

UNIVERSIDAD MÉDICA DE CIEGO DE ÁVILA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

“DR. JOSÉ ASEFF YARA”

Título: Correlación de variables clínicas- histológicas del cáncer del pulmón primario en pacientes del municipio de Ciego de Ávila.

Tesis en opción al título de especialista en 1er grado en

Neumotisiología.

Autora: Dra. Aylin Rodríguez López.

Ciego de Ávila

2017

UNIVERSIDAD MÉDICA DE CIEGO DE ÁVILA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

“DR. JOSÉ ASEFF YARA”

Título: Correlación de variables clínicas- histológicas del cáncer del pulmón primario en pacientes del municipio de Ciego de Ávila.

Tesis en opción al título de especialista en 1er grado en

Neumotisiología.

Autora: Dra. Aylin Rodríguez López.

Aspirante a especialista de 1er grado en Neumotisiología.

Tutor: Dr. Jose M. González Cendán

Especialista de 1er grado en Medicina Interna. Profesor auxiliar

Ciego de Ávila

2017

Resumen

Se realizó un estudio observacional analítico de corte transversal con el objetivo de evaluar la posible correlación entre variables clínico- histológicas del cáncer del pulmón primario en pacientes del municipio de Ciego de Ávila, durante el período comprendido de febrero de 2016 a marzo de 2018. La muestra quedó conformado por 86 pacientes de ambos sexos con diagnóstico clínico, histológico y radiológico de cáncer de pulmón primario. Se aplicó la prueba de independencia basada en la distribución chi cuadrado para evaluar si dos variables categóricas son independientes entre sí o están relacionadas a nivel. Se utilizó además la prueba U de Mann-Whitney para la comparación de medias, para el caso de que las variables que no sigan una distribución normal. Predominaron las edades de la sexta década de la vida y los masculinos, Predominó el carcinoma epidermoide asociado al sexo masculino y al hábito tabáquico, así como el adenocarcinoma en el femenino sin guardar relación con el hábito de fumar pero sí con el antecedente patológico familiar de cáncer. La EPOC resultó el antecedente patológico personal más observado principalmente en el cáncer de células pequeñas y también en el carcinoma epidermoide. La tos fue el único síntoma observado en la mayoría de los participantes pero no se encontró relacionado al grado de diferenciación, hecho que sí ocurrió con la disfonía, la hemoptisis y el dolor torácico para el grupo IIIA. Por otro lado la disnea y la disfonía fueron los síntomas que se encontraron relacionados al tipo de tumor de células pequeñas, así como el dolor torácico resultó específico para el tumor de células grandes.

Palabras clave: Cáncer de pulmón, EPOC, tipo histológico.

ÍNDICE

<i>Contenido</i>	<i>Páginas</i>
▪ Introducción.....	1
▪ Objetivos.....	5
▪ Marco teórico.....	6
▪ Método.....	30
▪ Análisis y discusión de los resultados.....	34
▪ Conclusiones.....	44
▪ Recomendaciones.....	45
▪ Referencias bibliográficas.....	46

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP), enfermedad casi excepcional al inicio del siglo XX, se ha convertido en un problema sanitario de primer orden. Se trata del cáncer más frecuente que padece la humanidad y se estima que para el año 2020 se diagnosticarán 2.000.000 de casos anuales, siendo actualmente una de las mayores causas de muerte por cáncer en los países desarrollados (1).

En el mundo, el cáncer más frecuente en ambos sexos es el cáncer de pulmón seguido de mama, colon y recto, estómago, e hígado (2); en el sexo masculino el cáncer de pulmón ocupa el primer lugar, luego le sigue la próstata, colon y recto, estómago, e hígado; en el sexo femenino encabeza el cáncer de mama, seguido de colon y recto, cuello uterino, pulmón, y estómago.

En el 2004, la incidencia de cáncer de pulmón fue de 1 092 056 casos nuevos en varones en el mundo, en mujeres este valor fue de 427 586, que representa algo menos de la mitad de la incidencia en varones; para este mismo año la mortalidad registrada fue de 948 993 varones y 54 732 mujeres, 22,5 y 12,8% del total de casos en varones y mujeres respectivamente (3).

