



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARIA DE SALUD

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"**

ESPECIALIDAD EN:
NEUMOLOGÍA

**CARACTERISTICAS CLINICO-EPIDEMIOLOGICAS ENTRE
HOMBRES Y MUJERES CON CANCER DE PULMON Y
MESOTELIOMA.**

TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE MEDICO ESPECIALISTA EN:
NEUMOLOGÍA

PRESENTA
DR. TITO BELIZARIO IXCOT MEJÍA

TUTOR Y ASESOR:
DRA. ALEJANDRA RENATA BÁEZ SALDAÑA.

MÉXICO, DF., AGOSTO DE 2015





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.

**SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”
NEUMOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MARGARITA FERNÁNDEZ VEGA
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MARIA DEL CARMEN CANO SALAS.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE POSGRADO

DRA. ALEJANDRA RENATA BÁEZ SALDAÑA
ASESOR Y TUTORA DE TESIS DE TITULACIÓN EN NEUMOLOGÍA
MEDICO ADSCRITO AL PABELLÓN 3 INER.

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS:

- A Dios, por haberme permitido llegar a este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.
- A mi madre Juana Rosa Catalán y a mis hermanos en especial a Edgar Ixcot Mejía, por lo grande y lo pequeño que se nos hizo el mundo. Al formar lazos comparables a los de la familia, fuimos capaces de encontrar y darnos el apoyo necesario para soportar lo peor y gozar lo mejor de este tiempo.
- A mi esposa Jenifer Estrada, mis hijos Fernando y Daniela que fueron la luz en las noches de oscuridad, y la alegría, la paz que me llevaron a lograr mi meta.
- Es indiscutible que las cosas se hacen gracias a la decisión y el empeño que uno les ponga. Pero también es cierto que quedarían incompletas y fuera de tiempo si no contamos con alguien que nos señale el camino y nos marque el paso, agradezco entonces a mi asesora Dra. Alejandra Renata Báez Saldaña.
- Los orígenes no se pierden, procedemos y nos debemos a un lugar, mas cuando pasas a formar parte de una comunidad debes ser esencia de ella y dar lo mejor de ti como a tu Alma Mater. A Guatemala, porque ahora y siempre me debo a ella.
- A mis compañeros y amigos de la Residencia. Y a todos quienes me ayudaron y por una u otra razón en este momento no vienen a mi memoria. Una disculpa por ese detalle; mas cuenten que les estoy eternamente agradecido por todo lo que hicieron.
- A la Universidad Nacional Autónoma de México y al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias porque me dieron la oportunidad de formar parte de ellos.

¡Gracias!

ÍNDICE

1. Antecedentes	5
2. Planteamiento del problema	16
3. Justificación	16
4. Pregunta de Investigación	17
5. Objetivos	17
6. Material y métodos	
a. Diseño del estudio	18
b. Población en estudio	18
c. Metodología	18
d. Procesamiento y análisis estadístico	18
7. Definición de variables	19
8. Implicaciones éticas	22
9. Resultados	23
10. Discusión	27
11. Conclusiones	28
12. Referencias Bibliográficas	29
13. Anexos	32

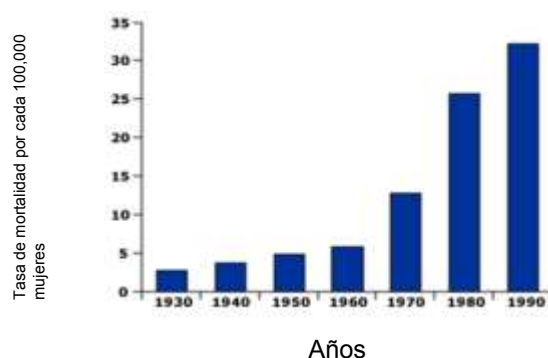
1. ANTECEDENTES

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo en los hombres, y el segundo más común en las mujeres. A nivel mundial, el cáncer de pulmón produce aproximadamente 1.8 millones de casos en 2012 y causó un estimado de 1.6 millones de muertes (1). En los Estados Unidos, el cáncer de pulmón reporta aproximadamente 225.000 de nuevos casos y causa más de 160.000 muertes al año (2).

En los Estados Unidos, el cáncer de pulmón es ahora la principal causa de muerte en mujer, superando al cáncer de mama desde 1987. Actualmente el cáncer de pulmón reporta casi el doble de muertes en comparación de cáncer de mama (2015, 72.710 frente a 40.290) (2,3).

La tasa de muerte por cáncer pulmonar, ajustada por edad ha aumentado en paralelo a la tasa de tabaquismo entre las mujeres, con el aumento de las muertes por cáncer de pulmón tras el aumento de la incidencia de fumar por aproximadamente 20 años. Esta separación refleja el período de latencia entre el tabaquismo y la muerte por cáncer de pulmón. En concreto, la tasa de fumadores para mujeres aumentó dramáticamente en los Estados Unidos desde 1930 hasta 1960, y esto fue seguido por una tasa de mortalidad del cáncer de pulmón en rápido crecimiento que se inició en 1960 (4-8) grafica 1. La tasa de muerte por cáncer de pulmón en mujeres ha alcanzado una meseta y ahora ha comenzado a disminuir con una disminución reportada de 1.1 por ciento por año desde 2003 hasta 2009 (8).

**Grafica 1 El aumento de las tasas de mortalidad
Por cáncer de pulmón en las mujeres**

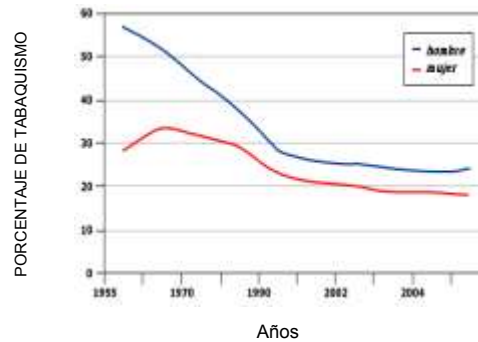


Las tasas de mortalidad del cáncer de pulmón por cada 100.000 mujeres 1930-1990 muestra un aumento espectacular y continua desde 1960. Los datos de Parker SL, Tong T, Bolden S, et al. CA

Comparación de los hombres y las mujeres

La mortalidad por cáncer de pulmón ha sido y continúa siendo más frecuente en hombres que en mujeres (2). Sin embargo, la magnitud de esta diferencia sigue disminuyendo debido al aumento de la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón en las mujeres, mientras que la tasa de mortalidad en los hombres ha disminuido (9). La incidencia del cáncer de pulmón ajustada por edad sigue siendo mayor en hombres que en mujeres. Sin embargo, la magnitud de esta diferencia ha disminuido, lo que refleja el hecho de que la tasa de incidencia en mujeres se está estabilizando, mientras que la tasa de incidencia en hombres continúa disminuyendo (9) Grafica 2.

Grafica 2 Tendencias en el consumo de cigarrillos entre las personas ≥ 18 años de edad, por sexo - Estados Unidos, 1955-2006



Antes de 1992, los fumadores actuales se definieron como personas que reportaron haber fumado cigarrillos ≥ 100 durante su vida y que reportaron fumar cada día o algunos días. Datos de: El consumo de cigarrillos entre los adultos y los Estados Unidos, 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, noviembre de 2007.

Factores de riesgo

El tabaquismo es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de cáncer de pulmón, en los países Industrializados de Norteamérica y Europa. La posibilidad de que la inhalación del humo del cigarrillo puede ser una causa de cáncer de pulmón se sugirió por primera vez en 1912 (3). Desde entonces, un gran volumen de evidencia epidemiológica ha confirmado la relación entre fumar y el cáncer de pulmón y condujo a los esfuerzos para reducir el tabaquismo en la población (5-6).

El tabaquismo es la culpable de la epidemia de cáncer de pulmón en las mujeres, con estimaciones que sugiere hasta el 80 por ciento de los casos de cáncer de pulmón, esta relación del tabaquismo comenzaron durante y después de la Segunda Guerra Mundial. Aunque las tasas de tabaquismo han disminuido desde su pico en la década de 1960, la prevalencia actual de tabaquismo entre las mujeres en los Estados Unidos sigue siendo demasiado alto, con un estimado de 16.5 por ciento de las mujeres que fuman en 2011 (12)

El riesgos relativo (RR) reportado para el desarrollo de cáncer de pulmón en las mujeres fumadores en comparación con las mujeres no fumadores varían enormemente. RR de informes recientes van desde 7,8 hasta 37,5 (13-18). Por otra parte, la magnitud del riesgo aumenta con la duración del hábito de fumar y con la exposición total (17,18). El riesgo de las mujeres que son ex fumadores sigue siendo significativamente elevado en comparación con los no fumadores.

