

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MÉDICO ABC

**“CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE CÁNCER DE PULMÓN
ASOCIADO A LA EXPOSICIÓN AL HUMO DE LEÑA Y PROPUESTA
SOBRE EL NIVEL ÓPTIMO DE TAMIZAJE EN POBLACIÓN MEXICANA”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. VICTORIA ÍMAZ OLGUÍN

ASESOR DE TESIS:
DRA. RAQUEL GERSON CWILICH
ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO ABC.

MÉXICO, D.F. 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Dr. José Halabe Cherem
Jefe de enseñanza
Centro Médico ABC.

Dra. Raquel Gerson Cwilich
Profesor Titular del Curso de Especialización en
Oncología Médica
Centro Médico ABC

Dra. Raquel Gerson Cwilich
Asesor de Tesis
Oncología Médica
Centro Médico ABC

Dr. Jerónimo Rafael Rodríguez Cid
Co-tutor de tesis
Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Índice

I.	Síntesis del proyecto	5
I.1.	Introducción	5
II.	Métodos	7
II.1.	Tipo de estudio y muestreo	7
II.2.	Variables	7
II.3.	Material y métodos	7
II.4.	Análisis estadístico	7
III.	Antecedentes del proyecto	8
III.1.	Introducción	8
III.2.	Bibliografía	13
IV.	Marco teórico	15
IV.1	Bibliografía	20
V.	Contribución del proyecto en el avance del conocimiento	22
VI.	Objetivos	23
VI.1.	Objetivo principal	23
VI.2.	Otros objetivos	23
VII.	Hipótesis o lineamientos	24
VIII.	Estrategias o metodologías de la investigación	25
VIII.1.	Material y métodos	25
VIII.2.	Población a estudiar	25
VIII.3.	Criterios de inclusión (grupos de estudio)	25
VIII.4.	Criterios de inclusión (grupo de control)	25
VIII.5.	Criterios de exclusión (grupos de estudio)	25
VIII.6.	Procedimientos	26
VIII.7.	Análisis estadístico	26
IX.	Resultados	28
IX.1.	Generales	28
IX.2.	Tratamiento	29
IX.3.	Tablas	31
IX.4.	Figuras	37
X.	Discusión	38

1. INVESTIGADOR PRINCIPAL

Nombre	Victoria Ímaz Olguín
RFC:	IAOV820606
Nacionalidad:	Mexicana
Cargo:	Médico Residente de Oncología Médica
Teléfono particular	55 1082 4825
Dirección de correo electrónico	cocaimaz@yahoo.com.mx
Nivel máximo de estudios	Sub-especialidad Médica
Disciplina	Oncología Médica
Especialidad	Oncología Médica

2. TUTOR DE TESIS

Nombre	Raquel Gerson Cwilich
RFC:	GEGR4404172R4
Nacionalidad:	Mexicana
Cargo:	Jefe del centro de cáncer ABC Profesor titular del curso de Oncología Médica ABC
Teléfono de oficina	52308000
Dirección de correo electrónico	rgerson18@gmail.com
Nivel máximo de estudios	Sub-especialidad Médica
Disciplina	Oncología Médica
Especialidad	Oncología Médica

3. CO-TUTOR DE TESIS

Nombre	Jerónimo Rafael Rodríguez Cid
RFC:	ROCJ800218GC9
Nacionalidad:	Mexicana
Cargo:	Médico Adscrito del INER
Teléfono particular	5529091366
Dirección de correo electrónico	cidjeronimo@yahoo.com.mx
Nivel máximo de estudios	Sub-especialidad Médica- Maestría
Disciplina	Oncología Médica
Especialidad	Oncología Médica

I. SÍNTESIS DEL PROYECTO

Título: Estudio de cohorte retrospectivo: Características demográficas del cáncer de pulmón asociado a exposición al humo de leña y propuesta sobre el nivel óptimo de tamizaje en población mexicana.

Introducción

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte relacionada al cáncer en el mundo. 1 En México tiene un índice de mortalidad del 125.2 por cada 100,000 hombres y 48.8 por cada 100,000 mujeres. 2,3. En Estados Unidos se estima que en 2014 se diagnosticarán 224,210 nuevos casos (116,000 en hombres y 108,210 en mujeres) y se calcula que ocurrirán 159,260 muertes debidas a esta enfermedad. 4.

Los pacientes en los que se recomienda tamizaje con tomografía computada de dosis bajas (TCBD) son aquellos de alto riesgo, definidos como: edad entre 55 y 74 años, con un índice tabáquico de 30 paquetes/año, fumadores activos o que hallan suspendido el tabaquismo menos de 30 años antes y que sean candidatos a terapia curativa.

Actualmente no existe una recomendación para diagnóstico temprano en pacientes expuestos a humo de leña.

El cáncer de pulmón en no fumadores afecta desproporcionalmente a más mujeres que hombres. Existe información limitada acerca de la patogénesis, anormalidades moleculares y pronóstico. Se han propuesto diversos factores entre los que destacan la exposición a biomasa (producto de la combustión de materia orgánica utilizada como fuente de energía) en los hogares.

Aproximadamente el 50% de la población mundial está expuesta al humo producido por combustibles sólidos utilizados en el hogar y se estima que aproximadamente 1.6 millones de muertes en el año 2000 se asociaron a esta exposición.

Existen varios tipos de combustibles sólidos, entre los que destacan el carbón y varias formas de biomasa como son la leña y el abono de origen animal.

Se han realizado pocos estudios para evaluar el riesgo de cáncer de pulmón y la exposición a biomasa. Los estudios más grandes se han realizado en países asiáticos como China, en donde el uso de carbón es el más prevalente. 1

En estos estudios se ha mostrado una relación directa entre la exposición crónica y el riesgo de cáncer de pulmón con un incremento de hasta 25 veces.

En México, alrededor del 34% de la población utiliza leña para cocinar, 91% es población rural y solo 11% es población urbana. 2 La comparación entre cocinar con estufas de gas y leña en México ha demostrado que utilizar el humo de leña resulta en una concentración de partículas 5-10 veces mayor en la cocina. 2

A pesar de que la relación entre la exposición a biomasa y la probabilidad de desarrollar cáncer de pulmón está bien establecida, no se ha determinado un índice de exposición a humo de leña (EHL) en donde este riesgo se incremente, por lo que no se cuenta con una recomendación de tamizaje para esta población.

II. Métodos

Tipo de estudio y de muestreo: Estudio de cohorte retrospectivo, unicéntrico, con muestreo no probabilístico, consecutivo por conveniencia.

Variables: La variable dependiente a estudiar es cáncer de pulmón (incluyendo variables co-dependientes: histología, subtipo histológico, estatus de mutación de EGFR). La variable independiente es el índice de exposición a humo de leña medido en horas/año. Se analizarán covariables que pudieran influir en el resultado: género, tabaquismo, tuberculosis, exposición a asbesto, obesidad y otras enfermedades crónicas.

Material y método: Serán analizados dos cohortes: Cohorte 1: Pacientes con cáncer de pulmón sin exposición a humo de leña. Cohorte 2: Pacientes con cáncer de pulmón con exposición a humo de leña. Se realizará un análisis multivariado mediante el método de regresión logística para determinar la validez de las características demográficas encontradas.

