



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

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

**CARACTERÍSTICAS DEL CANCER DE PULMÓN
EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.
CAMBIOS EPIDEMIOLÓGICOS E HISTOLÓGICOS
EN RELACIÓN CON UNA SERIE HISTÓRICA.**

TESIS DE POSGRADO

Para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA

P R E S E N T A

Dr. Gumaro Alejandro Eliosa Alvarado

TUTOR DE TESIS

Dr. Alejandro Hernández Solís

Servicio de Neumología HGM



DR. EDUARDO LICEAGA

México, DF, 15 de Enero de 2016.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIA

**A TODOS QUIEN DE FORMA DIRECTA O INDIRECTA
APOYARON ESTE PROYECTO, PERO SOBRE TODO A MIS
PADRES A QUIENES LES DEBO LO QUE SOY**

TUTOR DE TESIS

DR. ALEJANDRO HERNÁNDEZ SOLÍS

Investigador Nacional nivel I

Hospital General de México, O.D.

ASESOR DE TESIS

DR. RAUL CICERO SABIDO

Investigador Nacional nivel II

Hospital General de México, O.D.

CONTENIDO

Dedicatoria	2
Firmas	3
Contenido	4
Resumen	6
Summary.....	8
Antecedentes.....	10
Planteamiento del problema.....	28
Justificación.....	29
Hipótesis.....	30
Objetivos.....	31
Metodología.....	32
Resultados	36
Discusión.....	40
Conclusiones.....	43
Referencias.....	44
Tablas y figuras	50
Anexos	53

ABREVIATURAS

ADNÁcido Desoxirribonucleico

ATSAmerican Thoracic Society

ERSEuropean Respiratory Society

HGMHospital General de México

INEGIInstituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática

IASLCInternational Association for the Study of Lung Cancer

OMS Organización Mundial de la Salud

PAS peryódico de Schiff

RESUMEN

“CARACTERÍSTICAS DEL CÁNCER DE PULMÓN EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO. CAMBIOS EPIDEMIOLÓGICOS E HISTOLÓGICOS EN RELACIÓN CON UNA SERIE HISTÓRICA”

Introducción: El cáncer pulmonar es una patología altamente frecuente en México y el mundo, que conlleva una elevada tasa de mortalidad. Su epidemiología varía entre regiones, países y hospitales; incluso podrían ocurrir cambios en la frecuencia de los diferentes tipos histológicos.

Objetivo: Determinar las características del cáncer de pulmón en pacientes del Hospital General de México (HGM) y los cambios epidemiológicos e histológicos en relación con una serie histórica.

Material y Métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, mediante un análisis de información clínica e histológica de los pacientes con diagnóstico de cáncer pulmonar en dos periodos 1971–1991 y 2000–2008. Se realizaron comparaciones entre las dos series en las características clínicas e histológicas mediante un análisis descriptivo (media, DS, porcentaje) e inferencial (X^2 de Pearson) de las variables cualitativas y cuantitativas según correspondió. Se consideró significativa una $p < 0.05$.

Resultados: Se incluyeron 347 casos de cáncer pulmonar atendidos en el HGM durante el periodo 2000-2008. La edad promedio al diagnóstico fue de 67.1 ± 11.1 años. El 44.8% eran mujeres ($n=154$) y el 55.2% hombres ($n=193$). El 28% de los pacientes tenía antecedentes familiares de neoplasia, 187 eran fumadores (53.9%) y 160 no fumadores (46.1%). Fumaban el 34.4% de las mujeres ($n=53$) y el 62.9% ($n=134$) de los hombres ($p=0.0012$, X^2). Durante este periodo el adenocarcinoma representó el 61.4% del total de casos, el carcinoma epidermoide 29.1%, el carcinoma de células pequeñas 6.6%, el carcinoma adenoescamoso 1.7% y el carcinoma de células grandes 1.1%. Se compararon los subtipos histológicos del periodo 2000-2008 con el periodo 1971-1990, encontrando que en el periodo 2000–2008 hubo incremento

significativo de los casos de adenocarcinoma, pasando del segundo lugar en 1971-1990 al primer lugar en el periodo mas reciente. Mientras que el carcinoma epidermoide pasó del primer lugar en 1971-1990 al segundo lugar en el periodo 2000-2008. También se observó una disminución de la frecuencia del carcinoma de células pequeñas de 16.0% en 1971-1990 a 6.6% en el periodo 2000-2008.

Conclusiones: Hubo un aumento en la frecuencia de adenocarcinoma y un descenso en la incidencia de carcinoma epidermoide y de células pequeñas en el periodo 2000-2008, respecto al periodo 1971-1990.

Palabras clave: Cáncer pulmonar; frecuencia; epidemiológicos; histológicos; cambios.

SUMMARY

"CHARACTERISTICS OF LUNG CANCER IN THE HOSPITAL GENERAL DE MEXICO. EPIDEMIOLOGICAL AND HISTOLOGICAL CHANGES IN RELATION TO A HISTORICAL SERIES "

Introduction: Lung cancer is a highly prevalent disease in Mexico and the world, which carries a high mortality rate. Epidemiology, including the frequency of histological subtypes, varies across regions, countries and hospitals.

Aim: To determine the characteristics of lung cancer patients in the Hospital General de Mexico (HGM) as well as the epidemiological and histological changes in relation to a historical series.

Material and Methods: An observational, descriptive, retrospective study was conducted by analyzing clinical and histological data of patients diagnosed with lung cancer in two periods 1971-1991 and 2000-2008. Comparisons between the two series in the clinical and histological features were made by descriptive (average, SD, percentages) and inferential analysis (Pearson Chi-Square). A p value <0.05 was considered significant.

Results: 347 cases of lung cancer treated at the HGM in the period 2000-2008 were included. The average age at diagnosis was 67.1 ± 11.1 years, 44.8% were women (n = 154) and 55.2% males (n = 193). Twenty-eight percent of patients had a family history of neoplasia, 187 were smokers (53.9%) and 160 non-smokers (46.1%). The frequency of smoking among women and men was 34.4% (n=53) and 62.9% (n=134), respectively (p= 0.0012, χ^2). During this period adenocarcinoma accounted for 61.4% of total cases, squamous cell carcinoma for 29.1%, small cell carcinoma for 6.6%, adenosquamous carcinoma and large cell carcinoma for 1.7% and 1.1%, respectively. Frequency of histological subtypes was compared between the periods 2000-2008 and 1971-1990. It was found that during the period 2000-2008 there was a significant increase in cases of adenocarcinoma, passing from the second place in 1971-1990 to the first place in the most recent period. Squamous cell carcinoma incidence decreased from first to second place between 1971-1990

and 2000-2008. A decrease in the frequency of small cell carcinoma of 16.0% in 1971-1990 to 6.6% in the period 2000-2008 was also observed.

Conclusions: There was an increase in the frequency of adenocarcinoma and a decrease in the incidence of squamous cell carcinoma and small cell carcinoma in the period 2000-2008 compared to the period 1971-1990.

Keywords: Lung cancer; frequency; epidemiology; Histological; changes.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Definición y epidemiología del cáncer de pulmón

El cáncer pulmonar hace referencia a los tumores malignos originados de las vías aéreas inferiores o del parénquima pulmonar. Aproximadamente el 95% de los cánceres pulmonares son clasificados en alguno de dos grandes grupos: carcinoma de células pequeñas y el carcinoma de células no pequeñas, que incluye a los subtipos escamoso, adenocarcinoma y de células grandes (1).

A nivel mundial, el cáncer pulmonar representa el primer lugar en incidencia y mortalidad entre las enfermedades oncológicas. Su incidencia es de 62 casos por cada 100,000 habitantes y se presenta a una edad media de 70 años. En el año 2012 el cáncer pulmonar ocurrió en aproximadamente 1.8 millones de pacientes y causó un aproximado de 1.6 millones de muertes (2-5).

En los Estados Unidos, el cáncer pulmonar ocurre en aproximadamente 225,000 pacientes cada año y causa más de 160,000 muertes anuales. Tanto la frecuencia absoluta como relativa del cáncer pulmonar han aumentado dramáticamente. Como ejemplo, para 1930 la tasa de muertes ajustada por edad era similar entre el cáncer pulmonar y el cáncer pancreático en hombres; y para 1960 lo era también en mujeres. Alrededor de 1953, el cáncer pulmonar se convirtió en la principal causa de muerte por cáncer en los hombres; y para 1985, en la principal causa de muerte por cáncer en mujeres. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que para el año 2025 la mortalidad atribuida al cáncer pulmonar habrá aumentado dos o más veces en todo el mundo, fundamentalmente a expensas de los países menos desarrollados y debido primordialmente a la globalización en el consumo del tabaco (2-5).

En México, se reporta una incidencia anual de 9,148 casos con una mortalidad anual de 8,807 casos. El Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) reportó 74,685 muertes por cáncer en el año 2010. De estas, 6,795 muertes fueron causadas por cáncer pulmonar (9%) colocándose como la principal causa de muerte por enfermedad oncológica. Para el año

2004, la Dirección General de Información de la Secretaría de Salud reportó que el cáncer de tráquea, bronquios y pulmón ocupaba la décima causa de muerte con el 1.9% de los casos. El índice de fatalidad de ésta enfermedad se estima en 0.96, por lo que se deduce que la supervivencia en esta enfermedad a 5 años es muy pobre (6-8).

Factores de riesgo y fisiopatología del cáncer de pulmón

Factores de riesgo

Un gran número de factores ambientales y del estilo de vida han sido asociados con el desarrollo subsecuente de cáncer pulmonar:

- a) *Tabaquismo activo*: Es el factor de riesgo principal para el desarrollo de cáncer pulmonar y se estima que está presente en el 90% de todos los cánceres pulmonares. El riesgo de desarrollar cáncer pulmonar para una persona con tabaquismo activo de 40 paquetes-año es 20 veces mayor que el de aquel individuo que nunca fumó. El tabaco contiene una gran cantidad de agentes carcinógenos, siendo los más fuertemente asociados a la génesis del cáncer pulmonar los hidrocarburos aromáticos policíclicos, las N-nitrosaminas específicas del tabaco, las aminas aromáticas, los aldehídos y algunos tipos de compuestos orgánicos volátiles. La duración del tabaquismo y la exposición adicional a otros factores carcinogénicos como la asbestosis pueden condicionar un mayor aumento de este riesgo. Actualmente, la prevención del cáncer pulmonar se centra en la promoción del abandono del tabaco. Para los pacientes que abandonan el hábito tabáquico, el riesgo de desarrollo de cáncer pulmonar disminuye hasta niveles comparables a los individuos que nunca fumaron. Este beneficio es mayor para aquellas personas que abandonan el tabaco antes de los 30 años (9-12).

