

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN "DR. SALVADOR ZUBIRÁN"

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
SECRETARÍA DE SALUD

CANCER BRONCOGÉNICO  
EXPERIENCIA CLÍNICA EN EL INCMNSZ

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:

DR. LUIS ZAVALA MOLINA

ASESORES:

DR. ANDRÉS CATZÍN KUHLMANN

DR. JORGE PEDROZA GRANADOS



MÉXICO D.F.

2005

0348774



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.



**INCMNSZ**

INSTITUTO NACIONAL

DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
México, D.F.

~~DR. LUIS ESCANGA DOMINGUEZ~~

~~DIRECTOR MÉDICO DE ENSEÑANZA DEL INCMNSZ~~

**DR. ALFONSO GULIAS HERRERO.**

SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS MÉDICOS DEL INCMNSZ

**DR. ANDRÉS CATZÍN KUHLMANN.**

MÉDICO ADSCRITO A DIRECCIÓN MÉDICA, INCMNSZ

**DR. JORGE PEDROZA GRANADOS.**

MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE  
NEUMOLOGÍA, INCMNSZ

**DR. LUIS ZAVALA MOLINA.**

MÉDICO RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA, INCMNSZ



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Luis Zavala Molina

FECHA: 30 de Septiembre 2005

FIRMA: \_\_\_\_\_

## DEDICATORIA

A mis Padres Eleazar y Ma. Guadalupe porque gracias a ellos soy .....

A mis hermanas Dulce y Susana por todo su apoyo y calidez.....

A mi Araceli por acompañarme desde hace tanto tiempo y seguirme amando.....

A mis amigos Fer Silva, Marco Escamilla, Lima, Mauricio, Eli Zavaleta, Gustavo y Felix por todos los buenos momentos que hemos pasado juntos.....

¡A mi Instituto! ¡ A mis maestros! Porque luego de pasar cuatro años de mi vida en él pude conseguir lo que tanto anhelaba a mi ingreso.... ¡ Ser un Internista! ¡ Ser un hombre! y ¡un mejor ser humano!

# INDICE

	Página
<b>Resumen.....</b>	<b>5</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>6</b>
<b>Objetivo general.....</b>	<b>18</b>
<b>Objetivos específicos.....</b>	<b>18</b>
<b>Pacientes y métodos.....</b>	<b>19</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>20</b>
<b>Discusión y Conclusiones.....</b>	<b>28</b>
<b>Abreviaturas.....</b>	<b>29</b>
<b>Referencias.....</b>	<b>30</b>

# RESUMEN.

**Título: Cáncer Broncogénico: Experiencia Clínica en el INCMNSZ.**

**Introducción:** El cáncer broncogénico es sin lugar a dudas una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Su asociación con el tabaquismo intenso es ampliamente conocida; previamente se observaba con mayor proporción en varones lo cual con el cambio de los hábitos en la sociedad moderna se ha modificado, ahora observamos que la incidencia en el sexo femenino aumenta, también observamos un cambio en la histopatología; anteriormente se consideraba que la variedad epidermoide era la de mayor frecuencia, actualmente esto ha disminuido, ya que hoy el número de casos es igual tanto para la variedad epidermoide como para el adenocarcinoma. El tratamiento ha mejorado sólo ligeramente la supervivencia de los pacientes afectados por este mal. Se requiere el desarrollo de métodos de detección más temprana además de prevención para evitar continuar con el uso indiscriminado de tabaco y así disminuir su incidencia.

**Objetivos:** Describir las características demográficas, antecedentes familiares y personales, principales síntomas y signos, métodos diagnósticos y localización; así como tipo histológico más frecuente, estadio y tratamiento en la serie de pacientes con el diagnóstico de cáncer broncogénico en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

**Pacientes y métodos:** Se revisaron un total de 234 expedientes de los años de 1994 a 2004 y se documentaron 50 expedientes de pacientes con cáncer broncogénico.

De estos pacientes, se analizaron sus datos clínicos, paraclínicos, localización del tumor, características histopatológicas, estadio, tratamiento y supervivencia.

**Resultados:** De 50 pacientes, 21 fueron hombres (42%) y 29 mujeres (58%), la edad promedio del grupo al momento del diagnóstico fue de 64 años. Siete pacientes (14%) eran menores de 50 años y 4 (8%) mayores de 80 con el resto (78%) entre 50-80 años.

Al diagnóstico los síntomas más frecuentes fueron tos 29 (58%), disnea 27 (54%) y pérdida de peso 27 (54%). La localización más frecuente fue en ambas bases pulmonares con 32% de los casos; el método de mayor utilidad para el diagnóstico fue la toracoscopia 16 (32%) seguida de la biopsia percutánea 11 (22%). El tipo más frecuente fue el adenocarcinoma con 25 casos (50%), la variedad epidermoide sólo se presentó en 5 pacientes (10%). Al diagnóstico 38 pacientes (81%) se encontraban en estadio IV y sólo tres (6%) en estadios tempranos I-II. La supervivencia de 23 pacientes (62%) en estadio IV no fue mayor de 6 meses, mientras que en los estadios I-II el promedio de supervivencia fue de 6.25 años. No recibieron tratamiento 13 (26%), 17 (34%) sólo quimioterapia y 5 (10%) radioterapia con tratamiento multimodal en 11 (22%).

**Conclusiones:** Al comparar la serie de casos del INCMNSZ con otras series de mayor tamaño en el mundo se observa que mientras que en nuestra institución el porcentaje de mujeres con cáncer broncogénico fue mayor que el de los varones, (58% vs 42%), en otras instituciones la relación es inversa. El tabaquismo se encontró en 52% de los pacientes mientras que en otras series se ha reportado su asociación hasta en un 89%.

También existen similitudes; la edad al diagnóstico fue de 64 años en nuestros pacientes mientras que en el estudio de Ping Yang et al. realizado en la clínica mayo fue de 66 años, además 14% de nuestros pacientes fueron menores de 50 años y 8% mayores de 80, lo cual es muy parecido al 10% y 8% reportados en el estudio previo. Llama la atención que ha diferencia de lo reportado en la literatura en nuestra serie el adenocarcinoma es tipo histológico de mayor prevalencia 50%.

## INTRODUCCION EPIDEMIOLOGIA

El cáncer de pulmón es la causa de 12.8% de los casos de cáncer y del 17.8% de las muertes por cáncer alrededor del mundo. Más de 1 millón de personas alrededor del mundo mueren de cáncer de pulmón cada año (3). En los Estados Unidos 70-90 mil personas (mujeres y hombres respectivamente) son diagnosticados anualmente de ésta enfermedad y se le considera la primera causa de muerte por cáncer en ambos sexos (1).

Los números son ominosos; cada año en EUA cerca de 159 mil personas mueren de esta enfermedad (1). Es extraño que la opinión publica no le de importancia a este problema de salud que año tras año sigue cobrando su cuota mortal.

En el año del 87 las muertes atribuibles a cáncer pulmonar sobrepasaron a aquellas debidas a cáncer de mama y se esperaba para el año 2002 que el 25% de las muertes por cáncer en el sexo femenino se debieran a cáncer pulmonar y el 31% en el sexo masculino (1).

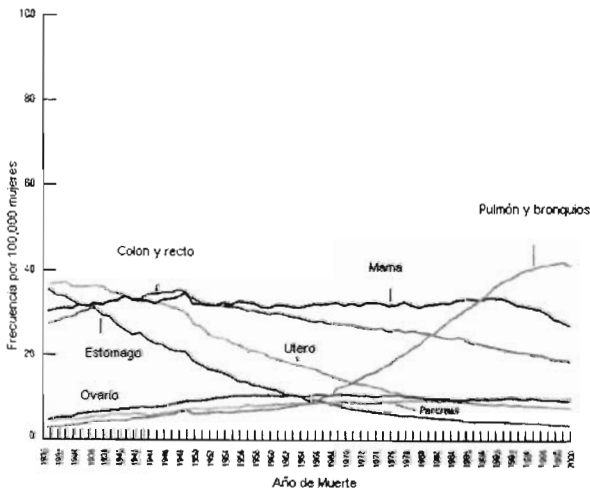
Basta señalar que ¡el cáncer pulmonar ocasiona más muertes que los tres canceres más comunes combinados! (cáncer de colon 48 mil muertes, cáncer de mama 40 mil muertes y cáncer de próstata 30 mil) (1).