Análisis estadístico: El análisis estadístico preliminar se realizará utilizando la t de Student o la U de Mann-Whitney, la prueba de Chi cuadrada (χ^2) o la prueba exacta de Fisher; concluido el estudio se realizará análisis multivariado de regresión logística. Las comparaciones entre grupo serán con la prueba de log-rank. Con fines descriptivos las variables continuas se expresarán como medidas aritméticas, medias, medianas y desviaciones estándar y las variables categóricas como proporciones e intervalos de confianza al 95%. Las comparaciones inferenciales se llevarán a cabo por medio de la t de Student o la prueba U de Mann-Whitney de acuerdo a la distribución de datos determinado por la prueba de Kolgomorov-Smirnov. Se utilizará la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher para evaluar la significancia entre las variables categóricas. La significancia estadística se determinará con un valor de $p < 0.05$ con una prueba de dos colas. Se realizara un análisis mediante el uso de curvas ROC para determinar el número de horas /año de exposición a humo de leña más influyente en la aparición de cáncer de pulmón con el fin de establecer el punto de corte óptimo a utilizar en un estudio de tamizaje.

III. ANTECEDENTES DEL PROYECTO

INTRODUCCIÓN.

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte relacionada al cáncer en el mundo.

1 En México tiene un índice de mortalidad del 125.2 por cada 100,000 hombres y 48.8 por cada 100,000 mujeres. 2,3. En Estados Unidos se estima que en 2014 se diagnosticarán 224,210 nuevos casos (116,000 en hombres y 108,210 en mujeres) y se calcula que ocurrirán 159,260 muertes debidas a esta enfermedad. 4.

Únicamente el 16.6 % de los pacientes con cáncer de pulmón están vivos a los 5 años desde el diagnóstico. 5

El principal factor de riesgo es la exposición a tabaco la cual es responsable de la mayoría de las muertes relacionadas a cáncer de pulmón. 6-8

El humo del cigarro contiene muchos carcinógenos químicos, entre los que destacan las nitrosaminas y el benzo (a) pireno diol epóxido. 9, 10. Se sabe que a menor edad de inicio de tabaquismo y a mayor cantidad de cigarrillos y años fumando es mayor el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. El índice tabáquico se determina multiplicando el número de cigarrillos que se consumen por día por el número de años fumados, entre 20.

La encuesta nacional de adicciones realizada en 2008, mostró que el 18.5% de la población mexicana entre los 12 y 65 años es fumadora activa.

Numerosos estudios han demostrado que después de 30 años de suspensión del tabaquismo el riesgo de cáncer de pulmón disminuye 90% y si se interrumpe el consumo antes de los 30 años, el riesgo de padecer cáncer de pulmón llega a ser casi igual al de la población general.

Los expuestos no fumadores también tienen riesgo incrementado, se calcula que tienen un RR de 1.24 de padecer cáncer de pulmón. 11

El gas radón, un gas radioactivo producido por la descomposición del radio 226, también parece ser un factor de riesgo. La agencia de protección ambiental de Estados Unidos estima que el radón es la principal causa de cáncer de pulmón en no fumadores.

12, 13

El asbesto, un componente mineral, es un carcinógeno conocido que incrementa el riesgo de cáncer de pulmón en personas expuestas a estas fibras, especialmente en pacientes fumadores. Se estima que es responsable del 3-4% de todos los casos de cáncer de pulmón.

14

Otros posibles factores de riesgo son inflamación crónica pulmonar, cicatrización pulmonar secundaria a tuberculosis, historia familiar y exposición a otros carcinógenos.

15

La exposición a biomasa, entre las que destacan el humo de leña, también es un factor de riesgo conocido. Se calcula que el 50% de la población mundial utiliza combustibles de biomasa como principal fuente de energía en el hogar. En el contexto de los países en vías de desarrollo representa hasta el 90%.

16

Se estima que el 16% de las amas de casa en México utilizan estufas de leña para cocinar.

Existen numerosos estudios que establecen la relación entre exposición a biomasa y riesgo de cáncer de pulmón así como otras enfermedades respiratorias. Esta exposición se calcula multiplicando el número de horas de exposición diaria por los años de la exposición. Se ha propuesto que una EHL mayor a 200 horas/año es factor de riesgo para enfermedad pulmonar.

17

La exposición prolongada al humo de leña por más de 50 años se ha relacionado con mayor riesgo de cáncer de pulmón en mujeres mexicanas no fumadoras (OR 1.9; IC 95% 1.1-3.5), afectadas principalmente por cáncer de pulmón de tipo adenocarcinoma.

18

El mecanismo por el cual el humo de leña produce cáncer de pulmón no es comprendido al 100%, sin embargo se sabe que numerosos productos de la

combustión de la madera son carcinógenos. Se ha reportado que incrementan la fosforilación de p53 y metilación de p16 y alteraciones en los genes GATA 4. 19

Debido a la alta prevalencia de exposición a biomasa en nuestro país, es de gran importancia conocer la magnitud del problema y así poder proponer métodos de diagnóstico temprano en esta población en riesgo. Esto es posible lograrlo mediante algún método de tamizaje.

El diagnóstico temprano de cáncer de pulmón se realiza en pacientes de alto riesgo por tabaquismo. Sin embargo en nuestro país su implementación no ha sido posible debido al alto costo y la baja disponibilidad.

Los estudios que respaldan esta recomendación se realizaron en países desarrollados en los que la exposición a biomasa no es un problema de salud pública.

Actualmente no existe una recomendación para diagnóstico temprano en pacientes expuestos a humo de leña.

El carcinoma de células no pequeñas de pulmón (CPCNP) supone el 80-85% de los CP. Incluye fundamentalmente, los siguientes tipos histológicos: epidermoide, adenocarcinoma y de células grandes.

El carcinoma de células pequeñas de pulmón (CPCP) constituye aproximadamente el 15-20% de las neoplasias pulmonares. Aproximadamente el 60-70% de los pacientes tienen enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico.

El adenocarcinoma es el tipo histológico más común en Estados Unidos y también es el más común en los pacientes no fumadores.

Se han identificado ciertos factores predictores de supervivencia como son un buen estado funcional, estadio temprano al diagnóstico, ausencia de pérdida de peso significativa (no más del 5%) y sexo femenino.

Las guías internacionales recomiendan que la estrategia diagnóstica debe ser individualizada para cada caso. Esta estrategia debe ser decidida de forma multidisciplinaria.

El diagnóstico debe ser histopatológico, existen diversas técnicas para obtención del

material como la biopsia por aspiración con aguja fina, lavado bronquial, cepillado bronquial, biopsia endobronquial o transbronquial, entre otras. 20

El reporte histopatológico debe incluir la clasificación histológica la Organización Mundial de la salud de los carcinomas de pulmón. Esta clasificación fue revisada recientemente. 21 Esta nueva clasificación requiere estudios de inmunohistoquímica y moleculares. 22

La determinación del estadio es de acuerdo a la séptima edición de la AJCC.

Numerosos biomarcadores han surgido como factores predictores y pronósticos. Un marcador predictivo indica la eficacia de determinado tratamiento y un marcador pronóstico indica la supervivencia del paciente independientemente del tratamiento que reciba. Es un indicador de la agresividad innata del tumor.