El tabaquismo pasivo también puede estar asociado con un mayor riesgo de cáncer de pulmón en los no fumadores, aunque el aumento del riesgo parece ser predominantemente en mujeres con la exposición prolongada en la edad adulta (18)

Aunque los informes de casos y controles previos sugirieron que las mujeres fumadoras pueden tener un mayor riesgo relativo de desarrollar cáncer de pulmón que los hombres fumadores, la evidencia más reciente indica que la fuerza de la asociación entre el tabaquismo y el cáncer de pulmón es similar para hombres y mujeres para un nivel dado de exposición (19-20). El cáncer de pulmón no es la única tragedia relacionada con el tabaquismo en las mujeres. La Organización Mundial de la Salud (OMS) mostró que al menos el 25 por ciento de las mujeres fumadoras mueren a causa de una enfermedad relacionada con el tabaco. En números absolutos, aproximadamente 300.000 mujeres en los países desarrollados murieron de enfermedades relacionadas con el tabaco en 1985. Las más importantes causas relacionadas con el

tabaco de muerte fueron las enfermedades cardiovasculares (41 por ciento), el cáncer de pulmón (21 por ciento), y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (18 por ciento). Otras causas incluyen los cánceres de esófago, cabeza y cuello, y otros sitios, así como otras enfermedades respiratorias.

La contaminación del aire presenta una relativamente alta incidencia del cáncer de pulmón en las mujeres en China y en otros países de Asia y África, que se cree que es debido a la quema de carbón y madera para cocinar en estufas sin ventilación (1).

La terapia de radiación exposición a la radiación es un factor de riesgo conocido para el desarrollo posterior de cáncer de pulmón, así como otros tipos de cáncer. Esto se demostró inicialmente en sobrevivientes de las bombas atómicas que tuvieron un aumento de años de incidencia de cáncer de pulmón después de la exposición de radiación.

Factores endocrinos en estudios aleatorios grandes sugieren que el estrógeno más progestina terapia se asocia con un mayor riesgo de cáncer de pulmón [21, 22, 23].

Los datos más extensos provienen de tres estudios prospectivos:

- En el ensayo Iniciativa de Salud de las Mujeres, 16.806 mujeres fueron asignadas al azar a la terapia de estrógeno y progestina o un placebo. Hubo una tendencia estadísticamente no significativa a una mayor incidencia de cáncer de pulmón de células no pequeñas en las mujeres que toman terapia de estrógeno y progestina en comparación con el placebo (0,14 frente a 0,11 por ciento, hazard ratio [HR] 1,28; IC del 95%: 0,94 a 1,73), y un aumento del número de muertes por cáncer de pulmón (0,11 frente a 0,06 por ciento, HR 1.71, IC 95% 1,16-2,52) (21,22).
- En otro componente del ensayo Iniciativa de Salud de las Mujeres, 10.739 mujeres que se habían sometido previamente a una histerectomía fueron asignados al azar a los estrógenos solos o placebo. En un análisis post-hoc, no hubo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de cáncer de pulmón después de un seguimiento medio de ocho años, (HR para la incidencia 1,17; IC del 95%: 0,81 a 1,69) ni hubo un aumento en las muertes por cáncer de pulmón (CRI de muerte 1.07, IC 95% 0,66-1,72).
- el estudio prospectivo (VITAL) Estudio siguieron una cohorte de más de 36.000 mujeres peri y posmenopáusicas durante los seis años de seguimiento (23). Después de ajustar por tabaquismo y otros factores de confusión, el riesgo de cáncer de pulmón incidente se aumentó para los que utiliza un estrógeno más progestina. El riesgo era proporcional a la duración de la exposición hormonal (HR 1.48, IC 95% 1.3 a 2.12 para las personas con ≥ 10 años la exposición a un estrógeno más progestina).

Factores endocrinos también pueden tener un impacto en la historia natural de la enfermedad, si el cáncer de pulmón se desarrolla.

Otros factores de riesgo

- Un historial familiar de cáncer de pulmón, que es a la vez un factor de riesgo por sí mismo y tiene una interacción significativa con el tabaquismo (24).
- Una historia de enfermedad pulmonar previa, que es un conocido factor de riesgo en los hombres y se ha demostrado que es un factor de riesgo en dos estudios de casos y controles se limitan a las mujeres.
- Una asignatura pendiente para los hombres y las mujeres es la relación entre la dieta y las vitaminas y el desarrollo de cáncer de pulmón.

Tipos histológicos

El cáncer pulmonar es un tumor maligno que se desarrolla a partir de células, tanto pulmonares como bronquiales. Existen dos categorías de cáncer pulmonar clínicamente importantes considerando el origen y el comportamiento de las células cancerosas:

1. Cáncer pulmonar de células pequeñas (CPCP).
2. Cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP).

El primero representa aproximadamente el 25% de los cánceres pulmonares y es de comportamiento muy agresivo, proliferando rápidamente. Muestra la mayor relación con el tabaquismo, ya que el 98% de los pacientes que lo presentan cuentan con historia de tabaquismo. Por su parte, el segundo constituye, aproximadamente, el 75% de los tipos de cáncer pulmonar y se divide en tres subtipos mayores (25):

- a) Cáncer de células escamosas (epidermoide): Representa el 30% de todos los casos de cáncer de pulmón, muestra una fuerte relación con el tabaco y está asociado al mejor pronóstico.
- b) Adenocarcinoma: Ocupa el primer lugar en frecuencia epidemiológica (50%) y es también el tipo más común en pacientes no fumadores, surge de células mucoproducidas y se clasifica en 5 subtipos:
 - Acinar
 - Papilar.
 - Micropapilar
 - Lepídico
 - Variedad sólida secretora de mucina.
- c) Carcinomas indiferenciados, que ocupan el 5% de los casos, entre ellos el carcinoma de células grandes, que puede surgir en cualquier parte del pulmón, tiene pronóstico malo y también se asocia a tabaquismo.

Existe un riesgo significativo de un segundo tumor primario de pulmón sincrónico (1-7%) o metacrónico (10%). Sincrónico se define como la presencia de dos tumores al mismo tiempo o detectados en un intervalo muy corto después del diagnóstico. Metacrónico es el segundo cáncer que aparece después de un intervalo amplio de tiempo, 12 meses o más. Los patrones de diseminación que se presentan en el cáncer pulmonar son por extensión directa, afectando pleura, vasos, ganglios, pared torácica, etc., por vía linfática a ganglios bronquiales, hiliares y mediastinales y por vía hematogena que puede no respetar ningún órgano. Los más afectados son hueso, suprarrenales, hígado y cerebro

La incidencia relativa de adenocarcinoma ha aumentado dramáticamente, y ha habido una disminución correspondiente en la incidencia de otros tipos de cáncer de células no pequeñas y cáncer de pulmón de células pequeñas. El aumento de la incidencia del adenocarcinoma se piensa que es debido a la introducción de bajo alquitrán cigarrillos con filtro en la década de 1960, aunque esta relación no está comprobada.

Desde 2008, se ha demostrado que la separación de adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas es importante en la determinación de una terapia óptima para la enfermedad en estadio IV. El desarrollo de la terapia dirigida de mutaciones de genes específicos se ha traducido en la realidad de la terapia adaptada individualmente. Análisis Subtipo de CPCNP ha llegado círculo completo ahora que los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), quinasa del linfoma anaplásico (ALK), y c-ROS oncogén 1 mutaciones (ROS1) no sólo son identificables pero sus dirigidos los resultados del tratamiento en las respuestas mejor que con quimioterapia estándar (26).

Aproximadamente el 15 a 30 por ciento de los pacientes no asiáticos y de 30 a 60 por ciento de los pacientes con adenocarcinoma asiáticas tienen una mutación del gen de EGFR (27). Las mutaciones del gen ALK presentes en 2 a 7 por ciento de los pacientes con CPCNP Estados Unidos. La mejor respuesta a los inhibidores de tirosina quinasa específicos de estas mutaciones ha conducido el Colegio Americano de Patólogos Directriz para recomendar pruebas para mutaciones de EGFR y ALK en todos los adenocarcinoma en estado avanzado, cánceres mixtos, y aquellos con CPCNP en los que un componente de adenocarcinoma no se puede excluir.

Hay una diferencia consistente en la distribución de los tipos histológicos de cáncer de pulmón entre los hombres y las mujeres. Adenocarcinoma ha sustituido el carcinoma de células escamosas como el tipo histológico más común para los hombres y las mujeres, pero proporcionalmente más mujeres que hombres son diagnosticados con adenocarcinoma, y más hombres que mujeres son diagnosticados con carcinoma de células escamosas (27).

