69 (31.9%) eran fumadoras con media de 51 años ± 5 años, el adenocarcinoma predominó en ambos grupos, 60% poco o moderadamente diferenciados. Del total 54.62% de las pacientes se encontraban en estadio IV, los factores de riesgo considerados fueron tabaquismo con un resultado de RM 3.7 IC 95% $p=0.000$, seguido de antecedentes familiares RM 7.5 IC 95%, y una diferencia estadística significativa entre ambos grupos $p= 0.008$.

Conclusión: En esta serie se describe el incremento de cáncer pulmonar en mujeres no fumadoras en la última década en el Hospital General de México, predomina el adenocarcinoma en general poco diferenciado, la mayoría de los casos en estadios avanzados. La búsqueda de factores de riesgo asociados a CP en la población femenina se justifica plenamente para la detección y tratamiento en etapas precoces.

ANTECEDENTES

El cáncer pulmonar, una enfermedad infrecuente a principios del siglo XX con sólo algunos cientos de casos publicados antes de 1900, se ha convertido en un problema de primera magnitud a la entrada del nuevo milenio. En países desarrollados ha alcanzado el primer lugar en tasa de mortalidad por cáncer y se le cita habitualmente como una de las razones fundamentales en el fracaso de la "guerra contra el cáncer".

De acuerdo con los especialistas en el estudio y tratamiento de cáncer (en sus diferentes tipos) y a las cifras proporcionadas por el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) de México, actualmente en México más de 6 mil personas fallecen cada año por causa del cáncer pulmonar.

Los estados de la República Mexicana que presentan el mayor índice de mortalidad son: Baja California Sur, Sinaloa, Sonora y Chihuahua, siendo el sexo masculino el más afectado por mortalidad.¹

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las principales causas de muerte desde la edad madura hasta la vejez en hombres es atribuible a cardiopatías y en mujeres atribuible a cáncer. Dentro de los tumores malignos que afectan a varones se encuentra el cáncer de pulmón, tráquea, bronquios y de próstata; los tumores ginecológicos en la población femenina.¹

De hecho en los Estados Unidos de América el cáncer pulmonar causa más muertes en mujeres anualmente que el cáncer uterino y ovárico combinados.

Según INEGI (Instituto de Estadística Geografía e Informática) en el 2007 los tumores malignos fueron la tercer causa de muerte en la población general, sólo en el año 2005, 13.3% de las defunciones por tumores malignos en el género femenino corresponden al del cáncer cérvico-uterino, 13.1% al de mama; el de hígado y vías biliares intrahepáticas 7.9% y cáncer pulmonar 6.9% de las muertes.¹

De acuerdo con estudios transversales realizados por Ramírez y colaboradores en el Hospital General de México², Tovar y colaboradores³ basados en estadísticas del INEGI para la República Mexicana, Medina y colaboradores en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias⁴, la tendencia del cáncer pulmonar en mujeres mexicanas es hacia el aumento y el patrón histológico predominante en las últimas décadas es el adenocarcinoma.

Las cohortes de nacimiento más recientes de las mujeres muestran una mayor tasa de mortalidad específica por edad. Se estima que en estas cohortes las mujeres han fumado más intensamente que las cohortes previas.⁵

Durante las últimas 4 décadas, desde 1964 con la publicación de Surgeon General's Report⁵, donde se estudió la epidemiología del cáncer pulmonar, en el cual el tabaquismo ha sido tema principal, otras causas han sido evaluadas y la investigación sustancial ha sido dirigida a los factores genéticos y ambientales que pueden modificar el riesgo del tabaquismo. Las tendencias en el patrón de consumo de cigarrillos predice fuertemente la incidencia e índices de mortalidad por cáncer pulmonar. Los patrones de prevalencia de

tabaquismo muestran que los índices de mortalidad por cáncer pulmonar continuarán disminuyendo hasta aproximadamente el 2020, para el 2030, los casos de cáncer pulmonar no serán mayores para los hombres, sino números iguales para hombres y mujeres, correspondiendo con el patrón actual de tabaquismo. En la mayoría de los países, los índices de cáncer pulmonar entre hombres superan por mucho lo cuantificado en mujeres reflejando las diferencias históricas en los patrones de prevalencia del consumo tabáquico entre el género masculino y femenino. ⁵

Fumar es el mayor riesgo conocido para cáncer de pulmón en hombres y mujeres, 85 a 90% de todos los pacientes con cáncer pulmonar ha fumado tabaco alguna vez en sus vidas. ⁶

En el estudio base de tamizaje ELCAP (Early Lung Cancer Action Project) en 2,490 personas con alto riesgo para cáncer, indicó que las mujeres tienen mayor riesgo absoluto para cáncer pulmonar que los hombres de la misma edad y la misma historia de consumo tabáquico. Aunque existen algunas publicaciones en las que estos datos no son concluyentes. ^{7,8,9}

Se ha logrado demostrar que las tasas de incidencia de cáncer pulmonar es ligeramente mayor en mujeres sin antecedentes de tabaquismo, cuyo patrón histológico más frecuente es adenocarcinoma comparado con hombres que tampoco han fumado,. ¹⁰

En cuanto al humo de cigarro en el ambiente, se ha demostrado en un estudio multicéntrico de casos y controles que las esposas de fumadores tienen 30% más riesgo de padecer cáncer pulmonar que aquellas sin exposición ambiental.¹¹

En algunos estudios se ha reportado el incremento de neoplasias en gente cada vez más joven con factores de riesgo diferentes al tabaco, estos pacientes han presentando una evolución más agresiva y una sobrevida menor
15,16

En un estudio realizado en el Hospital General de México entre los años de 1971 y 1990 la relación entre el sexo masculino y femenino fue en promedio de 1.95:1, los tipos histológicos más frecuentes encontrados en hombres fueron el carcinoma epidermoide, adenocarcinoma y células pequeñas con 34.2, 28.4 y 3.2% respectivamente; en mujeres fue adenocarcinoma 38.9%, epidermoide 28.9%. Existió una diferencia significativa ($p < 0.05$) entre los dos sexos para este tipo de tumores. Considerando la relación entre fumadores y no fumadores, en el sexo masculino predominó el carcinoma epidermoide, mientras que en el sexo femenino estas mismas estirpes predominaron en las no fumadoras. El 92.2% de los casos se encontró en estadio III y la oportunidad del tratamiento radical fue nula. De esta serie se reportó una baja posibilidad de tratamiento radical. La radioterapia y la quimioterapia tuvieron posibilidades muy limitadas².

El cáncer pulmonar se ha convertido cada vez más frecuente en mujeres y las diferencias en la fisiología y patogénesis de la enfermedad ha sugerido papel

de los estrógenos. Estudios en tejido pulmonar han mostrado en últimas fechas, producción local de estrógenos y andrógenos vía la acción de la enzima aromatasa y altos niveles de estrógenos en tejido tumoral en comparación con tejido pulmonar normal adyacente. La aromatasa es una enzima de la superfamilia del citocromo P450, cuya función es aromatizar los andrógenos produciendo estrógenos. Altos niveles de expresión de aromatasa también son expresados en metástasis comparados con otros tumores primarios. Estudios clínicos ha sugerido que la expresión de aromatasa puede ser un biomarcador predictivo para pronóstico y manejo de cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP), la forma más común de malignidad pulmonar. Niveles bajos de aromatasa están asociados con alta probabilidad de sobrevida a largo plazo en mujeres, cuando el diagnóstico se realiza en etapas tempranas de CPCNP. Bajos niveles de aromatasa se asocian con alta probabilidad de sobrevida a largo plazo en mujeres de edad mayor en estadios tempranos de CPCNP. Tratamiento de CPCNP a través de xenoinjertos *in vivo* con inhibidores de aromatasa (exemestane) sólo o combinado con quimioterapia estándar con cisplatino condiciona una significativa reducción en la progresión tumoral comparado con controles pareados. Además de que la progresión del cáncer pulmonar es gobernada por complejas interacciones entre estrógenos y vías de señalización del factor de crecimiento que estimula el crecimiento de CPCNP así como angiogénesis asociada al tumor, dichos descubrimientos han permitido avances importantes en la terapéutica de estos tumores, sugiriendo en este grupo poblacional terapias antiestrogénicas asociadas a los tratamientos estándar actuales, con resultados alentadores en espera de ser probados en más ensayos clínicos controlados. ¹⁴

La variación genética entre hombres y mujeres está presente en algunos genes que codifican enzimas que metabolizan carcinógenos.¹² El gen CYP1A1 codifica para una enzima que es central en el metabolismo de hidrocarburos policíclicos aromáticos carcinogénicos. Activación de hidrocarburos policíclicos aromáticos por el gen CYP1A1 produce radicales libres altamente reactivas que al unirse al DNA forma aductos y condicionar mutaciones reparables o no. Incremento en la expresión de CYP1A1 ha sido demostrado en el pulmón de fumadoras comparado con fumadores. El incremento en la expresión de CYP1A1 puede ser resultado de inducción hormonal, notablemente estrógenos. Estudios previos sobre cáncer mamario con la línea celular MDA-MB-2131 ha sugerido respuesta cruzada entre el receptor de estrógenos y el receptor de hidrocarburos podría existir. Esto puede modular la expresión de enzimas metabolizadas de hidrocarburos policíclicos aromáticos específicamente la enzima CYP1A1.¹²