La incidencia de cáncer pulmonar es alta en países desarrollados de norteamérica y el norte de europa; durante los últimos años la incidencia de cáncer pulmonar en hombres ha disminuido levemente pero continúa elevandose en el sexo femenino, en estas regiones más del 90% de los casos en hombres y 80% en mujeres se relacionan con el tabaquismo. En china dondel indice de tabaquismo es muy alto, la mortalidad por cáncer pulmonar se ha elevado dramáticamente y se espera continúe haciendolo (4).

En méxico esta neoplasia tiene una mortalidad de 125.2 por cada 100,000 en hombres y 48.8 por cada 100,000 en mujeres (13,14).

Con respecto a lo anterior se ha incrementado cuatro veces el cáncer de pulmón en mujeres en los últimos 30 años, y se estima que este incremento continuará hasta el 2010.

Esto ha sido referido como una “epidemia contemporánea” (5).



Aunque mucha de esta epidemiología alterada puede atribuirse a patrones de uso cambiantes del tabaco, se ha observado que el riesgo relativo, la relación con el tabaco y la respuesta al tratamiento es igual para ambos sexos (6).

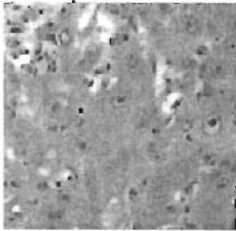
### PATOLOGÍA

El término cáncer pulmonar se usa para tumores que surgen del epitelio respiratorio (bronquios, bronquiolos y alveolos).

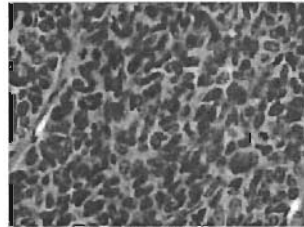
Las características visibles a la microscopía de luz clasifican al cáncer broncogénico en 2 grupos; el de células pequeñas y el de células no pequeñas; estos dos tipos forman el 88% de las neoplasias primarias de pulmón acorde a la clasificación de la OMS.

El grupo de CPCNP (cáncer pulmonar de células no pequeñas) incluye la variedad epidermoide (29%), adenocarcinoma (32%), carcinoma de células grandes (9%), carcinoma bronquioloalveolar (subtipo adenocarcinoma), el carcinoide (1%) y otros no clasificados (11%) (7). Al CPCP (cáncer pulmonar de células pequeñas) corresponde el 18% restante.

Las características histológicas de ambos grupos son diferentes, mientras que en el CPCNP las células se presentan con abundante citoplasma, núcleo pleomórfico y cromatina dispersa y prominente con arquitectura glandular o escamosa; el CPCP presenta citoplasma escaso, núcleo pequeño e hiperromático con patrón de cromatina fino y láminas de células difusas. Por alguna extraña razón en los últimos 25 años el adenocarcinoma ha reemplazado al carcinoma epidermoide como el tipo histológico más frecuente (7).

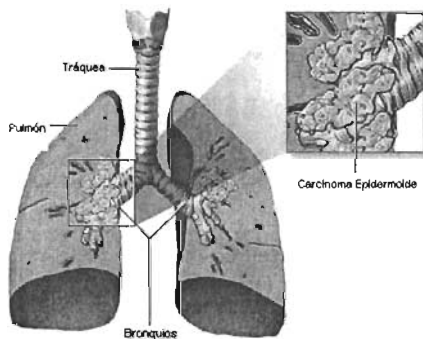


CPCNP Cotran y Cols



CPCP Cotran y Cols

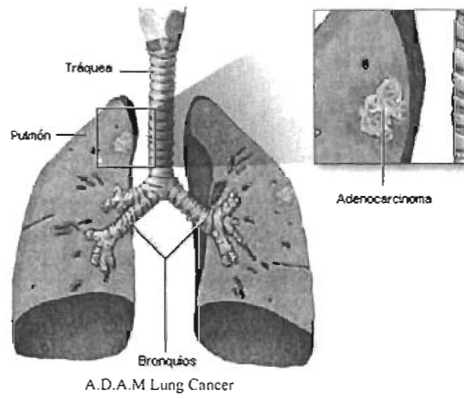
Así pues la proporción de carcinoma epidermoide ha disminuido de 40% a 20% en Norteamérica en los pasados 20 años. En los países europeos el carcinoma epidermoide todavía es el tipo celular más común. Anatómicamente es el cáncer pulmonar típico: localización central, de naturaleza endobronquial, en algunas ocasiones con cavitación central, asociado comúnmente con colapso lobar, neumonía obstructiva o hemoptisis además de desarrollo tardío de metástasis a distancia (7).



A.D.A.M Lung Cancer

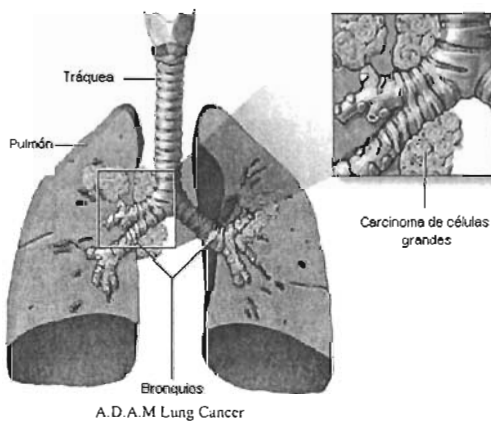


La proporción de adenocarcinomas ha incrementado de 20% a cerca de 40% en norteamérica. Aunque el adenocarcinoma incrementó su prevalencia en las mujeres europeas aún no es el predominante en Europa (8).

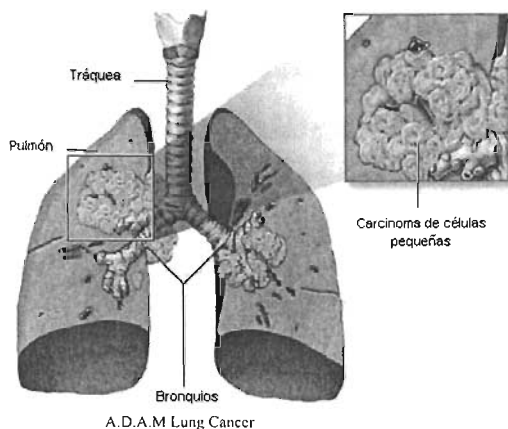


El adenocarcinoma se caracteriza por desarrollo temprano de metástasis en muchos casos mientras el tumor principal es una lesión periférica asintomática. El derrame pleural maligno lo acompaña comúnmente. El adenocarcinoma no está tan fuertemente asociado al tabaquismo como el carcinoma epidermoide ya que cuando se presenta cáncer broncogénico en no fumadores el tumor es típicamente adenocarcinoma. Los carcinomas bronquioloalveolares son un subtipo de adenocarcinomas que pueden ser focales o multifocales, la distribución multifocal puede semejar una neumonía y los pacientes pueden pasar por varios cursos de antibióticos por infiltrados pulmonares persistentes antes que el diagnóstico definitivo se lleve a cabo. El involucro linfático y las metástasis a distancia son menos comunes que en otros tipos celulares pero cuando ocurren semejan un adenocarcinoma típico (7).

Cerca de 10% de los cánceres de pulmón son carcinomas de células grandes, estos generalmente son masas periféricas grandes algunas de ellas cavitadas.



Los CPCP tienen un crecimiento rápido y se caracterizan por metástasis tempranas, son típicamente centrales en localización con extensa adenopatía mediastinal. La broncoscopia es típicamente positiva con diseminación submucosa en muchos casos, su asociación con el tabaquismo es muy fuerte (7).