- b) *Tabaquismo pasivo*: Una revisión sistemática con meta-análisis determinó que el tabaquismo pasivo aumenta el riesgo de cáncer pulmonar en un 24% (IC 95% 13-36%) (13).
- c) *Radioterapia*: Puede aumentar el riesgo de un cáncer pulmonar secundario en pacientes tratados por alguna otra neoplasia. Éste incremento en el riesgo ha sido demostrado tanto en paciente tratados por linfoma de Hodgkin como por aquellos tratado por cáncer de mama (9).
- d) *Tóxicos ambientales*: Algunos factores ambientales como el tabaquismo pasivo, la asbestosis, el radón, los metales pesados (arsénico, cromo y níquel), la radiación ionizante y los hidrocarburos aromáticos policíclicos han sido asociados al desarrollo de cáncer pulmonar. En aquellos pacientes con tabaquismo activo, la exposición adicional elevada al asbesto producía un aumento dos veces mayor en el riesgo de desarrollo del cáncer en comparación con los pacientes con una exposición baja (OR 1.99; IC 95% 1.22-3.25) (9, 14).
- e) *Fibrosis pulmonar*: El riesgo de cáncer pulmonar se ve incrementado alrededor de siete veces en comparación con los pacientes sin fibrosis pulmonar (15).
- f) *Infección por VIH*: Los pacientes con infección por VIH tienen un mayor riesgo de presentar cáncer pulmonar que aquellos controles no infectados.
- g) *Factores genéticos*: Los factores genéticos afectan tanto el riesgo como el pronóstico del cáncer pulmonar. Un estudio reciente encontró que la mayor parte de los pacientes con cáncer pulmonar tiene un familiar relacionado con el mismo diagnóstico. Los pacientes con familiares de primer o segundo grado diagnosticados tenían un mayor riesgo que aquellos sin herencia familiar. Éste riesgo era mucho mayor si el paciente adicionalmente fumaba. Por otra parte, un estudio realizado en población hispana encontró que un 27% y un 10.5% de los pacientes

evaluados con carcinoma pulmonar de células no pequeñas tenía una mutación en los genes EGFR y KRAS, respectivamente. La alta frecuencia de mutaciones en EGFR y baja en KRAS proporcionaba a esta población una mejor supervivencia en comparación con la población no hispana (16-17)

- h) *Factores dietéticos:* La evidencia epidemiológica ha sugerido que factores dietéticos como los antioxidantes, los vegetales y los fitoestrógenos pueden reducir el riesgo de desarrollar cáncer pulmonar. Recientemente, una revisión sistemática con meta-análisis demostró que el consumo de vegetales (RR 0.92; IC 95% 0.87-0.97) y frutas (0.82; IC 95% 0.76-0.89) tenía un rol protector frente al cáncer pulmonar. Estos resultados fueron consistentes con diferentes tipos de frutas y verduras (18).
- i) *Vitamina D:* Recientemente una revisión sistemática con meta-análisis encontró que por cada aumento de 10 nmol/L en las concentraciones de 25-hidroxi-vitamina D, el riesgo de cáncer pulmonar disminuía un 5%. Este efecto protector es más evidente en pacientes con deficiencia en vitamina D (19).
- j) *Contaminación ambiental:* La contaminación ambiental está asociada con el desarrollo y mortalidad del cáncer pulmonar. Ésta asociación es más fuerte en pacientes con tabaquismo activo (20).
- k) *Exposición al humo de leña:* Un estudio realizado en mujeres mexicanas no fumadoras demostró una asociación significativa entre la exposición al humo de leña (al cocinar) por más de 50 años y un riesgo aumentado de desarrollar adenocarcinoma pulmonar. Por otra parte, una revisión sistemática con meta-análisis encontró una asociación significativa entre la exposición al humo de biomasa por uso de combustibles sólidos y el desarrollo de cáncer pulmonar en todos sus subtipos. Ésta asociación fue más importante en las mujeres expuestas que en los hombres (21-22).

Fisiopatología

La exposición ambiental y ocupacional a agentes carcinógenos, y la susceptibilidad individual a estos agentes contribuyen al riesgo de desarrollo del cáncer pulmonar. En los Estados Unidos, el tabaquismo activo es el responsable del 90% de los casos de cáncer pulmonar. Por otra parte, la exposición a carcinógenos ocupacionales es responsable del 9-15% de los casos de cáncer pulmonar (9, 12).

El humo de tabaco contiene más de 300 sustancias dañinas con al menos 40 conocidas por su potente acción carcinógena. Los hidrocarburos poliaromáticos y la nitrosamina cetona derivada de nicotina son conocidos por causar daño al ADN al formar aductos de ADN en modelos animales. La benzo-A-pirina también induce mutaciones en el gen p53 y otros en otros genes supresores de tumores. Por otra parte, el factor de riesgo ocupacional más común para el desarrollo de cáncer pulmonar es la exposición al asbesto. La teoría actual del “golpe múltiple” sugiere que una serie de insultos tóxicos celulares causan una disrupción en la reproducción genética. Los síntomas de cáncer se desarrollan cuando el crecimiento incontrolado y desorganizado interfiere con los procesos fisiológicos, así como con la anatomía local y distal (23).

Las técnicas avanzadas de biología molecular han permitido identificar la amplificación de oncogenes y la inactivación de genes supresores de tumores. La anormalidad más frecuentemente encontrada en el cáncer de células no pequeñas son las mutaciones relacionadas con la familia del gen ras: H-ras, K-ras y N-ras. Estos genes codifican proteínas de la superficie de la membrana celular con actividad trifosfatasa de guanosina que están implicadas en la transducción de señales intracelulares. Estas mutaciones se encuentran frecuentemente en los adenocarcinomas, en alrededor del 30% de los casos y están fuertemente asociadas al hábito tabáquico. Otras anormalidades encontradas en el carcinoma de células no pequeñas incluyen mutaciones en los oncogenes c-myc y c-raf, y en genes supresores de tumores como el Rb y p53 (24-25).

Manifestaciones clínicas del cáncer de pulmón

La gran mayoría de los pacientes con cáncer pulmonar tienen enfermedad avanzada al momento de la presentación clínica. Esta situación refleja la biología agresiva de la enfermedad donde con frecuencia los síntomas están ausentes hasta que la enfermedad se encuentra localmente o sistémicamente avanzada. Los síntomas que presenta un paciente pueden ser resultado tanto de los efectos locales del tumor, de su diseminación regional y/o sistémica y de los efectos distantes del tumor no relacionados con la presencia de metástasis (síndromes paraneoplásicos). Un estudio realizado en 2,293 pacientes con cáncer pulmonar de células no-pequeñas reportó que la edad media de diagnóstico era de 64 años y los síntomas más comunes de presentación eran la tos (55%), disnea (45%), dolor (38%) y pérdida de peso (36%) (26).

Manifestaciones intra-torácicas del cáncer pulmonar

Existe una amplia cantidad de síntomas relacionados con los efectos intra-torácicos del cáncer. Algunos de estos síntomas son los siguientes:

- a) *Tos*: Se presenta en el 50-75% de los pacientes con cáncer pulmonar durante su presentación y ocurre más frecuentemente en tumores que involucran la vía aérea central (carcinoma escamoso y de células pequeñas). También se puede producir broncorrea o tos productiva de volúmenes grandes de secreciones mucosas, y es un indicador frecuente de adenocarcinoma avanzado (26).
- b) *Hemoptisis*: Se reporta en el 20-50% de los pacientes con cáncer pulmonar que son diagnosticados. Cantidades pequeñas de hemoptisis pueden ser preocupantes para el paciente y cantidades grandes pueden producir inclusive un cuadro de asfixia (26).

- c) *Dolor torácico*: Se presenta en el 20-40% de los pacientes con cáncer pulmonar. Puede variar su carácter y es más común en sujetos jóvenes que en ancianos. El dolor típicamente se presenta en el mismo lado del tórax que el del tumor primario. Este dolor puede ser resultado de la extensión del tumor a la pared costal, a la pleura o al mediastino. Otras causas indirectas de dolor torácico en estos pacientes son la neumonitis obstructiva y la tromboembolia pulmonar (26-27).
- d) *Disnea*: Se presenta en el 25-40% de los casos de cáncer pulmonar. La disnea puede ser resultado de la obstrucción extrínseca o intraluminal de la vía aérea, neumonitis obstructiva, atelectasias, tromboembolismo pulmonar, neumotórax, derrame pleural y/o derrame pericárdico (26).
- e) *Ronquera*: El diagnóstico diferencial en un paciente fumador incluye tanto el cáncer pulmonar como el cáncer laríngeo. En pacientes con cáncer pulmonar, la ronquera se debe al involucro del nervio laríngeo recurrente durante su trayecto por el arco aórtico (28).
- f) *Otros*: Otros síntomas intra-torácicos pueden ser los producidos por el involucro pleural, el síndrome de Pancoast (dolor, destrucción ósea, atrofia muscular y síndrome de Horner) y por el síndrome de la vena cava superior (disnea, disfagia, plétora facial, etc.) (29-31).

Manifestaciones extra-torácicas del cáncer pulmonar

El cáncer pulmonar puede diseminarse a cualquier parte de la economía corporal. Esta diseminación metastásica puede presentarse en cualquier momento del curso de la enfermedad. Los lugares más comunes de metástasis son el hígado, las glándulas suprarrenales, los huesos y el cerebro:

- a) *Hígado*: Las metástasis hepáticas sintomáticas son infrecuentes durante el inicio de la enfermedad. Sin embargo, las metástasis asintomáticas pueden ser detectadas por anomalías en las enzimas hepáticas así como pruebas de imagen como la tomografía computada o la tomografía

por emisión de positrones. La incidencia de metástasis hepáticas es mayor en etapas tardías de la enfermedad. Estudios de autopsias han demostrado que están presentes en más del 50% de estos pacientes (32).

- b) *Hueso*: Estas metástasis son frecuentemente sintomáticas. Pueden presentarse como dolor en la espalda, el tórax o las extremidades, así como anomalías en la fosfatasa alcalina sérica. Se estima que el 20% de los pacientes con cáncer pulmonar de células no-pequeñas tiene metástasis al diagnóstico. El patrón radiográfico más frecuente es el osteolítico y los sitios de involucro más frecuentes son los cuerpos vertebrales. En pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas la frecuencia de metástasis óseas es más frecuente, presentándose en el 30-40% de los casos (33-34).
- c) *Glándulas suprarrenales*: Son un sitio frecuente de metástasis pero éstas son raramente sintomáticas. Normalmente son descubiertas en una tomografía computarizada durante el estudio sistémico de extensión de la enfermedad. Sin embargo, con frecuencia se encuentran masas unilaterales benignas que no corresponden con actividad metastásica. La tomografía por emisión de positrones es una herramienta capaz de diferenciar ambos tipos de tumores. Estudios de autopsias han demostrado que estas metástasis están presentes en el 40% de los pacientes.
- d) *Cerebro*: Las manifestaciones neurológicas del cáncer pulmonar incluyen tanto las metástasis como los síndromes paraneoplásicos. Los síntomas debidos a metástasis incluyen la cefalea, vomito, pérdida del campo visual, hemiparesia, déficit de pares craneales y convulsiones. El riesgo de metástasis cerebrales incrementa al aumentar el tamaño del tumor pulmonar primario y con la infiltración ganglionar del tumor. La frecuencia de éstas metástasis se estima en 20-30% de los pacientes (35).