Un estudio de casos y controles basados en la población contemporánea de 4.220 personas en Italia demostró que entre las mujeres con diagnóstico de cáncer de pulmón, los subtipos histológicos de adenocarcinoma eran el 54 por ciento y el carcinoma de células escamosas de 11 por ciento en comparación con 38 y 30 por ciento, respectivamente, para los hombres diagnosticados con cáncer de pulmón (17). Resultados similares fueron reportados en base a la Epidemiología de Vigilancia Nacional de Estados Unidos y Resultados Finales (SEER). Subtipos histológicos de cáncer de pulmón de 228.572 personas diagnosticadas entre 1975 y 1999 mostraron tasas de adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas de 45 y 21 por ciento para las mujeres, en comparación con 33 y 36 por ciento para los hombres. Además, las tasas de todos los tipos de cáncer de pulmón en las mujeres y en los hombres adenocarcinoma continúan aumentando

Parte de la explicación de las diferentes distribuciones histológicas del cáncer pulmonar, así como diferentes biología de cáncer de pulmón para los hombres y las mujeres podrían deberse a diferentes susceptibilidades relacionadas con el género a diversas aberraciones moleculares causadas por el tabaquismo u otros carcinógenos potenciales. También puede haber diferencias en las mutaciones genéticas somáticas entre los géneros. Por ejemplo, las mutaciones del receptor EGFR son más frecuentes en mujeres y no fumadoras. No parece haber diferencias en la prevalencia de KRAS o EML4-ALK mutaciones entre las mujeres y los hombres. Se ha sugerido, aunque no se ha demostrado definitivamente, que el estrógeno puede influir histológico y características moleculares de cáncer de pulmón y puede explicar algunas de las diferencias inter-género observadas en estas características.

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas

La mayoría de los pacientes que presentan signos clínicos o síntomas debido al cáncer de pulmón han avanzado (29). Las manifestaciones de consulta más comunes son los siguientes (30, 31)

- Tos - 50 a 75 por ciento
- Hemoptisis - 25 a 50 por ciento
- La disnea - 25 por ciento
- Dolor en el pecho - un 20 por ciento

Manifestaciones menos frecuentes son los signos y síntomas o anomalías de laboratorio de metástasis a distancia o síndromes paraneoplásicos. Cuando cualquiera de estas manifestaciones está presentes en un paciente con sospecha de cáncer de pulmón, deben ser motivo para pruebas adicionales.

El cáncer de pulmón siempre se debe sospechar en un fumador actual o anterior con la nueva aparición de la tos o hemoptisis. Tanto CPCNP y CPCP, pueden presentarse con síntomas similares, y algunas características clínicas distinguir de forma fiable a unos de otros. Características que favorecen CPCP incluyen síntomas rápidamente progresivas y la presencia de síndromes paraneoplásicos (por ejemplo, el síndrome de inapropiada de hormona antidiurética), voluminosas metástasis mediastinal multi-estación, síndrome de vena cava superior, y metástasis óseas y cerebrales. Por el contrario, la hipercalcemia el síndrome Pancoast se encuentra con mayor frecuencia en pacientes con CPCNP.

Laboratorio

Realizamos los siguientes estudios de laboratorio cuando la imagen del pecho es sospechoso de cáncer de pulmón (32).

- Biometría.
- Los electrolitos
- El calcio
- La fosfatasa alcalina
- La alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST)
- bilirrubina total
- La creatinina
- La albúmina y lactato deshidrogenasa.

Un examen clínico detallado, junto con las pruebas de laboratorio puede predecir la probabilidad de metástasis en pacientes con cáncer de pulmón, especialmente en CPCNP. Prueba anormal en estas circunstancias puede provocar imágenes adicionales que guía al clínico en su diagnóstico y la estadificación. Por ejemplo:

- función hepática anormal en las pruebas, posiblemente debido a la metástasis hepática debe impulsar la evaluación del hígado con la imagen dirigida al hígado.
- elevación de calcio debe impulsar imágenes adicionales para la metástasis ósea y / o de una obra para una manifestación paraneoplásica del tumor primario.
- Elevación de la fosfatasa alcalina podría ser debido a metástasis de hígado o hueso y debe impulsar a la medición de la gamma glutamil transpeptidasa (GGT). Cuando GGT es normal se indica una evaluación para la metástasis ósea; cuando anormal, se indica una evaluación de las metástasis hepáticas.

Diagnóstico

Un diagnóstico de cáncer de pulmón no se puede hacer sin patología definitiva. Como mínimo, esto implica la selección de un sitio de la biopsia y la obtención de una muestra adecuada para el examen microscópico. Consideración adicional debe ser dada a la obtención de una muestra lo suficientemente grande para inmunohistoquímico complementario y el análisis genético.

Biopsia de tejidos - Adquisición de tejido para su examen microscópico es necesario para el diagnóstico y la estadificación de los pacientes con sospecha de cáncer de pulmón. La mayoría de los datos se

derivan de estudios de pacientes con CPCMP. Aunque no es absoluta, Los procedimientos mínimamente invasivos (por ejemplo, los procedimientos endoscópicos) son típicamente preferido sobre las modalidades más invasivos (por ejemplo, Toracoscopia y Mediastinoscopia) para la biopsia inicial. Por el contrario, para los pacientes con enfermedad en estadio IA periférica, biopsia quirúrgica se prefieren porque el diagnóstico y la resección curativa se pueden lograr simultáneamente.

Tipo de muestras - Un diagnóstico patológico se puede hacer en citopatológico o histopatológico (biopsia de tejido) muestras. En general, si ambos tipos de muestras se pueden obtener con la viabilidad y riesgos similares, una biopsia de tejido es preferible a una muestra citológica. Esta preferencia se basa en la capacidad de diferenciar con mayores características de adenocarcinoma de precisión de carcinoma de células escamosas, así como la importancia de obtener material suficiente para el análisis inmunohistoquímico y genético del tumor.

Los paneles de **inmunohistoquímica** se utilizan normalmente para clasificar CPCNP (por ejemplo, adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas) y para distinguir CPCNP de otros tipos de cáncer que involucran el pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón primario de metástasis secundarias). Los paneles IHC que se utilizan comúnmente son los siguientes (33, 34):

- El adenocarcinoma es normalmente positiva para el factor de transcripción tiroideo (TTF-1), mucina, napsin-A, surf-A, surf-B.
- El carcinoma de células escamosas es normalmente positiva para p63, citoqueratina 5/6 (CK5 / 6), y CK 7.
- Carcinoma de células adenoescamoso o grande puede tener una combinación de patrones de tinción IHC característicos tanto de adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas.
- Cánceres y metástasis de sitios distantes pobremente diferenciados pueden necesitar ser distinguido de CPCNP primario. Como ejemplos, son clásicamente negativo en CPCNP son CK 20 (típicamente positiva en adenocarcinoma de colon) y estrógeno y receptor de progesterona (típicamente positiva en adenocarcinoma de la mama), distinguiendo así el tejido de origen de adenocarcinoma encontrado en el pulmón.

Los comunes **mutaciones genéticas** con terapias dirigidas conocidos incluyen mutaciones en los receptores del factor de crecimiento epitelial (EGFR) y reordenamientos del gen Cinasa del linfoma anaplásico (ALK).

Estadificación

La séptima edición sustituye ediciones anteriores del sistema de estadificación TNM para cáncer pulmonar a partir del 1 de enero de 2010. El (TNM) sistema de metástasis en los ganglios tumor clasificación para el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es un sistema aceptado internacionalmente utilizado para determinar el estadio de la enfermedad. Este estadio de la enfermedad es una medida de la extensión de la enfermedad, que se utiliza para guiar el manejo y determinar el pronóstico.

El tumor primario El descriptor T se clasifica de la siguiente manera bajo la 7ª edición del sistema de estadificación TNM (35):

- T0 - No hay evidencia de tumor primario.
- Tis - Carcinoma in situ.
- T1 - Tumor que es ≤ 3 cm en su mayor dimensión, no invade la pleura visceral, y es sin evidencia

broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar. El tumor de extensión superficial poco común de cualquier tamaño con su componente invasivo limitado a la pared bronquial, que puede extenderse proximal al bronquio principal, también se clasifica como T1a.

- T1a: El tumor es ≤ 2 cm en su mayor dimensión

- T1b: El tumor es > 2 cm, pero ≤ 3 cm en su mayor dimensión

- T2 - Tumor con cualquiera de las siguientes características: > 3 cm, pero ≤ 7 cm en su mayor dimensión, invade un bronquio principal con su extensión proximal al menos 2 cm de la carina, invade la pleura visceral, o está asociado con atelectasia o bien o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar sin la participación de todo el pulmón.