El polimorfismo más común es en la fase II de desintoxicación enzimática como es el genotipo nulo de glutatión-S-transferasa M1 (GSTM1), el cual no se expresa en 40% a 60% de la población general, debido a delección genética.¹²

La pérdida de la capacidad para reparar DNA está asociado a incremento en el riesgo de cáncer pulmonar y en mujeres se ha reportado la baja capacidad de reparación del DNA comparado con los hombres.¹²

Se ha demostrado que en el género femenino existe mayor cantidad de mutaciones en el receptor de crecimiento epidérmico(EGFR), principalmente en aquellas con subtipo histológico de adenocarcinoma, lo que las hace particularmente susceptibles a buena respuesta terapéutica con erlotinib, principalmente en pacientes de origen oeste-asiático (predominantemente mujeres chinas).^{12, 14.}

El fumar también induce mutaciones en el gen *K-ras* y los clones resultantes pueden expandirse por un segundo evento que puede resultar en el subtipo histológico de adenocarcinoma. Dadas las diferentes mutaciones en los géneros masculino y femenino, este evento podrían estar involucrados los efectos promotores de crecimiento hormonales, como lo son los estrógenos, aunque existen resultados que apoyan menos riesgo de cáncer pulmonar en mujeres fumadoras que han recibido algún tipo de terapia de reemplazo hormonal.^{12,13}

El propósito del presente estudio es investigar la frecuencia del cáncer de pulmón en el género femenino fumadoras y no fumadoras diagnosticadas en el Hospital General de México durante un período de 10 años así como describir características clínicas, histopatológicas y epidemiológicas en esta población.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Tendrá una mayor frecuencia el cáncer pulmonar en mujeres no fumadoras en el Hospital General de México?

¿Se encontrarán diferentes estirpes histológicas en las mujeres no fumadoras con cáncer de pulmón en el Hospital General de México?

¿Cuál será el grado de diferenciación histológica más frecuente en las mujeres no fumadoras con cáncer de pulmón en el Hospital General de México?

¿Cuáles serán los factores de riesgo (distintos del tabaquismo) en casos de mujeres no fumadoras con cáncer pulmonar atendidas en el Hospital General de México?

¿Cuál será la frecuencia de derrame pleural en las mujeres no fumadoras con cáncer pulmonar en el Hospital General de México?

¿Las mujeres no fumadoras con cáncer pulmonar se diagnosticarán en estadios clínicos más tempranos en el Hospital General de México?

JUSTIFICACIÓN

De acuerdo con lo revisado en la literatura mundial y poca información a nivel nacional, se ha documentado un notable cambio en la frecuencia de presentación de cáncer pulmonar en relación al género masculino y femenino, notando incremento en la incidencia es este padecimiento en mujeres. También se ha reconocido incremento en la frecuencia de presentación del adenocarcinoma, que ahora es la estirpe histológica más frecuente, comparado con el cáncer epidermoide en las décadas de los 60s y 70s. La última revisión realizada en el Hospital General de México, fue de los años 1970 a 1991, lo que motiva la realización de este protocolo, ante la necesidad de obtener información sobre el comportamiento del cáncer pulmonar en la población femenina mexicana con y sin antecedente de tabaquismo, de esta manera comparar nuestra estadística con la población mundial.

HIPÓTESIS

Se presenta una mayor frecuencia del cáncer pulmonar en mujeres no fumadoras en el Hospital General de México

El adenocarcinoma pulmonar es la estirpe histológica más frecuente en mujeres no fumadoras en el Hospital general de México.

Se presenta una mayor frecuencia de estirpes histológicas poco diferenciadas en mujeres no fumadoras con cáncer pulmonar en el Hospital General de México.

Se encuentra mayor número de factores de riesgo diferentes al tabaco en mujeres con cáncer pulmonar en el Hospital General de México.

Se presenta una mayor incidencia de derrame pleural en mujeres no fumadoras con cáncer pulmonar en el Hospital General de México

Se encuentran las mujeres no fumadoras con cáncer pulmonar en estadios clínicos tempranos en el momento de la realización del diagnóstico

OBJETIVOS

Objetivo general

Describir los factores de riesgo, las características epidemiológicas, clínicas e histológicas en mujeres no fumadoras con Cáncer Pulmonar diagnosticadas en el Hospital General de México, el período comprendido del 1º enero de 1999 al 31 de diciembre de 2009.

Objetivos específicos

- Describir la frecuencia de cáncer pulmonar en mujeres no fumadoras
- Describir las características epidemiológicas en mujeres no fumadoras con Cáncer Pulmonar.
- Determinar los factores de riesgo asociados a cáncer pulmonar en mujeres ingresadas en el Hospital General de México.
- Describir características clínicas en mujeres no fumadoras con diagnóstico de Cáncer pulmonar en el Hospital General de México.
- Describir el patrón histológico y grado de diferenciación del cáncer pulmonar en mujeres no fumadoras en el Hospital General de México.
- Describir la etapa clínica en la que se realiza el diagnóstico de cáncer pulmonar en mujeres no fumadoras en el Hospital General de México.
- Realizar el análisis estadístico de los resultados.

METODOLOGÍA

Tipo de Estudio:

Estudio retrospectivo de casos-controles pareado 1:1-3 para género y edad (\pm 5 años) analizando los expedientes clínicos de casos con Cáncer pulmonar en población femenina y el grupo control conformado por mujeres con diagnóstico diferente de cáncer pulmonar, atendidas durante el mismo período de tiempo en la Unidad de Neumología y Cirugía de Tórax “Dr Alejandro Celis”. Se empleó regresión logística condicionada para calcular Razón de Momios (RM o OR) ajustada. En observaciones de muestras independientes y mediciones en escala nominal, se aplicó la prueba de X^2 de Pearson, esta prueba estadística se emplea en el análisis de dos o más grupos y dos o más variables.

Población y Tamaño de la Muestra

Se incluyeron todos los casos de mujeres con diagnóstico histológico de cáncer primario de pulmón del período del 1 de enero de 1999 al 31 de diciembre de 2009, que acudieron al servicio de Neumología y Cirugía de Tórax “Dr Alejandro Celis” del Hospital General de México. De una muestra inicial de 479 pacientes (hombres y mujeres) con diagnóstico de cáncer pulmonar primario se seleccionó el género femenino como objeto de estudio, conformado por 216 casos y un grupo control conformado por 432 mujeres con diagnóstico diferente de cáncer pulmonar.

Criterios de selección

Inclusión

- Pacientes consecutivos del género femenino que acudieron al Servicio de Neumología y Cirugía de Tórax “Dr Alejandro Celis” del Hospital General de México con diagnóstico de cáncer de pulmón primario con estudio histológico confirmatorio(1999-2009).
- Pacientes consecutivos del género femenino que acudieron al Servicio de Neumología y Cirugía de Tórax “Dr Alejandro Celis” del Hospital General de México con diagnóstico distinto de cáncer pulmonar primario atendidas de 1999 a 2009.

No inclusión

- Pacientes sin confirmación histopatológica de cáncer pulmonar
- Expediente clínico incompleto o extraviado

Descripción de Variables Utilizadas

VARIABLES	TIPO Y FORMA DE MEDICIÓN
Edad	Cuantitativa discreta
Sexo	Cualitativa Nominal Dicotómica
Ocupación	Cualitativa Ordinal
Escolaridad	Cualitativa Ordinal
Lugar de origen	Cualitativa Nominal
Antecedentes de Cáncer	Cualitativa Nominal
Tabaquismo	Cualitativa Nominal
Exposición a humo de leña	Cualitativa Nominal
Estirpe Histológica	Cualitativa Ordinal
Estadio TNM	Cualitativa Ordinal
Tos	Cualitativa Nominal dicotómica
Disnea	Cualitativa Nominal dicotómica
Pérdida de peso	Cualitativa Nominal dicotómica
Astenia o adinamia	Cualitativa Nominal dicotómica
Dolor	Cualitativa Nominal dicotómica
Derrame pleural	Cualitativa Nominal dicotómica
Hemoptisis	Cualitativa Nominal dicotómica

MATERIAL Y MÉTODOS

Cada caso fue valorado a partir de la revisión de la historia clínica, obtenida del expediente de cada paciente. Con base en las siguientes variables: edad, sexo, hábito tabáquico, exposición a humo de leña, exposición laboral de riesgo para padecer cáncer de pulmón, escolaridad, entidad, historia familiar de neoplasias, manifestaciones clínicas, presencia de metástasis y estadio de la enfermedad. Cada paciente considerado control, es aquel que acudió a consulta externa de neumología o que se hospitalizó en la Unidad de Neumología de nuestro hospital con sintomatología respiratoria y diagnósticos diferentes de cáncer broncogénico.