- e) *Fenómenos paraneoplásicos*: Son muy diversos e incluyen la hipercalcemia, la secreción inadecuada de hormona antidiurética, el síndrome de Lambert-Eaton, síndrome de Cushing, etc (36-39).

Diagnostico y subtipos histológicos del cáncer de pulmón

Diagnóstico

El diagnóstico de certeza de cáncer pulmonar sólo puede ser realizado por histopatología. Esto implica seleccionar un sitio para la biopsia y obtener un espécimen adecuado para el examen microscópico. Además, de realizarse el diagnóstico, se requiere de una toma suficiente de tejido para la realización del análisis genético e inmunohistoquímico (40).

Existen varias modalidades para la toma del tejido: la biopsia dirigida por ultrasonido endoscópico, mediastinoscopia, toracoscopia asistida por video, biopsia quirúrgica, etc. Actualmente la modalidad más frecuentemente empleada es la biopsia dirigida por ultrasonido endoscópico debido a su alta precisión diagnóstica para tumores primarios centrales y para la mayoría de los ganglios linfáticos mediastinales. Aunque no es absolutamente cierto, para pacientes con enfermedad en etapas avanzadas se prefieren técnicas mínimamente invasivas como los procedimientos endoscópicos en comparación con otras modalidades más invasivas como la mediastinoscopia. En cambio, en ocasiones en pacientes con enfermedad periférica en estadios tempranos se prefiere la toma quirúrgica de biopsia ya que el diagnóstico y la resección curativa se pueden realizar simultáneamente (40).

Histopatología del cáncer pulmonar

La clasificación del carcinoma pulmonar por subtipo histológico provee de una importante información acerca del pronóstico y es necesario para el tratamiento óptimo de la enfermedad avanzada. Esta clasificación se basa en la evaluación de biopsias teñidas, en el estudio inmunohistoquímico y en el análisis genético del tejido. La clasificación del cáncer pulmonar se basa principalmente en la

clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud del 2004 (**Tabla 1**). La última revisión de ésta clasificación se dio en el año 2011 por el panel de la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), la American Thoracic Society (ATS), y la European Respiratory Society (ERS). Los principales cambios realizados fueron en relación con la clasificación del adenocarcinoma y su distinción del carcinoma escamoso (41-45).

Tabla 1. Clasificación de la OMS del cáncer pulmonar (41)	
Carcinoma de células escamosas	Variantes: papilar, células claras, células pequeñas, basaloide.
Carcinoma de células pequeñas	Variantes: carcinoma de células pequeñas combinada.
Adenocarcinoma	Subtipos: mixto, acinar, papilar, bronquioloalveolar (mucinoso, no mucinosos, mixto, indeterminado) y sólido con producción de mucina (adenocarcinoma fetal, carcinoma coloide, cistoadenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma en anillo, adenocarcinoma de células claras).
Carcinoma de células grandes	Variantes: neuroendocrino de células grandes, neuroendocrino combinado de células grandes, basaloide, carcinoma similar al linfopitelioma, carcinoma de células claras, de carcinoma de células grandes con fenotipo raboide.
Adenoescamoso	
Carcinoma sarcomatoso	Variantes: carcinoma pleomórfico, carcinoma de células gigantes, carcinosarcoma, blastoma pulmonar,

	carcinoma de células fusiformes.
Tumor carcinoide	Carcinoide típico y atípico.
Tumor de las glándulas salivales	Mucoepidermoide, adenoma quístico, epitelial-mioepitelial.

Los principales tipos histológicos de cáncer pulmonar son los siguientes:

- a) **Adenocarcinoma:** El adenocarcinoma es el tipo de cáncer pulmonar más común en las series contemporáneas, formando casi el 50% de todos los casos. El diagnóstico histológico requiere de la demostración de formaciones neoplásicas glandulares o de mucina intracitoplasmática. Existe una gran variabilidad en la extensión y formación de la arquitectura glandular, presentándose desde acinos bien formados hasta tipos papilares e incluso cribiformes. La detección de mucina intracitoplasmática requiere de tinciones especiales como mucicarmina o ácido peryódico de Schiff (PAS) (41).

En la clasificación de la OMS del 2004 el adenocarcinoma se divide en los siguientes subtipos histológicos:

- Carcinoma bronquioloalveolar: Son tumores con un patrón de crecimiento de respeto al septo alveolar.
- Adenocarcinomas mucinosos no bronquioalveolares
- Adenocarcinoma papilar.
- Adenocarcinoma coloide
- Adenocarcinoma fetal: Conocidos previamente como tumores endodermicos. Tienen un mejor pronóstico que la mayoría de los adenocarcinomas pulmonares (46-47).

- b) **Carcinoma adenoescamoso:** Son un tipo de tumores que tienen un componente glandular y escamoso. Su prevalencia se estima en el 0.4-

4% de los carcinomas pulmonares. El carcinoma adenoescamoso es un tumor agresivo que tiene un peor pronóstico que el adenocarcinoma o el carcinoma escamoso (48-49).

- c) **Carcinoma de células escamosas:** Hace 30 años representaba el tipo histológico más frecuente en el cáncer pulmonar. Su diagnóstico histológico precisa la presencia de queratina y la presencia de desmosomas intercelulares (puentes intercelulares). Son tumores que derivan de regiones proximales del árbol traquebronquial y que se cree lo hacen siguiendo una secuencia de metaplasia-displasia-carcinoma (41).

En la clasificación de la OMS del 2004 el carcinoma de células escamosas se divide en los siguientes subtipos histológicos:

- Papilar: Se caracterizan por tumores proximales patrones de crecimiento exofíticos y endobronquiales.
 - Células pequeñas: Son células escamosas basaloides que asemejan a las células clásicas del carcinoma de células pequeñas. La distinción entre ambos tipos histológicos puede realizarse mediante las características nucleares, ya que las células escamosas carecen del típico patrón nuclear en “sal y pimienta” visto en el carcinoma de células pequeñas. La inmunohistoquímica también es útil, ya que el TTF-1 es raramente expresado por carcinomas escamosos, a diferencia de la expresión casi generalizada en carcinomas de células pequeñas.
 - Células claras.
 - Basaloides: Caracterizados por un patrón nuclear en empalizada.
- d) **Carcinoma de células grandes:** Es una neoplasia epitelial maligna que carece de un patrón glandular o escamoso y de un patrón de células pequeñas. Es un diagnóstico de exclusión al no poder clasificarse como otro tipo histológico mediante el uso de microscopía de luz.

- e) **Carcinoma sarcomatoso:** Representa un grupo heterogéneo de carcinoma de células no pequeñas que tienen un componente de sarcoma o similar. Comprenden menos del 1% de todos los cánceres pulmonares y tienen en general un peor pronóstico. Se divide en los siguientes subtipos:
- Carcinoma pleomorfo: Se designa así al carcinoma que se combina en más el 10% con un componente de células gigantes o células fusiformes.
 - Carcinoma de células fusiformes: Comprenden solamente células fusiformes malignas.
 - Carcinoma de células gigantes: Son células tumorales grandes que contienen un patrón pleomorfo. Son células multinucleadas que pueden contener polimorfonucleares en su citoplasma. Tiene un pronóstico muy malo y tiene una mayor tendencia a realizar metástasis en el tracto gastrointestinal.
 - Carcinosarcoma: Se define por la presencia de un carcinoma típico (escamoso o adenocarcinoma) combinado con elementos sarcomatosos (hueso, cartílago, músculo).
 - Blastoma pulmonar (50).
- f) **Carcinoma de células pequeñas:** Es un tipo de tumor neuroendocrino que se encuentra en el 15% de los carcinomas pulmonares. Tiene una asociación fuerte con el tabaquismo y es un tipo de tumor raro en personas que nunca han fumado. El carcinoma de células pequeñas está compuesto por una población pleomorfa de células pequeñas. Estas pueden ser ovaladas, anguladas y con cantidades variables de citoplasma; incluso la célula clásica en “avena” carece de citoplasma. Los núcleos de estas células son hiper cromáticos y tienen característicamente un patrón clásico en “sal y pimienta” (2, 51)

Estudios previos sobre epidemiología y tipos histológicos del cáncer de pulmón

Un estudio realizado por Ramírez y cols., en el Hospital General de México reportó 923 casos de cáncer pulmonar entre los años 1971 y 1990. En esta serie de casos el sexo masculino se vió más frecuentemente afectado que el sexo femenino en una relación 2:1. Los tipos histológicos más frecuentes encontrados en hombres fueron: epidermoide 34.2%, adenocarcinoma 28.4% y de células pequeñas 13.2%. En mujeres, los tipos histológicos más frecuentes fueron: adenocarcinoma 38.9%, epidermoide 28.9% y mixto 7.7%. También se encontró que los tipos histológicos de adenocarcinoma, carcinoma epidermoide y carcinoma de células pequeñas se encuentran más frecuentemente en pacientes fumadores. El 92.2% de los casos se encontraron en etapas avanzadas y sólo el 10.1% de los pacientes fue candidato a un tratamiento quirúrgico, lográndose la resección total solamente en el 3.9% de los pacientes. Los autores concluyeron que es de vital importancia el establecimiento de programas anti-tabáquicos por la alta frecuencia en la que se desarrolla el cáncer pulmonar en personas fumadoras (52).

Un estudio realizado por Hernández-Solis y cols., evaluó la frecuencia y factores de riesgo asociados a carcinoma pulmonar en mujeres mexicanas atendidas en el Hospital General de México. Se evaluaron 216 mujeres y 263 hombres. El 68% de las mujeres y 17% de los hombres eran no fumadores. En éste grupo, el factor de riesgo más importante para el desarrollo de carcinoma pulmonar fue el antecedente heredofamiliar de cáncer (OR 5.7 IC 95% 3.3-9.9). El tabaquismo interactuaba con éste riesgo y lo potenciaba. El adenocarcinoma fue el tipo histológico más frecuente entre las mujeres que nunca fumaron (53).