Los marcadores predictivos en esta neoplasia incluyen la mutación del EGFR y el gen de fusión EML4-ALK. La presencia de delección del exón 19 ó 21 L858R del EGFR es predictor de beneficio de tratamiento con inhibidor EGFR tirosino-cinasa, sin embargo la presencia de estas mutaciones no son factores pronósticos de supervivencia. 23, 24, 25 La frecuencia de mutaciones en EGFR se han reportado en diferentes poblaciones, en la población asiática es de 40%, en la población caucásica de 13%. Los datos registrados en Latinoamérica reportan una frecuencia de 31.2%. 26

Las características clínicas que se asocian a la presencia de estas mutaciones son histología de adenocarcinoma, mujeres no fumadoras y con historia e exposición a humo de leña. 26

También se han detectado mutaciones activas en el gen de KRAS en el cáncer de pulmón. Más del 90% de ellas se encuentran en el codón 12 del gen y se reportan con mayor frecuencia en tumores de pacientes con historia de tabaquismo. Se asocian a una pobre supervivencia.

La mutación de KRAS y EGFR son mutuamente excluyentes. 27 El gen de fusión EML4-ALK se presenta en el 4-7% de los pacientes con CPCNP, es un predictor de respuesta a inhibidor de ALK.

El tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas depende de varios factores: tipo histológico, características moleculares, estadio de la enfermedad y estado general del paciente.

En general los pacientes en estadios tempranos son candidatos a cirugía curativa, los pacientes con enfermedad localmente avanzada se benefician de terapia combinada con quimioterapia y radioterapia y los pacientes con enfermedad metastásica son candidatos a quimioterapia sistémica.

La quimioterapia sistémica de primera línea consiste en la combinación de cisplatino con alguna droga de las siguientes drogas: paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, pemetrexed. La duración óptima del tratamiento es de 4 a 6 ciclos. 20, 28

La combinación de quimioterapia con terapia blanco puede ser con bevacizumab o cetuximab. El bevacizumab se puede utilizar en los pacientes con histología de células no pequeñas no epidermoide en combinación con carboplatino y paclitaxel.²⁹ El cetuximab en combinación con cisplatino y vinorelbina es una opción de primera línea en pacientes con CPCNP con sobreexpresión de EGFR. 30, 31

El tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas depende la extensión de la enfermedad. Los pacientes con enfermedad limitada son candidatos a tratamiento combinado con quimio y radioterapia. Los pacientes con enfermedad extensa son candidatos a quimioterapia sistémica a base de cisplatino y etopósido. 32

A pesar de los avances en quimioterapia y biología molecular, la mortalidad por cáncer de pulmón no ha cambiado a lo largo del tiempo. La supervivencia a 5 años en estadios avanzados no supera el 25%, por lo que los esfuerzos deben concentrarse en la prevención y diagnóstico temprano de la enfermedad.

1. Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, et al. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:824–842
2. Secretaría de Salud. Coordinación general de planeación estratégica, dirección general de información evaluación del desempeño. In: *Mortalidad 1999*. 1st ed. Mexico City, Mexico: Talleres de Impresión Gráfica de Arte Mexicano, SA de CV, 2000; 79–90
3. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud, 2003. Available at: <http://www.salud.gob.mx>. Accessed March 7, 2005
4. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer Statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014
5. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations) based on November 2011 SEER data submission. Bethesda, MD: National Cancer Institute
6. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, et al. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e1S-29S
7. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997;315:980-988
8. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:29S-55S.
9. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1976;2:1525-1536
10. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int J Epidemiol* 2007;36:1048-1059.
11. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol* 2007;25:561-570
12. Schrupp DS, Carter D, Kelsey CR, et al. Non-small cell lung cancer. In: DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, et al., eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
13. El Ghissassi F, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens--part D: radiation. *Lancet Oncol* 2009;10:751-752.
14. Omenn GS, Merchant J, Boatman E, et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. *Environ Health Perspect* 1986;70:51-56.
15. Fraumeni JF, Jr. Respiratory carcinogenesis: an epidemiologic appraisal. *J Natl Cancer Inst* 1975;55:1039-1046
16. Biomass fuel exposure and respiratory diseases in India Rajendra Prasad, Abhijeet Singh, Rajiv Garg, Giridhar B. Hosmane
17. Household coal use and lung cancer: systematic review and meta-analysis of case-control studies, with an emphasis on geographic variation. *Int J Epidemiol*. 2011 Jun;40(3):719-28
18. Hernández-Garduño E, Brauer M, Pérez-Neria J, Vedal S. Wood smoke exposure and lung adenocarcinoma in non-smoking Mexican women. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:377–383.
19. Clinical and Pathological Characteristics, Outcome and Mutational Profiles Regarding Non-Small-Cell Lung Cancer Related to Wood-Smoke Exposure. Oscar Arrieta, MD, Alma D. Campos-Parra, PhD, Carlos Zuloaga, MD, Alejandro

- Avilés, MD. Thorac Oncol. 2012;7: 1228–1234
20. NCCN Guidelines Version 3.2014 Non-Small Cell Lung Cancer
21. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2011;6:244-285
22. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. J Clin Oncol 2013;31:992-1001
23. Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. J Clin Oncol 2008;26:1472-1478
24. Sequist LV, Martins RG, Spigel D, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. J Clin Oncol 2008;26:2442-2449.
25. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. N Engl J Med 2005;353:133-144.
26. Arrieta O, Cardona AF, Federico Bramuglia, Gallo A, Serrano, et al. Genotyping Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Latin American. J Thorac Oncol 2011;6(11):1955-9
27. Downward J. Targeting RAS signalin pathways in cáncer therapy. Nat Rev Cancer 2003; 3(1):11-22
28. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cáncer. Br J Cancer 2006; 95(8): 966-73
29. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brhamer J, Schiller JH, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non small cell lung cáncer. N Eng J Med 2006; 355(24): 2542-50
30. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, von Pawel J, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advance non small cell lung cáncer (FLEX): an open label randomised fase III trial. Lancet 2009; 373:1525-31
31. O'Byrne KJ, Bodarenko I, Barrios C, Eschbach C, Martens U, Hotko Y, et al. Molecular and clinical predictors of aoutcome for cetuximab in non small cell lung cáncer JCO 2009; 27(15S)
32. NCCN Guidelines Version 3.2014 Small Cell Lung Cancer

IV. MARCO TEÓRICO.

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en Estados Unidos, el 90% de los casos es atribuible al tabaquismo.

La relación causal entre el tabaquismo y el cáncer de pulmón fue propuesta por primera vez en 1938. Desde entonces, el riesgo de padecer cáncer de pulmón por tabaquismo ha sido perfectamente identificado. Es el factor de riesgo modificable más importante.

Se estima que aproximadamente 443,000 adultos en Estados Unidos mueren anualmente a causa del tabaquismo. Se calcula a nivel mundial que las muertes por tabaquismo ascenderán a 10 millones en 2020.

El humo del tabaco contiene más de 7,000 compuesto de los cuales se sabe que más de 50 son carcinógenos que incrementan el riesgo de mutaciones celulares especialmente en sujetos con predisposición genética.

La FDA definió recientemente 93 compuestos químicos que son considerados dañinos en el tabaco o en el humo del tabaco.

Aunque la gran mayoría de los pacientes tienen antecedente de tabaquismo, un 10% de los pacientes nunca fumaron.

Los fumadores pasivos también tienen un riesgo incrementado de padecer cáncer de pulmón, esto incrementa hasta en un 20-30% riesgo de padecer cáncer de pulmón con un RR de 1.24 para los sujetos que viven con un fumador y 1.22 para los que están expuestos en el trabajo.