- T2a: El tumor es > 3 cm, pero ≤ 5 cm en su mayor dimensión

- T2b: El tumor es > 5 cm, pero ≤ 7 cm en su mayor dimensión

- T3 - Tumor con cualquiera de las siguientes características: > 7 cm en su dimensión mayor; invade la pared torácica (incluyendo tumores del sulcus superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal, o un bronquio principal de menos de 2 cm de la carina sin invasión de la carina; está asociada, ya sea con atelectasia o neumonitis obstructiva de todo el pulmón; o nódulo tumoral separado (s) están situados en el mismo lóbulo de pulmón que el tumor primario.

- T4 - Tumor de cualquier tamaño que invade el mediastino, el corazón, los grandes vasos, la tráquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpo vertebral o la carina; o nódulo tumoral separado (s), ubicado en un lóbulo diferente del pulmón ipsilateral.

Los ganglios linfáticos regionales Participación regional de los ganglios linfáticos (ya sea por metástasis o extensión directa) se clasifica de N0 a N3:

- N0 - No afectación de los ganglios linfáticos regionales.

- N1 - Participación de intrapulmonar ipsilateral, peribronquial o ganglios linfáticos hiliares.

- N2 - La participación de los ganglios linfáticos del mediastino o subcarinales ipsilaterales.

- N3 - Participación de los ganglios linfáticos del mediastino o hiliares contralaterales. Por otra parte, la participación de cualquiera de escaleno ipsilateral o contralateral o los ganglios linfáticos supraclaviculares.

Metástasis

- M0 - No hay metástasis distante

- M1a - derrame maligno pleural, derrame pericárdico, nódulos pleurales o nódulos metastásicos en el pulmón contralateral

- M1b - Distante (extratorácica) metástasis

Estadio y tasa de supervivencia a 5 años	T	N	M
Carcinoma oculto	Tx	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA (50% a 73%)	T1a, b	N0	M0
Estadio IB (43% a 58%)	T2a	N0	M0
Estadio IIA (36% a 46%)	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Estadio IIB (25% a 36%)	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA (19% a 24%)	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Estadio IIIB (7% a 9%)	T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV (2% a 13%)	Cualquier T	Cualquier N	M1a,b

La mediana de supervivencia se correlaciona tanto con el estadio clínico (es decir, cStage XX) y el estadio quirúrgico patológico (es decir, pStage XX) bajo la séptima edición del sistema de estadificación TNM:

- cStage IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB y IV tienen una supervivencia media de 60, 43, 34, 18, 14, 10, y 6 meses, respectivamente.
- pStage IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB y IV tienen una supervivencia media de 119, 81, 49, 31, 22, 13 y 17 meses, respectivamente. Los pacientes con enfermedad pStage IV tienen inusualmente buena supervivencia debido a que el cálculo se basa en un pequeño número de pacientes que estaban lo suficientemente bien como para someterse a la resección quirúrgica.

Tratamiento

El tratamiento del cáncer de pulmón, ya sea con cirugía, quimioterapia, radioterapia (RT) o una combinación de esto, puede estar asociado con una toxicidad sustancial. Los pacientes con un deterioro significativo debido a su cáncer de pulmón o enfermedades concomitantes pueden no ser capaces de soportar la resección o quimioterapia radioterapia alternativa agresiva. Estado funcional puede ser evaluada por una variedad de métodos, por ejemplo la escala de Karnofsky Performance (KPS) y la Escala de Eastern Cooperative Oncology Group Performance (ECOG PS). La KPS se introdujo en la década de 1940 y utiliza una escala de 100 puntos y 11 medidas para describir las capacidades del paciente para realizar actividades y realizar el trabajo (36). El ECOG PS utiliza una escala de cinco puntos y se ha demostrado en un estudio comparativo para ser un mejor predictor de pronóstico (37).

Los rápidos avances en la comprensión de la patogénesis molecular de CPCNP. Aunque el tratamiento inicial de la enfermedad localizada es la misma, la caracterización molecular del tejido tumoral en pacientes con CPCNP sirve como una guía para el tratamiento tanto en los que se presentan con enfermedad metastásica y en aquellos que recaen después de la terapia primaria.

Subconjuntos de CPCNP Actualmente definidos para que las terapias dirigidas específicas han sido la terapia estándar incluyen aquellos con mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), aquellos con el oncogén de fusión EML4-ALK, y *ROS1* fusiones. Otras mutaciones del conductor, tales como BRAF, también han sido identificados y tratamientos específicos se están desarrollando.

El tratamiento quirúrgico de resección ofrece la mejor oportunidad para la supervivencia a largo plazo y la curación en pacientes con CPCNP reseccable. La adecuación de la resección quirúrgica de los candidatos con CPCNP conocida o sospechada incluye la estadificación preoperatoria y una evaluación del estado funcional con comorbilidades concurrentes y la función pulmonar para permitir la predicción de la función postoperatoria.

- Los pacientes con estadio I o II NSCLC deben ser tratados con resección completa quirúrgica siempre que sea posible. Quimioterapia adyuvante postoperatoria mejora la supervivencia en pacientes con enfermedad en estadio patológico II y puede tener un papel en los pacientes con enfermedad en estadio IB (38).

- Los pacientes con enfermedad en estadio I o II que no son candidatos para la resección quirúrgica o que niegan la cirugía pueden ser candidatos para la terapia local no quirúrgica. La radiación puede ser aplicada por técnicas estereotácticas o métodos convencionales. La ablación por radiofrecuencia (RFA) y la crioblación son alternativas a la radiación. La terapia fotodinámica también puede ser útil como una modalidad de tratamiento primario en pacientes cuidadosamente seleccionados con lesiones de las vías respiratorias superficiales

- Para los pacientes con patológicamente probada enfermedad en estadio III antes de la terapia definitiva, generalmente se prefiere un enfoque de modalidad combinada usando la quimioterapia y radioterapia concurrente. El papel de la cirugía después de la quimioterapia y radioterapia es un área de investigación activa. La cirugía también puede retener un papel para pacientes cuidadosamente seleccionados con T3 o T4 lesiones y los ganglios linfáticos del mediastino negativos (39, 40)

- En pacientes con estadio clínico I o II de la enfermedad, en los que la afectación tumoral de los ganglios linfáticos del mediastino (IIIA etapa patológica) se documenta en la evaluación histológica de la pieza de resección quirúrgica, la quimioterapia adyuvante ha demostrado mejorar la supervivencia.

- Los pacientes con enfermedad en estadio IV son generalmente tratados con la terapia sistémica o un enfoque paliativo basado en los síntomas. En pacientes adecuadamente seleccionados, quimioterapia, terapia dirigida molecularmente, y / o inmunoterapia puede prolongar la supervivencia sin sacrificar la calidad de vida. Terapia en esta situación debe guiarse por el estado de la mutación del tumor siempre que sea posible. RT y la cirugía también pueden ser útiles para la paliación de los síntomas en algunos pacientes. 41, 42,43)

- Los pacientes con enfermedad en estadio IV basándose en la presencia de una metástasis aislada (por ejemplo, cerebro, adrenal) pueden beneficiarse de la resección de la metástasis, así como tratamiento agresivo del tumor primario

El pronóstico del CPCNP en estudios contemporáneos han identificado varias anomalías moleculares que permiten la caracterización de subconjuntos particulares de pacientes con CPCNP. Esta subclasificación tiene implicaciones importantes para la personalización de la atención al paciente y puede definir las categorías de pacientes con diferentes pronósticos.

Terapias dirigidas específicas son ampliamente utilizadas para los pacientes con dos subconjuntos moleculares de CPCNP:

- Activación de mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) definen un subgrupo de pacientes con adenocarcinoma que afectan con mayor frecuencia a los pacientes que nunca son fumadores, las mujeres, y / o de origen étnico asiático. Estos pacientes generalmente son muy

sensibles a los inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR (erlotinib, gefitinib, afatinib) y tienen un pronóstico significativamente mejor que los que no tienen mutaciones de EGFR (32) .

- La presencia de la ROS1 o EML4-quinasa del linfoma anaplásico (ALK) oncogén de fusión define otros subconjuntos de NSCLC que son más frecuentes en los no fumadores o ex fumadores y se produce a una edad más joven. Estos pacientes son muy sensibles a crizotinib , un inhibidor de la ALK.

Cáncer pulmonar de células pequeñas es una enfermedad diseminada en la mayoría de los pacientes en la presentación y es muy sensible a la quimioterapia. Por lo tanto la quimioterapia sistémica es una parte integral del tratamiento inicial.