Un estudio realizado por Chen y cols., evaluó la epidemiología del carcinoma pulmonar en China y se evaluó la tendencia de su letalidad en las últimas tres décadas. Para el 2010, 605,900 pacientes fueron diagnosticados de cáncer pulmonar y otros 486,000 fallecieron por esta causa. En ese año, el cáncer pulmonar representó la primera causa de muerte oncológica en hombres y la segunda en mujeres. Al analizar la mortalidad oncológica por décadas, en el

periodo 1973-1975 el cáncer pulmonar era la quinta causa de muerte; para el periodo 1990-1992, era la tercera; y para el periodo 2004-2005 constituía la primera causa de muerte. La incidencia y la mortalidad por cáncer pulmonar están en aumento en paralelo con el aumento en el tabaquismo. Los autores estiman que para el año 2015 el número de casos diagnosticados aumentará a 733,300 pacientes. Los autores concluyen que la frecuencia del cáncer pulmonar va en aumento y que es necesario establecer estrategias efectivas de control y de salud pública (54).

Un estudio realizado por Molina y cols., evaluó las tendencias en la incidencia de cáncer de pulmón en el área de salud de León, España. Se incluyeron todos los casos de cáncer entre los residentes de la zona que aparecían en el registro de tumores del Centro Asistencial Universitario de León entre 1996 y 2010. En total se incluyeron 2,491 pacientes. En los hombres, la incidencia del cáncer pulmonar aumentó de 40.1 casos nuevos por 100,000 habitantes (1996-1998) a 61.8 (2005-2007), y luego cayó a 54.6 (2008-2010). En las mujeres, la incidencia se triplicó de 3.0 (1996-1998) a 9.2 casos nuevos por cada 100,000 habitantes (2008-2010). Los autores concluyen que aunque el cáncer pulmonar es una enfermedad prevenible, representa un problema grave de salud pública y es de particular trascendencia el aumento visto en la incidencia de casos en el sexo femenino (55).

Un estudio realizado por Chen y cols., evaluó los riesgos emergentes de cáncer en China durante el periodo 2004-2008 asociados al aumento en el uso de tabaco en ese país. El registro nacional incluyó 210,259 hombres y 302,632 mujeres de 30-79 años. Durante el seguimiento se encontraron 18,000 nuevos casos de cáncer de diferentes localizaciones. El 68% de los hombres incluidos en el registro fumaban y durante este periodo de tiempo el aumento en el tabaquismo aumentó el riesgo de cáncer pulmonar (RR 2.1, IC 95% 2.18-2.90) entre la población. Éste riesgo aumentado de cáncer pulmonar fue mayor para estirpes histológicas diferentes al adenocarcinoma. Entre los exfumadores, los autores estiman que para los 15 años de abstinencia el riesgo de cáncer pulmonar era similar al de las personas que nunca fumaron. Sólo el 3% de las

mujeres incluidas en este registro eran fumadoras. Aun así, el riesgo de cáncer pulmonar aumentaba 1.42 veces entre las fumadoras (56).

Un estudio realizado por Chang y cols., evaluó la incidencia y la supervivencia del cáncer de pulmón a partir de datos recogidos por el Registro de Cáncer de Taiwán entre 1996 y 2008. Los resultados mostraron que el subtipo histológico más frecuente de cáncer de pulmón fue el adenocarcinoma, seguido por el carcinoma de células escamosas, carcinoma de células pequeñas, carcinoma de células grandes, los tumores neuroendocrinos, el linfoma y el sarcoma. En general, la incidencia de cáncer de pulmón en Taiwán aumentó significativamente entre 1996 y 2008. Se observó un aumento de la incidencia para el adenocarcinoma, particularmente para las mujeres, con un porcentaje de variación anual del 5.9%; mientras que la incidencia de carcinoma de células escamosas se redujo. Entre los subtipos de cáncer de pulmón, el que aumentó más rápidamente fueron los tumores neuroendocrinos con una variación porcentual anual del 15.5%. A partir de 1996-1999 a 2005-2008, la supervivencia a 1 año del adenocarcinoma aumentó en un 10% para los hombres, mientras que la supervivencia a 1 año en mujeres aumentó en un 18%. Los autores concluyen que la incidencia del cáncer pulmonar en Taiwán ha aumentado a lo largo de los años (57).

Un estudio realizado por Everatt y cols., evaluó la evolución temporal de la incidencia de cáncer de pulmón por tipo histológico en Lituania durante el período comprendido entre 1996 y 2005. Se estudiaron las tasas de incidencia de los tipos de células de cáncer de pulmón más comunes (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de células pequeñas, otros tipos, y los casos morfológicamente no especificados) a partir de datos del Registro de Cáncer de Lituania. Entre los hombres, el carcinoma de células escamosas fue el tipo más común de cáncer de pulmón. Las tasas ajustadas por edad de carcinoma de células escamosas se redujo de 25 casos por 100,000 habitantes en los años 1998-1999 a 19.1 casos por 100,000 en 2004-2005; las tasas de incidencia de adenocarcinoma y carcinoma de células pequeñas se elevó a alrededor de 7 casos por 100,000 en el periodo 2002-2003. Entre las mujeres, el adenocarcinoma fue el tipo histológico más

frecuente. Las tasas de incidencia de adenocarcinoma aumentaron a 1.9 casos por 100,000 hasta el periodo 2002-2003, y desde entonces no existieron modificaciones. Los autores concluyen que la disminución en la frecuencia de carcinoma de células escamosas entre los hombres y el aumento en las tasas de adenocarcinoma entre los hombres y las mujeres es similar a los reportados en otros países europeos y pueden deberse a un cambio en el consumo del tipo de cigarrillos (de sin filtro a una clase con filtro) (58).

Un estudio realizado por Ito y cols., evaluó la asociación entre el cambio en el consumo de tabaco sin filtro a cigarrillos con filtro con los cambios en la incidencia de adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas del pulmón. Los datos se obtuvieron del registro de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales de los Estados Unidos (1973-2005) y a partir de registros de cáncer japoneses seleccionados (1975-2003). Se observó que el adenocarcinoma reemplazó al carcinoma de células escamosas como el tipo histológico más frecuente tanto en hombres como en mujeres, tanto en Japón como en Estados Unidos. El consumo de cigarrillos con filtro se asoció positivamente con la incidencia de adenocarcinoma, con tiempos de desarrollo de 25 y 15 años en Japón y Estados Unidos, respectivamente. Por el contrario, el consumo de cigarrillos sin filtro se asoció positivamente con la incidencia de carcinoma de células escamosas, con tiempos de desarrollo de 30 y 20 años en Japón y Estados Unidos, respectivamente. Los autores concluyen que el cambio en el consumo de cigarrillos sin filtro a cigarrillos con filtro parece haber alterado el tipo más frecuente de cáncer de pulmón, de carcinoma escamoso hacia adenocarcinoma (59).

Un estudio realizado por Lewis y cols., evaluó las tendencias en el cáncer pulmonar en Estados Unidos según el tipo histológico y las características demográficas. Se utilizaron los datos de los casos confirmados de cáncer pulmonar del registro de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales de los Estados Unidos, que incluye estadounidenses blancos y negros diagnosticados en el periodo 1977-2010 y blancos no hispanos, asiáticos e hispanos diagnosticados en el periodo 1992-2010. Las tasas de carcinoma de células escamosas y células pequeñas disminuyeron desde la década de 1990, aunque menos rápidamente entre las mujeres que en los hombres. Las tasas de adenocarcinoma disminuyeron entre los varones hasta el 2005, después de

lo cual aumentaron durante el periodo 2006-2010 entre todos los grupos raciales y étnicos. Además, las tasas de adenocarcinoma entre mujeres jóvenes aumentaron significativamente (60).

Un estudio realizado por Missaoui y cols., evaluó la epidemiología, patología y las características clínicas del cáncer de pulmón en Túnez. Todos los casos de cáncer de pulmón diagnosticados durante un período de 15 años se analizaron en base a los datos del Registro de Cáncer del Centro de Túnez. Se registraron un total de 1,882 casos nuevos de cáncer de pulmón (1,782 hombres y 100 mujeres). La edad media al diagnóstico fue de 64 años para los hombres y de 61 años para las mujeres. El tipo histológico predominante fue el carcinoma de células escamosas en los hombres (36.9%) y el adenocarcinoma en las mujeres (52%). Durante el período 2003-2007, el adenocarcinoma se convirtió en el tipo histológico más frecuente (33.7%) seguido por el carcinoma de células escamosas (30.3%). La mayoría de los casos de tumores fueron diagnosticados en etapas avanzadas (79.9%). Los autores concluyen que el cáncer de pulmón es el cáncer más comúnmente diagnosticado en hombres tunecinos y que se realiza mayormente en etapas avanzadas. Se requiere de programas eficaces encaminados a la prevención y control de este cáncer (61).

Finalmente, un estudio realizado por Mandal y cols., evaluó la clínico-patología del cáncer de pulmón en un centro oncológico regional en el noreste de la India. Fue un estudio retrospectivo llevado a cabo en 466 pacientes con cáncer de pulmón registrados en el Centro Regional del Cáncer de Manipur en el periodo 2008-2012. La mayoría de los pacientes tenían más de 60 años de edad (67.8%), con una proporción hombre:mujer de 1.1:1. La proporción hombre-mujer con tabaquismo activo era de 1.43:1. El consumo de alcohol se encontró en el 29.4% de los pacientes, el tabaquismo y el alcoholismo en un 27.5%, y la masticación de tabaco en un 25.3%. El síntoma más frecuente de cáncer fue la tos (36.6%) y la presentación radiológica más frecuente fue una masa (70%). La mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón tenían el tumor primario en el pulmón derecho (60.3%). El subtipo histológico más frecuente fue el carcinoma de células escamosas (49.1%). Hasta el 91.9% de los pacientes con carcinoma de células escamosas tenía antecedente de tabaquismo. La mayoría de los pacientes se encontraban en estadios III (34.4%) y estadio IV (32.5%) (62).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1. ¿Cuáles son las características sociodemográficas (edad, género, escolaridad y residencia) de los pacientes con cáncer de pulmón del Hospital General de México en el periodo 2000-2008?
2. ¿Cuál es la frecuencia anual (total y por grupos de edad) de cáncer en el periodo 2000-2008?
3. ¿Cuál es la frecuencia de fumadores y no fumadores por género entre los pacientes con cáncer de pulmón el Hospital General de México en el periodo 2000-2008?
4. ¿Cuáles son los síntomas predominantes entre los pacientes con cáncer de pulmón el Hospital General de México en el periodo 2000–2008?
5. ¿Existen diferencias en la frecuencia de fumadores por género entre los periodos 1971–1990 y 2000–2008?
6. ¿Cuál es la frecuencia de los diferentes subtipos histológicos de cáncer pulmonar por género en pacientes del Hospital General de México en ambos periodos?
7. ¿Ha habido cambios en los subtipos histológicos de cáncer pulmonar mas frecuentes en pacientes del Hospital General de México entre los periodos 1971-1990 y 2000-2008?