La exposición ocupacional también es un factor de riesgo importante. Se han identificado aproximadamente 150 agentes como probables carcinógenos entre los cuales destacan el asénico, cromo, asbesto, níquel, cadmio, berilio, sílice, vapores de diésel. El RR para desarrollar cáncer de pulmón en individuos con exposición ocupacional es de 1.59. 18

La exposición a radón (un producto de la descomposición del uranio-238 y radio-226) ha sido relacionado con el desarrollo de cáncer de pulmón. El riesgo de exposición

ocupacional entre los mineros de uranio es ampliamente conocido, sin embargo la exposición residencial a este compuesto es dudosa. En 1997 se publicó un metaanálisis de 8 estudios que reportó un RR de 1.14, sin embargo en otro estudio publicado en 2005 se detectó una relación linear entre la cantidad de radón al que estuvieron expuestos y el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. El riesgo es mayor entre los sujetos con tabaquismo concomitante. 19,20

Numerosos estudios han sugerido mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón en parientes de primer grado de pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón. 21

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se asocia con riesgo de padecer cáncer de pulmón, esto puede ser explicado por la historia de tabaquismo. Yang et al encontraron que el EPOC es responsable del 12% de los casos de cáncer de pulmón entre los fumadores crónicos. Sin embargo, existe evidencia que sugiere una asociación entre EPOC y cáncer de pulmón que no siempre se explica por el tabaquismo. 22, 23

La detección temprana es una oportunidad importante para disminuir la mortalidad por cáncer de pulmón. Debido a los resultados positivos obtenidos en otras neoplasias como colon y mama en los últimos años se ha puesto especial interés en esta población. Datos recientes respaldan el uso de TCBD de tórax en pacientes con alto riesgo de cáncer de pulmón. 1-4

El objetivo de la detección temprana es diagnosticar a los pacientes antes de que la enfermedad produzca síntomas y cuando la probabilidad de que el tratamiento sea exitoso es más alta.

Después de diagnóstico de cáncer de pulmón, la supervivencia está directamente relacionada al estadio de la enfermedad. Aunque los pacientes con estadios IA tienen una supervivencia a 5 años de 75% posterior a la cirugía, este porcentaje cae drásticamente conforme avanza el estadio (supervivencia a 5 años de 71% para estadio IB, 58% para IIA y menos del 25% para estadios III y IV).

El tamizaje debe incrementar no sólo la expectativa de vida si no la calidad de vida de los pacientes que se someten a estos métodos. El índice de falsos positivos debe ser bajo para evitar que los pacientes sean sometidos a estudios adicionales innecesarios.

Un estudio de tamizaje debe tener las siguientes características:

- Mejorar el desenlace
- Estar validado científicamente (adecuada sensibilidad y especificidad)
- Ser de bajo riesgo para el paciente
- Ser reproducible
- Ser accesible
- Ser costo-efectivo

El tamizaje de cáncer de pulmón debe realizarse únicamente en instituciones que cuenten con la participación multidisciplinaria de radiólogos, cirujanos de tórax y medicina pulmonar. Debido a la alta incidencia de falsos positivos y el algoritmo diagnóstico se debe discutir con el paciente acerca de esta prueba.

El colegio americano de neumología y la sociedad americana de oncología recomiendan que esta prueba se realice en centros con experiencia en diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón. 5

Actualmente se están llevando a cabo varios estudios de asignación al azar que evalúan el tamizaje con tomografía computada de baja dosis en pacientes de alto riesgo. Estos estudios incluyen el NLST (the national lung cancer screening trial). El NELSON (the Dutch- Belgian randomized lung cáncer screening trial) y el UKLS (the UK lung screening trial). 3,6

En 2010, los resultados preliminares de NLST sugirieron que el tamizaje con TCBD disminuye la mortalidad específica de enfermedad. Este estudio disminuye el riesgo relativo RR de muerte por cáncer de pulmón 20% cuando se compara con radiografía de tórax.1

Los pacientes en los que se recomienda tamizaje con TCBD son aquellos de alto riesgo definidos como edad entre 55 y 74 años, con un índice tabáquico de 30 paquetes/año, fumadores activos o que hallan suspendido el tabaquismo menos de 30 años antes y que sean candidatos a terapia curativa.

Las guías actuales recomiendan en este grupo de pacientes realizar TCDB una vez por año durante dos años. La duración del tamizaje no está bien establecida, pero se puede considerar hasta que el paciente ya no sea candidato a terapia curativa.17

El cáncer de pulmón en no fumadores afecta desproporcionalmente a más mujeres que

hombres. Existe información limitada acerca de la patogénesis, anormalidades moleculares y pronóstico. Diversos factores se han propuesto entre los que destacan la exposición a biomasa en los hogares.

Aproximadamente el 50% de la población mundial está expuesta a humo atribuido a combustibles sólidos utilizados en el hogar y se estima que aproximadamente 1.6 millones de muertes en 2000 se asociaron a esta exposición.

Existen varios tipos de combustibles sólidos, entre los que destacan el carbón y varias formas de biomasa como son la leña y el abono de origen animal.

Pocos estudios se han realizado para evaluar el riesgo de cáncer de pulmón y la exposición a biomasa. Los estudios más grandes se han realizado en países asiáticos como China, en donde el uso de carbón es el más prevalente. 1

En estos estudios se ha mostrado una relación directa entre la exposición crónica y el riesgo de cáncer de pulmón con un incremento de hasta 25 veces.

En México, alrededor del 34% de la población utiliza leña para cocinar, 91% es población rural y solo 11% es población urbana. 2

La comparación entre cocinar con estufas de gas y leña en México ha demostrado que cocinar con humo de leña resulta en una concentración de partículas 5-10 veces mayor en la cocina. 2

Se han identificado numerosas partículas respirables como monóxido de carbono y carcinógenos como el benzo (a) pireno (BaP) en los hogares rurales en donde se utiliza algún tipo de biomasa para cocinar. 3,4

Smith et al., encontraron en un estudio que incluyó 4 poblaciones en el oeste de la India que la exposición a BaP al cocinar fue aproximadamente de 4000 ng/m³, lo que equivaldría a la cantidad de BaP inhalado al fumar 20 cigarrillos por día. 5

Aggarwal et al., reportaron niveles similares en cocinas de hogares de Ahmedabad, India. 6

Cálculos más recientes sugieren que la exposición a BaP de mujeres que cocinan con biomasa equivalen a fumar 2 a 5 paquetes por día. 7

En estudios realizados en México, la exposición a humo de leña ha sido asociada con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión arterial pulmonar y cor pulmonale en mujeres. 8

En un estudio retrospectivo realizado en pacientes hospitalizados en un centro de referencia en México en mujeres no fumadoras con adenocarcinoma de pulmón se encontró que la exposición por más de 50 años a humo de leña se asocia con riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. 9, 23

Esta población tiende a presentar un subtipo histológico particular y asociación con mutación del EGFR. En el estudio de Arrieta et al, se estudiaron de forma retrospectiva pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón en el Instituto Nacional de Cancerología, en este estudio se encontró que el 95.1% de los pacientes tuvieron cáncer de pulmón de células no pequeñas; 58% estuvieron expuestos a tabaquismo, 35% a humo de leña y tabaquismo y 12.1% a humo de leña. 19.4% de los pacientes nunca fumaron. La exposición a humo de leña se asoció al tipo histológico adenocarcinoma y fue más comúnmente asociado a mutación del EGFR que los pacientes con antecedente de tabaquismo (50% vs 19.4%).