- Los pacientes con enfermedad en estadio limitado se tratan principalmente con una combinación de quimioterapia y terapia de radiación, ya que la adición de la terapia de radiación se ha demostrado prolongar la supervivencia en comparación con la terapia de quimioterapia sola (44, 45). La cirugía no se usa, excepto en el paciente rara que se presenta con un nódulo pulmonar solitario y sin metástasis a distancia o afectación de los ganglios linfáticos regionales. Irradiación craneal profiláctica disminuye la incidencia de metástasis cerebrales y prolonga la supervivencia en pacientes con CPCP etapa limitada que responden al tratamiento inicial.

- Para los pacientes con CPCP en etapa extensiva, la quimioterapia sola se utiliza como terapia inicial. La radioterapia, incluyendo tanto la irradiación craneal profiláctica y torácica RT, puede ser beneficiosa en pacientes con una respuesta completa o parcial a la quimioterapia inicial. (46)

El factor pronóstico más importante en los pacientes con CPCP es la extensión de la enfermedad (estadio) en la presentación. Para los pacientes con enfermedad en estadio limitado, una mediana de supervivencia oscilan entre 15 y 20 meses, y la tasa de supervivencia a cinco años es reportado 10 al 13 por ciento. En contraste, para los pacientes con enfermedad en estadio extendido, la supervivencia media es de 8 a 13 meses, y la tasa de supervivencia a cinco años es de 1 a 2 por ciento.

La supervivencia del cáncer pulmonar.

La supervivencia del cáncer pulmonar como ya hemos visto depende del estadio clínico del paciente, y el tipo histológico que encontremos, ya que a mayor extensión de la enfermedad y estado funcional de paciente peor pronóstico, pero también hemos visto que el ser hombre o mujer también puede influir en la supervivencia del paciente. En el estudio Cáncer de pulmón en mujeres (47), realizado en España en el 2010 el objetivo era comparar con hombres con las mujeres con cáncer pulmonar, para analizar la frecuencia, características y supervivencia de las mujeres con cáncer de pulmón, en contraste con los pacientes masculinos, en los años 1999-2006, encontrado un total de casos diagnosticados, el 14,7% eran mujeres, con un menor porcentaje de fumadores. El adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente en las mujeres. Y no hubo diferencias en la supervivencia en comparación con los hombres. En otro estudio del 2007 Las diferencias de género en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (48): Se observó que el cáncer de pulmón, la edad al diagnóstico fue similar en las mujeres y en los hombres. Las mujeres fueron significativamente más propensas a tener adenocarcinoma pero menos propensas a tener carcinoma de células escamosas en comparación con los hombres. Menos neumoneumonectomías fueron r

ealizados en mujeres que en hombres. Sin embargo, el pronóstico fue similar en ambos sexos. Estos hallazgos puedes cambiar en la actualidad ya que las nuevas terapias blanco favorecen a género femenino (sexo femenino, no fumadora, edad y tipo histológico adenocarcinoma con presencia de mutación del Gen EGFR y KRAS).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La El cáncer pulmonar es una patología asociada al tabaquismo como principal factor desencadenante de la enfermedad en mujeres y hombres, que podría presentarse alguna diferencia en el cuadro clínico, epidemiológico, histopatológico y de supervivencia en ambos grupos. Su seguimiento nos dará a conocer si existen dichas diferencias que se reflejaran en la supervivencia de estos pacientes y determinar el comportamiento de las demás variables.

3. JUSTIFICACION

El cáncer pulmonar es una causa impórtate de morbilidad y mortalidad en los pacientes tanto hombres como mujeres y se asocia con el antecedentes de tabaquismo, en los últimos años ha presentado un aumento de los casos en mujeres, esto asociado al aumento del tabaquismo en este grupo de edad, y posiblemente a otros factores. Paradójicamente se observa un descenso de nuevos casos en la población masculina asociado a la disminución del tabaquismo. Se realizo este estudio para poder describir las características clínico-epidemiológicas, histopatológicas y de supervivencia en pacientes mujeres y hombres con diagnóstico de cáncer de pulmón y mesotelioma, con el fin de identificar si hay diferencias entre los grupos que afecten el comportamiento de la enfermedad y la supervivencia de los mismos. Con los resultados se valorar a donde se dirigirán los recursos en el desarrollo de esquemas de manejo oportuno que repercutan en la mejoría de la calidad de vida, tratamiento y del pronóstico de estos pacientes.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACION

- ¿Cuáles son las características clínico epidemiológicas entre hombre y mujer con cáncer de pulmón y mesotelioma en Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) en periodo de enero a diciembre del 2012?

5. OBJETIVO

- Describir las diferencias de las características clínico-epidemiológicas, histopatológicas y de supervivencia entre mujeres y hombres con diagnóstico de cáncer de pulmón y mesotelioma.

6. MATERIAL Y METODOS:

a. DISEÑO DEL ESTUDIO

- Cohorte histórica mediante la revisión de expedientes clínicos durante el período del 1 de Enero de 2012 al 31 de Diciembre de 2012.

b. POBLACIÓN DE ESTUDIO

- De acuerdo a la información del Departamento de Estadística del INER, al año se diagnostican 450 casos de tumores malignos, entre ellos está el cáncer de pulmón. Se evaluarán todos los casos del período de estudio en que el expediente clínico esté disponible

CRITERIOS DE SELECCIÓN

- Criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de pulmón y mesotelioma.
- Criterios de exclusión: no hay definidos.
- Criterios de eliminación: expediente clínico incompleto.

c. METODOLOGIA

A partir de la lista de expedientes proporcionada por el Departamento de estadística del INER, se solicitaron al departamento de archivo para su revisión. Los casos que se incluyeron son casos con diagnóstico de cáncer de pulmón o mesotelioma confirmados histopatológicamente y su inclusión para formar parte del estudio garantiza que son parte de la misma cohorte y que la entrada al estudio depende del diagnóstico, independientemente de la fecha del mismo.

La fuente de información fueron los expedientes clínicos. Se considerará un expediente clínico completo, aquel que incluya todas las secciones del expediente clínico acorde a la normatividad del Instituto y los estándares de la Norma Oficial Mexicana para el expediente clínico, esto es: la nota inicial ya sea de urgencias y/o de ingreso a pabellón, notas de evolución médica, notas y hojas de enfermería, notas de trabajo social, hojas de resultados de laboratorio o patología, resumen de alta y en el caso de defunción el certificado correspondiente.

Instrumento de medición: mediante un formato estandarizado se recogerán variables generales y clínicas de los pacientes.

d. PROCESAMIENTO, PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS ESTADISTICO

Se utilizó el paquete estadístico Stata versión 12. Se analizó de forma descriptiva las variables Socio demográficas, clínicas, de laboratorio y variable desenlace muerte de la población de estudio. La estadística descriptiva para variables numéricas será mediante estadística no paramétrica. Las variables categóricas se resumirán con frecuencias y porcentajes.

Las comparaciones entre dos grupos (mujeres vs hombres) se realizó con las pruebas estadísticas no paramétrica (U-Mann-Whitney). Para la comparación de frecuencias utilizaremos la prueba de Ji^2 .

Se construirá la tabla de vida de la información recabada por intervalo de tiempo que incluye: comportamiento de la mortalidad, supervivencia y tasa de riesgo entre otras características de los pacientes en la muestra.

Se realizaron análisis de supervivencia mediante el uso de curvas de Kaplan Meier, para la población total y por separado de acuerdo a la estirpe histológica del cáncer, sexo y tratamiento.

Para evaluar el efecto en conjunto de los factores pronósticos que resultaron significativos de forma individual se utilizará el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

7. DENICION DE VARIABLES.

La variable respuesta fue construida tomando en cuenta el tiempo que transcurre desde el momento del diagnóstico de cáncer de pulmón o mesotelioma confirmado histopatológicamente (evento inicial), hasta la ocurrencia de la muerte (evento final).

La variable censura se definirá por los casos que no presentaron el evento de interés dentro del periodo de estudio, y como mecanismos de censura se establecen: a) los pacientes vivos hasta el término del estudio, b) pérdida del seguimiento y c) muerte por otra causa diferente al cáncer.