JUSTIFICACIÓN

El cáncer pulmonar es una patología altamente frecuente en México y el mundo. En el 2012, se diagnosticaron a nivel mundial alrededor de 1.8 millones de casos de cáncer pulmonar y se produjeron un aproximado de 1.6 millones de muertes.

No obstante, en México no existe un registro o plataforma único(a) para el registro de casos de cáncer pulmonar, lo que dificulta contar con datos epidemiológicos, clínicos e histológicos nacionales. Además, la epidemiología varía de hospital a hospital y de acuerdo con estudios previos, se han encontrado diferencias entre hospitales y entre periodos de estudio.

Contar con información epidemiológica, clínica e histológica de los casos de cáncer pulmonar es de relevancia porque podría generar nuevas preguntas de investigación y conducir al desarrollo de estudios y estrategias que ayuden a resolver este importante problema de salud en la población mexicana y/o a reducir su impacto socioeconómico y sobre la calidad de vida de los pacientes.

Además, el presente estudio aportará información y conocimiento de importancia académica y científica.

HIPÓTESIS

1. Los pacientes atendidos por cáncer de pulmón en el HGM en el periodo 2000-2008 tienen una edad promedio superior a los 60 años, son principalmente hombres, de escolaridad primaria y secundaria, y residen por igual en zonas rurales y urbanas.
2. La frecuencia anual total de cáncer pulmonar es en promedio de 40 casos por año en el periodo 2000-2008.
3. La frecuencia de pacientes masculinos fumadores es igual a la de pacientes femeninos en el periodo 2000-2008.
4. Los síntomas predominantes entre los pacientes con cáncer de pulmón del Hospital General de México en el periodo 2000–2008 son: tos, disnea, dolor torácico y pérdida de peso.
5. En el periodo 2000-2008 se incrementó el porcentaje de pacientes femeninos fumadores y disminuyó el porcentaje de masculinos fumadores, respecto al periodo 1971- 1990.
6. El adenocarcinoma y el carcinoma epidermoide representan mas del 80% de los casos de cáncer pulmonar en pacientes del Hospital General de México tanto hombres como en mujeres en ambos periodos.
7. Siha habido cambios en los subtipos histológicos de cáncer pulmonar mas frecuentes en pacientes del Hospital General de México entre los periodos 1971-1990 y 2000-2008.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar las características del cáncer de pulmón en pacientes del Hospital General de México en el periodo 2000-2008 y los cambios epidemiológicos e histológicos en relación con una serie histórica.

Objetivos específicos

1. Conocer las características sociodemográficas de los pacientes atendidos por cáncer de pulmón en el HGM en el periodo 2000-2008.
2. Determinar la frecuencia anual total y por grupos de edad del cáncer pulmonar en el periodo 2000-2008.
3. Conocer la frecuencia de pacientes masculinos y femeninos fumadores con cáncer de pulmón en el periodo 2000-2008.
4. Describir los síntomas predominantes entre los pacientes con cáncer de pulmón del Hospital General de México en el periodo 2000-2008.
5. Analizar si hubo cambios en la frecuencia de fumadores por género entre el periodo 1971-1990 y el periodo 2000-2008.
6. Conocer la frecuencia de los diferentes subtipos histológicos de cáncer pulmonar por género en pacientes del Hospital General de México en los periodos 1971-1990 y 2000-2008.
7. Determinar si han ocurrido cambios en la frecuencia de los subtipos histológicos de cáncer pulmonar en pacientes del Hospital General de México entre los periodos 1971-1990 y 2000-2008.

METODOLOGÍA

Tipo y diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

Población

Todos los pacientes del Hospital General de México con diagnóstico de cáncer de pulmón en el periodo Enero del 2000 a Diciembre de 2008.

Tamaño de la muestra

Muestreo no probabilístico, por conveniencia. Se incluirán todos los casos de pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón durante el periodo de estudio.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años de cualquier género, con diagnóstico de cáncer pulmonar durante el periodo de Enero del 2000 a Diciembre de 2008.

Criterios de exclusión

–Casos de pacientes con información incompleta

Criterios de eliminación

– No aplica

Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	VALORES DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE
Género	Totalidad de características reproductivas de estructura, funciones, fenotipo y genotipo, que diferencian masculinos de femeninos	0=Femenino 1=Masculino	Cualitativa nominal dicotómica
Edad	Tiempo que ha vivido una persona al momento del diagnóstico	18-90 años	Cuantitativa discreta
Tipo de residencia	Ubicación en la cual vive el paciente: rural o urbana	1= Rural 2= Urbana	Cualitativa nominal
Escolaridad	Nivel académico máximo que un estudiante logró en un establecimiento docente.	0= Analfabeta 1= Primaria 2= Secundaria 3= Preparatoria 4= Licenciatura 5= Posgrado	Cualitativa ordinal
Número de casos	Número de pacientes con cáncer pulmonar en el periodo de estudio total y por año	0-1000 casos	Cuantitativa discreta
Antecedentes familiares de cáncer pulmonar	Historia de cáncer pulmonar en algún integrante de primer y segundo grado de la familia.	0=No 1= Si	Cualitativa nominal
Hábito tabáquico	Costumbre de inhalar humo tabaco.	0=No 1= Si	Cualitativa nominal
Signos y síntomas	Manifestaciones clínicas subjetivas (síntomas) y objetivas (signos) de los pacientes asociadas al	1= Tos 2= Disnea 3= Dolor torácico	Cualitativa nominal

	cáncer pulmonar	4= Astenia 5= Pérdida de peso 6= Otros	
Subtipo histológico	Clase de tumor desde el punto de vista anatómico-microscópico	1=Adenocarcinoma 2=Carcinoma epidermoide 3=Carcinoma de células pequeñas 4=Carcinoma adenoescamoso 5=Carcinoma de células grandes 6=Otro	Cualitativa nominal
Sitio de metástasis	Órganos o tejidos extrapulmonares en los cuales se encontró evidencia de células o tejido tumoral	0= Ninguno 1= Hueso 2= Cerebro 3= Pleura 4= Hígado	Cualitativa nominal
Estadificación	Grado de extensión de la neoplasia basado en el tamaño de tumor (T), la afectación de nodos linfáticos (N) y la presencia de metástasis (M).	T0, TX, T1-T4 N0, NX, N1-N3 MX, M0, M1	Cualitativa nominal

Material y métodos

Sé realizó un estudio observacional y retrospectivo, a partir de la información de los expedientes de pacientes y de la unidad de patología del Hospital General de México. Se incluyeron todos los casos diagnosticados

histológicamente con cáncer pulmonar primario durante el periodo comprendido entre el 1 de Enero del 2000 y el 31 de Diciembre de 2008.

Cada caso fue valorado a partir de la revisión de la historia clínica, obtenida del expediente de cada paciente. Se obtuvo la siguiente información de los pacientes: edad, sexo, hábito tabáquico, nivel socioeconómico, escolaridad, entidad, historia familiar de neoplasias, manifestaciones clínicas, presencia de metástasis, y estadio de la enfermedad.

Para la clasificación histológica se utilizaron los criterios de la Organización Mundial de la Salud de 1999 y para la estadificación se utilizó la clasificación TNM del *American Joint Comité on Cancer*. En todos los casos se consideró que el método de diagnóstico más fiable fue el estudio histopatológico, a excepción de aquellos en los que la histología mostraba un carcinoma pobremente diferenciado.

Se utilizó el programa Excel para capturar las variables. Para analizarlas se utilizaron métodos de estadística descriptiva (promedio, media, desviación estándar). Se utilizó el programa GraphPad Software Inc. StatMate versión 1.0. y se realizó la prueba χ^2 de Pearson.

Se compararon las características clínicas e histológicas del periodo 2000–2008 con los resultados de una serie realizada entre Enero de 1971 y Diciembre de 1990.

RESULTADOS

Características de los pacientes con cáncer pulmonar durante el periodo 2000–2008

Sociodemográficas

Se incluyeron en el presente estudio 347 pacientes de una edad promedio de 67.1 ± 11.1 años (rango: 33-94 años). El 44.8% de los pacientes eran mujeres (n=154) y el 55.2% eran hombres (n=193).

La residencia de los pacientes fue rural en el 50.4% de los casos y urbana en el 49.6%. La escolaridad de los pacientes se distribuyó de una manera piramidal, con mayor frecuencia de pacientes con primaria o secundaria y preparatoria (83.6%) y solo el 6% de los pacientes tenían estudios universitarios.

Número de casos por año y por grupos de edad

Se evaluó la frecuencia de cáncer pulmonar por decenios de edad; la mayor frecuencia de casos se presentó en los grupos de edad de 60–69 años (29.8%) y 70–79 años (24.8%), ver Tabla 1.

El promedio de casos de cáncer pulmonar por año fue de 42.5 ± 15.5. La mayor cantidad de casos se presentó en los años 2000–2001 y 2005 (Figura 1).

Antecedentes familiares, síntomas predominantes y hábito tabáquico

El 28% de los pacientes tenía antecedentes familiares de neoplasia, 29% de las mujeres y 27% de los hombres.

Los síntomas principales de los pacientes fueron los siguientes: tos n=343 (98.8%), disnea n=310(89.3%) y dolor torácico n=316(91.0%); acompañados de pérdida de peso n=308 (88.8%) y astenia n=297(85.6%). El derrame pleural y la hemoptisis también estuvieron presentes en el 43 y 24%, respectivamente.

Del total de pacientes, 187 eran fumadores (53.9%) y 160 no fumadores (46.1%). Es decir, fumaban el 34.4% de las mujeres (n=53) y el 62.9% (n=134) de los hombres ($p=0.0012$, X^2), Tabla 2.

Subtipos histológicos

El total de casos de adenocarcinoma de pulmón fueron 213; es decir, el adenocarcinoma representó el 61.4% del total de casos. Se diagnosticaron 101 casos de carcinoma epidermoide (29.1%), 23 casos de carcinoma de células pequeñas (6.6%), 6 casos de carcinoma adenoescamoso (1.7%) y 4 casos de carcinoma de células grandes (1.1%), Ver Tabla 3.

En hombres, el adenocarcinoma y el carcinoma epidermoide fueron más frecuentes en fumadores que en no fumadores, no así en mujeres.

Metástasis

Se encontró metástasis en el 45% (172) de los casos; a hueso 33.7%(58), cerebro 23.2% (40) pleura 22.6% (39) y a hígado 17.44% (30). El 54% (92) de todos los casos de metástasis se presentaron en mujeres.