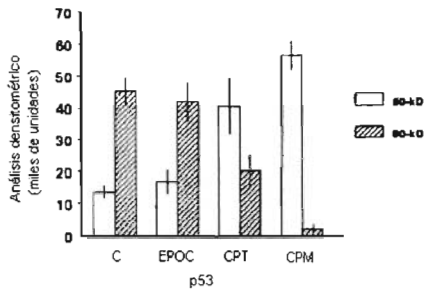


### PATOGENIA

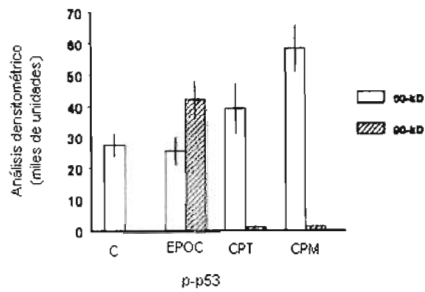
El tabaquismo es el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer pulmonar en hombres y mujeres; el 85 a 90% de los pacientes con cáncer broncogénico utilizaron o utilizan tabaco. Los fumadores tienen 22 veces más riesgo de morir de cáncer de pulmón que los que no fuman (9). Aunque el tabaquismo es un factor de riesgo para el desarrollo de cualquier tipo histológico de cáncer pulmonar, la asociación es mayor con el CPCP, el cáncer epidermoide y el cáncer de células grandes que con el adenocarcinoma.

La exposición ambiental al humo de tabaco es culpable de aproximadamente 3000 muertes por cáncer de pulmón cada año en los EUA, lo anterior principalmente en mujeres no fumadoras. Una mujer no fumadora tiene un 24% de riesgo de cáncer de pulmón si vive con un fumador (10). Al cuantificar los niveles urinarios de nicotina, cotinina y NNNK (metilnitrosaminopiridilbutanol, carcinógeno específico del tabaco) se encontraron elevados en aquellas mujeres con exposición ambiental a humo de tabaco en comparación con aquellas no expuestas (11).

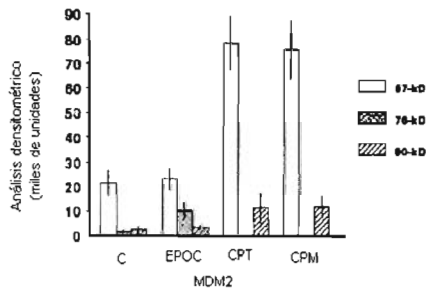
Otro factor importante en la patogénesis del cáncer pulmonar y al cual se le ha dado poca importancia es la exposición prolongada a humo de leña, la cual se observa en países en vías de desarrollo donde la madera y otros combustibles sólidos se usan para cocinar y calentar. La exposición a estos materiales se ha relacionado con enfermedades respiratorias como bronquitis crónica, enfisema y asma. Hasta la fecha no había existido un estudio que analizara la correlación entre el cáncer de pulmón y la exposición a humo de leña. En un estudio realizado en el INER se analizó a varios pacientes, la mayoría mujeres de áreas rurales con exposición prolongada a humo de leña y se demostró que el humo de leña produce cambios en el gen p53, fosfo-p53 y proteína MDM2 similares a los que produce el tabaco (12).



El análisis de densitometría mostró incremento significativo en la expresión de la proteína p53 ( banda de 50-kD) en CPT y CPM. CPT (cáncer pulmón asociado a tabaco) y CPM (cáncer pulmón asociado a madera). Delgado et al.



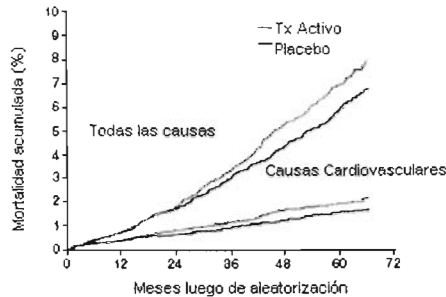
El análisis de densitometría mostró incremento significativo en la expresión de proteína fosfo-p53 mayor en el grupo de CPM en comparación con otros grupos. Delgado et al.



El análisis de densitometría mostró incremento significativo de la isoforma proteica MDM2 de 57-kD en CPT y CPM. Delgado et al.

Se han realizado estudios los cuales han demostrado que el riesgo de padecer cáncer de pulmón (adenocarcinoma en su mayoría) se incrementa 2.78 veces si existen familiares con historia de cáncer pulmonar, esto a pesar de ser familias no fumadoras (15,16).

Otros factores incluyen la dieta como prevención para el desarrollo de cáncer de pulmón, en algunos estudios se trató a individuos que presentan riesgo de desarrollo de cáncer de pulmón con Beta-carotenos, retinol, isotreonina o N-acetilcisteína como quimioprotección sin experimentar beneficios clínicos y por el contrario se encontró evidencia que su uso puede incrementar el riesgo de cáncer pulmonar especialmente en individuos que continúan fumando (17).



Curva de Kaplan-Meier para mortalidad acumulada luego de tratamiento con Beta caroteno y retinol (activo) y placebo. Gilbert S. et al.

También como factor de riesgo se ha estudiado la posible asociación de la infección por virus de papiloma humano, en un estudio realizado por Yousem et al. se demostró la ocurrencia de VPH serotipos 6/11, 16/18 y 31/33/35 en muestras de metaplasia escamosa bronquial aunque no existió asociación con adenocarcinoma y cáncer de células pequeñas (18).

El desarrollo del cáncer pulmonar es el resultado final de varios factores carcinogénicos, metabólicos y genéticos. El humo de tabaco contiene más de cien diversos mutágenos y carcinogénicos, incluidos hidrocarburos aromáticos policíclicos, nitros aminos y aminos aromáticas. Muchas alteraciones genéticas y epigenéticas de genes supresores tumorales han sido demostradas en el cáncer de pulmón.(6) La alteración genética más frecuente es aquella encontrada en el gen p53 (90% en CPCP y 40-70% en CPCNP) y en oncogenes como el K-ras. Se ha reconocido que la vía del gen p53 juega un papel indispensable en la regulación del ciclo celular al inhibir la división celular en las fases G1 y G2 en respuesta a daño del DNA. Esto permite la reparación del mismo y la apoptosis; así pues la mutación en el gen p53 lleva a que esta inhibición no se lleve a cabo perpetuando el daño al DNA.

De la familia Ras de proto-oncogenes el más frecuentemente afectado es el K-ras con mutaciones puntuales que se asocian con un pobre pronóstico en el CPCNP; también la reducción del miembro de la familia microRNA let-7 indica un peor pronóstico (22).

Se han detectado también mutaciones en oncógenes recesivos (genes supresores tumorales) en el gen FHIT, RASSF1A, RARB y otros (20,21).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes acuden por atención médica debido a síntomas relacionados con la localización del tumor primario, la diseminación a mediastino o enfermedad metastásica distante así como a síndromes paraneoplásicos. Los síntomas relacionados con el tumor primario incluyen tos, disnea, hemoptisis y neumonía postobstructiva. El dolor torácico sugiere involucro parietal y pleural o la extensión más allá del pulmón, los tumores del surco superior pueden producir dolor en hombros, dolor en brazo o en plexo braquial además de síndrome de Horner. Los síntomas relacionados con diseminación mediastinal incluyen disfonía en lesiones izquierdas causadas por daño al nervio laríngeo recurrente por el tumor o adenomegalias. La elevación del hemidiafragma puede ocurrir como resultado de parálisis del nervio frénico. Algunas características menos comunes incluyen disfagia por obstrucción esofágica y tamponade. Las metástasis de cáncer pulmonar son comunes, los sitios de diseminación incluyen cerebro, cavidad pleural, hueso, hígado, suprarrenales, pulmón contralateral y piel. La presentación inicial con síntomas relacionados a focos metastásicos es muy común particularmente en pacientes con adenocarcinoma.