Se utilizó el programa de Excel de Windows 2000 para elaboración de gráficas y el programa PASW Statistics 18 para recolección y análisis de datos. Para la clasificación histológica se utilizaron los criterios de la Organización Mundial de la Salud de 1999, etapa clínica (conforme la clasificación TNM de American Joint Committee on Cancer) ¹¹. En todos los casos se consideró que el método de diagnóstico más fiable fue el estudio histopatológico.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Los pacientes que cumplieron los criterios de selección fueron incluidos en el estudio, sin necesidad de realizar estudios complementarios ni invasivos distintos a los solicitados durante su internamiento con fines de diagnóstico definitivo.

RESULTADOS

Se estudiaron 479 expedientes con diagnóstico histológico de cáncer pulmonar de 1999 al 2009, de los cuales 216/479 (45%) pacientes correspondieron al género femenino (**Gráfica 1**), cuyos rangos de edad oscilaron entre los 20 y 95 años de edad, con una media de edad de 55 ± 5 años. De las cuales 147/216 (68%) fueron no fumadoras. **Gráfica 2.**

De los 216 casos de mujeres con cáncer pulmonar la mayor incidencia por grupo de edad fue de los 60 a 69 años con 57/216 pacientes (26.3%), seguido del grupo de 50 a 59 con 49/216 casos (22.68%) y 70 a 79 años con 44/216 casos (20.37%). **Tabla 1, Gráfica 3.**

En cuanto al antecedente de tabaquismo y cáncer pulmonar, 69/216 (31.9%) de los casos son fumadoras, en este grupo la moda fue 18 para el grupo de 70 a 80 años de edad. Y 147/216 casos (68%) no tuvieron este antecedente.

Tabla 2, Gráfica 4.

De los 648 pacientes incluidos (casos y controles) en este estudio, sólo 117/648 (18%) pacientes tuvieron antecedente de tabaquismo y 69/648 (58.97%) de las pacientes pertenecieron al grupo de cáncer pulmonar. La frecuencia por grupo de edad fue 30% en el grupo de 60 a 69 años, seguido del grupo de 40 a 49 años con frecuencia del 21% y 70 a 79 años con el 20%, la población con menos tabaquismo fue de los 20 a 29 años de edad. **Tabla 3, 4, Gráfica 5.**

Se calculó el riesgo estimado a partir del *odds ratio* o razón de momios (OR) en las mujeres con y sin antecedente de tabaquismo (117/648 y 531/648 respectivamente), un total de 216 casos vs 432 controles, se encontró OR de 3.75 con IC95% 2.48 a 5.68, es decir las mujeres con antecedente de tabaquismo tienen casi 4 veces más riesgo de padecer cáncer pulmonar que aquellas que no fuman, se realizó prueba de X^2 de Pearson con valor de 42.24, con un grado de libertad (gl) y $p= 0.000$. **Tabla 5.**

De las 216 mujeres con cáncer pulmonar, 72 (33.33%) tuvieron antecedente familiar de cáncer, mientras sólo 27 (6.25%) del grupo control, por lo que la estimación de riesgo de cáncer pulmonar (OR) en aquellas mujeres que tuvieron antecedente de familiares de algún tipo de cáncer fue de 7.5 (IC95% 4.63 a 12.13). Prueba de X^2 de Pearson con valor de 81.604, con 1 gl y $p= 0.000$. **Tabla 6.**

En lo que se refiere a la exposición a humo de leña, fue de 93 pacientes en el grupo de cáncer pulmonar y 111 para el grupo control, la OR fue 2.18 con IC95% de 1.54 a 3.08, se logró demostrar asociación entre la exposición a humo leña e incremento en el riesgo de padecer cáncer pulmonar hasta 2 veces más que el grupo control, prueba de X^2 de Pearson con valor de 20.121, 1gl y $p= 0.000$. **Tabla 7.**

En la población femenina objeto de estudio (648 pacientes) el nivel de escolaridad fue primaria completa para las mujeres sin tabaquismo en 56.5% y 55.1% para el grupo con tabaquismo. El analfabetismo sigue siendo un

problema frecuente en nuestro medio, 21.1% de las mujeres sin tabaquismo y hasta 24.6% de las mujeres con tabaquismo se encuentran en este grupo.

Tabla 8, Gráfica 6.

39/216 casos (18%), tuvieron exposición de tipo laboral o doméstico a neumotóxicos (entre los más frecuentes destacan humo de carbón o petróleo, asbesto, metales) en comparación con 24/432 controles (5,5%), OR de 3.74 (IC95% 2.18 a 6.42), Prueba de X^2 de Pearson con valor de 25.63, con 1 gl y $p= 0.000$; es decir en la población estudiada la exposición a neumotóxicos condiciona casi 4 veces más riesgo de cáncer pulmonar. **Tabla 9.**

La estirpe histológica más frecuente en ambos grupos fue adenocarcinoma, 84/147 (58.3%) en las mujeres sin tabaquismo y 43/69 (59.7%) en las mujeres con tabaquismo, seguido del carcinoma epidermoide que fue ligeramente más frecuente en mujeres fumadoras 20/69 (27.8%) contra 28/147 (19.4%) no fumadoras. En el grupo de no fumadoras alrededor del 13.2% y 12.5% de las mujeres fumadoras correspondió al grupo no clasificado, esto es, pacientes cuyo diagnóstico clínico de cáncer pulmonar era evidente y que por distintas causas no fue posible obtener diagnóstico histopatológico. **Tabla 10, Gráfica 7**

El grado de diferenciación histológica tuvo estrecha relación con el antecedente de tabaquismo, las mujeres con antecedente de tabaquismo tuvieron mayor grado de diferenciación (65.2%) comparado con el grupo sin tabaquismo que mostró mayor frecuencia de carcinoma indiferenciado en 29.9% de los casos.

Tabla 11, Gráfica 8.

El estadio TNM más frecuente al momento del diagnóstico fue IV con 54.6% de los casos, seguido del IIIB y IIIA (con 29.2% y 11.6% respectivamente), siendo el estadio IA el menos frecuente, confiriendo un mal pronóstico para las pacientes al acudir en estadios avanzados de la enfermedad. **Tabla 12, Gráfica 9.**

En la tabla de recolección de datos también se investigó sobre la sintomatología de las pacientes, con los siguientes resultados por orden de frecuencia: tos 197/91.2%, disnea 187/86.6%, pérdida de peso 174/80.6%, astenia o adinamia 164/75.9, dolor torácico 162/75%, derrame pleural 95/44% y hemoptisis 39/18.1%. **Tabla 13, Gráfica 10.**

El grupo control fue conformado con un total de 432 casos, dentro de los cuales el diagnóstico más frecuente fue bronquitis aguda 171 casos (40%), asma bronquial 93 casos (22%), neumonía 71 (16%), diabetes mellitus 32 (7%), cáncer metastásico 21 (5%), hipertensión arterial 19 (4%), fibrosis pulmonar 15 (3%) e insuficiencia cardíaca 10 (2%). **Gráfica 11.**

DISCUSIÓN

Existe amplia información que sustenta la relación causal entre el consumo de tabaco y el desarrollo de cáncer pulmonar, cabe mencionar datos obtenidos en 'American Cancer Society's Cancer Prevention Study II'¹⁷, mostraron que la incidencia relativa para cáncer pulmonar fue el doble entre hombres fumadores (11.35 a 22.36%) y cuádruple en mujeres fumadoras (2.69 a 11.94%). En este reporte también se estimó que 78% de las mujeres y 90% de los hombres que tuvieron cáncer pulmonar durante 1991, estuvo directamente relacionado al consumo de cigarrillos¹⁸, en nuestra serie 69 pacientes (31.9%) de los casos tuvieron este importante antecedente, demostrando que las mujeres con historia de tabaquismo tienen OR 3.75 (IC95% 2.48 hasta 5.68) más riesgo de padecer cáncer pulmonar.

En un estudio realizado por Medina y colaboradores encontraron que 66.7% del total de pacientes fueron fumadores, con mayor porcentaje de hombres fumadores (85.8%) que mujeres fumadoras (34.9%). Asociación entre tabaquismo y cáncer pulmonar puede ser evidente en aquellos pacientes cuyo nivel de consumo fue alto y prolongado. En dicho estudio un gran número de hombres fueron fumadores y demostraron hábito tabáquico mayor a 10 cigarrillos/día, durante períodos de 30 años o más. En nuestro estudio fue una limitante, ya que en varios expedientes no estaba consignado el índice tabáquico o tiempo de evolución del tabaquismo. Tampoco se pudo tener acceso a información sobre tabaquismo pasivo a través de expedientes clínicos ya que fueron escritos por diferentes médicos sin estandarización y la información acerca del tabaquismo puede estar afectada por errores de

clasificación. Otro dato que no fue posible evaluar fue la exposición a humo de tabaco ambiental, en un estudio multicéntrico basado en población de casos y controles en Estados Unidos¹⁹, se incluyeron mujeres nunca fumadoras con diagnóstico histológico de cáncer pulmonar y controles no fumadoras, estableciendo la Exposición a Humo de Tabaco Ambiental (EHTA), observando un incremento en el riesgo relativo hasta un 30% para cáncer pulmonar de todos los tipos histológicos, en mujeres con incremento de paquetes/año de EHTA por esposo fumador, un incremento en el riesgo relativo de cáncer pulmonar fue observado en mujeres con 80 o más EHTA durante la vida adulta, 24% para exposición domiciliaria, 39% en el trabajo, 39% en lugares sociales 50%, a mayor nivel de exposición el riesgo se incrementó hasta un 75%. De acuerdo con lo anterior, la exposición durante la vida adulta a humo de tabaco incrementa el riesgo de cáncer pulmonar en mujeres no fumadoras.