Otras variables de estudio

- Datos socio-demográficos:
 - Edad.
 - Sexo.
 - Nivel de estudios.
 - Condición laboral.
 - Delegación de procedencia.
- Datos pertenecientes a la historia clínica:
 - Fecha de ingreso y egreso hospitalario.
 - Diagnósticos de ingreso y egreso
 - Antecedentes patológicos,
 - Cuadro clínico
 - Fecha de inicio del padecimiento actual
 - Fecha del diagnóstico de cáncer de pulmón o mesotelioma.
- Datos de laboratorio:
 - Biometría hemática
 - Química sanguínea,
 - Perfil hepático,
 - Electrolitos séricos, etc.
- Estirpe histológica del cáncer
- Método de diagnóstico por el que se obtuvo el diagnóstico.
- Resultados de inmunohistoquímica
- Estadificación TNM
- Medición de Karnofsky y ECOG
- Tratamiento específico para cada caso
- Variable desenlace: muerte

En los casos en que no existía información sobre el estado de vida del paciente se realizó una llamada telefónica para obtener la información.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

•INDEPENDINTES

	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
VARIABLES DEL PACIENTE	Edad	Años transcurridos desde el nacimiento a la fecha actual	Númerica discreta	Años cumplidos
	Sexo	Sexo del individuo	Nominal dicotómica	0)Femenino 1) Masculino
	Escolaridad	Grado de estudio completo de la persona al momento del	Númerica discreta	Ninguno Alfabeto Primaria Secundaria Bachillerato o técnico Licenciatura o más
	Nivel socioeconómico	Status que posee el paciente y su familia, su estilo de vida y el ambiente en el que se desenvuelve el perfil educativo.	Númerico discreto	1 2 3 4
	Tabaquismo	Fumadores activos y pasivos, independiente del tiempo y de la cantidad	Nominal dicotómica	Si : 1 No : 0
	Índice tabáquico	<u>(# cigarros) (# años fumando)</u>	Númerica continua	Cajetillas/año
	Tabaquismo actual	Consumo crónico de tabaco por adicción al mismo	Nominal dicotómica	Si : 1 No : 0
	Exposición a humo de leña	(# años de exposición a humo de leña) (horas/día de exposición)	Númerica continua	IEHL
	Comorbilidades	Padecimientos concomitantes	Nominal	Diabetes mellitus hipertensión arterial
	Laboratorios clínicos	Herramienta de Ayuda diagnostica para valorar al paciente.	Nominal dicotómica	Normal Anormal
	Síntomas	Referencia subjetiva que da un enfermo de la percepción que reconoce como anómala o causada por un estado patológico o enfermedad.	Nominal Dicotómica	Presente Ausente (tos, disnea, expectoracion etc.
	Signos	Manifestaciones objetivas, clínicamente fiables, y observadas en la exploración médica	Nominal dicotómica	Presente ausente (derrame pleural, desaturación)
	ECOG karnofsky	Escalas para evaluar estado funcional	Númerica discreta	0-4 0-100
	Métodos diagnósticos	procedimiento por el cual se identifica una enfermedad, entidad nosológica, síndrome, o cualquier estado de salud o enfermedad	Nominal	Fibrobroncoscopia Biopsia cerrada etc.

• DEPENDIENTES

	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR
TIPO HISTOLOGICO	Cáncer pulmonar y mesotelioma	Diferenciación histopatológica realizado por un patólogo experimentado y definir las diferentes características celulares.	Nominal	Adenocarcinoma Mesotelioma Epidermoide Células pequeñas Células grandes Carcinoide Mixto Poco diferenciado
DESENLACE	Muerte	Fecha de fallecimiento del paciente	Nominal dicotómica	Día / mes / año
	Fecha de la ultima evolución	Tiempo que se hará el último seguimiento de la evolución del paciente.	Numérica discreta	Día / mes / año

8. IMPLICACIONES ÉTICAS

El estudio aquí presentado se realizará en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) en la Cd. de México; la información que se obtendrá será la generada en el periodo comprendido entre Enero a Diciembre de 2012. En este estudio únicamente se utilizarán los expedientes de los pacientes ingresados en dicho periodo con las características especificadas en los criterios de inclusión, lo que significa que por ningún motivo se tuvo contacto con los pacientes, debido a que la fuente de información serán los expedientes que se encuentren en el archivo.

En los casos en que sea necesario el contacto por teléfono el investigador del estudio se identificará y solicitará la autorización para obtener la información.

Los expedientes pertenecen al archivo del INER, por lo tanto, para hacer uso de esta información se solicitó la autorización de la persona responsable de los mismos, así como la aprobación del comité de ética.

La confidencialidad de la información de cada expediente será conservada mediante un número de registro, el cual se utilizará para crear la base de datos que concentre la información requerida de los expedientes.

9. RESULTADOS

Se revisaron en total 125 expedientes de pacientes con cáncer pulmonar y mesotelioma. La gran mayoría de estos pacientes fueron hombres (n=80, 64%). La mediana de edad al ingreso fue de 65 años. Cuadro 1.

Respecto a las características basales de los pacientes, estos presentaron antecedentes de tabaquismo 72% en hombres y 31 % en mujeres, sin tener una p significativa entre ambos grupos, el antecedentes de exposición de humo de leña, asbesto no hubo diferencias entre ambos grupos con p 0.205 y 0.727 entre hombre y mujer respectivamente. En relación con comorbilidades la obesidad es un antecedentes entre las mujeres que se observa con porcentaje 30.95% y hombres 11.69% teniendo una significancia estadística con p 0.010. Las defunciones entre los grupos de estudio (50.70% hombres vs 47.50% mujeres) no presenta diferencias significativas, con una p 0.745, y aunque los días de sobrevivida de los paciente es mas en las mujeres 211días y hombres 115 días no parece haber ninguna diferencias entre los dos grupos con p 0.212 La descripción detalla se muestra en el cuadro 1.

Cuadro 1. Características clínicas de pacientes con cáncer de pulmón y mesotelioma.

Variables	Población total n = 125	Hombres n = 80 (64%)	Mujeres n= 45 (36%)	Valor de p
Edad*	65 (13)	65 (13)	65 (13)	0.9623
Antecedentes familiares de cáncer	32/119 (26.89)	19 (25.33)	13 (29.55)	0.617
Tabaquismo	72 (57.60)	58 (72.50)	14 (31.11)	0.000
Índice tabáquico**	19 (6-50)	21 (8-51)	14 (3-24)	0.0973
Índice tabáquico > 30	29 (40.28)	26 (44.83)	3 (21.43)	0.109
Humo de leña	60 (48%)	35 (43.75%)	25 (55.56%)	0.205
Índice de humo de leña**	63 (30 - 180)	49 (30 - 120)	68 (31 - 248)	0.3746
Antecedente de exposición a asbesto	30 (24%)	20 (25%)	10 (22.22%)	0.727
Comorbilidades				
Alguna comorbilidad	61 (48.80%)	37 (46.25%)	24 (53.33%)	0.447
Diabetes	24 (19.40%)	11 (13.75%)	13 (28.89%)	0.039
Hipertensión arterial	35 (28.23%)	11 (13.92%)	24 (53.33%)	0.000
EPOC	15 (12%)	12 (15%)	3 (6.67%)	0.169
Cardiopatía	7 (5.60%)	5 (6.25%)	2 (4.44%)	0.673
Obesidad	22/119 (18.49%)	9 (11.69%)	13 (30.95%)	0.010
Sobrepeso	31/119 (26.05%)	22 (28.57%)	9 (21.43%)	0.396
Desnutrición	15 /119 (12.61%)	9 (11.69%)	6 (14.29%)	0.683
Días de estancia hospitalaria*	19 (9)	19 (9)	18 (8)	0.3474
Defunciones	55/111 (8.82%)	36/71 (50.70%)	19/40 (47.50%)	0.746
Tiempo en días desde el diagnóstico hasta la defunción	159 (72-364)	115 (66-331)	211 (72-417)	0.2121

Las variables están en frecuencia y porcentaje a menos que se especifique otra forma de medida de resumen.

*Promedio y porcentaje

**Mediana (intervalo intercuartil)

El promedio del padecimiento actual fue de 180 (con una variación de 90-365 días en ambos grupos). En los paciente que consultaron los síntomas que con mayor frecuencia aquejaron fue la tos en 84%(105 pacientes), disnea 66.4%(83 pacientes) y pérdida de peso 64.8%(81pacientes), el signo que mayor fue documentado fue la taquicardia de 69.75% (83 pacientes), siendo los demás

muy inespecíficos. Las dos diferentes escalas del estado funcional encontramos que el ECOG en el estadio 0-1-2 lo presentan el 85.71% del total de los pacientes sin haber ninguna diferencia estadísticamente significativa entre hombre y mujer, así como el Karnofsky la mayoría de paciente lo presentan entre 70- 100 en 88.04%. La descripción detalla se muestra en el cuadro 2.

Cuadro 2.
Síntomas y signos y estado funcional en pacientes con cáncer de pulmón y mesotelioma.