La presentación con síntomas por síndromes paraneoplásicos es poco común, aunque algunos pacientes buscan atención debido a dolor en el brazo o piernas debido a osteoartropatía pulmonar hipertrófica o hipercalcemia en carcinomas epidermoides. Aunque el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética es clínicamente evidente en 10-20% de los pacientes con CPCP, generalmente no causa síntomas. Cuando el síndrome de Cushing se observa asociado a CPCP, las manifestaciones son metabólicas (alcalosis e hipokalemia) más que cambios en el hábito corporal. Existen varios síndromes neurológicos que incluyen encefalitis, neuropatía sensorial subaguda, opsoclonus o mioclonus, degeneración cerebelar, encefalitis límbica y síndrome miasténico asociado de Eaton-Lambert vistos en el CPCP. El cáncer pulmonar comúnmente produce efectos sistémicos como anorexia, pérdida de peso, debilidad y fatiga profunda. Estos efectos no se asocian exclusivamente con el cáncer pulmonar, pero son muy notables en este grupo de pacientes. La hipercoagulabilidad en la forma de trombosis venosa profunda es también común, especialmente con el adenocarcinoma. El cáncer de pulmón puede ser asociado con dermatomiositis y glomerulonefritis membranosa (7).

## DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico temprano se ha realizado tamizaje con el objetivo final de disminuir la mortalidad asociada a la enfermedad, esto, hasta hace poco tiempo no se había logrado, ya que los grupos sometidos al tamizaje presentaron el mismo número de muertes por cáncer de pulmón que los grupos control. Con los avances actuales el tamizaje del cáncer de pulmón ha recobrado fuerza, actualmente se llevan a cabo varios estudios que intentan observar si existe incremento en la supervivencia en pacientes en quienes se realiza citología de esputo y TAC helicoidal (23).

Lo observado hasta el momento es que la TAC helicoidal detecta un mayor número de casos de cáncer de pulmón que la radiografía convencional (27 x 1000 vs 9.1 x 1000), desafortunadamente en el análisis final no existe una diferencia estadísticamente significativa en mortalidad entre ambos grupos (24). Además que varios investigadores han corroborado que parece no existir correlación entre el tamaño anatómico de la lesión y su capacidad de diseminación, es decir que pacientes con tumores pequeños presentan metástasis a distancia en ganglios linfáticos y diseminación de células tumorales en sangre

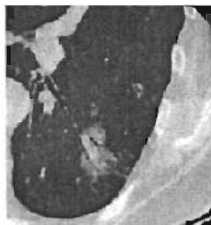
periférica y médula ósea (25,26,27,28). Otros estudios sugieren que las metástasis ocurren al momento de la angiogénesis tumoral cuando las lesiones miden 1-2 mm de diámetro aunque pudieran ocurrir antes (29,30).



Nódulo pulmonar con corona radiada el diagnóstico fue de CPCNP David OST. M.D.

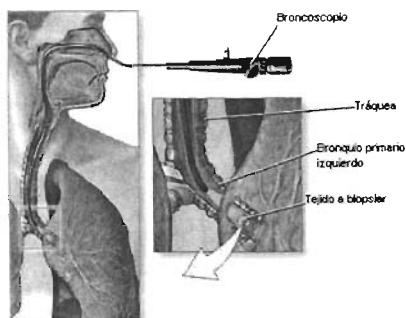


Lesión espiculada el diagnóstico fue adenocarcinoma David OST. M.D.



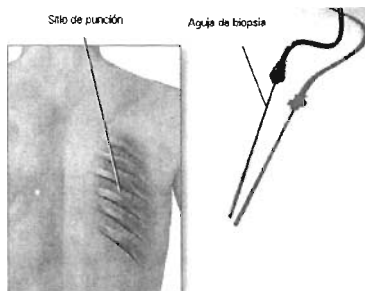
Lesión con broncograma aéreo el diagnóstico fue carcinoma bronquioalveolar David OST. M.D.

El diagnóstico como con cualquier cáncer requiere de análisis preciso del tejido pulmonar por medio de biopsia con el objetivo de diferenciar entre CPCNP y CPCP. En pacientes con enfermedad irresecable no se recomienda la toracotomía, la citología de esputo puede ser muy productiva en tumores endobronquiales (células pequeñas y de células escamosas) pero disminuye su eficacia en adenocarcinomas, en general debido a los patrones histológicos cambiantes su eficacia es menor del 50%. La broncoscopia tiene un rango elevado de diagnóstico hasta del 90% cuando se visualiza el tumor endobronquial. Para tumores que no se logran visualizar el rango de diagnóstico con lavado y cepillado es de alrededor de 75% en lesiones centrales y 55% en lesiones periféricas.



A.D.A.M Lung Cancer

La aspiración percutánea con aguja fina es altamente efectiva (85%) para la detección del subtipo histológico, esta técnica puede ser utilizada para el diagnóstico de lesiones periféricas o cuando la broncoscopia no es útil, sirve especialmente en pacientes que no son candidatos a resección, para establecer el tipo celular y planear el tratamiento médico.



A.D.A.M Lung Cancer

El riesgo de neumotórax es de 20-35% aunque sólo 5% de los pacientes requieren de tubo pleural. La mayor parte de los pacientes con características epidemiológicas y radiográficas con lesiones claramente resecables se benefician de la toracotomía sin biopsia percutánea ya que el manejo no cambiará a pesar de la biopsia (ej si la biopsia es positiva para cáncer se procederá con la resección, si es negativa la resección continuará debido a que hay riesgo de un resultado falso negativo).

Por otra parte la probabilidad de realizar un diagnóstico benigno específico por biopsia percutánea es bajo. En algunos pacientes la biopsia se lleva a cabo por mediastinoscopia que provee además información del estadio. El análisis del líquido pleural o biopsias de focos metastásicos aparentes en hígado, adrenales o pulmón contralateral es también una manera efectiva de establecer el diagnóstico hitológico (7).

El estadiaje del cáncer pulmonar consiste en la determinación de la localización del tumor (estadiaje anatómico) y la capacidad del paciente de tolerar varios tratamientos antitumorales (estadiaje fisiológico). La intención final es identificar a los candidatos para resección quirúrgica, dado que este abordaje ofrece el mayor potencial de curación del cáncer de pulmón. Una estadificación cuidadosa debe ser una garantía para identificar candidatos para tratamiento agresivo multimodal para enfermedad localmente avanzada.

En la evaluación de la diseminación metastásica la historia clínica y el examen físico son de gran utilidad con especial atención al estado funcional del paciente y a la pérdida de peso, esto suplementado además con citología hemática, electrolitos séricos, pruebas de función hepática, calcio, fósforo, exámenes de función renal, DHL, PPD y EKG.

La radiografía y la TAC de tórax son necesarias para evaluar el tamaño del tumor y su involucro ganglionar, que de sospecharse requiere ser documentado histológicamente por medio de toracoscopia o mediastinoscopia, ya que el establecer diseminación nodal es importante para considerar un abordaje quirúrgico curativo en pacientes con estadios I-III.

Actualmente se incluye en la Tac de tórax el abdomen superior con el fin de observar las glándulas adrenales y la mayor parte del hígado. La gammagrafía ósea y la RMN o Tac cerebral se realizan de forma común, pero su rendimiento es muy bajo en pacientes sin síntomas, por lo cual mucho expertos están en contra de su realización en enfermedad temprana, aunque en estadio III la mayoría apoya su realización.

En la evaluación inicial se recomienda la broncoscopia preoperatoria si está planeada la resección, para verificar enfermedad bronquial proximal y descartar lesiones adicionales.

La TAC de tórax tiene un 88% de efectividad para evaluar invasión tumoral de estructuras adyacentes (mediastino e hilios) con un valor predictivo negativo de más de 90% en el mediastino. Sin embargo en la ventana aortopulmonar su eficacia es de sólo 80% y el valor predictivo negativo es de 83%. La presencia de ganglios mediastinales en la TAC no significa que el paciente sea inadecuado para cirugía dado a que pueden existir comunmente resultados falsos positivos (adenopatía inflamatoria) (7).