Dado que en este estudio 68% de los casos de cáncer pulmonar primario ocurrió en mujeres no fumadoras se sugiere que el desarrollo de cáncer pulmonar podría estar asociado a otros factores genéticos, ambientales o condiciones pulmonares preexistentes, como ha sido reportado en otras publicaciones incluso de índole nacional.^{20,21, 22}

En los países, los índices de cáncer pulmonar entre hombres superan por mucho lo cuantificado en mujeres reflejando además las diferencias históricas en los patrones de prevalencia del consumo tabáquico entre el género masculino y femenino.²³

En Estados Unidos a mayor poder adquisitivo corresponde a un menor consumo de tabaco, mientras que en México según Tovar y Cols., a menor poder adquisitivo, mayor consumo de este producto. Las mujeres empezaron a fumar extensamente en México a fines del decenio de 1960, y actualmente las consecuencias empiezan a hacerse evidentes, ya que el período de latencia entre el inicio del hábito y la aparición de signos y síntomas del cáncer pulmonar se estima en 30 años. Las cohortes de nacimiento más recientes de las mujeres muestran una mayor tasa de mortalidad específica por edad a consecuencia de cáncer pulmonar. Se estima que estas cohortes de mujeres han fumado más intensamente que las cohortes previas²⁴, en nuestros datos la prevalencia de tabaquismo así como la incidencia de cáncer pulmonar por grupo de edad fue mayor precisamente en el grupo de 60 a 70 años de edad, seguido del grupo de 40 a 49 y 70 a 79 años y con menor grado de escolaridad.

En la literatura revisada, se ha demostrado que la historia de cáncer pulmonar en un familiar de primer grado está asociado con el riesgo de padecer cáncer pulmonar. Según Spitz y Cols²⁵ en un estudio de casos y controles encontraron que una historia familiar de cualquier tipo de cáncer o cáncer pulmonar fue un significativo predictor de riesgo para cáncer pulmonar. La predisposición hereditaria ha demostrado jugar un papel importante en la carcinogénesis y en múltiples estudios se ha reportado un incremento en el riesgo familiar de cáncer, aunque las características genéticas no han sido precisamente clarificadas. En un estudio publicado por Nitadori y cols²⁶ una historia familiar de cáncer pulmonar en un familiar en primer grado estuvo asociada con

significativo incremento de cáncer pulmonar, esta asociación fue casi 3 veces más fuerte en mujeres que en hombres. En este estudio las mujeres con antecedente familiar tuvieron casi 8 veces más riesgo de padecer cáncer de pulmón comparado con aquellas sin dicho antecedente, aunque en este estudio faltó precisar el tipo de cáncer y familiares en qué grado. Situación que da pie a futuras investigaciones sobre los distintos polimorfismos, mutaciones genéticas y trastornos en la expresión proteica que ocurren en estas familias para esclarecer la patogénesis de la enfermedad.

En los países en vías de desarrollo como México, leña y otros combustibles sólidos son utilizados con frecuencia para cocinar o calentar, aunque todavía no hay evidencia suficiente de que la exposición a humo de leña participa en el desarrollo de cáncer pulmonar en no fumadores, la exposición a humo de biomasa se ha relacionado con otras enfermedades respiratorias como son enfisema pulmonar, bronquitis crónica y asma. Existen ciertas sustancias derivadas de la combustión de leña, carbón y otros combustibles de biomasa de uso doméstico como son los hidrocarburos policíclicos aromáticos que se han asociado en modelos experimentales con propiedades carcinogénicas²⁷, principalmente para cáncer pulmonar. Delgado y cols²⁸ sugieren que la patogénesis es a partir de las mutaciones en el gen p53, las cuales son inducidas por componentes derivados del humo de biomasa, modificando la respuesta celular al estrés oxidativo y la reparación del DNA, en la población que ellos estudiaron resultó más frecuente el cáncer en no fumadores, la mayoría mujeres y con mayor incidencia de adenocarcinoma, cuya exposición a humo fue de durante varios años y manera prolongada, concluyendo que la

exposición a humo de leña y/o carbón es un posible factor de riesgo para desarrollo de cáncer pulmonar en sujetos no fumadores.²⁸

En nuestro estudio se estimó el riesgo a partir de razón de momios para la exposición a humo de leña y como rubro separado la exposición a neumotóxicos, mostrando que las mujeres con exposición a humo de leña tienen el doble de riesgo de padecer cáncer pulmonar y la exposición a otros neumotóxicos (la mayoría humo de carbón o petróleo) incrementa el riesgo casi 4 veces para padecer la enfermedad. Estos datos estimulan a realizar mayor investigación sobre los combustibles de biomasa y el riesgo de cáncer pulmonar, así como las sustancias carcinogénicas derivadas de la combustión y los mecanismos patogénicos implicados, principalmente en la población sin antecedente de tabaquismo, dado que la incidencia de cáncer pulmonar en no fumadores de acuerdo a nuestro estudio se ha incrementado progresivamente.

El cáncer pulmonar es cada vez más frecuente en no fumadores, en el estudio de Ramírez y cols² de 1971 a 1990 la frecuencia de cáncer pulmonar en no fumadores fue del 29%, de los cuáles 22% correspondió al género femenino, en otro realizado por Viramontes y cols²⁹ 1983 a 1989 reportan una incidencia en no fumadores del 32%, de los cuáles el 66% eran del género femenino, en el estudio de Medina-Morales y cols²⁰ de 1983 a 1986, la incidencia en no fumadores fue del 28%, sin especificar el porcentaje en mujeres de dicho grupo. El cáncer pulmonar es cada vez más frecuente en mujeres, con tendencia a igualar la incidencia en relación con los hombres, en esta investigación 45% (216) de los casos corresponde a mujeres, de las cuáles el 68% (147/216) son no fumadoras, mostrando transición epidemiológica,

motivando mayor investigación en relación a otros factores de riesgo diferentes del tabaquismo como causa del incremento de la frecuencia del cáncer pulmonar en la población sin antecedente de exposición al tabaco. De 1950 a 1980 el estirpe histológica más frecuente fue el carcinoma epidermoide, de 1980 a 1990 la proporción de adenocarcinoma fue incrementando progresivamente^{2,20,29}, de 1990 a la actualidad entre los no fumadores la proporción de adenocarcinoma fue mayor que el epidermoide, lo cual fue particularmente frecuente en mujeres, alcanzando desde 73% a 78% de cáncer pulmonar en mujeres no fumadoras en distintas series^{29, 30, 31}, en este estudio 127/216 casos (58.8%) fueron adenocarcinoma, siendo la estirpe predominante tanto para fumadores y no fumadores, con incidencia de 58.3% y 59.7% respectivamente. En cuanto al carcinoma epidermoide fue ligeramente más frecuente en mujeres fumadoras 20/69 (27.8%) contra 28/147 (19.4%) no fumadoras. Estos cambios epidemiológicos del cáncer pulmonar en mujeres no fumadoras invitan a estudiar el papel de los estrógenos y expresión de la aromatasa, así mismo valorar mutaciones en el gen K-ras, el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR), entre otros, como marcadores predictivos para pronóstico e incluso con fines terapéuticos.

En cuanto al grado de diferenciación histológica, en el estudio de Chung y cols³², que es citado por la OMS, se demostró el significado pronóstico de graduar el adenocarcinoma pulmonar, encontró que los pacientes con pobre diferenciación tumoral tuvieron más metástasis a nodos linfáticos, una peor supervivencia a 2 años y mayor frecuencia de recurrencias locales. Barletta y

cols³³ encontraron que la principal diferencia en la sobrevida fue entre los pacientes con tumores pobremente diferenciados, aunque es posible que otros factores clínico-patológicos puedan ser responsables de la interacción observada entre tumores bien y moderadamente diferenciados, porque el efecto no es independiente en el análisis multivariado. En nuestra población las mujeres fumadoras tuvieron mejor grado de diferenciación, en comparación con las mujeres no fumadoras quienes tuvieron mayor porcentaje de indiferenciación. Esto correlaciona también con el estadio TNM, poco más de la mitad de las pacientes 118/216 (54.62%) acudieron a recibir atención a la unidad de Neumología y Cirugía de Tórax ya en estadio IV, de las cuales 80/118 (67.8%) fueron mujeres no fumadoras, de ambos grupos 63/216(29.1%) acudieron en estadio IIIB, casi el 84% sólo con opciones de tratamiento paliativo y donde quimioterapia y radioterapia tienen actividad muy limitada, lo que ensombrece el pronóstico para la vida en este grupo de pacientes.