Clasificación

La estadificación del cáncer de pulmón se realizó con el sistema TNM.

Del total de pacientes, 173 pacientes (45.2%) fueron clasificados en estadio IV, el 17% fue clasificado en el estadio III – A y el 39.7% en estadio III–B (Tabla 4). El estadio III–B fue más frecuente en mujeres que en hombres (razón 1.7:1) y el estadio IV fue más frecuente en hombres (0.86:1).

Comparación entre los periodos 1971–1990 y 2000–2008

En el periodo 2000–2008 se diagnosticaron 763 casos de

Fumadores vs no fumadores

En mujeres la frecuencia de fumadoras y no fumadoras se mantuvo constante en ambos periodos, sin embargo en hombres hubo una reducción significativa de la frecuencia de hombres fumadores con cáncer de pulmón de 19.7% (Tabla 5).

Subtipos histológicos

En el periodo 1971–1990 el carcinoma epidermoide predominó en frecuencia (n=316, 41.4%) seguido del adenocarcinoma 262 casos (30.4%), del indiferenciado de células pequeñas (n=122, 16.0%), tumores mixtos (n=60, 7.9%) y carcinoma de células grandes (n=33, 4.3%).

En cambio en el periodo 2000–2008, predominó el adenocarcinoma (n=212, 61.4%), seguido del carcinoma epidermoide (n=101, 29.1%), carcinoma de células pequeñas (n=23, 6.6%), carcinoma adenoescamoso (n= 6, 1.7%) y carcinoma de células grandes (n=4, 1.1%).

Es decir, en el periodo 2000–2008 hubo incremento significativo de los casos de adenocarcinoma y una reducción del carcinoma epidermoide, en comparación con el periodo con el periodo 1971–1990 (Tabla 6).

DISCUSIÓN

El cáncer de pulmón es la primera causa de morbilidad y mortalidad por cáncer a nivel mundial y causa alrededor de 1.6 millones de muertes anualmente. De aquí la importancia de su estudio. (2-5).

Los casos de cáncer pulmonar diagnosticados en el HGM entre 2000 y 2008 que se incluyeron en este estudio fueron 347, con una proporción hombre:mujer similar. Los grupos de edad de mayor número de casos fueron el de 60-69 años y de 70-79 años. En la literatura se ha reportado que la incidencia en varones de más de 70 años es 90 veces superior a la observada en varones de menos de 45 años (63). En mujeres la incidencia de cáncer pulmonar continúa aumentando. Por ejemplo, de acuerdo a una estimación de Reino Unido se esperaba que la incidencia en mujeres igual a la ocurrida en hombres en este año 2015. (64)

Los síntomas predominantes en los pacientes con cáncer pulmonar del presente estudio (tos 98.8%, disnea, 89.3% y dolor torácico 91.0%; pérdida de peso 88.8%, y astenia 85.6%) fueron mas frecuentes que los reportados en otros estudios. Por ejemplo, en el estudio realizado por Kocher y colaboradores en 2,293 pacientes con cancer de células no pequeñas de pulmón los síntomas mas comunes fueron tos (55%), disnea (45%), dolor (38%) y pérdida de peso (36%). (26)

En el presente estudio, durante el periodo 2000-2008 cincuenta y cuatro de cada 100 pacientes con cáncer pulmonar fumaban y la frecuencia de hombres fumadores duplicó la frecuencia de mujeres fumadoras. Esta proporción de fumadores masculinos: femeninos se ha mantenido igual desde el periodo 1971-1990. Por lo que, la asociación entre cáncer pulmonar y tabaquismo, al menos en el presente estudio es más marcada en hombres; por lo que, en mujeres deben existir otros factores predisponentes distintos al consumo activo de tabaco, como podría ser la exposición pasiva al humo de tabaco, que aumenta el riesgo de cáncer pulmonar en un 24%. (13)

El tabaquismo es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de cáncer pulmonar y se estima que está presente en el 90% de todos los

canceres pulmonares. El riesgo de desarrollar cáncer pulmonar para una persona con tabaquismo activo de 40 paquetes-año es 20 veces mayor que el de aquel individuo que nunca fumó.(9-12)

En el presente estudio, se encontró una alta frecuencia de antecedentes familiares de cáncer pulmonar (28%). De hecho, Hernández-Solis y cols., encontró que el factor de riesgo más importante para el desarrollo de carcinoma pulmonar fue el antecedente heredofamiliar de cáncer, con un OR =5.7 y concluyeron que el tabaquismo interactuaba con éste riesgo y lo potenciaba. (53)

En el periodo 2000-2008 el adenocarcinoma de pulmón fue el subtipo histológico mas frecuente (61.4% del total de casos), seguido del carcinoma epidermoide (29.1%). En contraste, durante el periodo 1971-1990 el carcinoma epidermoide fue mas frecuente (41.4%) que el adenocarcinoma (30.4%). Entre estos dos periodos, también se observó una disminución de la frecuencia del carcinoma de células pequeñas de 16.0% en 1971-1990 a 6.6% en el periodo 2000-2008 (52). Estos cambios epidemiológicos concuerdan con los cambios ocurridos en otros países en los últimos 40 años.

En un estudio realizado por Chang y cols., se evaluó la epidemiología del carcinoma pulmonar en Taiwan entre 1996 y 2008. El subtipo histológico mas común fue el adenocarcinoma, seguido por el de células escamosas y células pequeñas; de manera sorpresiva los tumores neuroendocrinos aumentaron significativamente. (57)

En el estudio de Everat y cols., se evaluaron los cambios epidemiológicos del cáncer pulmonar en Lituania entre 1996 y 2005. Entre hombres, el carcinoma de células escamosas fue el tipo más común de cáncer de pulmón, aunque entre 1998-1999 y 2004-2005 se redujo de 25 casos por 100,000 habitantes a 19.1 casos por 100,000 el de carcinoma de células escamosas y aumentó la tasa de adenocarcinoma y carcinoma de células pequeñas. En mujeres, el adenocarcinoma fue el tipo histológico más frecuente y su incidencia no sufrió cambios en el periodo de estudio. Los autores concluyeron que la disminución en la frecuencia de carcinoma de células escamosas en hombres y el aumento en las tasas de adenocarcinoma en hombres y mujeres es similar a los

reportados en otros países europeos y pueden deberse a un cambio en el consumo del tipo de cigarrillos (de sin filtro a una clase con filtro) (58).

En un estudio realizado por Ito y cols., en base a datos epidemiológicos en Estados Unidos y Japón de 1973-2005, se observó que el adenocarcinoma reemplazó al carcinoma de células escamosas como el tipo histológico más frecuente tanto en hombres como en mujeres, en ambos países y encontraron una asociación entre el consumo de cigarrillos sin filtro y la incidencia de carcinoma de células escamosas y también concluyen que el cambio en el consumo de cigarrillos sin filtro a cigarrillos con filtro parece haber alterado el tipo más frecuente de cáncer de pulmón, de carcinoma escamoso hacia adenocarcinoma. (59)

En otro estudio realizado por Lewis y cols., sobre las tendencias del cáncer pulmonar en Estados Unidos según el tipo histológico, también se encontró una disminución en las tasas de carcinoma de células escamosas y células pequeñas entre 1977 y 2010 así como un incremento en los casos de adenocarcinoma en todos los grupos étnicos (blancos no hispanos, asiáticos e hispanos). (60)

Diversos otros estudios han encontrado la misma tendencia de cambios en los subtipos histológicos de cáncer pulmonar. (61,62) Sin embargo, falta por conocer y demostrar las causas de estos cambios histológico-epidemiológicos. Se ha encontrado que la exposición al humo de cocina, a contaminantes del aire, a radón, a asbestos y a metales pesados se ha asociado con un mayor riesgo de adenocarcinoma de pulmón. Otros posibles factores de riesgo de adenocarcinoma de pulmón incluyen el estado nutricional, la susceptibilidad genética, la disfunción inmunológica, la tuberculosis, el asma y el virus del papiloma humano (VPH). (57, 65)

Por lo tanto, se requieren futuros estudios para conocer factores asociados a cada subtipo histológico, que eventualmente permita una disminución en la incidencia de cada uno y/o mejorar el pronóstico de los pacientes.

CONCLUSIONES

1. En el HGM se atendió una proporción similar de casos de cáncer pulmonar de hombres y mujeres en el periodo 2000-2008.
2. Los síntomas predominantes en este periodo fueron tos, disnea, dolor torácico, pérdida de peso y astenia. Su frecuencia fue mayor a la reportada en la literatura.
3. La frecuencia de tabaquismo en hombres fue el doble que la de mujeres en el periodo 2000-2008 y no tuvo cambios respecto al periodo 1971-1990.
4. Uno de cada cuatro pacientes tuvieron antecedentes familiares de cáncer pulmonar en el periodo 2000-2008.
5. En concordancia con la tendencia internacional, el adenocarcinoma fue el subtipo histológico mas común en el periodo 2000-2008 y su incidencia se incrementó notablemente respecto al periodo 1971-1990.
6. El segundo subtipo histológico de cáncer pulmonar mas frecuente fue el carcinoma epidermoide, su incidencia se redujo en el periodo 2000-2008, respecto al periodo 1971-1990.
7. Los factores de riesgo asociados a cáncer pulmonar fueron el tabaquismo y el antecedente familiar.
8. Se requieren futuros estudios para encontrar otros factores de riesgo asociados a adenocarcinoma y a otros subtipos histológicos de cáncer pulmonar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. US-National Library of Medicine. Medical Subject Headings. Consultado el 08 de octubre de 2015, en: <https://www.nlm.nih.gov/mesh/>.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:5.
3. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:9.
4. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:277.
5. 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.
6. Aldaco F. Mortalidad por cancer en México 2000-2010: el recuento de los daños. *Gaceta Mex Onc* 2012;11(6):371-379.
7. Ruiz-Godoy L. Mortality due to lung cáncer in México. *Lung Cancer* 2007;58:184-190.
8. Mateo-Alonso M. Epidemiología y factores de riesgo del cancer pulmonary. Revisión de la literatura. *El Residente* 2008;3(1):15-17.
9. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003; 123:21S.
10. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004; 328:1519.
11. Peto R, Darby S, Deo H, et al. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000; 321:323.
12. Leon ME, Peruga A, McNeill A, Kralikova E, Guha N, Minozzi S, Espina C, Schüz J. European Code Against Cancer, 4th edition: Tobacco and cáncer. *Cancer Epidemiol* 2015 (en prensa).
13. Copas JB, Shi JQ. Reanalysis of epidemiological evidence on lung cancer and passive smoking. *BMJ* 2000;320(7232):417-8.