La tomografía con emisión de positrones mejora la razón de detección de metástasis locales y distantes en pacientes con CPCNP. (31) Este abordaje opera con el principio de que los tumores incrementan la captación de glucosa radiomarcada que puede ser observada en forma de imagen. Un valor de captación estándar mayor de 2.5 es altamente sospechoso de malignidad.

## TRATAMIENTO

El tratamiento es distinto en caso de CPCNP y CPCP, en el primero se propone el manejo quirúrgico como el de elección, particularmente para aquellos pacientes con enfermedad temprana (IA,IB,IIA,IIB) que debe incluir neumonectomía o lobectomía y rastreo de ganglios mediastinales, que deberán disecarse completamente si están involucrados.

En casos de estadio IIIA la terapia neoadyuvante con o sin radioterapia puede ayudar a disminuir el tamaño tumoral y eliminar micrometástasis consiguiendo con esto una resección más segura; si la resección completa es posible la supervivencia a 5 años para enfermedad N1 es cercana al 50% mientras que es de 20% para enfermedad N2.

La terapia adyuvante se refiere al uso de radiación o quimioterapia para mejorar la supervivencia luego de que el tumor ha sido tratado quirúrgicamente (32).



Tratamiento general del Cáncer de pulmón de acuerdo al estado.			
Estado	Tratamiento Primario	Terapia Adyuvante	Pronóstico
CPCNP			
I	Resección quirúrgica	Quimioterapia	Superv. 5 años >60-70%
II	Resección quirúrgica	Quimioterapia +/- radioterapia	Superv. 5 años >40-50%
IIIA (resecable)	Qt preoperatoria luego resección quirúrgica	Radioterapia con Qt (si no se usó previamente) o sin Qt	Superv. 5 años 15-30%
IIIA (no resecable) o IIIB (involucro contralateral o de ganglios supraclaviculares)	Qt y radioterapia simultánea o quimioterapia seguida de radioterapia	Ninguna	Supervivencia 5 años 10-20%
IIIB (derrame pleural) o IV	Qt con 2 agentes por 3-4 ciclos	Ninguna	Supervivencia media 8-10 m Supervivencia 1 año 30-35% Supervivencia 2 años 10-15%
	Resección quirúrgica de metástasis cerebral solitaria y resección quirúrgica de lesión primaria		Supervivencia 5 años 10-15%
CPCP			
Enfermedad limitada	Quimioterapia más radioterapia simultánea	Ninguna	Supervivencia 5 años 15-25%
Enfermedad extensa	Quimioterapia	Ninguna	Supervivencia 5 años < 5%

La radioterapia se considera con el fin de eliminar los depósitos de células adyacentes al tumor. Desafortunadamente los resultados de la radioterapia adyuvante han sido variables, aunque algunos estudios muestran beneficios, la mayoría no muestra ninguno. (33,34,35) En 1986 un estudio del grupo de estudio de cáncer pulmonar demostró que la terapia adyuvante previno recurrencia local en pacientes con enfermedad N2, pero sin mejorar la supervivencia en general.

Estos datos limitados se han convertido en la razón del uso de radioterapia postoperatoria en pacientes "sanos" con enfermedad N2 (36).

Aún con resección quirúrgica adecuada muchos pacientes presentan metástasis microscópicas al momento del diagnóstico. En teoría la quimioterapia con un agente citotóxico puede eliminar las micrometástasis, mejorando la supervivencia. Estos resultados son confusos ya que existe una gran cantidad de estudios que muestran incremento en la supervivencia y otros que no demuestran ventajas (32).

Entre estos el más importante es el del grupo de colaboración internacional de terapia adyuvante del cáncer de pulmón en el cual se asignaron aleatoriamente 1867 pacientes a quimioterapia adyuvante basada en cisplatino y otros sin ella. La quimioterapia adyuvante proporcionó una ventaja absoluta de supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 5% con una supervivencia general de 4%. Así pues la quimioterapia adyuvante como actualmente se administra proporciona un pequeño beneficio en algunos pacientes, por esto y lo antes mencionado debe considerarse el uso de quimioterapia adyuvante basada en platino en pacientes con estadio I,II y IIIA de CPCNP (37).

La quimioterapia neoadyuvante se refiere al uso no quirúrgico como tratamiento inicial (quimioterapia o radioterapia) para casos en que la cirugía es subóptima. Idealmente la radioterapia neoadyuvante disminuye el tamaño del tumor permitiendo su resección completa. La quimioterapia neoadyuvante resulta tanto en disminución del tamaño del tumor como en erradicación de micrometástasis sistémicas.

Aquellos pacientes con estadios III e invasión a órganos vitales parcialmente resecables o irresecables fueron tratados por muchos años de manera inicial con radioterapia que aunque redujo el riesgo de recurrencia no mejoraba la supervivencia.

Actualmente existen varios estudios que muestran que la terapia con etopósido/cisplatino y radioterapia administrada de forma simultánea para enfermedad irresecable disminuye significativamente el riesgo relativo de muerte al año y a los tres años. (38) Otros estudios han reportado que se incrementa la supervivencia con la administración simultánea con respecto a la secuencial ( 25% vs 4%,  $P=0.04$ ) (39).

Para aquellos pacientes con enfermedad avanzada estadio IIIB y IV aunque la quimioterapia es el pilar del tratamiento de enfermedad metastásica las tasas de respuesta son bajas y la supervivencia es pobre. Varios metaanálisis han reportado ganancias moderadas en supervivencia cuando se utiliza quimioterapia combinada y tratamiento paliativo, con incrementos de supervivencia de uno a dos meses con una razón de supervivencia a un año de 10-20%.(40,41,42). Así pues y a menos que exista alguna contraindicación es recomendable que los pacientes con cáncer pulmonar avanzado reciban un régimen de quimioterapia basado en 2 drogas (43).

En contraste el CPCP se caracteriza por ser propenso a metástasis tempranas y rápido crecimiento; su estadiaje es más sencillo ya que divide al tumor en enfermedad limitada y extensa. La enfermedad limitada es aquella que se encuentra confinada a un hemitorax y ganglios linfáticos regionales mientras que la extensa se define como toda a quella que sobrepasa estos límites (32). Debido a lo anterior cuando los pacientes con CPCP son sometidos a estadiaje se encuentra que sólo un tercio de ellos se puede clasificar como enfermedad limitada (44).

El tratamiento de la enfermedad limitada en aquellos pacientes que reciben el diagnóstico con base a biopsia debe consistir en quimioterapia combinada y radioterapia sin cirugía. Generalmente se utilizan regimenes de etoposido/cisplatino o irinotecan/cisplatino entre otros con radioterapia simultánea que logra una disminución del riesgo de muerte de aproximadamente 15%. Cuando se utiliza terapia combinada en pacientes con enfermedad limitada la frecuencia de recurrencia torácica disminuye, pero incrementa en la recurrencia a distancia, particularmente en cerebro (45,46). La radiación profiláctica craneal reduce la aparición de metástasis cerebrales; con respecto a esto un meta-análisis mostró un incremento en la supervivencia de 5.4% a tres años en comparación con aquellos que no recibieron radioterapia craneal profiláctica (47).

En la enfermedad extensa el tratamiento de elección es la quimioterapia combinada con cisplatino y etopósido, aunque existen diferentes esquemas, en un estudio reciente aleatorizado se comparó el cisplatino con irinotecan o etopósido, los pacientes tratados con irinotecan y cisplatino tuvieron una media de supervivencia de 12.8 vs 9.4 meses con una supervivencia a dos años de 19.5 vs 5.2 meses con efectos hematológicos tóxicos menores pero con gran incidencia de diarrea; la adición de paclitaxel al cisplatino/etopósido no presentó ventajas y si más efectos adversos (48,49).