CONCLUSIONES

El cáncer pulmonar es una entidad cada vez más frecuente en nuestro medio, convirtiéndose en un problema de salud pública, lo que ha dado origen a que se tomen medidas gubernamentales en aras de prevenir el mayor número de casos posibles, sobre todo aquellos relacionados al consumo de tabaco.

En esta serie se describe el incremento de cáncer pulmonar en mujeres no fumadoras en la última década en el Hospital General de México, con predominancia del adenocarcinoma indiferenciado, la mayoría de los casos detectados en estadios avanzados, lo que confiere un mal pronóstico para la vida a corto y mediano plazo en este grupo de pacientes. La búsqueda de factores de riesgo diferentes a la exposición a humo de tabaco y asociados a cáncer de pulmón en la población femenina está plenamente justificada con fines de detección y tratamiento en etapas precoces de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadisticas/2008/cancer08.doc>
2. Ramírez CE, Cicero SR, Zúñiga CG, Novelo RV, Navarro RF, El Cáncer Broncoagénico en el Hospital General de México. Estudio de Dos Décadas; *Salud Pública Méx* 1995; 37:155-161.
3. Tovar GV, López AF, Rodríguez SN, Tendencias de la Mortalidad por Cáncer Pulmonar en México, 1980-2000. *Rev Panam Salud Pública* 2005; 17(4):254-62.
4. Medina MF, Salazar FM, Frecuencia y patrón cambiante del cáncer Pulmonar en México, *Salud Pública Mex* 2000; 42: 333-336.
5. Alberg AJ, Brock MV, Samet JM, Epidemiology of Lung Cancer: Looking to the Future, *J Clin Oncol* 2005; 23: 3175-3185.
6. Giovino GA: Epidemiology of tobacco use in the United States. *Oncogene*, 2002;21:7326-7340
7. Henschke CI, Miettinen OS. Women's susceptibility to tobacco carcinogens. *Lung Cancer*. 2004;43:1-5.
8. Neugt AI, Women's susceptibility to tobacco carcinogens, *JAMA*. 2006;296:180-184
9. Hirayama T, Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: A study from Japan. *Br Med J*. 1981; 282:183-185.
10. Freedman ND, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, Chatzkin A, Abnet CC, Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer in men and women: analysis of a prospective cohort study, *Lancet Oncology* 2008; 9:649-656.
11. Fontham ET, Correa P, Reynolds P, et al. Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmoking women: a multicenter study. *JAMA* 1994; 271:1752-1759
12. Patel JD, Lung Cancer in Women, *J Clin Oncol* 2005; 23:3212-3218.
13. Kreuzer M, Gerken M, Heinrich J, Kreienbrock L, Wichmann HE, Hormonal Factors and risk of lung cancer among women?, *International Journal of Epidemiology* 2003; 32:263-271.
14. Vaissière T, Hung R, Zaridze D et al, Quantitative analysis of DNA methylation profiles in lung cancer identifies aberrant DNA methylation of specific genes and its association with gender and cancer risk factors, *Cancer Res*, 2009; 69(1): 243-252
15. Funakoshi Y, Takeda S, Kadota Y, Kusu T, Maeda H. Clinical characteristics and surgery of primary lung cancer in younger patients. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2008 Oct;16(5):387-91.
16. Bryant AS, Cerfolio RJ. Differences in outcomes between younger and older patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2008 May;85(5):1735-9; discussion 1739.
17. Davila DG, Williams DE. The etiology of lung cancer. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 170-182.

18. Shopland DR, Eyre HJ, Pechacek TF. Smoking-attributable cancer mortality in 1991: is lung cancer now the leading cause of death among smokers in the United States? *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:1142-1148.
19. Fontham ET, Pelayo C et al, Environmental Tobacco Smoke and Lung Cancer in Nonsmoking Women, *JAMA*, 1994;271:1752-1759.
20. F.M. Medina, R.R. Barrera, J.F. Morales, R.C. Echevoyen, J.G. Chavarria, F.T. Reborá; Primary lung cancer in Mexico city: a report of 1019 cases, *Lung Cancer*, 14 (1996) 185-193.
21. Medina MF, Salazar FM, Frecuencia y patrón cambiante del cáncer Pulmonar en México, *Salud Pública Mex* 2000; 42: 333-336.
22. Mayne S et al, Previous Lung Disease among men and women nonsmokers, *Am J Epidemiol* 1999;149:13-20.
23. Alberg AJ, Brock MV, Samet JM, Epidemiology of Lung Cancer: Looking to the Future, *J Clin Oncol* 2005; 23: 3175-3185.
24. Tovar-Guzman et al, Mortalidad por cáncer pulmonar en México 1980-2000, *Pan Am J Public Health* 17(4), 2005; 254-62.
25. Spitz MR, Hong WK, Amos CI, Wu X, Schabath MB, Dong Q, Shete S, Etzel CJ, A risk model for prediction of lung cancer, *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(9): 715-26.
26. Jun-ichi Nitadori, Manami Inoue, Motoki Iwasaki, Tetsuya Otani, Shizuka Sasazuki, Kanji Nagai, Shoichiro Tsugane, for the JPHC Study Group, Association Between Lung Cancer Incidence and Family History of Lung Cancer* Data From a Large-Scale Population-Based Cohort Study, the JPHC Study, *CHEST* 2006; 130:968–975
27. Torres-Duque C, Maldonado D, Pérez-Padilla R, Ezzati M, Viegi G, on behalf of the Forum of International Respiratory Societies (FIRS) Task Force on Health Effects of Biomass Exposure, Biomass Fuels and Respiratory Diseases: A Review of the Evidence, *Proc Am Thorac Soc*, 2008; 5: 577-590
28. Delgado J, Martínez LM, Sánchez TT, Ramírez A, Iturria C, González-Avila G, Lung Cancer Pathogenesis Associated with Wood Smoke Exposure, *CHEST*, 2005; 128; 124-131.
29. Viramontes MJL, Espinoza PE, Cicero SR, Cáncer broncogénico en pacientes no fumadores, *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias México*, 1993; 6(3): 135-139).
30. Stockwell HG, Armstrong AW, Leaventon PE. Histopathology of lung cancer among smokers and non-smokers in Florida. *Int J Epidemiol* 1990; 19(suppl I): 5488552.
31. Fontham ETH, Correa P, Wu-Williams A, et al. Lung cancer in non-smoking women. A multicenter case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* ; 1991; 1: 35-43.
32. Chung CK, Zaino R, Strynker JA, O'Neil M Jr, De Muth WE, Carcinoma of the lung: evaluation of histological grade and factor influencing prognosis. *Ann Thor Surg*, 1992; 33: 599-604.
33. Barletta J, Yeap BY, Chirleac LR, Prognostic Significance of Grading in lung Adenocarcinoma, *Cancer*, 2010; 116:659-669.

TABLAS

Y

FIGURAS

CONTENIDO DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Incidencia de Cáncer pulmonar por Grupo de Edad

Tabla 2. Número de Casos por grupo de Edad para el grupo de fumadoras y no fumadoras

Tabla 3. Antecedente de Tabaquismo Casos y Controles

Tabla 4. Tabaquismo Casos y controles

Tabla 5. Antecedente de tabaquismo en casos y controles

Tabla 6. Antecedente familiar de Cáncer

Tabla 7. Exposición a humo de leña

Tabla 8. Tabla Nivel de Escolaridad y Tabaquismo

Tabla 9. Exposición a Neumotóxicos

Tabla 10. Tabla Estirpe histológica en Porcentaje

Tabla 11. Grado de diferenciación histológica

Tabla 12. Estadio TNM

Tabla 13. Signos y síntomas

Gráfica 1. Diagnóstico de Cáncer pulmonar por Género

Gráfica 2. Cáncer pulmonar en Mujeres

Gráfica 3. Número de casos por Grupo de Edad

Gráfica 4. Tabaquismo por Grupo de Edad

Gráfica 5. Frecuencia de Tabaquismo en casos y controles

Gráfica 6. Nivel Escolar y Frecuencia de Tabaquismo

Gráfica 7. Estirpe histológica y tabaquismo

Gráfica 8. Grado de Diferenciación Histológica en pacientes con Tabaquismo y Sin tabaquismo

Gráfica 9. Estadio TNM según antecedente de Tabaquismo

Gráfica 10. Síntomas y Hallazgos físicos

Gráfica 11. Diagnóstico clínico en grupo Control

Tabla 1. Incidencia de Cáncer pulmonar por Grupo de Edad

EDAD	No. De Casos
20 A 29	1
30 A 49	14
40 A 49	40
50 A 59	49
60 A 69	57
70 A 79	44
MÁS DE 80	11
Total	216