14. Swiatkowska B, Szubert z, Sobala W, Szeszenia-Dabrowska N. Predictors of lung cancer among former asbestos-exposed workers. *Lung Cancer* 2015;89(3):243-8.
15. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:5.
16. Carr SR, Akerley W, Hashibe M, Cannon-Albright LA. Evidence for a genetical contribution to non-smoking-related lung cancer. *Thorax* 2015 (en prensa).
17. Arrieta O, Ramírez-Tirado LA, Báez-Saldaña R, Peña-Curiel O, Soca-Chafre G, Macedo-Pérez EO. Different mutation profiles and clinical characteristics among Hispanic patients with non-small cell lung cancer could explain the "Hispanic paradox". *Lung Cancer* 2015 (en prensa).
18. Vieira AR, Abar L, Vingeliene S, Chan DS, Aune D, Navarro-Rosenblatt D, Stevens C, Greenwood D, Norat T. Fruits, vegetables and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2015 (en prensa).
19. Chen GC, Zhang ZL, Wan Z, Wang L, Weber P, Eggersdorfer M, Qin LQ, Zhang W. circulating 25-hydroxvitamin D and risk of lung cancer: a dose-response meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2015 (en prensa).
20. Li H, Li QD, Wang MS, Li FJ, Li QH, Ma XJ, Wang da N. Smoking and air pollution exposure and lung cancer mortality in Zhaoyuan County. *Int J Hyg Environ Health* 2013;216(1):63-70.
21. Hernández-Garduño E, Brauer M, Pérez-Neria J, Vedal S. Wood smoke exposure and lung adenocarcinoma in non-smoking Mexican women. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(3):377-83.
22. Kurmi OP, Arya PH, Lam KB, Sorahan T, Ayres JG. Lung cancer risk and solid fuel smoke exposure: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2012;40(5):1228-37.
23. Ito H, Matsuo K, Tanaka H, et al. Nonfilter and filter cigarette consumption and the incidence of lung cancer by histological type in Japan and the United States: analysis of 30-year data from publication-based cancer registries. *Int J Cancer* 2011;128(8):1918-28.

24. Zhang J, Fujimoto J, Zhang J, et al. Intratumor heterogeneity in localized lung adenocarcinomas delineated by multiregion sequencing. *Science* 2014;346(6206):256-9.
25. Mostert W, Stevenson M, Acharya C, et al. Age- and Sex-specific genomic profiles in non-small cell lung cancer. *JAMA* 2010;303(6):535-43.
26. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer* 2015; 87:193.
27. Kuo CW, Chen YM, Chao JY, et al. Non-small cell lung cancer in very young and very old patients. *Chest* 2000; 117:354.
28. Chen HC, Jen YM, Wang CH, et al. Etiology of vocal cord paralysis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2007; 69:167.
29. Swiderek J, Morcos S, Donthireddy V, et al. Prospective study to determine the volume of pleural fluid required to diagnose malignancy. *Chest* 2010; 137:68.
30. Rahman NM, Ali NJ, Brown G, et al. Local anaesthetic thoracoscopy: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010; 65 Suppl 2:ii54.
31. Eren S, Karaman A, Okur A. The superior vena cava syndrome caused by malignant disease. Imaging with multi-detector row CT. *Eur J Radiol* 2006; 59:93.
32. De Wever W, Vankan Y, Stroobants S, Verschakelen J. Detection of extrapulmonary lesions with integrated PET/CT in the staging of lung cancer. *Eur Respir J* 2007; 29:995.
33. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123:137S.
34. Cheran SK, Herndon JE 2nd, Patz EF Jr. Comparison of whole-body FDG-PET to bone scan for detection of bone metastases in patients with a new diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 44:317.
35. Mujoomdar A, Austin JH, Malhotra R, et al. Clinical predictors of metastatic disease to the brain from non-small cell lung carcinoma:

- primary tumor size, cell type, and lymph node metastases. *Radiology* 2007; 242:882.
36. Hansen O, Sørensen P, Hansen KH. The occurrence of hyponatremia in SCLC and the influence on prognosis: a retrospective study of 453 patients treated in a single institution in a 10-year period. *Lung Cancer* 2010; 68:111.
37. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007; 356:2064.
38. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:22.
39. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4955.
40. Schwartz AM, Rezaei MK. Diagnostic surgical pathology in lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143:e251S.
41. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. In: World Health Organization classification of tumours, Travis, WD, Brambilla, E, Muller-Hermlink, HK, Harris, CC (Eds), IARC Press, Lyon 2004.
42. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011; 6:244.
43. Travis WD, Rekhtman N, Riley GJ, et al. Pathologic diagnosis of advanced lung cancer based on small biopsies and cytology: a paradigm shift. *J Thorac Oncol* 2010; 5:411.
44. Nicholson AG, Gonzalez D, Shah P, et al. Refining the diagnosis and EGFR status of non-small cell lung carcinoma in biopsy and cytologic material, using a panel of mucin staining, TTF-1, cytokeratin 5/6, and P63, and EGFR mutation analysis. *J Thorac Oncol* 2010; 5:436.

45. Loo PS, Thomas SC, Nicolson MC, et al. Subtyping of undifferentiated non-small cell carcinomas in bronchial biopsy specimens. *J Thorac Oncol* 2010; 5:442.
46. Ou SH, Ziogas A, Zell JA. Primary signet-ring carcinoma (SRC) of the lung: a population-based epidemiologic study of 262 cases with comparison to adenocarcinoma of the lung. *J Thorac Oncol* 2010; 5:420.
47. Nitadori J, Bograd AJ, Kadota K, et al. Impact of Micropapillary Histologic Subtype in Selecting Limited Resection vs Lobectomy for Lung Adenocarcinoma of 2cm or Smaller. *J Natl Cancer Inst* 2013.
48. Cooke DT, Nguyen DV, Yang Y, et al. Survival comparison of adenosquamous, squamous cell, and adenocarcinoma of the lung after lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2010; 90:943.
49. Filosso PL, Ruffini E, Asioli S, et al. Adenosquamous lung carcinomas: a histologic subtype with poor prognosis. *Lung Cancer* 2011; 74:25.
50. Yendamuri S, Caty L, Pine M, et al. Outcomes of sarcomatoid carcinoma of the lung: a Surveillance, Epidemiology, and End Results Database analysis. *Surgery* 2012; 152:397.
51. Aisner SC, Finkelstein DM, Ettinger DS, et al. The clinical significance of variant-morphology small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1990; 8:402.
52. Ramírez CE, Cicero SR, Zuñiga CG, Novelo V, Navarro F, Casanova JM. El cáncer broncogénico en el Hospital General de México. Estudio de dos décadas. *Salud Publica de México* 1995;37:155-161.
53. Hernández-Solis A, Onofre-Borja M, Reding-Bernal A, García-Hernández C, Cruz-Ortiz H, Cicero-Sabido R. Cáncer pulmonar en mujeres mexicanas. *Rev Med Hosp Gen Méx* 2013;76(3):118-124.
54. Chen W, Zheng R, Zeng H, Zhang S. Epidemiology of lung cancer in China. *Thorac Cancer* 2015;6(2):209-15.
55. Molina AJ, García-Martínez L, Zapata-Alvarado J, Alonso-Orcajo N, Fernández-Villa T, Marín V. Trends in Lung Cancer Incidence in a Healthcare Area. *Arch Bronconeumol* 2015 (en prensa).
56. Chen ZM, Peto R, Iona A, Guo Y, Chen YP, Bian Z, Yang L, Zhang WY, Lu F, Chen JS, Collins R, Li LM. China Kadoorie Biobank Collaborative Group. *Cancer* 2015;121:3097-106.

57. Chang JS, Chen LT, Shan YS, Lin SF, Hsiao SY, Tsai CR, Yu SJ, Tsai HJ. Comprehensive Analysis of the Incidence and Survival Patterns of Lung Cancer by Histologies, Including Rare Subtypes, in the Era of Molecular Medicine and Targeted Therapy: A Nation-Wide Cancer Registry-Based Study From Taiwan. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(24):e969.
58. Everatt R, Kuzmickiene I, Senulis A. Cigarette smoking and trends in lung cancer incidence in Lithuania: an analysis by histological type *Medicina (Kaunas)* 2011;47(4):222-9.
59. Ito H, Matsuo K, Tanaka H, Koestler DC, Ombao H, Fulton J, Shibata A, Fujita M, Sugiyama H, Soda M, Sobue T, Mor V. Nonfilter and filter cigarette consumption and the incidence of lung cancer by histological type in Japan and the United States: analysis of 30-year data from population-based cancer registries. *Int J Cancer* 2011;128(8):1918-28.
60. Lewis DR, Check DP, Caporaso NE, Travis WD, Devesa SS. US lung cancer trends by histologic type. *Cancer* 2014;120(18):2883-92.
61. Missaoui N, Hmissa S, Landolsi H, Korbi S, Joma W, Anjorin A, Ben Abdelkrim S, Beizig N, Mokni M. Lung cancer in central Tunisia: epidemiology and clinicopathological features. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12(9):2305-9.
62. Mandal SK, Singh TT, Sharma TD, Amrithalingam V. Clinico-pathology of lung cancer in a regional cancer center in Northeastern India. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(12):7277-81.
63. Mateo Alonso M. Epidemiología y factores de riesgo del cáncer pulmonar. Revisión de la literatura. *El Residente*. 2008; 3(1): 15-17.
64. Pauk N, Kubík A, Zatloukal P, Křepela E. Lung cancer in women. *Lung Cancer*. 2005; 48(1): 1-9.
65. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol*. 2007;25:561–570.

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Frecuencia de casos de cáncer de pulmón por decenios de edad

Edad	Frecuencia	%	% Acumulado
20 a 29	2	0.5	0.5
30 a 39	23	6.0	6.5
40 a 49	57	14.9	21.4
50 a 59	65	17.0	38.4
60 a 69	114	29.8	68.1
70 a 79	95	24.8	92.9
80 a 89	25	6.5	99.5
90 a 99	2	0.5	100.0
Total	383	100	

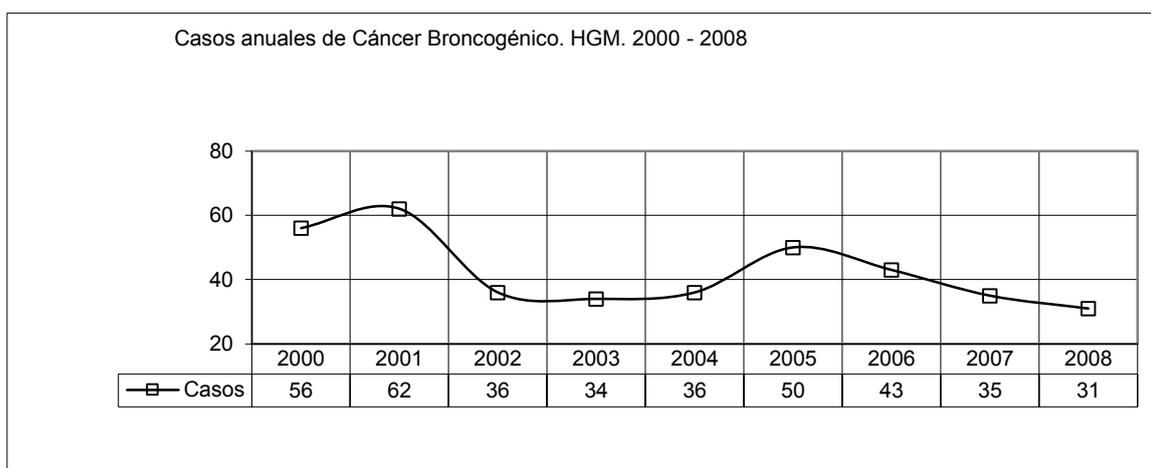


Figura 1. Número de casos de cáncer pulmonar por año en el periodo 2000–2008.