La mutación de KRAS fue menos común en los pacientes con exposición a humo de leña (6.7%) que en fumadores (21%). Los pacientes expuestos a humo de leña tienen tasas de respuestas más altas que los pacientes fumadores (39.7% vs 18.8%). En este estudio los pacientes con CPCNP expuestos a humo de leña presentaron una mayor supervivencia global que los pacientes fumadores (22.7 vs 13.8 meses). Esto sugiere mecanismos de carcinogénesis distintos.

1. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409
2. Aberle DR, DeMello S, Berg CD, et al. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. *New England Journal of Medicine* 2013;369:920-931
3. National Lung Screening Trial Research T, Church TR, Black WC, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:1980-1991
4. Kramer BS, Berg CD, Aberle DR, Prorok PC. Lung cancer screening with low-dose helical CT: results from the National Lung Screening Trial (NLST). *J Med Screen* 2011;18:109-111
5. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA* 2012;307:2418- 2429.
6. Horeweg N, van der Aalst CM, Thunnissen E, et al. Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:848- 854
7. Janakiraman Subramanian and Ramaswamy Govindan. Lung Cancer in never smokers: a Review. *J of Clin Oncol*. Feb 2007;25 (5): 561-570
8. Brauer M, Bartlett K, Regalado-Pineda J, Perez-Padilla R. Assessment of particulate concentrations from domestic biomass combustion in rural Mexico. *Environ Sci Technol* 1996; 30:104–109
9. Bruce N, Perez-Padilla R, Albalak R. Indoor air pollution in developing countries: a major environmental and public health challenge. *Bull World Health Organ* 2000; 78: 1078–1092.
10. Smith K. Fuel combustion, air pollution exposure and health the situation in developing countries. *Ann Rev Energy Environ* 1993; 18: 529–566
11. Smith K, Aggarwal A, Dave R. Air pollution and rural biomass fuels in developing countries: a pilot village study in India and implications for research and policy. *Atmos Environ* 1983; 17: 2343–2362
12. Aggarwal A, Raiyani C, Patel P, Shah P, Chatterjee S. Assessment of exposure to benzo(a)pyrene in air for various population groups in Ahmedabad. *Atmos Environ* 1982; 16: 867–870
13. Smith K, Liu Y. Indoor air pollution in developing countries. In: Samet J, ed. *Epidemiology of lung cancer. Lung Biology in Health and Disease Series, Volume 74*. New York, NY: Marcel Dekker, 1993: pp 151–184.
14. Sandoval J, Salas J, Martinez-Guerra M L, et al. Pulmonary arterial hypertension and cor pulmonale associated with chronic domestic woodsmoke inhalation. *Chest* 1993; 103: 12–20
15. E. Hernández-Garduño, M. Brauer, J. Pérez-Neria, S. Vedral. Wood smoke exposure and lung adenocarcinoma in mexican women. *Nt J Tuberc Lung Dis* 8(3): 377-383
16. NCCN Guidelines 2014, Lung Cancer Screening
17. Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, et al. The global burden of disease due to occupational carcinogens. *Am J Ind Med* 2005;48:419- 431
18. Lee CI, Forman HP. CT screening for lung cancer: implications on social responsibility. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:297-298.
19. Aberle DR, Abtin F, Brown K. Computed tomography screening for lung cancer: has it finally arrived? Implications of the national lung screening trial. *J Clin Oncol* 2013;31:1002-1008
20. Jonsson S, Thorsteinsdottir U, Gudbjartsson DF, et al. Familial risk of lung

- carcinoma in the Icelandic population. JAMA 2004;292:2977- 2983
21. Young RP, Hopkins RJ. How the genetics of lung cancer may overlap with COPD. Respirology 2011;16:1047-1055.
 22. Koshiol J, Rotunno M, Consonni D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and altered risk of lung cancer in a population-based case-control study
 23. Arrieta O, Cardona AF, Federico Bramuglia, Gallo A, Serrano, et al. Genotyping Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Latin American. J Thorac Oncol 2011;6(11):1955-9

V. CONTRIBUCIÓN DEL PROYECTO EN EL AVANCE DEL CONOCIMIENTO EN SU PROPIA TEMÁTICA Y EN SU ÁREA DEL CONOCIMIENTO

El objetivo de la medicina moderna no es sólo curar enfermedades, si no tratar de prevenir en la medida de lo posible y realizar un diagnóstico temprano. Esto no sólo mejora la supervivencia y calidad de vida de los pacientes, también representa una disminución de costos para el sistema de salud.

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo y su diagnóstico se ha incrementado en los últimos años. A pesar de los avances en farmacología y biología molecular, la mortalidad por esta neoplasia no ha sido modificada, por lo que una estrategia de diagnóstico temprano sería de alto impacto en población de alto riesgo.

Por los estudios previamente mencionados, sabemos que la TCDB en pacientes con IT mayor a 30, se asocia con una disminución en la mortalidad.

La exposición a humo de leña es un problema de salud pública en nuestro país por lo que contar con un método de tamizaje para diagnóstico temprano resulta de suma importancia.

Para lograr una recomendación de este nivel, es necesario realizar grandes estudios prospectivos, lo cual no es el objetivo de este trabajo, sin embargo, para la realización de dichos estudios es necesario establecer un punto de corte de exposición y determinar aquellas poblaciones que sean de alto riesgo y se beneficien de un método de escrutinio.

Es por eso que decidimos realizar este estudio y ofrecer un beneficio no sólo a los pacientes, sino al sistema de salud de nuestro país.

VI. OBJETIVOS

Objetivo principal

Identificar un punto de corte optimo del uso de humo de leña y su asociación con cáncer de pulmón para establecer una recomendación para un futuro tamizaje.

Otros objetivos

Identificar las características demográficas del cáncer de pulmón asociado a humo de leña

Identificar las características histológicas del cáncer de pulmón asociado a humo de leña

Identificar la prevalencia de la mutación EGFR en pacientes con adenocarcinoma de pulmón asociado a humo de leña

VII. HIPÓTESIS O LINEAMIENTOS

Hipótesis alterna: Existe un punto de corte identificable del numero de horas/año de exposición a humo de leña y la probabilidad de desarrollar un cáncer de pulmón

Hipótesis nula: No es posible identificar un punto de corte del numero de horas/año de exposición a humo de leña y la probabilidad de desarrollar un cáncer de pulmón

VIII. ESTRATEGIAS O METODOLOGÍAS DE LA INVESTIGACIÓN

Material y Métodos.

Tipo de estudio y lugar de elaboración: Se planea realizar un estudio clínico, longitudinal, retrospectivo y analítico de cohorte.

Cohorte 1: Pacientes con cáncer de pulmón y exposición a humo de leña.

Cohorte 2: Pacientes con cáncer de pulmón sin exposición a humo de leña previa.

Este estudio se realizó en la “Clínica de Cáncer de Tórax” del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) en colaboración con el Centro de Cáncer del Centro Médico ABC.