Tabla 2. Número de Casos por grupo de Edad para el grupo de fumadoras y no fumadoras

EDAD	FUMADORAS n=69	NO FUMADORAS n=147
20 A 30	0	1
30 A 40	3	11
40 A 50	12	28
50 A 60	14	35
60 A 70	17	40
70 A 80	18	26
MÁS DE 80	5	6

Tabla 3. Antecedente de Tabaquismo Casos y Controles

Rango de edad	Sin tabaquismo	Con tabaquismo	
22-29	1	1	
30-39	37	4	
40-49	92	25	
50-59	127	21	
60-69	141	35	
70-79	109	23	
80 y más	24	8	
Total	531	117	648

Tabla 4. Tabaquismo Casos y controles

	Caso	Control	Total
Con tabaquismo	69	48	117
Sin tabaquismo	147	384	531
Total	216	432	648
OR 3.755 X² de Pearson=42.24 **p= 0.000			

Tabla 5. Antecedente de tabaquismo en casos y controles

	Caso	Control	Total
Con tabaquismo	69	48	117
Sin tabaquismo	147	384	531
	216	432	648
OR 3.75 X ² de Pearson 42.24 p= 0.000			

Tabla 6. Antecedente familiar de Cáncer

Antecedente familiar	Caso	Control	Total
Con	72	27	99
Sin	144	405	549
Total	216	432	648
OR 7.50 X ² de Pearson=81.60 **p= 0.000			

Tabla 7. Exposición a humo de leña

Exposición a humo de leña	Caso	Control	Total
Con	93	111	204
Sin	123	321	444
Total	216	432	648
OR 2.18 X ² de Pearson=20.12 **p= 0.000			

Tabla 8. Tabla Nivel de Escolaridad y Tabaquismo

Escolaridad	Sin tabaquismo	Con tabaquismo
Analfabeta	21.1%	24.6%
Primaria incompleta	3.4%	4.3%
Primaria completa	56.5%	55.1%
Secundaria	12.2%	10.1%
Bachillerato	4.1%	2.9%
Superior	2.7%	2.9%
Total	100%	100%

Tabla 9. Exposición a Neumotóxicos

Exposición a neumotóxicos	Casos	Controles	Total
Sí exposición	39	24	63
No exposición	177	408	585
Total	216	432	648
OR 3.74 X ² de Pearson=25.635 **p= 0.000			

Tabla 10. Tabla Estirpe histológica en Porcentaje

Estirpe	Sin tabaquismo	Con tabaquismo
Adenocarcinoma	58,30%	59,70%
Epidermoide	19,40%	27,80%
Adenoescamoso	3,50%	0
Células pequeñas	5,60%	0
Cáncer no clasificado	13,20%	12,50%

Tabla 11. Grado de diferenciación histológica

Grado diferenciación	Sin tabaquismo	Con tabaquismo
Bien diferenciado	27,9%	65,2%
Moderadamente diferenciado	25,2%	26,1%
Poco diferenciado	17,0%	1,4%
Indiferenciado	29,9%	7,2%

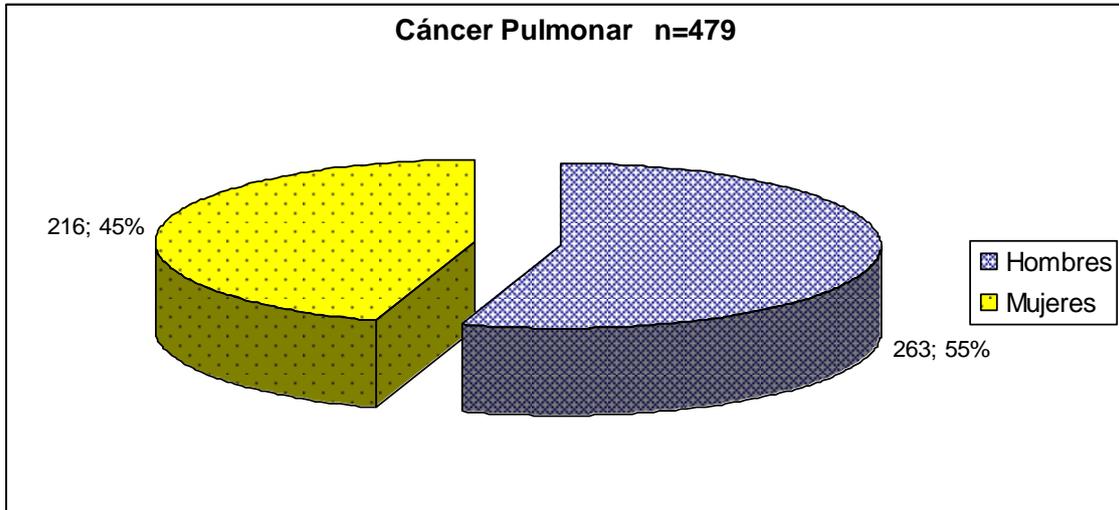
Tabla 12. Estadio TNM

ESTADIO	FUMADORES	NO FUMADORES	TOTAL
I	0	1	1
IIA	0	5	5
IIB	2	2	4
IIIA	9	17	25
IIIB	20	41	63
IV	39	88	118

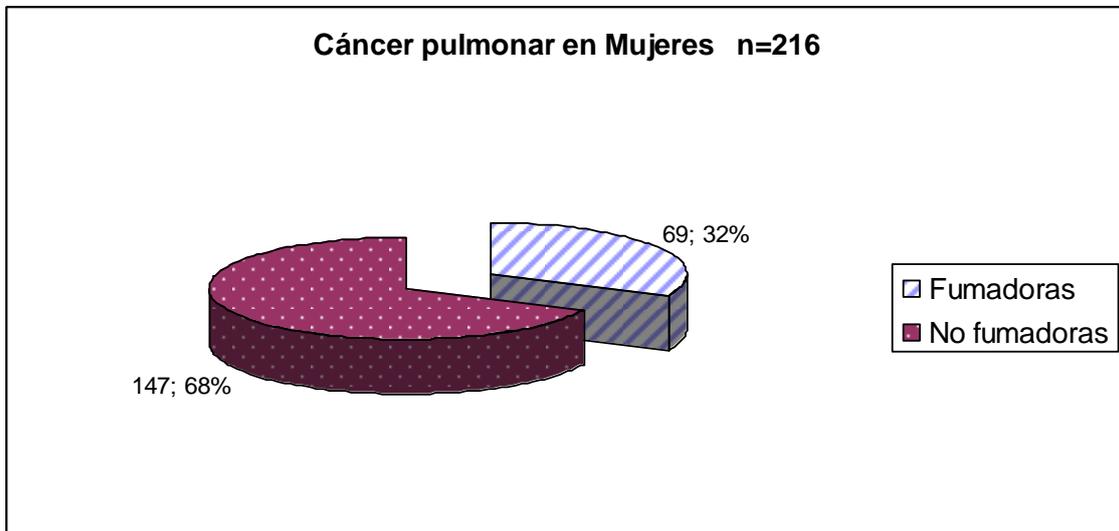
Tabla 13. Signos y síntomas

Signos y síntomas	Porcentaje	Frecuencia n=216
Tos	91%	197
Disnea	87%	187
Pérdida de peso	81%	174
Astenia	76%	164
Dolor	75%	162
Derrame pleural	44%	95
Hemoptisis	18%	39

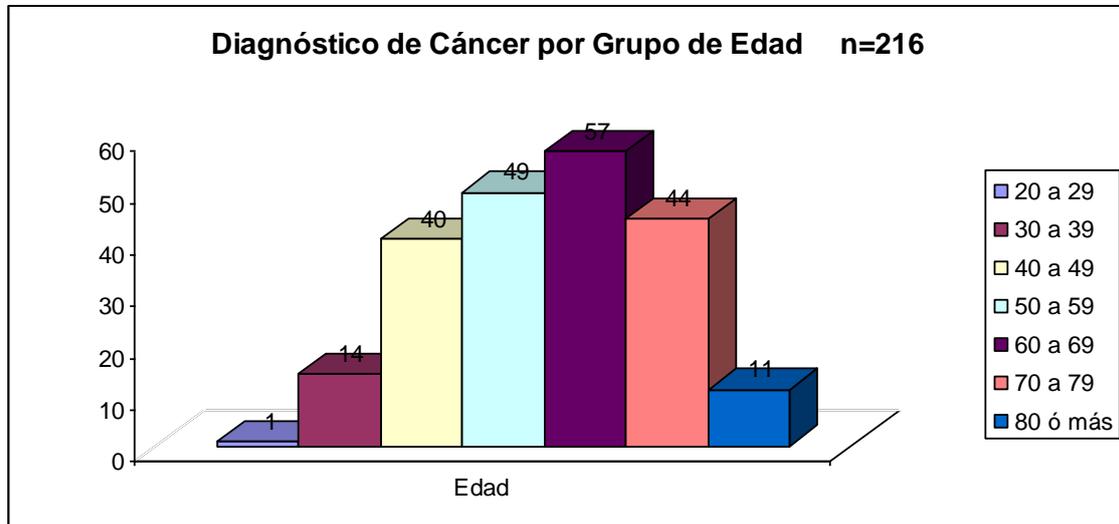
Gráfica 1. Diagnóstico de Cáncer pulmonar por Género