Síntomas y signos	Población total	Hombres 80 (64%)	Mujeres 45 (36%)	Valor de p
Tiempo del padecimiento actual (días)**	180 (90 – 365)	180 (90 – 365)	150 (60 – 365)	0.4268
Tos	105 (84%)	65 (81.25%)	40 (88.89%)	0.263
Expectoración	65 (52%)	34 (42.50%)	31 (68.89%)	0.005
Disnea	83 (66.40%)	50 (62.50%)	33 (73.33%)	0.218
Hemoptisis	11 (8.80%)	9 (11.25%)	2 (4.33%)	0.197
Hemoptoicos	19 (15.20%)	15 (18.75%)	4 (8.89%)	0.140
Dolor torácico	64 (51.20%)	40 (50%)	24 (53.33%)	0.720
Ataque al estado general	39 (31.20%)	23 (28.75%)	16 (35.56%)	0.431
Pérdida de peso	81 (64.80%)	51 (63.75%)	30 (66.67%)	0.743
Taquipnea > 20	83 (69.75%)	54 (71.05%)	29 (67.44%)	0.680
Desaturación	30 (25.42%)	20 (26.67%)	10 (23.26%)	0.682
Derrame pleural	49 (31.20%)	33 (41.25%)	16 (35.56%)	0.531
Derrame más de la mitad del hemitórax o masivo	35/49 (71.43%)	22/33 (66.67%)	13/16 (81.25%)	0.207
ECOG (n=91)				
0	10 (10.99)	5/55 (9.09)	5/36 (13.89)	
1	34 (37.36)	20/55 (36.36)	14/36 (38.89)	0.767
2	34 (37.36)	21/55 (38.18)	13/36 (36.11)	
3	9 (9.89)	7/55 (12.73)	2/36 (5.56)	
4	4 (4.40)	2/55 (3.74)	2/36 (5.56)	
Karnofsky (n =92)				
100-90	37/92 (40.21%)	25/55 (45.45%)	12/37 (32.43%)	
80-70	44/92 (47.83%)	24/55 (43.64%)	20/37 (54.06%)	0.411
60-20	11/92 (11.96%)	6/55 (10.91%)	5/37 (13.51%)	

Las variables están en frecuencia y porcentaje a menos que se especifique otra forma de medida de resumen.
*Promedio y porcentaje
**Mediana (intervalo intercuartil)

Al evaluar los resultados de laboratorios de la población total en estudio se puede observar que la hipo-albuminemia es la alteración bioquímica que se presenta con mayor frecuencia en este grupo de pacientes (59.5%) sin haber diferencias entre hombre y mujer (58.44% vs 61.36%) el resto de estudios no presentan gran relevancia estadística. Y se muestran en el Cuadro 3.

Cuadro 3. Variables seleccionadas de laboratorio clínico en pacientes con cáncer de pulmón y mesotelioma.

	Población total n = 125	Hombres 80 (64%)	Mujeres 45 (36%)	Valor de p
Leucocitosis (> 12,000)	23 (18.70%)	16 (20.51%)	7 (15.56%)	0.497
Linfopenia	16 (13.22%)	10 (13.16%)	6 (13.33%)	0.978
Neutrofilia	38 (31.67%)	24 (31.58%)	14 (31.82%)	0.978
Anemia	20 (16.95%)	16 (21.33%)	4 (9.30%)	0.094
Hipoalbuminemia	72 (59.50%)	45 (58.44%)	27 (61.36%)	0.753

Las variables están en frecuencia y porcentaje a menos que se especifique otra forma de medida de resumen.
*Promedio y porcentaje
**Mediana (intervalo intercuartil)

Para llegar al diagnóstico histopatológico se llevaron a cabo varios procedimientos de los cuales la Fibrobroncoscopia logro un diagnóstico del 62.40% de los casos, seguida de la biopsia pleural cerrada con 27.20% y la biopsia guiada por tomografía con 16%. Cuadro 4

Cuadro 4. Procedimientos de diagnóstico en pacientes con cáncer de pulmón

Procedimientos diagnósticos	Población total n = 125	Hombres 80 (64%)	Mujeres 45 (36%)
Fibrobroncoscopia	78 (62.40%)	48 (60%)	30 (66.67%)
Biopsia pleural cerrada	34 (27.20%)	20 (25%)	14 (31.11%)
Biopsia guiada por tomografía	21 (16.80%)	13 (16.25%)	8 (17.78%)
Biopsia guiada por ultrasonido	7 (5.60%)	5 (6.25%)	2 (4.44%)
Toracoscopia	17 (13.60%)	12 (15%)	5 (11.11%)
Mediastinoscopia	3 (2.40%)	1 (1.25%)	2 (4.44%)
Toracotomía	1 (0.80%)	1 (1.25%)	

Las variables están en frecuencia y porcentaje a menos que se especifique otra forma de medida de resumen.

El diagnóstico histopatológico que con mayor frecuencia se presentó fue el adenocarcinoma con un total de 60% del total de pacientes con diferencias significativas entre hombre y mujer con una p de 0.022 (52.5% vs 73.33%), seguida en frecuencia el mesotelioma con 11.2% y epidermoide con 11.2% sin haber diferencias entre hombre y mujer. Cuadro 5.

Cuadro 5. Tipos histológicos de cáncer de pulmón y mesotelioma

Estirpe histológica	Población total n = 125	Hombres 80 (64%)	Mujeres 45 (36%)	Valor de p
Adenocarcinoma	75 (60%)	42 (52.50%)	33 (73.33%)	0.022
Mesotelioma	14 (11.20%)	12 (15%)	2 (4.44%)	0.072
Epidermoide	14 (11.20%)	10 (12.50%)	4 (8.89%)	0.539
Células pequeñas	9 (7.20%)	7 (8.75%)	2 (4.44%)	0.371
Células grandes	1 (0.80%)	(1.25%)		0.451
Carcinoide	6 (4.80%)	3 (3.75%)	3 (6.67%)	0.464
Mixto	3 (2.40%)	3 (3.75%)		0.189
Poco diferenciado	3 (2.40%)	2 (2.50%)	1 (2.22%)	0.922

Las variables están en frecuencia y porcentaje a menos que se especifique otra forma de medida de resumen.

El estadio clínico de los pacientes ya con diagnóstico de cáncer pulmonar y mesotelioma la mayoría de ellos se encuentran en estadio clínico IIIB y IV (12.00% y 77.60% respectivamente) con un total entre estos dos de 89.6% sin ninguna diferencia entre hombre y mujer. Cuadro 6.

Cuadro 6. Etapa del cáncer de pulmón y mesotelioma al momento del diagnóstico.

Etapa	Población total n = 125	Hombres 80 (64%)	Mujeres 45 (36%)
I B	2 (1.60%)	1 (1.25%)	1 (2.22%)
II B	2 (1.60%)		2 (4.44%)
III A	9 (7.20%)	6 (7.50%)	3 (6.67%)
III B	15 (12%)	11 (13.75%)	4 (8.89%)
IV	97 (77.60%)	62 (77.50%)	35 (77.78%)

Las variables están en frecuencia y porcentaje a menos que se especifique otra forma de medida de resumen.

Se realizó la comparación de algunas variables con el estirpe histológica del cáncer pulmonar y el mesotelioma encontrando que la presencia de antecedentes de no fumador y adenocarcinoma tiene una significancia estadística con una $p = 0.035$ y al parecer las demás variables (mujer y exposición al humo de leña) si se presenta con mucha frecuencia en este tipo histológico pero sin llegar a tener un peso estadístico significativo. Cuadro 7

Se relacionó además el tipo histológico y el hábito de fumar relacionado con ser hombre o mujer encontrando que el tener historia de tabaquismo, y contar con diagnóstico de cáncer, e independiente ser hombre o mujer el tipo histológico de cáncer que con mayor frecuencia se presentara es el adenocarcinoma con una $p = 0.0437$ cuadro 7

Cuadro 7. Características clínicas seleccionadas de la muestra estudiada de acuerdo a la estirpe histológica del cáncer de pulmón y mesotelioma.

	Adenocarcinoma n = 75	Epidermoide n = 14	Mesotelioma n=14	Valor de p
Mujer	33 (73.33%)	4 (8.89%)	2 (4.44%)	0.111
Edad	65 (12)	71 (10)	66 (13)	0.3441
No fumadores	39 (52%)	2 (14%)	5 (35.71%)	0.035
Índice tabáquico	16 (5-43)	22 (10-60)	11 (2-38)	0.3515
Historia familiar de cáncer	15/74 (20.27%)	6 (42.86%)	5 (41.67%)	0.171
Exposición al humo de leña	40 (53.33%)	7 (50%)	6 (42.86%)	0.343

	Mujeres Índice tabáquico	Hombres Índice tabáquico	Valor de p
Adenocarcinoma	6 (3-15)	21 (7-48)	0.0437
Epidermoide	18 (13-24)	28 (7-60)	0.6669
Mesotelioma	2 (2-2)	22 (5-44)	0.4386

10. DISCUSIÓN

En los últimos años se reporta un aumento de los casos de cáncer pulmonar a nivel mundial, se reporta en E.E.U.U como la primera causa de muerte por cáncer en mujeres, en nuestro estudio se observó un 36 % de casos en comparación con otros estudios que se reporta Isaura Parente Lamelas y col (47) que reportan 14.7%, o Miravet et al (49), con un 15,3%.