Población a estudiar: Se planea incluir a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón, independientemente del tipo histológico y estadio en que fueron diagnosticados, entre enero de 2013 y marzo de 2014 en la “Clínica de Cáncer de Tórax” del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Criterios de inclusión (Grupos de estudio):

- Cualquier género
- Edad mayor de 18 años.
- Historia clínica completa
- Reporte histopatológico de cáncer de pulmón
- Tratamiento activo o pasivo del cáncer

Criterios de inclusión (Grupo control):

- Cualquier género
- Edad mayor o igual de 65 años
- Historia clínica completa
- Consentimiento informado firmado

Criterios de exclusión (Grupos de estudio):

- Edad menor de 18 años
- Expediente e historia clínica incompleta

Procedimientos:

Se revisarán los expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón en el periodo de enero de 2013 a marzo de 2014 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Se revisarán los expedientes en el archivo clínico. Se captarán los datos necesarios y serán recopilados en una base. Utilizando el programa SPSS se sacarán medias, medianas, modas dependiendo de la variable analizada y después se realizará un análisis univariado donde la variable dependiente principal será cáncer de pulmón e independiente el número de horas/año de exposición a humo de leña.

En base a los resultados obtenidos en el análisis univariado se realizará un análisis multivariado de regresión logística.

Por último se determinarán mediante curvas ROC las horas año de exposición a humo de leña más asociadas a la probabilidad de tener cáncer de pulmón.

Análisis estadístico:

El análisis estadístico preliminar se realizará utilizando la t de Student o la U de Mann-Whitney, la prueba de Chi cuadrada ó la prueba exacta de Fisher; concluido el estudio se realizará análisis multivariado de regresión logística.

La variable independiente será la exposición a humo de leña obtenida de la revisión de los expedientes.

Con fines descriptivos las variables continuas se expresarán como medida aritméticas, medias, medianas y desviaciones estándar y las variables categóricas como proporciones e intervalos de confianza al 95%.

Las comparaciones inferenciales se llevarán a cabo por medio de la t de Student o la prueba U de Mann-Whitney de acuerdo a la distribución de datos determinado por la prueba de Kolgomorov-Smirnov. Se utilizará la prueba de Chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher para evaluar la significancia entre las variables categóricas. La significancia estadística se determinará con un valor de $p < 0.05$ con una prueba de dos colas.

Las variables significativas y aquellas con una significancia limítrofe ($p: <0.1$), serán incluidas en el análisis multivariado de regresión logística en caso de que la relación evento/parámetro sea mayor o igual a 10.

El ajuste para los confusores potenciales se llevará a cabo durante el análisis multivariado de regresión logística. Se utilizará el paquete informático SPSS versión 20v para analizar los datos.

Se realizará un análisis mediante el uso de curvas ROC con el fin de determinar el número de horas /año de exposición a humo de leña más influyente en la aparición de cáncer de pulmón con el fin de establecer el punto de corte óptimo a utilizar en un estudio de tamizaje.

IX. RESULTADOS

Generales

Se analizaron los expedientes de 123 atendidos en el INER de enero de 2013 a enero de 2014 con diagnóstico de neoplasia primaria de tórax. Se excluyeron los pacientes con tumores metastásicos o sin diagnóstico de certeza de neoplasia primaria de tórax.

Las características generales de la población se muestran en la tabla 1. El 55.3% de los pacientes fueron hombres y 44.7% mujeres. La media de edad fue de 66.3 años con un rango de 33 a 93 años. El mayor número de pacientes (66 pacientes) se encontraba entre los 60 y 79 años de edad (tabla 2).

De las comorbilidades estudiadas, se encontró que el 19.5% de la población tenía diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 y 35% de Hipertensión Arterial Sistémica. Se registró obesidad en 10 pacientes, en 7 grado 1 y en 3 grado 2. Solamente se documentó dislipidemia en 5 pacientes (4%).

En relación al estado de desempeño de acuerdo a la clasificación del ECOG, 68 pacientes (55.3%) se encontraban entre 0-1, 43 pacientes (34.9%) con ECOG 2-3 y 12 pacientes (9.8%) con ECOG 4.

De acuerdo a la clasificación histológica de la OMS, el 69.9% (86 pacientes) tuvieron diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar. Se identificaron 11.4% (14 pacientes) y 11.4% (14 pacientes) con carcinoma epidermoide y de células pequeñas respectivamente, 7.3% (9 pacientes) fueron otras histologías.

No se identificaron pacientes en etapas tempranas de la enfermedad (estadios I y II) de acuerdo a la clasificación TNM. 9 pacientes (7.3%) fueron estadios III (2 estadio IIIA y 7 estadio IIIB). 111 pacientes (90.2%) se encontraron en estadio IV. 3 pacientes (2.4%) con otros subtipos histológicos.

La exposición a tabaco y a humo de leña se muestra en la tabla 3. El 47.2% de la población estudiada eran fumadores y el 52.8% no fumadores. El índice tabáquico

promedio fue de 12.7 paquetes/año con un rango de 0 a 144 paquetes/año. Cuarenta por ciento de los pacientes tuvieron un índice tabáquico menor a 40 paquetes/año.

En cuanto a la exposición a humo de leña se encontró que 58 pacientes (47.15%) fue positiva. El índice de exposición de humo de leña promedio fue de 77.5 horas/año con un rango de 0 a 700 horas/año.

Tratamiento

Los tratamientos utilizados en nuestra población se muestran en las tablas 4 y 5. Veintidós pacientes, todos en estadio IV, no recibieron tratamiento oncológico por mal estado funcional o comorbilidades. Otros 22 pacientes acudieron a otra institución por lo que no fue posible conocer el tratamiento recibido.

De los 79 pacientes (64.2%) que recibieron tratamiento oncológico 63 (79.7%) recibió como primera línea quimioterapia. Los esquemas recibidos se muestran en la tabla 6. El 63.5% de los pacientes que fueron tratados con quimioterapia (n= 40) recibieron el esquema de paclitaxel + carboplatino. El siguiente esquema más utilizado carboplatino + gemcitabina el cual fue recibido por 8 pacientes (12.7%).

El esquema de segunda línea más utilizado fue docetaxel monodroga, usado en el 57% de los pacientes que recibieron segunda línea. Pemetrexed como segunda línea se utilizó en 28.6% de los pacientes.

Del total de la muestra analizada, se logró determinar el estado de mutación de EGFR en 100 pacientes (81.3%). De estos el 79% de los pacientes (n=79) no tuvieron mutaciones mientras que 21 (21%) si se encontraron mutados.

La mayor parte de los pacientes con mutación de EGFR (80.1%) recibió tratamiento con inhibidores de tirosinocinasa. El inhibidor más utilizado en 13 de los 17 pacientes fue afatinib seguido de gefitinib en 4. Ningún paciente recibió erlotinib.

Al estudiar la relación entre el tabaquismo y el género, se encontraron más hombres que mujeres con este hábito (45 vs 13, $p<0.001$), mientras que la exposición a humo de leña fue más frecuente en mujeres (33 vs 25) con una correlación estadísticamente significativa ($p<0.01$).

La exposición a humo de leña fue más frecuente en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma ($n=47$, $p=0.003$) y sólo aquellos pacientes con esta histología fueron los que presentaron mutación en EGFR. Sin embargo no se encontró una correlación entre la exposición a humo de leña y la presencia de la mutación ($p=0.9$). La exposición a tabaco se asoció a una menor frecuencia de mutación EGFR, sólo 4 pacientes con tabaquismo presentaron la mutación, mientras que 17 pacientes que no fumaron la expresaron ($p<0.001$).