## JUUSTIFICACIÓN

### OBJETIVO GENERAL

Describir las características demográficas, antecedentes oncológicos y personales, presentación clínica, paraclínica, métodos diagnósticos, tipos histológicos, supervivencia y manejo médico y/o quirúrgico en la serie de pacientes con cáncer pulmonar del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

### OBJETIVOS ESPECIFICOS

- . Describir las principales características demográficas de los enfermos con cáncer pulmonar.
- . Describir los antecedentes familiares y personales de los enfermos con cáncer pulmonar.
- . Describir los principales síntomas y signos de los pacientes con cáncer pulmonar con cáncer pulmonar.
- . Describir los estudios paraclínicos más utilizados y la localización de la lesión principal en el cáncer pulmonar.
- . Describir los métodos diagnósticos más utilizados en el INCMNS para el cáncer pulmonar.
- . Describir los principales tipos histológicos en la serie de casos de pacientes con cáncer pulmonar del Instituto.
- . Describir los estadios mas frecuentes al diagnóstico en la serie de casos de pacientes con cáncer pulmonar del Instituto.
- . Describir el tratamiento que se realiza con mayor regularidad en los pacientes con cáncer pulmonar del Instituto.
- . Describir la supervivencia acorde al estadio de los pacientes con cáncer pulmonar del Instituto.

## MATERIAL Y METODOS

La recolección de datos la inicié el mes de Febrero del 2005, se recolectaron los datos de expedientes con el diagnóstico de cáncer pulmonar de los años 1994 a 2004 admitidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición; se revisaron 234 expedientes clínicos de los cuales se incluyeron 50 pacientes con el diagnóstico histológico de cáncer primario de pulmón en sus múltiples variedades. Se excluyeron 184 expedientes por diversas razones (información incompleta, altas voluntarias, falta de seguimiento además de tumores pulmonares secundarios entre otros).

Se revisaron las características demográficas (género, edad), antecedentes oncológicos familiares, índice tabáquico, características clínicas y paraclínicas (radiografía y tomografía de tórax, tomografía de cráneo, gammagrama óseo, broncoscopia), método diagnóstico, localización de la lesión, estadio al diagnóstico, tratamiento médico o quirúrgico y meses de supervivencia.

El presente estudio es retrospectivo, prospectivo y descriptivo, el análisis estadístico se llevó a cabo con Excel 2000 v 9.0 y SPSS v 12.0, mediante estadística descriptiva se expresan los resultados como promedio (+/-) desviación estándar y mediana para variables paramétricas.

<b>Criterios de Exclusion</b>	<b>n</b>
Tumor Pulmonar Secundario	128
Expediente incompleto	47
Tumor pulmonar benigno	5
Alta voluntaria	4
Total	184

## RESULTADOS

### CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS

Se incluyeron en el estudio 50 pacientes de un periodo de 10 años, 1994 a 2004, de los cuales 21 fueron hombres (42%) y 29 mujeres (58%), la edad promedio del grupo al momento del diagnóstico fue de 64 años con una desviación estándar de 13, la edad promedio de las mujeres fue de 63.7 con desviación estándar de 15.5 y en los hombres de 64.6 con DE de 11.8 años. Siete pacientes (14%) eran menores de 50 años y 4 (8%) mayores de 80 con el resto (78%) entre 50-80 años.

#### GENERO

	Frecuencia	Porcentaje
M	21	42.0
F	29	58.0
Total	50	100.0

#### Edad al Diagnóstico

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Dv estándar
Ambos Sexos	50	21	85	64.1	13.9

#### Edad al Diagnóstico

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Dv. estándar
Mujeres	29	21	85	63.7	15.5

#### Edad al Diagnóstico

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Dv estándar
Hombres	21	42	80	64.6	11.8

## ANTECEDENTES FAMILIARES Y ANTECEDENTES PERSONALES

Al revisar expedientes se encontró una historia de tabaquismo en 30 pacientes con un 60% al momento del diagnóstico, con un promedio de índice tabáquico de 21.51 y un rango de (0-120), con una desviación estándar de 30. Veintiocho de los 50 pacientes tenían familiares con antecedentes oncológicos, lo que corresponde a 56% de la totalidad.

Índice Tabáquico (mediana)

n	50
Mediana	4.20

Índice Tabáquico	Frecuencia	Porcentaje
0	20	40.0
1	1	2.0
1	1	2.0
1	1	2.0
2	1	2.0
4	1	2.0
5	1	2.0
8	1	2.0
10	1	2.0
11	1	2.0
12	1	2.0
15	1	2.0
20	1	2.0
27	1	2.0
28	1	2.0
30	2	4.0
34	1	2.0
36	1	2.0
42	1	2.0
43	1	2.0
50	1	2.0
52	1	2.0
54	1	2.0
55	1	2.0
56	1	2.0
60	1	2.0
73	1	2.0
98	1	2.0
98	1	2.0
120	1	2.0
Total	50	100.0

## ENFERMEDADES ASOCIADAS

Cabe mencionar que además del diagnóstico de cáncer pulmonar 37 pacientes (74%) presentaron otras enfermedades asociadas, siendo las más frecuentes las enfermedades cardiovasculares (SCA, FA e ICC).

Enfermedades Asociadas	No de Pacientes	Porcentaje
EPOC	6	12%
Diabetes Mellitus tipo 2	8	16%
SCA, FA, ICC	11	22%
Hipertensión arterial	10	20%
EVC	2	4%
Ninguna	13	26%
Total	50	100%

### Abreviaturas

EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Cronica), SCA ( Síndromes coronarios agudos), FA ( fibrilación auricular), ICC (Insuficiencia cardiaca congestiva), EVC ( Evento Vascular Cerebral).

## SIGNOS Y SÍNTOMAS

Al momento del diagnóstico los síntomas más frecuentes fueron tos 29 (58%), disnea 27 (54%), pérdida de peso 27 (54%), dolor torácico 22 (44%), derrame pleural 15 (30%) y fiebre 4 (8%), cabe señalar que únicamente 6 (12%) no presentaron síntoma ni signo alguno.

### SIGNOS Y SÍNTOMAS AL DIAGNOSTICO

Síntomas	Pacientes	Porcentaje
Tos	29	58%
Disnea	27	54%
Pérdida de peso	27	54%
Dolor torácico	22	44%
Derrame pleural	15	30%
Hemoptisis	9	18%
Fiebre	4	8%
Ninguno	6	12%

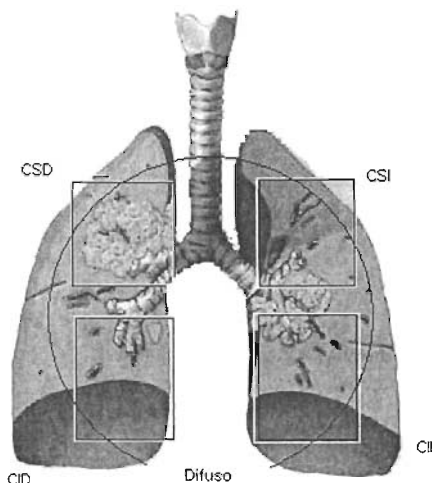


## ESTUDIOS PARACLINICOS

De los estudios paraclínicos destaca la detección de BAAR en cultivo de expectoración, citológico o biopsia, éste fue positivo únicamente en 7 pacientes (14%).

La radiografía de tórax fue anormal en 48 pacientes (96%), no se realizó en 2 de ellos en los cuales se encontraron anomalías en la TAC de tórax, la TAC de tórax fue anormal en 46 pacientes (92%), aunque no se realizó en 4 de ellos en los que la localización fue evidente en la radiografía de tórax.

Para facilitar la localización de la lesión principal se dividió al tórax en diversos cuadrantes encontrándose los siguientes resultados.



A.D.A.M Lung Cancer  
Abreviaturas vide infra

### LOCALIZACION DE LA LESION

Cuadrante	Pacientes	Porcentaje
Superior Derecho	7	14%
Superior Izquierdo	5	10%
Inferior Derecho	16	32%
Inferior Izquierdo	16	32%
Difuso	6	12%

No se realizó TAC de cráneo en 27 pacientes (54%), fue normal en 14 (28%) y con presencia de metástasis en 9 (18%) para un total de 50 (100%). La TAC de abdomen no se realizó en 17 pacientes (34%), fue normal en 25 (50%), con metástasis hepáticas en 3 (6%) 4 a suprarrenales (8%) y 1 (2%) con metástasis diseminadas. El gammagrama óseo mostró metástasis en 22 pacientes (44%) fue normal en 7 (14%) sin llevarse a cabo en 21 (42%).