Su incidencia global y su mortalidad han aumentado drásticamente en los últimos 30 años. Así, durante el año 2006 en Europa, el cáncer de pulmón constituyó aproximadamente el 12% de los nuevos casos de cáncer y el 19,7% de las muertes relacionadas con cáncer. Este aumento global en la incidencia, junto con el hecho de que la supervivencia global a 5 años en los pacientes con esta enfermedad es menor del 15%, acentúa la magnitud de la epidemia del cáncer de pulmón (3,4).

En Latinoamérica, el cáncer es la tercera causa de muerte y la incidencia de los tipos de cánceres es variable en cada país, tanto en el total como por sexo. En EE.UU en el 2003, se produjeron más de 155.000 muertes, constituyendo la principal causa de muerte por cáncer entre hombres y mujeres. De hecho, la supervivencia estimada a los 5 años va del 15% en Norteamérica a un 8,9% en los países en desarrollo. En España, fueron diagnosticados unos 18.500 nuevos casos en el año 2000 que ocasionaron unas 17.300 muertes, con unos 24.000 casos prevalentes (4,5).

Se excluye del cáncer de pulmón primitivo aquellas neoplasias que hacen metástasis en el pulmón provenientes de tumores de otras partes del cuerpo (4).

La gran mayoría de los tipos de cáncer de pulmón primitivo son carcinomas, es decir, tumores malignos que nacen de células epiteliales. Hay dos formas de carcinoma pulmonar, categorizados por el tamaño y apariencia de las células malignas vistas histopatológicamente: los tumores de células pequeñas o microcíticos (16,8%) y los de células no pequeñas o no microcíticos (80,4%). Esta clasificación basada en criterios histológicos tiene importantes implicaciones para el tratamiento y el pronóstico de la enfermedad, así mientras el primero por lo general es tratado con quimioterapia y radiación, el segundo tiende a serlo además mediante cirugía, laser y en casos selectos terapia fotodinámica. Con un microscopio se logra dividir en 4 clases principales: los adenocarcinomas, los carcinomas de células escamosas o epidermoide, los carcinomas de células grandes (englobados dentro del no microcítico); y de células pequeñas. Existen además variantes como los carcinomas bronquioalveolares y varias formas mixtas (4,5).

El adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente en mujeres, tanto en fumadoras como en no fumadoras, y la incidencia de la variante bronquioloalveolar es de dos a cuatro veces superior. Además, mujeres que nunca han fumado tienen un riesgo 2,5 veces superior de CP e incluso, en países asiáticos, hasta el 70% de los casos se dan en no fumadoras. Este fenómeno se ha intentado explicar por varias hipótesis: puede haber variaciones en polimorfismos de genes relacionados con el efecto carcinógeno del tabaco y los estrógenos circulantes, y la expresión de receptores α y β pueden tener influencia en el desarrollo de adenocarcinomas. Por otra parte, la frecuencia de mutaciones del EGFR, que se ha asociado con una mayor respuesta al tratamiento con inhibidores del mismo, es mucho mayor en mujeres y podría traducir un tipo de CP de comportamiento biológico diferente. La edad mediana de presentación del CP es de 69 años en varones y 67 en las mujeres. Más del 50% de los casos se diagnostican por encima de los 65 años y más del 30% por encima de los 70 (6-8).

El carcinógeno más importante para el cáncer del pulmón es el cigarrillo y hay vinculación directa de hasta el 90% en los hombres y 85% en las mujeres. El humo del cigarrillo contiene más de sesenta reconocidos cancerígenos, entre los más conocidos están las nitrosaminas, los benzopirenos y los radioisótopos del radón, todos ellos con la capacidad de alterar el ADN y, por consiguiente, contribuir en la carcinogénesis. Es por ello que hoy en día es aceptado que la población en riesgo para cáncer de pulmón está constituida por aquellas personas de más de 50 años que hayan fumado al menos 20 cigarrillos por día durante por lo menos 10 años, más aun si tienen carga familiar de cáncer de pulmón (9-11).

Otros factores a tomar en cuenta en relación al cáncer de pulmón son los aspectos genéticos, terreno de cancerización familiar, la exposición a partículas de materia, la exposición a uranio, pesticidas, asbestos, hidrocarburos aromáticos policíclicos, arsénico y finalmente el virus papiloma humano (9-11). Existen, además, publicaciones científicas que emplean el término “tumor de cicatriz” (Scar Cáncer) para denominar aquellos tumores, resultado de la relación entre la degeneración maligna de una cicatriz pulmonar que, por lo general, son tumores periféricos con histología relacionada al adenocarcinoma.