El análisis multivariado de las variables que influyeron en la probabilidad de tener la mutación se muestra en la tabla 6. Únicamente la histología (adenocarcinoma) y el tabaco fueron predictoras de mutación EGFR, la primera como predictor positivo y la segunda negativo.

Las otras variables estudiadas que no se asociaron a la presencia de mutación EGFR fueron: tuberculosis, obesidad y comorbilidades como DM-2, hipertensión arterial y dislipidemia.

En relación al tratamiento se encontró una correlación significativa entre el estado de desempeño de acuerdo a la clasificación del ECOG y el recibir tratamiento oncológico tanto con quimioterapia ($p<0.001$) como con TKI ($p=0.006$). Solamente 9 de los 68 pacientes (13%) con ECOG 0 y 1 no recibieron tratamiento con quimioterapia o TKI, mientras que 16 de 36 (44.4%) pacientes con ECOG 2 y ninguno de los 10 pacientes con ECOG 3 y 12 con ECOG 4 recibieron tratamiento oncológico. Sólo pacientes con mutación recibieron tratamiento con TKI, tanto de primera línea como en líneas subsecuentes.

El nivel de corte para la exposición a humo de leña que resultó significativo para el desarrollo de cáncer de pulmón en este estudio fue de 61 horas/año (figura 1).

Tabla 1. Características generales de la población.

Características	No. (%)*	Características	No. (%)*
Género		Exposición a humo de leña	
Masc / Fem	68/55 (1.24:1)	NO	65 (52.8)
Edad		SI	58 (47.2)
Media (rango)	63.7 (33-93)	DM-2	
ECOG al diagnóstico		NO	99 (80.5)
0	15 (12.2)	SI	24 (19.5)
1	53 (43.2)	HAS	
2	33 (26.8)	NO	80 (65)
3	10 (8.1)	SI	43 (35)
4	12 (9.8)	Obesidad	
Histología		NO	113 (91.9)
Adenocarcinoma	86 (69.9)	SI	10 (8.1)
Carcinoma epidermoide	14 (11.4)	Estadios TNM	
Células pequeñas	14 (11.4)	I-II	0
Otro	9 (7.3)	III-A	2 (1.6)
Tabaquismo		III-B	7 (5.7)
NO	65 (52.8)	IV	111 (90.2)
SI	58 (47.2)	No disponible	3 (2.5)

*n=123

Tabla 2. Grupo de edad y frecuencia de cáncer.

Rango de edad	Frecuencia (%)
30-39	5 (4.1)
40-49	15 (12.2)
50-59	26 (21.2)
60-69	33 (26.8)
70-79	33 (26.8)
80 o más	11 (8.9)

Tabla 3. Exposición a tabaco y humo de leña.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Índice tabáquico	123	0	144	12.73	25.146
Índice de humo de leña	123	0	700	70.50	136.282

Tabla 4. Quimioterapia utilizada.

	Frecuencia	Porcentaje
Quimioterapia de 1ª línea		
NO	57	46.3
SI	63	51.2
No disponible	3	2.4
Esquema de quimioterapia		
Cisplatino/ pemetrexed	2	3.2
Cisplatino/gemcitabina	2	3.2
carboplatino/paclitaxel	40	63.5
Carboplatino/pemetrexed	3	4.7
Cisplatino/navelbine	3	4.7
Cisplatino/etopósido	2	3.2
Carboplatino/etopósido	3	4.7
Carboplatino/gemcitabina	8	12.8
Quimioterapia de 2ª línea		
NO	116	94.3
SI	7	5.7
Esquema de quimioterapia		
carboplatino/paclitaxel	1	14.4
docetaxel	4	57.0
vinorelbine	2	28.6

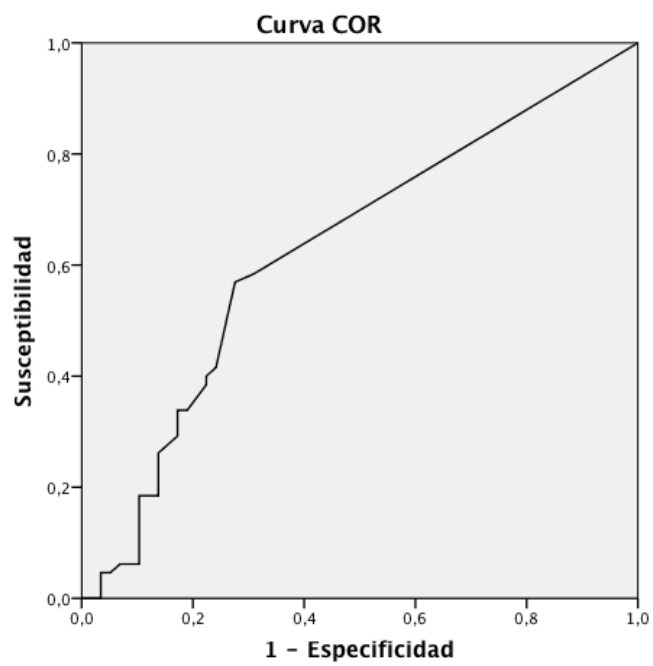
Tabla 5. Uso de inhibidores de tirosinocinasas (TKI) en pacientes con mutación EGFR.

Uso de TKI	Frecuencia	Porcentaje
NO	56	76.7
SI	17	23.3
Total de pacientes con mutación EGFR	73	100
Tipo de TKI utilizado		
Gefitinib	4	3.3
Afatinib	13	10.6
Erlotinib	0	0

Tabla 6. Análisis multivariado de las variables que influyeron en la probabilidad de tener la mutación EGFR.

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	P
	B	Error típ.	Beta	
Edad	-.003	.004	-.086	.444
Sexo (0=masc 1=fem)	-.147	.093	-.173	.120
Tabaquismo	-.414	.101	-.493	.000
Índice tabáquico	.001	.002	.056	.675
Humo de leña	-.017	.109	-.020	.875
Índice de humo de leña	-.001	.000	-.167	.179
DM-2	-.189	.114	-.171	.103
HAS	.158	.097	.178	.107
Dislipidemia	.030	.383	.008	.937
Obesidad	-.066	.153	-.046	.667
Tuberculosis	.312	.360	.085	.390
Histología	-.146	.045	-.367	.002
ECOG	-.021	.053	-.050	.684

Figura 1.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Discusión.

El presente estudio, aunque retrospectivo y por ello necesariamente limitado en la solidez de sus elementos, fue útil para la identificación de las características asociadas al desarrollo de cáncer de pulmón en los pacientes expuestos a humo de leña. Al incluir a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón, independientemente del tipo histológico y estadio en que fueron diagnosticados en un periodo de 15 meses, se pudo tener una muestra representativa de la población de pacientes atendidos en la Clínica de Cáncer de Tórax del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Si bien es cierto que este Instituto es por sus características y alta especialidad un centro de referencia de pacientes, la diversidad de pacientes que atiende le permite ser representativa de la población de pacientes con cáncer de pulmón de todo el país. De igual forma el haber incluido pacientes de cualquier género y tanto a aquellos con tratamiento activo como pasivo (cuidados de soporte) del cáncer, hace que los resultados obtenidos se puedan extrapolar a la totalidad de pacientes con cáncer atendidos en México.