Tabla 2. Frecuencia de hábito tabáquico por género

Grupo	Fumadores	No fumadores
Mujeres	53	101
Hombres	134	59
Total	187	160

Tabla 3. Subtipos histológicos entre fumadores y no fumadores por género

Diagnóstico	Hombres		Mujeres		Total
	Fumadores	No Fumadores	Fumadores	No Fumadores	
<i>Adeno–carcinoma</i>	81	30	31	71	213
<i>Epidermoide</i>	43	19	19	20	101
<i>Células pequeñas</i>	7	7	1	8	23
<i>Adeno–escamoso</i>	2	1	2	1	6
<i>Células grandes</i>	1	2	0	1	4

Tabla 4. Estadio del cáncer pulmonar de los pacientes según TNM

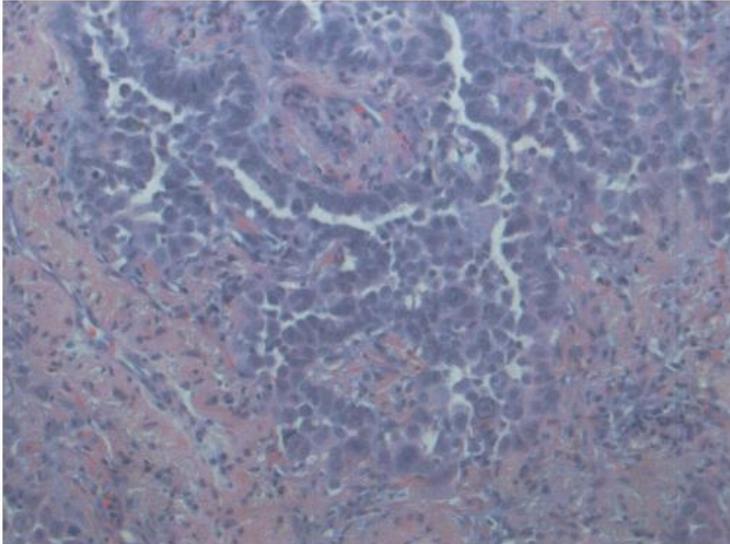
<i>TNM</i>	<i>Mujeres</i>	<i>Hombres</i>	<i>Total</i>	<i>%</i>	<i>Razón de género</i>
<i>III A</i>	32	33	65	17.0	1.03
<i>III B</i>	53	92	145	37.9	1.73
<i>IV</i>	93	80	173	45.2	0.86
<i>Total</i>	<i>178</i>	<i>205</i>	<i>383</i>	<i>100</i>	<i>1.15</i>

Tabla 5. Comparación del hábito de fumar entre ambos periodos				
	1971-1991		2000-2008	
Género	Fumadores n (%)	No fumadores n (%)	Fumadores n (%)	No Fumadores n (%)
Mujeres	109 (34.9)	203 (65.1)	53 (34.4)	101 (65.6)
Hombres	544 (89.1)	67 (10.9)	134 (69.4)	59 (30.6)
Total	653 (67.7)	312 (32.3)	187 (53.9)	160 (46.1)

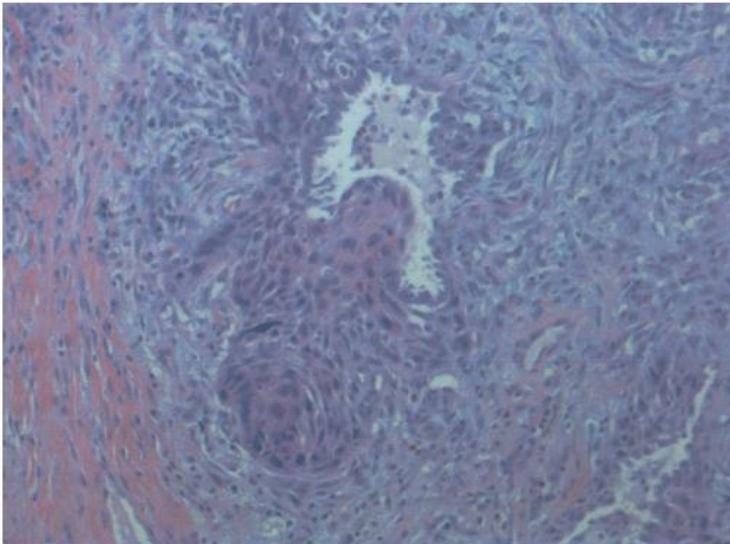
Tabla 6. Frecuencia de tipos histológicos de cáncer de pulmón en dos periodos		
Tipo histológico	Periodo 1971–1990	Periodo 2000–2008
Adenocarcinoma	232 (30.4%)	212 (61.4%)
Epidermoide	316 (41.4%)	101 (29.1%)
Células pequeñas	122 (16.0%)	23 (6.6%)
Adenoescamoso	0 (0%)	6 (1.7%)
Células grandes	33 (4.3%)	4 (1.1%)
Mixto	60 (7.8%)	0 (0%)
Total	763 (100.0%)	347 (100%)

ANEXOS

1. Subtipos histológicos del cáncer pulmonar

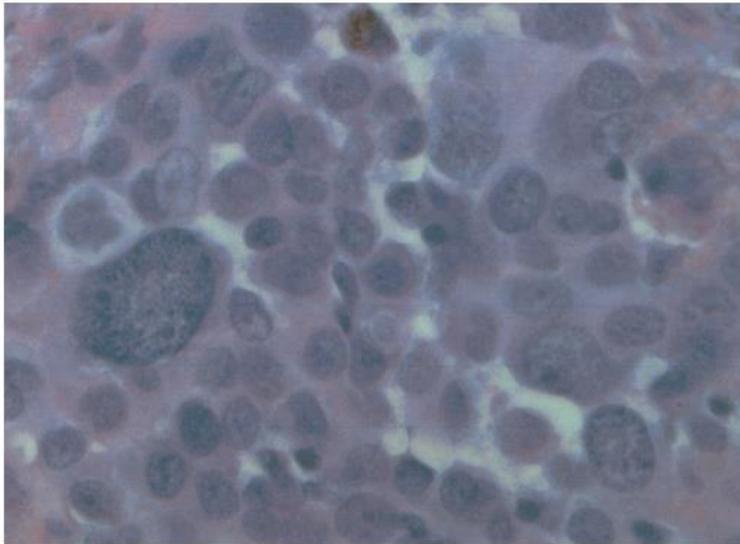


Adenocarcinoma. Se caracteriza por formación de estructuras glandulares y papilares con o sin producción de mucina. *Fuente: Kantarjuan HM, Wolff RA, Koller CA: The MD Anderson Manual of Medical Oncology, 2nd Edition.*



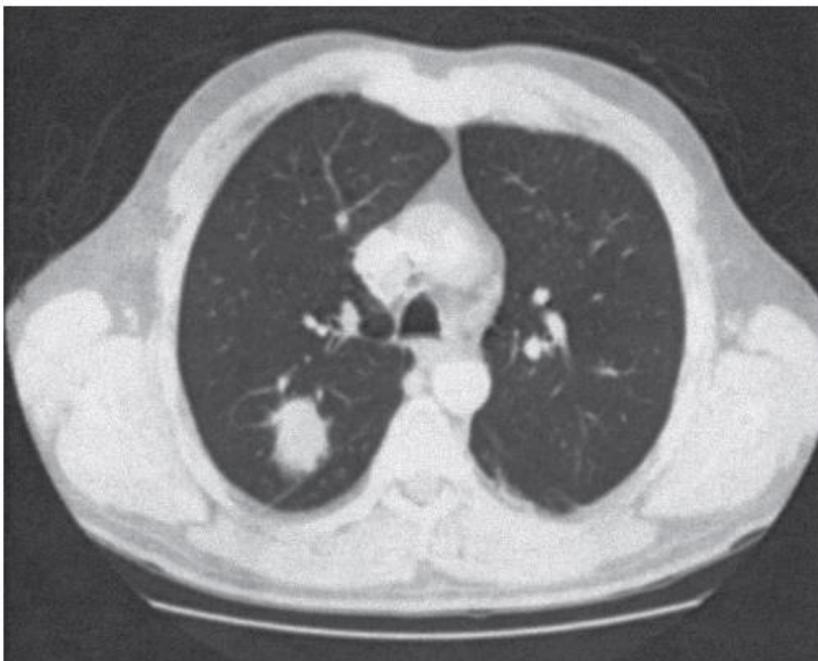
Carcinoma de células escamosas. Se caracteriza histológicamente por queratinización visible con prominentes desmosomas y puentes intercelulares. De todos los tipos de cáncer de células no pequeñas (CPCNP), es el que se asocia mas fuertemente a

fumar. *Fuente: Kantarjuan HM, Wolff RA, Koller CA: The MD Anderson Manual of Medical Oncology, 2nd Edition.*



Carcinoma de células grandes. Es el subtipo histológico menos común de los CPCNP. Se observan células grandes.

Fuente: Kantarjuan HM, Wolff RA, Koller CA: The MD Anderson Manual of Medical Oncology, 2nd Edition.



CPCNP Estadio I.

Este CPCNP T2, N0, M0 fue un hallazgo incidental mientras se investigaba otra enfermedad. La TAC de tórax reveló una masa de 3.8x 3.1 cm en el lóbulo superior derecho sin adenopatía hiliar o mediastínica. El estudio histopatológico

tras una

lobectomía superior derecha y de ganglios linfáticos mediastinales confirmó la etapa clínica. *Fuente: Kantarjuan HM, Wolff RA, Koller CA: The MD Anderson Manual of Medical Oncology, 2nd Edition.*