## DIAGNÓSTICO

Los métodos diagnósticos que más se utilizaron en el Instituto se muestran en la siguiente tabla, cabe señalar que no se refiere método diagnóstico en 2 expedientes (4%), mientras que del resto destaca la toracoscopia con una frecuencia de 16 (32%), seguida de la biopsia percutánea 11 (22%), toracotomía 10 (20%), broncoscopia 8 (16%) y citológico en 3 (6%).

### MÉTODO DIAGNÓSTICO

	Frecuencia	Porcentaje
Sin método	2	4.0
Citológico	3	6.0
Broncoscopia	8	16.0
Toracoscopia	16	32.0
Toracotomía	10	20.0
B. percutánea	11	22.0
Total	50	100.0

## HISTOLOGÍA

El análisis histopatológico mostró que en nuestro instituto la mayoría del cáncer broncogénico está representado por el adenocarcinoma con 25 casos (50%) seguida de otros tipos (carcinomas bronquioalveolar, mal diferenciado y de células germinales) 9 (18%), cáncer epidermoide con 5 casos (10%), de células grandes 1 (2%), no clasificados 3 (6%), cáncer de células pequeñas 3 (6%) y carcinoides 4 (8%). Lo que se observa en la siguiente tabla.

### TIPO HISTOLÓGICO

Tipo Histológico	Frecuencia	Porcentaje
Adenocarcinoma	25	50.0
Ca. epidermoide	5	10.0
Ca. cels grandes	1	2.0
Ca. no clasificado	3	6.0
Ca. cel pequeñas	3	6.0
Ca. carcinoide	4	8.0
Otros	9	18.0
Total	50	100.0

## ESTADIO

### CPCNP

Se puede observar que en el grupo de CPCNP sólo un pequeño porcentaje se logró detectar en etapas iniciales; estadio I 3 (6.4%), estadio II 2 (4.3%), estadio III 4 (8.5%). Desafortunadamente aún la gran mayoría de los casos se detecta en etapas tardías, IV 39 (80.9%).

### ESTADIO DE CPCNP

ESTADIO	Frecuencia	Porcentaje
I	3	6.4
II	2	4.3
III	4	8.5
IV	38	80.9
Total	47	100.0

### CPCP

En los tres pacientes con CPCP, el estadio puede ser limitado o extenso, el estadio en los 3 casos fue extenso (100%).

### ESTADIO DE CPCP

ESTADIO	Frecuencia	Porcentaje
Limitado	0	0
Extenso	3	100
Total	3	100

## TRATAMIENTO

En el estudio de nuestros pacientes 13 dellos (26%) no desearon continuarlo, en 17 (34%) se utilizó sólo quimioterapia, en 5 (10%) se utilizó radioterapia, la cirugía se llevó a cabo en 4 (8%) y el tratamiento fue múltiple en 11 pacientes (22%).

### TRATAMIENTO

	Frecuencia	Porcentaje
Sin Tratamiento	13	26.0
Quimioterapia	17	34.0
Radioterapia	5	10.0
Cirugía	4	8.0
T. múltiple	11	22.0
Total	50	100.0

## SUPERVIVENCIA

El tiempo de supervivencia fue variable con un mínimo de 1 mes y máximo de 132 meses (11 años) con un promedio de 18.2 meses y una desviación estándar de 28.7. La media fue de 4 meses. Se encontraron al diagnóstico 37 pacientes con estadio IV, de los cuales 23 (62.16%) no sobrevivieron más de 6 meses aunque cabe destacar que 8 de ellos (21.62%) sobrevivieron más de 2 años. En los estadios tempranos (I-II) el promedio de supervivencia fue de 6.25 años con una DE de 4.11.

Supervivencia (Meses)

n	50
Media	4.00
Desviación estándar	28.7
Percentil 25	1.00
50	4.00
75	24.00

Supervivencia (Meses)

Meses	Frecuencia	Porcentaje
0	3	6.0
1	12	24.0
2	6	12.0
4	5	10.0
5	1	2.0
6	3	6.0
8	1	2.0
9	1	2.0
12	2	4.0
18	1	2.0
19	1	2.0
22	1	2.0
24	4	8.0
31	1	2.0
35	1	2.0
36	2	4.0
48	1	2.0
72	1	2.0
84	1	2.0
120	1	2.0
132	1	2.0
Total	50	100.0

## DISCUSION Y CONCLUSIONES

Los resultados que se obtuvieron en esta serie de pacientes comparten algunas de las características de lo reportado en la literatura. Aunque la muestra es pequeña llama la atención que el cociente hombre a mujer fue de 0.7, la edad más temprana de diagnóstico fue de 21 años en las mujeres y 42 años en los hombres. Una proporción mayor del grupo de las mujeres nunca fumó o fumó mucho menos que el grupo de hombres. La mediana del índice tabáquico fue de 4.2 con más de la mitad de los pacientes con 1 antecedente familiar oncológico. Más de la cuarta parte eran personas previamente sanas sin otra comorbilidad al momento del diagnóstico. Al diagnóstico los principales síntomas y signos fueron la tos, disnea y pérdida de peso. La localización de la lesión fue con mayor frecuencia en las bases pulmonares, mientras que los principales sitios de metástasis fueron a hueso, cerebro y suprarrenales. Los métodos diagnósticos más utilizados en esta serie fueron la toracoscopia y la biopsia percutánea, el tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma con el carcinoma epidermoide en tercer sitio.

El estadio IV o extenso en el caso del cáncer de células pequeñas fueron los predominantes al diagnóstico con un 81% y 100 % respectivamente.

El tratamiento requirió la administración de antifímicos por diagnóstico confirmado de tuberculosis concomitante en 7 pacientes, del tratamiento primario el principal fue la quimioterapia con 34%; hay que señalar que únicamente el 8% de los pacientes fueron sometidos a un procedimiento quirúrgico curativo y que un poco menos de la cuarta parte 22% rechazaron cualquier tipo de tratamiento. Como era de esperarse y desafortunadamente los estadios tardíos (IV) presentan el peor pronóstico con una supervivencia a 6 meses de 62% mientras que las etapas tempranas (I-II) presentaron un promedio de 6.2 años. Cabe señalar que existen muchas limitaciones para este estudio.

Entre las principales se encuentra el que muy probablemente los resultados no sean representativos de la población general, esto debido a que nuestros pacientes al ser referidos a una institución de tercer nivel como es la nuestra pueden presentar sesgos y diferencias significativas con la población general. Esto atribuible a una selección previa de pacientes. Por lo anterior es necesario evaluar y comparar estos resultados con aquéllos realizados en población general en otros hospitales. Otra limitante del estudio es el que gran cantidad de pacientes no pudieron ser incluidos, muchos de ellos por información incompleta (no todos los pacientes se podían asociar aun estadio patológico. Algunos pacientes sólo pudieron ser estadificados clínicamente y fueron incluidos en este estudio. E

Es necesario un meta-análisis debidamente diseñado que incluya la mayoría de las características de la población atendida en las instituciones de salud pública en México con el fin de investigar las características clínicas, histopatológicas, paraclínicas, tratamiento y supervivencia acorde al tratamiento y estadio de la enfermedad.