El cáncer pulmonar es la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial, y el tabaquismo el mayor factor de riesgo para su desarrollo estando implicado hasta el 90% de los casos (10, 11) en nuestro estudio observamos un antecedente de tabaquismo en 31.11% en mujeres y 72.50% en hombres. Observando un gran porcentaje de pacientes femeninas sin el antecedente de tabaquismo, en comparación con la población masculina (50), el porcentaje de mujeres sin antecedentes de tabaquismo y diagnóstico de cáncer se debería explicar por otros factores (exposición de humo de leña, tabaquismo pasivo, hormonales y factores genéticos), que no fueron analizadas.

El riesgo de cáncer pulmonar en las mujeres fumadoras en comparación con las mujeres que no fuman varía enormemente con un riesgo relativo de 7.8 hasta 37.5 y el riesgo aumenta con la duración del hábito y la exposición total De Matteis S, Wang A, (17, 18). En nuestro estudio la población el tabaquismo se presentó en 14(31%) pacientes de un total de 45 del sexo femenino sin haber ninguna diferencia estadística cuando se compara con los hombres, así como tampoco el nivel de consumo entre ambos grupos con $p = 0.0973$ (51) encontrando el mismo riesgo de desarrollar cáncer pulmonar entre hombres y mujeres es similar para el mismo nivel de consumo de cigarrillos.

En nuestra serie se encontró que el procedimiento diagnóstico de elección fue la broncoscopia, en un 78%, siendo este método el recomendado en otras publicaciones como de primera elección para el diagnóstico de cáncer pulmonar (33,34). El tipo histológico predominante fue el adenocarcinoma tanto para mujeres como para hombres, con predominio el cáncer epidermoide en aquellos pacientes que se asoció con el mayor consumo de cigarrillos tanto en mujeres como en hombres. El adenocarcinoma es el que predominó en población femenina hasta en 52% con el antecedente de no fumadoras con una $p = 0.035$, estos mismos hallazgos fueron reportados en estudios en asiáticas por Lindeman NI (27). Aunque la edad que se presentaron en nuestra población es de promedio de 65 y en estos estudios la edad en población joven menos de 40 años.

En relación con la supervivencia las mujeres el promedio de días desde el diagnóstico hasta el fallecimiento es de 211 días en comparación con los hombres que fue menos de 115 días, sin ninguna diferencia entre ambos grupos

11. CONCLUSIONES:

En nuestro estudio el 36% de los casos fue diagnosticado en mujeres, siendo el porcentaje de fumadoras menor y con menos consumo acumulado de tabaco que en el grupo de los hombres. El diagnóstico histológico más frecuente, al igual que en otras series, fue adenocarcinoma. No se encontraron diferencias significativas de supervivencia con el grupo de los varones.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Brambilla E, Travis WD. Lung cancer. In: World Cancer Report, Stewart BW, Wild CP (Eds), World Health Organization, Lyon 2014
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:5.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
4. Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1276.
5. Gasperino J, Rom WN. Gender and lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2004; 5:353.
6. Thomas L, Doyle LA, Edelman MJ. Lung cancer in women: emerging differences in epidemiology, biology, and therapy. *Chest* 2005; 128:370.
7. Pauk N, Kubík A, Zatloukal P, Krepela E. Lung cancer in women. *Lung Cancer* 2005; 48:1.
8. Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:175.
9. Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1407.
10. U.S. Department of Health and Human Services (USDHHS). The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Public Health Service, Centers for Disease Control, Washington, DC 2004. CDC Publication No. 7829.
11. Wingo PA, Ries LA, Giovino GA, et al. Informe anual a la nación sobre la situación del cáncer, 1973-1996, con una sección especial sobre el cáncer de pulmón y el consumo de tabaco. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 675.
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Current cigarette smoking among adults - United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61:889.
13. Zang EA, Wynder EL. Cumulative tar exposure. A new index for estimating lung cancer risk among cigarette smokers. *Cancer* 1992; 70:69.
14. Osann KE, Anton-Culver H, Kurosaki T, Taylor T. Sex differences in lung-cancer risk associated with cigarette smoking. *Int J Cancer* 1993; 54:44.
15. Taubes G. Claim of higher risk for women smokers attacked. *Science* 1993; 262:1375.
16. Patel JD, Bach PB, Kris MG. Lung cancer in US women: a contemporary epidemic. *JAMA* 2004; 291:1763.
17. De Matteis S, Consonni D, Pesatori AC, et al. Are women who smoke at higher risk for lung cancer than men who smoke? *Am J Epidemiol* 2013; 177:601.
18. Wang A, Kubo J, Luo J, et al. Active and passive smoking in relation to lung cancer incidence in the Women's Health Initiative Observational Study prospective cohort. *Ann Oncol* 2015; 26:221.
19. Risch HA, Howe GR, Jain M, et al. Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers? A case-control analysis by histologic type. *Am J Epidemiol* 1993; 138:281.
20. Harris RE, Zang EA, Anderson JI, Wynder EL. Race and sex differences in lung cancer risk associated with cigarette smoking. *Int J Epidemiol* 1993; 22:592.
21. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008; 299:1036.
22. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1243.
23. Slatore CG, Chien JW, Au DH, et al. Lung cancer and hormone replacement therapy: association in the vitamins and lifestyle study. *J Clin Oncol* 2010; 28:1540.
24. Osann KE. Lung cancer in women: the importance of smoking, family history of cancer, and medical history of respiratory disease. *Cancer Res* 1991; 51:4893.
25. Ginsberg M, Grewal R, Heelan R. Lung Cancer. *Radiol Clin N Am* 2007; 45: 21-43.
26. Sholl LM. Biomarkers in lung adenocarcinoma: a decade of progress. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139:469.

27. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 2013; 8:823.
28. Fu JB, Kau TY, Severson RK, Kalemkerian GP. Lung cancer in women: analysis of the national Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Chest* 2005; 127:768.
29. Feinstein AR, Wells CK. A clinical-severity staging system for patients with lung cancer. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69:1.
30. Chute CG, Greenberg ER, Baron J, et al. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. *Cancer* 1985; 56:2107.
31. Hirshberg B, Biran I, Glazer M, Kramer MR. Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. *Chest* 1997; 112:440.
32. Ost DE, Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: *Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. *Chest* 2013; 143:e121S.
33. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 2013; 8:823.
34. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137:828.
35. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2:706.
36. Karnofsky D, Abelmann W, L Craver, Burchenal J. The use of nitrogen mustard in the palliative treatment of cancer. *Cáncer* 1948; 1: 634.
37. Buccheri G, D Ferrigno, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 1135.
38. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2:694.
39. Rodrigues G, Choy H, Bradley J, et al. Definitive radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol* 2015.
40. Rodrigues G, Choy H, Bradley J, et al. Adjuvant radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol* 2015.
41. NCCN guidelines http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site.
42. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2014; 25:1681.
43. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137:828.
44. Cohen MH, Ihde DC, Bunn PA Jr, et al. Quimioterapia de combinación alterna cíclica para el carcinoma broncogénico de células pequeñas. *Rep Tratar el Cáncer* 1979; 63: 163.
45. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. Un meta-análisis de la radioterapia torácica para el cáncer de pulmón de células pequeñas. *N Engl J Med* 1992;327: 1618.
46. Agra Y, Pelayo M, Sacristan M, et al. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; :CD001990.

47. Isaura Parente Lamelas, José Abal Arca, María Jesús García García. Lung cancer in women: a comparison with men and an analysis of cases diagnosed in Ourense (Spain) 1999-2006. *Arch Bronconeumol*. 2011 Feb;47(2):61-5. doi: 10.1016/j.arbres.2010.10.008.
48. Caldarella A¹, Crocetti E, Comin CE, Janni A, Pegna AL, Paci E. Gender differences in non-small cell lung cancer: a population-based study. *Eur J Surg Oncol*. 2007 Aug;33(6):763-8. Epub 2007 Feb 15.
49. Miravet L, Peláez S, Paradís A, Arnal M, Cabadés F. Estudio epidemiológico del cáncer de pulmón en el norte de la provincia de Castellón. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:298–301).
50. Sun S, Schiller JH, Gazdar AK. Lung cancer in never smokers—a different disease. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:778–90
51. Bain C, Feskanich D, Speicer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, et al. Lungcancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Inst*. 2004;96:826–34