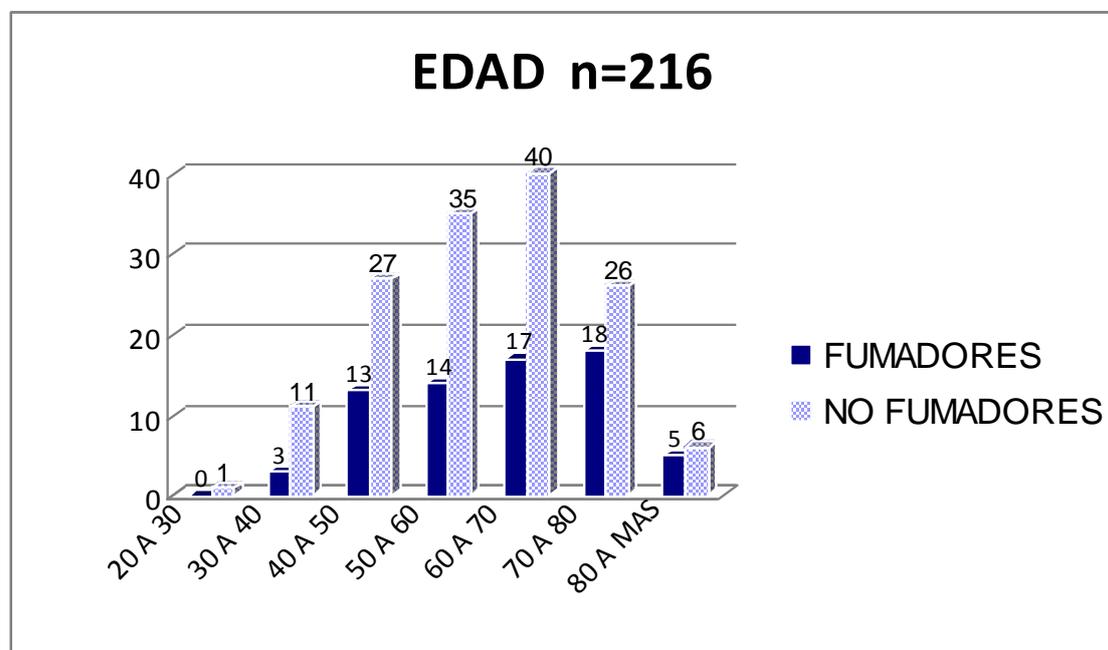
Gráfica 2. Casos Cáncer pulmonar en Mujeres



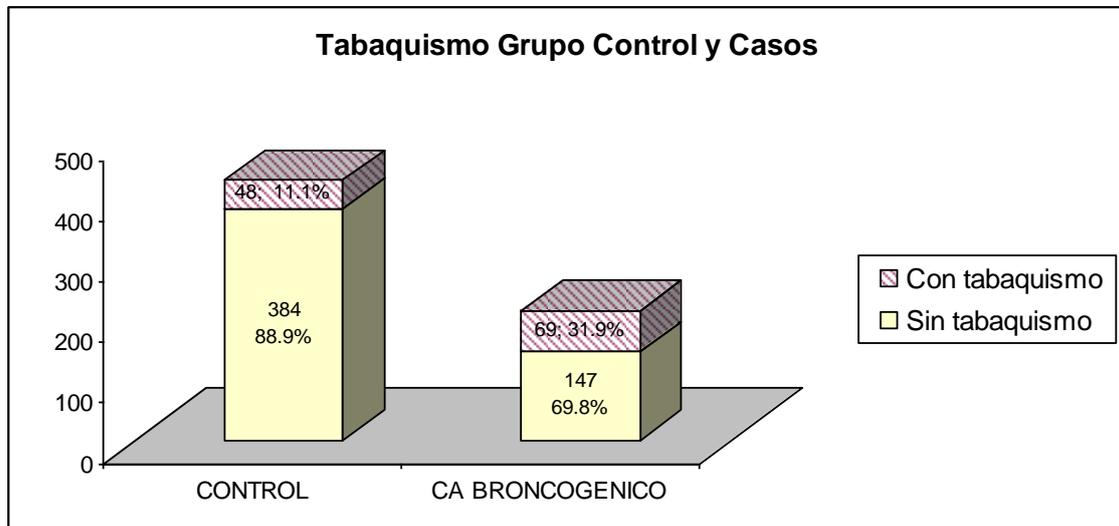
Gráfica 3. Número de casos por Grupo de Edad



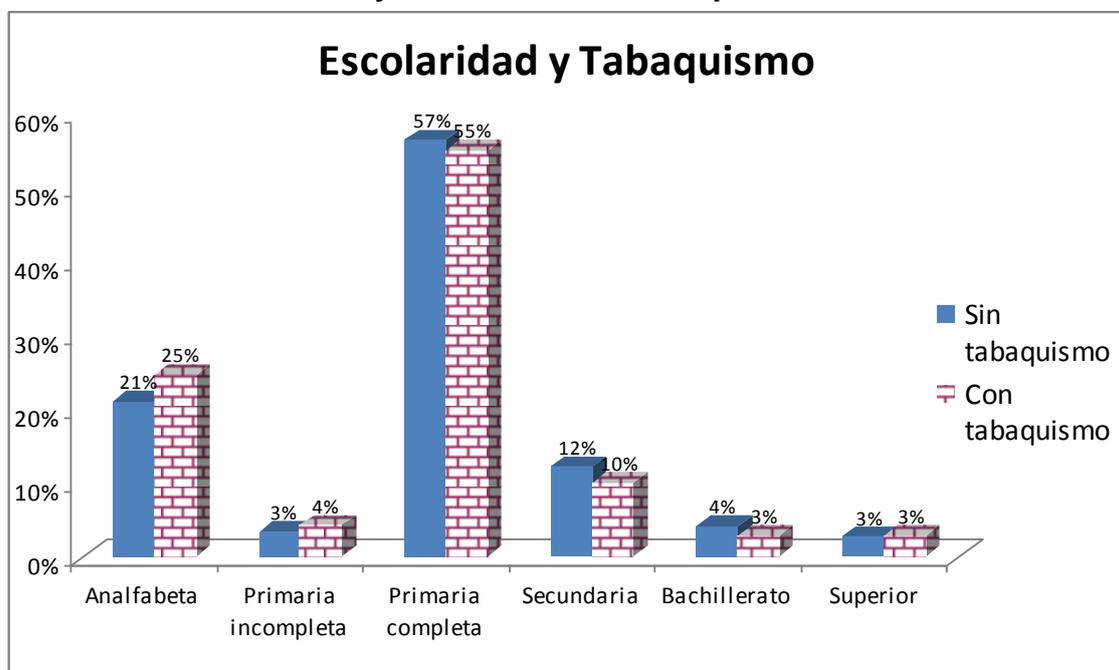
Gráfica 4. Tabaquismo por Grupo de Edad



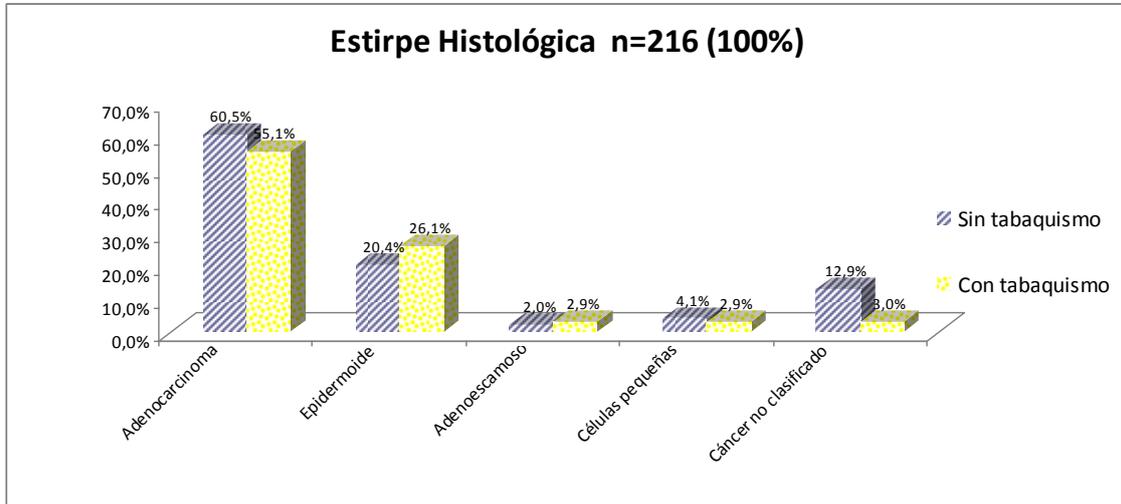
Gráfica 5. Frecuencia de Tabaquismo en casos y controles