Se ha reportado en Cuba (2012) una incidencia del total de Muertes por CP 5097 (3269 hombres y 1828 mujeres). Representa el 22.6% de todas las muertes por cáncer para ambos sexos (25.2% del total de muertes por cáncer en hombres y 19.6% en mujeres). Es la primera causa de muerte por cáncer de forma global, tanto para hombres como para mujeres. En la provincia de Ciego de Ávila (2012) se reporta una mortalidad: 821 pacientes fallecidos por cáncer, tasa bruta de mortalidad de 193.4, el cáncer de pulmón con 197 casos para el 23.9% del total de muertes por cáncer. Área norte de Ciego de Ávila. (2012):87 fallecidos por cáncer de pulmón, incidencia de cáncer de pulmón en Ciego de Ávila (2009) 435 nuevos casos (10-13).

En Cuba, los tumores malignos ocupan la segunda causa de muerte después de las enfermedades del corazón. El cáncer de pulmón (CP) continúa siendo la principal causa neoplásica de muerte en el mundo y una de las enfermedades de origen respiratorio de mayor mortalidad. La elevación de su incidencia se ve afectada por el aumento del tabaquismo, el envejecimiento de la población, la

predisposición genética, los factores inmunológicos y la contaminación atmosférica. Por otra parte, la presentación clínica, la actitud terapéutica, los riesgos de la intervención quirúrgica, la supervivencia global y los tiempos de espera, no han cambiado mucho. Respecto al carcinoma pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) se describen en conjunto porque en estos la conducta quirúrgica es el método terapéutico idóneo en los estadios tempranos (IA, IB, IIA, IIB y IIIA) (10-15).

Existen aún notables disparidades entre los resultados y autores de los diversos estudios realizados, en buena parte atribuibles a diferencias en los métodos empleados, esto motivó a que se planteara como propósito del presente estudio aunar todos esos datos con el objetivo de identificar las características histológicas y clínicas-tumorales para hacer el diagnóstico precoz de tumor primario de pulmón en los estadios antes mencionados, en el municipio de Ciego de Ávila.

En aras de darle curso a la presente investigación fue necesario formular el siguiente problema.

Problema científico: ¿Cuál sería la correlación de variables clínicas-histológicas del cáncer del pulmón primario en pacientes del municipio de Ciego de Ávila?

OBJETIVOS

Objetivo general: Evaluar la posible correlación entre variables clínico-histológicas del cáncer del pulmón primario en pacientes del municipio de Ciego de Ávila.

Objetivos específicos:

1. Caracterizar la muestra según algunas variables sociodemográficas y de riesgo epidemiológico de interés.
2. Identificar los antecedentes patológicos familiares y el hábito tabáquico así como la sintomatología presente en la muestra de estudio.
3. Evaluar la posible correlación entre sexo, síntomas clínicos, antecedentes patológicos personales y subtipos histológicos del cáncer de pulmón.

Hipótesis: Si se realiza un análisis de variables epidemiológicas y clínico-histológicas en pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón primario, se pudiera establecer la posible asociación de las mismas en esta entidad en pacientes del municipio de Ciego de Ávila.

MARCO TEÓRICO

1. Aspectos generales

El cáncer de pulmón es un importante problema de salud pública en el mundo. En la actualidad es el tumor más frecuente en varones y es la principal causa de muerte atribuida a cáncer.

A pesar de los avances realizados en el tratamiento a lo largo de las últimas décadas, la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón es todavía pobre. La tasa de supervivencia al año mejoró del 34% en 1975 al 41% en 1996; sin embargo la tasa de supervivencia a los cinco años para todos los estadios combinados es de sólo el 14%. Las tasas de supervivencia a los cinco años están alrededor del 50% para los pacientes con enfermedad localizada, del 20% con enfermedad regional y del 2% para aquellos pacientes con enfermedad metastásica (12).

Aproximadamente sólo un 15% de los cánceres de pulmón son diagnosticados cuando aún están localizados. La prevención y la detección precoz del cáncer de pulmón han demostrado ser difíciles. Los métodos de cribado poblacional con radiografía de tórax, citología de esputo y fibrobroncoscopia han mostrado una eficacia limitada. En el futuro, estudios radiológicos más sensibles, como la tomografía computarizada helicoidal de dosis bajas, o los marcadores moleculares en materiales de biopsia o en esputo podrían ser de valor en el screening del cáncer de pulmón (12).