La distribución por género que encontramos fue de acuerdo a lo reportado en la literatura mundial, con una mayor proporción de pacientes del sexo masculino, la relación fue de 1.24:1. (referencia) Sin embargo, el que prácticamente el 45% de la población estudiada fueran mujeres es un hallazgo poco frecuente en estudios de cáncer de pulmón en México. Este hecho se debe probablemente al incremento en el hábito tabáquico en las mujeres en los últimos años, hallazgo descrito en todo el mundo desde hace más de 10 años (referencia). De igual forma el promedio de edad de presentación del cáncer en nuestra población fue muy parecido a lo descrito en la literatura mundial, el mayor número de pacientes se encontraba entre los 60 y 69 años de edad. Sin embargo, nuestra muestra cuenta con una alta proporción de pacientes mayores de 70 años (35%) lo cual explica, por lo menos en parte, la pobre proporción de pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia de segunda línea.

Como era de esperarse, las comorbilidades más frecuentes en la población fueron Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial Sistémica. Llama la atención la pobre proporción de pacientes con obesidad y dislipidemia, 10 y 5 pacientes respectivamente. Este hecho se explica por el estado de desnutrición y caquexia

asociado a cáncer de pulmón (referencias), sobre todo en pacientes con enfermedad avanzada. La tabla 1 muestra la distribución por estadios TNM, ningún paciente se encontró en etapas con posibilidad de curación y sólo 9 en etapa III, la enorme mayoría de pacientes se diagnosticaron en etapa IV. De estos datos se desprende también que casi el 45% de la población estudiada tenía al diagnóstico un mal estado de desempeño (ECOG 3 y 4). A su vez el mal estado general, la edad avanzada y la presencia de enfermedad metastásica, explican el alto número de pacientes que no recibieron tratamiento oncológico de primera línea y que tan solo 7 pacientes, el 5.7% de la población estudiada hubiera recibido tratamiento de 2ª línea.

. De acuerdo a la clasificación histológica de la OMS, el 69.9% (86 pacientes) tuvieron diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar. Se identificaron 11.4% (14 pacientes) y 11.4% (14 pacientes) con carcinoma epidermoide y de células pequeñas respectivamente, 7.3% (9 pacientes) fueron otras histologías. Esto coincide con lo reportado en la literatura internacional.

No se identificaron pacientes en etapas tempranas de la enfermedad (estadios I y II) de acuerdo a la clasificación TNM. 9 pacientes (7.3%) fueron estadios III (2 estadio IIIA y 7 estadio IIIB). 111 pacientes (90.2%) se encontraron en estadio IV. 3 pacientes (2.4%) con otros subtipos histológicos. En nuestro medio, el acceso a los sistemas de salud es limitado, los pacientes no acuden a revisiones periódicas al médico ni son parte de sistemas de tamizaje de acuerdo a edad y factores de riesgo. Desafortunadamente en la mayoría de los casos encontramos a los pacientes en etapas avanzadas en las cuales únicamente se puede ofrecer un tratamiento paliativo.

La exposición a tabaco y a humo de leña se muestra en la tabla 3. El 47.2% de la población estudiada eran fumadores y el 52.8% no fumadores. En este estuvo continua siendo uno de los principales factores de riesgo para desarrollar cáncer de pulmón.

En cuanto a la exposición a humo de leña se encontró que 58 pacientes (47.15%) fue positiva. El índice de exposición de humo de leña promedio fue de 77.5 horas/año con un rango de 0 a 700 horas/año. Esto concuerda con los pocos estudios que tenemos en nuestro país en los cuales se reporta que gran parte de la población rural está expuesta a este factor el cual es un conocido agente carcinógeno pulmonar.

Tratamiento

Los tratamientos utilizados en nuestra población se muestran en las tablas 4 y 5. Veintidós pacientes, todos en estadio IV, no recibieron tratamiento oncológico por mal estado funcional o comorbilidades. Esto concuerda con las recomendaciones internacionales, desafortunadamente en nuestro medio, un número importante de pacientes no se encuentran en condiciones para recibir tratamiento debido al mal estado funcional por lo avanzado de la enfermedad, por comorbilidades y por poca posibilidad de acceso al tratamiento. Otros 22 pacientes acudieron a otra institución por lo que no fue posible conocer el tratamiento recibido.

De los 79 pacientes (64.2%) que recibieron tratamiento oncológico 63 (79.7%) recibió como primera línea quimioterapia. La mayoría de los pacientes recibieron carboplatino/paclitaxel lo cual es un esquema aprobado y recomendado por las guías internacionales como primera línea.

El esquema de segunda línea más utilizado fue docetaxel monodroga, usado en el 57% de los pacientes que recibieron segunda línea. Pemetrexed como segunda línea se utilizó en 28.6% de los pacientes. Ambos aprobados por las guías internacionales. Pocos pacientes recibieron una segunda línea, sin embargo no es valorable ya que la mayoría de los pacientes analizados no había progresado a la primera línea.

Del total de la muestra analizada, se logró determinar el estado de mutación de EGFR en 100 pacientes (81.3%). De estos el 79% de los pacientes (n=79) no tuvieron mutaciones mientras que 21 (21%) si se encontraron mutados. Esto guarda una adecuada relación con lo reportado en las poblaciones mexicanas, en las que la frecuencia de mutaciones es mayor a la reportada en población sajona.

La mayor parte de los pacientes con mutación de EGFR (80.1%) recibió tratamiento con inhibidores de tirosinocinasa. El inhibidor más utilizado en 13 de los 17 pacientes fue afatinib seguido de gefitinib en 4. Ningún paciente recibió erlotinib. Esto se explica ya que durante la realización del estudio se encontraba corriendo un protocolo con afatinib por lo que los pacientes tuvieron acceso al medicamento. Los pacientes que recibieron

gefitinib fue adquirido por sus propios medios y no accedieron a erlotinib debido a la diferencia en los costos, considerando que en los estudios la eficacia es comparable y no se compromete el beneficio clínico del paciente.

Al estudiar la relación entre el tabaquismo y el género, se encontraron más hombres que mujeres con este hábito (45 vs 13, $p < 0.001$), mientras que la exposición a humo de leña fue más frecuente en mujeres (33 vs 25) con una correlación estadísticamente significativa ($p < 0.01$). Esto último se explica ya que son las mujeres quienes se pasan la mayor parte del tiempo en la cocina en donde se encuentran las estufas de leña.

La exposición a humo de leña fue más frecuente en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma ($n=47$, $p=0.003$) y sólo aquellos pacientes con esta histología fueron los que presentaron mutación en EGFR. Sin embargo no se encontró una correlación entre la exposición a humo de leña y la presencia de la mutación ($p=0.9$) como se ha reportado en otros estudios.

La exposición a tabaco se asoció a una menor frecuencia de mutación EGFR tal como se reporta en la literatura internacional. Siendo este un factor predictor de pobre respuesta a tratamiento.

Únicamente la histología (adenocarcinoma) y el tabaco fueron predictoras de mutación EGFR, la primera como predictor positivo y la segunda negativo.

En la curva ROC de exposición a humo de leña y riesgo de cáncer de pulmón (figura 1) se encontró que el punto de corte con mayor sensibilidad para tamizaje en los pacientes expuestos fue de 61 horas/año.

De acuerdo al objetivo principal de nuestro estudio este es el valor que proponemos para realizar posteriormente estudios prospectivos y de asignación al azar en este grupo de pacientes para validar los resultados y el impacto en la mortalidad que esta medida pudiera tener en esta población.