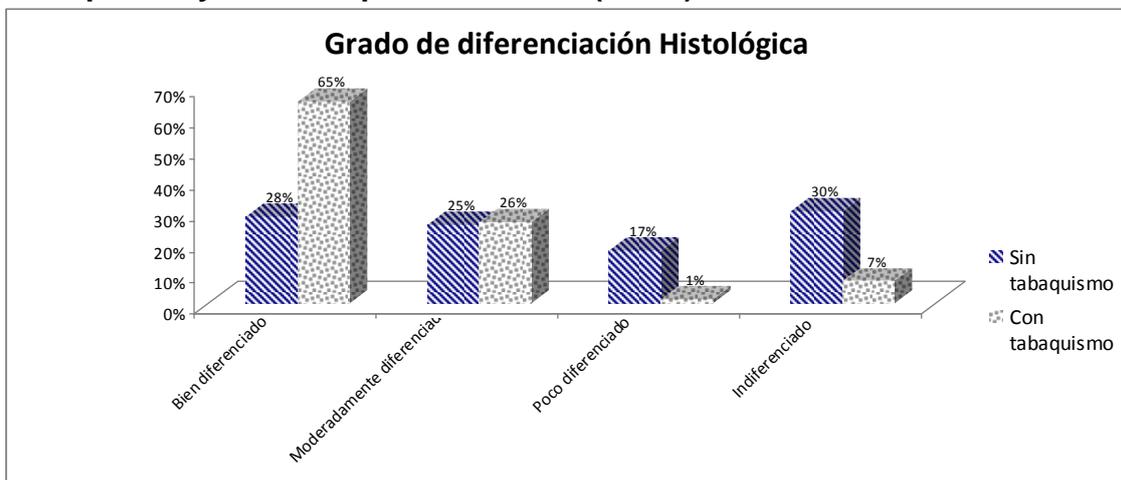
Gráfica 6. Nivel Escolar y Frecuencia de Tabaquismo



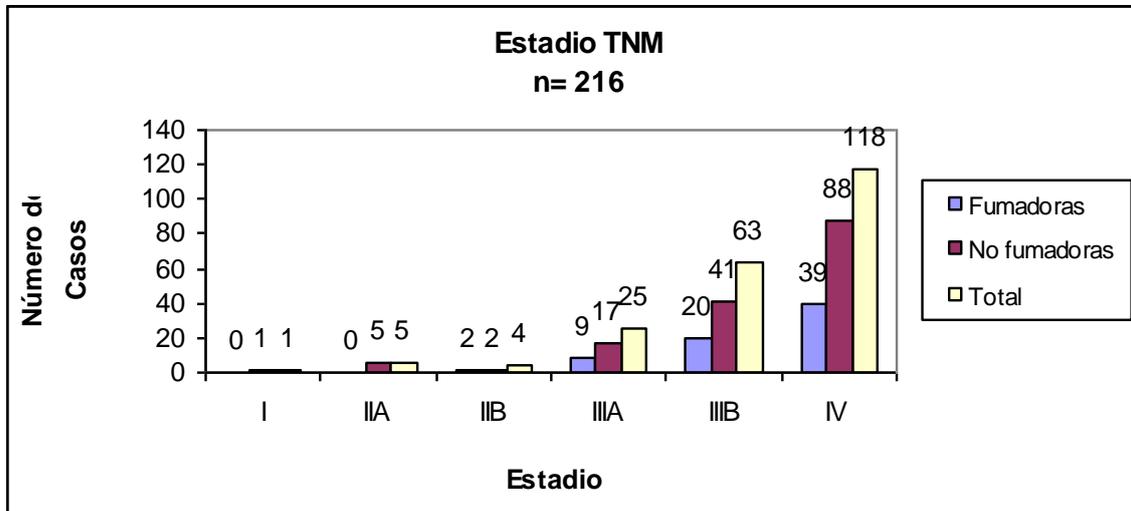
Grafica 7. Estirpe histológica y tabaquismo



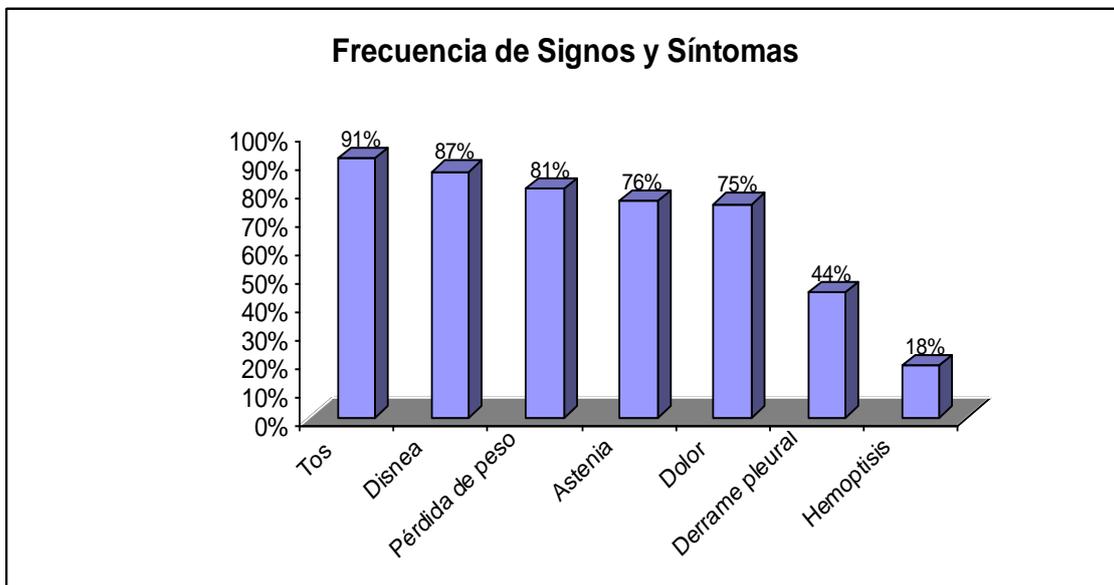
Gráfica 8. Grado de Diferenciación Histológica en pacientes con Tabaquismo y Sin tabaquismo n= 216 (100%)



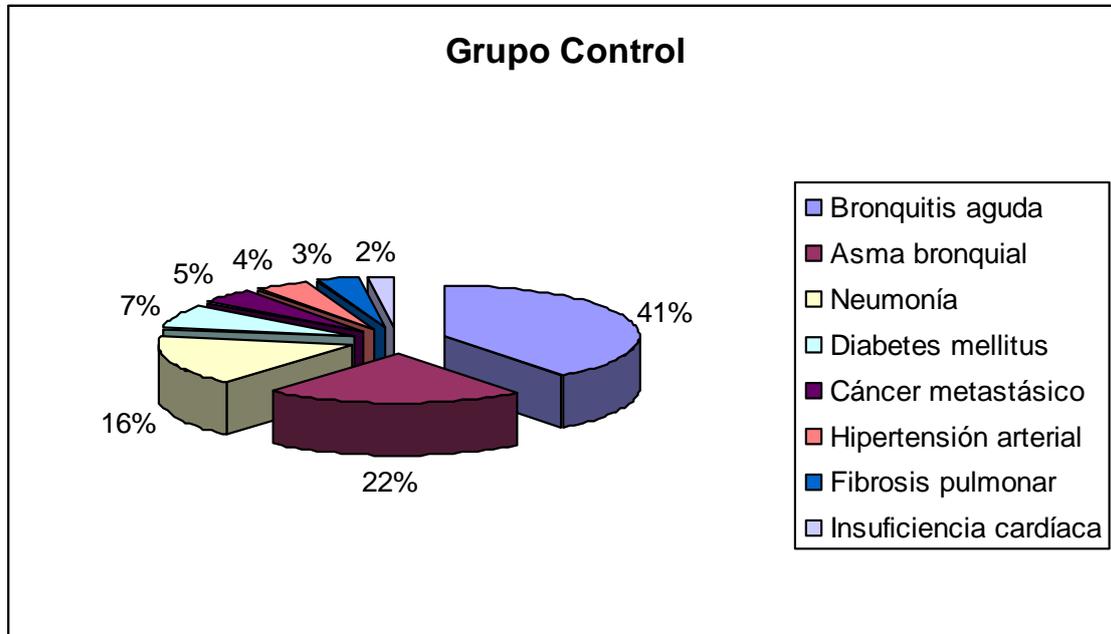
Gráfica 9. Estadio TNM según antecedente de Tabaquismo



Gráfica 10. Síntomas y Hallazgos físicos



Gráfica 11. Diagnóstico clínico en grupo Control



ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

No. caso	No. Archivo	F. Ingreso	Edad	Sexo	Escolaridad	L. Origen	Ant. Cancer	Tabaquismo	Paq/Año	Exp. H. Leña	Desnutrición	Exp. Neumot.

No. caso	No. Archivo	No. Biopsia	Estirpe Histologica	Est. TNM	Metastasis	Tos	Disnea	P. Peso	Hemoptisis	Ast/Adin	Dolor	Derrame P