## ABREVIATURAS

- OMS.- Organización mundial de la salud.
- CPCNP.- Cáncer pulmonar de células no pequeñas.
- CPCP.- Cáncer pulmonar de células pequeñas.
- INER.- Instituto nacional de enfermedades respiratorias.
- C.- Controles
- EPOC.- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- CPT.- Cáncer pulmonar en personas fumadoras.
- CPM.- Cáncer pulmonar en personas expuestas a humo de leña.
- VPH.- Virus de papiloma humano.
- TAC.- Tomografía axial computada.
- DHL.- Deshidrogenasa láctica.
- PPD.- Derivado protéico purificado.
- EKG.- Electrocardiograma.
- RMN.- Resonancia magnética nuclear.
- SCA.- Síndrome coronario agudo.
- FA.- Fibrilación auricular.
- ICC.- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- EVC.- Evento vascular cerebral
- BAAR.- Bacilo ácido alcohol resistente.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

## Bibliografía

- 1.-Jernal A. Thomas, A. Murray J et al. Cancer statistics 2002. *Ca Cancer J Clin.* 2002 52:23-47
- 2.-Parkin DM, Pisani P, Fertay J, Global Cancer Statistics *Ca Cancer Clin* 1999 49:33-63
- 3.- Carney DN Lung Cancer Time To move on From Chemotherapy *N Eng J Med* 2002 346:126-127
- 4.- Liu BQ, Peto R, Chen ZM, et al Emerging tobacco hazards in China Retrospective proportional mortality study of one million deaths *BMJ* 1998, 317: 1411-1422
- 5.- Patel JD, Bach PB, Kris MG, Lung Cancer in US women: a contemporary epidemic, *JAMA* 2004, 291:1763-1768
- 6.- Leno Thomas, Austin Doyle et al, Lung Cancer in Women *Chest* 128:370-381
- 7.-Philip C Hoffman, Ann M Mauer et al, Lung Cancer, *Lancet* 2000 355: 479-485
- 8.- Charloux A Rossignol M et al. International differences in epidemiology of lung adenocarcinoma; *Lung Cancer* 1997, 16:133-143
- 9.- United States Surgeon General, Reducing the health consequences: 25 years of progress. Washington DC
- 10.- Hackshaw AK, Law MR, The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke *BMJ* 1997, 315:980-988
- 11.- Anderson KE, Carmella SG, Ye M et al. Metabolites of a tobacco-specific lung carcinogen in nonsmoking women exposed to environmental tobacco smoke, *J Natl Cancer Inst* 2001: 93: 378-381
- 12.- Javier Delgado, Luis Martinez et al, Lung Cancer Pathogenesis Associated with wood smoke exposure *Chest* 2005; 128:124-131
- 13.- Secretaria de Salud Coordinación general de planeación estratégica, dirección general de información evaluación del desempeño. Mortalidad 1999-2000: 79-90
- 14.- Registro histopatológico de Neoplasias Malignas, Dirección general de epidemiología, Secretaria de Salud 2003
- 15.- Schwartz AG, Yang P, Swanson GM, Familial risk of lung cancer among non smokers and their relatives, *Am J Epidemiol* 1996; 144: 554-562

- 16.- Wu AH, Fontham ET, Reynolds P et al. Family history of cancer an risk of lung cancer among lifetime nonsmoking women in the United States, *Am J Epidemiol* 1996; 143: 535-542
- 17.- Konstantin H. Dragnev MD, Diane Stover MD et al; Lung Cancer Prevention, The guidelines, 2003; 123: 60-71 *Chest*
- 18.- Yousem SA, Otori, Sonmez-Alpan E. Occurrence of human papillomavirus DNA in primary lung neoplasms, *Cancer* 1992, 69:693-697
- 19.- Mollerup S, Ryberg D Hewer A, Sex differences in Lung CYP1A expression and DNA adduct levels among lung cancer patients, *Cancer Res* 1999; 59: 3317-3320
- 20.- Ahrendt SA, Decker PA, Alawi EA et al, Cigarette smoking is strongly associated with mutation of K-ras gene in patients with primary adenocarcinoma of the lung, *Cancer* 2001; 92:1525-1530
- 21 Schiller JH, Adak S Feins R, Lack of prognostic significance of p53 and K-ras mutations in primary resected non small cell lung cancer on E4592. *J Clin Oncol* 2001;19:448-457
- 22.- Matthias Eder MD, Michaela Scherr PhD, MicroRNA and Lung Cancer, *NEJM* 352:23:2446-2448
- 23.- Edward F Patz MD, Philip C Goodman MD, Gerold Bepler MD, Screening for lung cancer *NEJM* 343:1627-1633
- 24.- Heschke CI, McCauley DI, Yanklevitz DF et al Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening, *Lancet* 1999;354:99-105
- 25.-Passlick B, Izbicki Jr, Kubuschok B et al, Immunohistochemical assessment of individual tumor cells in lymph nodes of patients with non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:1827-1832
- 26.-Ahrendt Sa, Yang SC et al, Comparision of oncogenic mutation detection and telomerase activity for the molecular staging of non small cell lung cancer patients *Clinic Cancer Res* 1997;3:1207-14
- 27.-Peck K, Sher YP, Shih IY Roffler SR, Detection and quantitation of circulating cancer cells in the peripheral blood of lung cancer patients, *Cancer Res* 1998: 58: 2761-5
- 28.- Cote RJ, Beattic EJ et al Detection of occult bone marrow micrometastases in patientswith operable lung carcinoma, *Ann Surg* 1995; 222:415-25
- 29.- Folkman J Clinical Applications of research on angiogenesis *N Engl J Med* 1995; 333:1757-63



- 30.- Yang M, Hasegawa S, Jiang P et al. Widespread skeletal metastatic potential of human lung cancer revealed by green fluorescent protein expression, *Cancer Res* 1998;58: 4217-21
- 31.- Remge M Pieterman MD, John WG MD, Jacobus J et al. Preoperative staging of non small cell lung cancer with positron emission tomography, *NEJM* 343: 4: 255-261
- 32.-Alexander Spira MD, David S Ettinger MD, Multidisciplinary Management of Lung Cancer, Review Article, *NEJM* 350:4: 379-392
- 33.- Lafitte JJ, Ribet ME, Postresection irradiation for T2N0M0 non small cell carcinoma; a prospective, randomized study, *Ann Thorac Surg* 1996; 62:830-4
- 34.-Stephens RJ, Girling DJ et al, The role of post-operative radiotherapy in non small cell lung cancer, *Br J Cancer* 1996;74:632-9
- 35.- Debevec M, Bitenc M et al, Postoperative radiotherapy for radically resected N2 non small cell lung cancer; randomized clinical study 1988-1992, *Lung Cancer* 1996; 14:99-107
- 36.-The Lung Cancer Study Group, Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung *N Engl J Med* 1986; 315:1377-81
- 37.-The international Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group, Cisplatin Based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non small cell lung cancer, *N Engl J Med* 2004; 350:351-60
- 38.- Pitchard RS, Anthony SP, Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non small cell lung cancer; a meta-analysis, *Ann Intern Med* 1996;125:723-9
- 39.- Curran WJ, Scott CB, Langer CJ, et al, Long term benefits is observed in phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III NSCLC *Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:621
- 40.-Chemotherapy in non small cell lung cancer; a meta analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials, *BMJ* 1995; 311: 899-909
- 41.- Marino P, Preatoni A, Cantoni A, Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb nonsmall cell lung cancer: a meta-analysis, *Cancer* 1995;76:593-601
- 42.- Lung Cancer Cooperative Group, *J Clin Oncol* 2000; 18:2658-64
- 43.- Ettinger DS. Is there a preferred combination chemotherapy regimen for metastatic non small cell lung cancer? *Oncologist* 2002;7:226-33
- 44.- Agris A, Murren JR, Staging and clinical prognostic factors for small cell lung cancer, *Cancer J* 2001;7:437-47

- 45.- Arriagada R, Le Chevallier et al, Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission, *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:183-90
- 46.- Komaki R, Cox JD, Risk of brain metastasis from small cell carcinoma of the lung related to length of survival and prophylactic irradiation, *Cancer Treat Rep* 1981;65:811-14
- 47.- Auperin A, Arriagada R, Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission *N Eng J Med* 1999;341:476-84
- 48.-Niell HB, Herndon JE, Randomized Phase III intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and G-CSF in patients with extensive stage small cell lung cancer *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:293a
- 49.-Mavroudis D, Papadakis E, Veslemes M et al. A multicenter randomized clinical trial comparing paclitaxel-cisplatin-etoposide versus cisplatin-etoposide as first line treatment in patients with small cell lung cancer, *Ann Oncol* 2001; 12:463-70