Su principal factor etiológico como ya sabemos, es el tabaco, y su extensión es tan importante, que sitúa a esta enfermedad como uno de los mayores problemas de salud en el futuro (2). Se conocen muchos tipos histológicos de neoplasias pulmonares. La clasificación histopatológica más aceptada del cáncer de pulmón es la de la OMS, cuya última actualización se llevó a cabo en 1992 (11). Este sistema es el resultado del esfuerzo y colaboración de patólogos reconocidos mundialmente, cuyo objetivo ha sido definir criterios para establecer categorías diagnósticas que reflejen el comportamiento biológico de estos tumores. Las categorías con más relevancia clínica son las de carcinoma de pulmón de células pequeñas (CPCP) y la de carcinoma de pulmón no de células pequeñas (CPNCP).

Hasta hoy se han definido múltiples factores implicados en el pronóstico del cáncer de pulmón, algunos de ellos comunes para toda variedad histológica, como son el estadiaje y el estado general del paciente dentro de los más importantes. Sin embargo, analizaremos por separado los factores pronósticos referentes al grupo de los CPNCP y CPCP, dado que su comportamiento y respuesta terapéutica son muy diferentes (11).

Sin duda alguna, el conocimiento del estadio de la enfermedad constituye el factor pronóstico (FP) más importante para los CPNCP y uno de los más poderosos para CPCP como veremos más adelante. Se denomina estadiaje a la medida de la extensión del tumor, que permite agrupar a los pacientes con similar enfermedad, con fines pronósticos, analíticos o terapéuticos. No hay duda de que cuanto más precozmente se descubra un cáncer de pulmón, mayor será la posibilidad de supervivencia del paciente. Los pacientes con pequeños tumores (estadio I) descubiertos accidentalmente o por screening presentan las mejores supervivencias. Sin embargo, conforme la extensión de la enfermedad avanza en el momento del diagnóstico, la supervivencia decrece radicalmente (11).

Resulta decepcionante que los estudios de screening en fumadores, realizados en el ámbito del Instituto Nacional del Cáncer Americano hayan fracasado en su intento de demostrar algún beneficio en la mortalidad específica por cáncer de pulmón, desaconsejándose hasta el momento su práctica. Sin embargo, es importante destacar que otros estudios demuestran que los cánceres de pulmón descubiertos por citologías de esputo, sin anomalías radiológicas acompañantes presentan tasas de supervivencia a los 5 años superando el 90%. Es probable que los avances conseguidos en los últimos años con tecnología que permite mayor sensibilidad y especificidad de la citología de esputo, y mejor localización de lesiones precoces endobronquiales y pulmonares, puedan próximamente demostrar que la detección precoz es útil. Si así fuera, el objetivo fundamental de mejorar la supervivencia en el cáncer de pulmón sería también posible cuando se consigan detectar y tratar mayor número de lesiones en estadio precoz (11).

El conocimiento profundo de las características del enfermo y de las variables específicas del tumor nos suministra los principales FP que nos ayudan a

predecir correctamente las probabilidades de progresión, supervivencia, complicaciones o respuesta al tratamiento. Desgraciadamente, hoy todavía no podemos decir que el impacto del tratamiento en el pronóstico de la mayor parte de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón sea tan importante como los otros factores mencionados anteriormente. El uso y utilidad de los FP es un tema de intensa investigación en la actualidad, con interés extremo en algunas áreas como el papel de nuevas variables relacionadas con la biología tumoral: protooncogenes, genes supresores de tumores, proteasas de la matriz extracelular o factores angiogénicos entre otros (13).

La solución para el problema del cáncer de pulmón requiere de los esfuerzos combinados de investigadores y clínicos, así como de la educación social sobre los factores de riesgo, aclarando los mecanismos de la enfermedad y mejorando la atención clínica. Los tratamientos locales y sistémicos (cirugía, radioterapia y quimioterapia) pueden mejorar la supervivencia del cáncer de pulmón. Sin embargo, la opción terapéutica más adecuada depende de una correcta estadificación del tumor previa a la instauración del tratamiento. En los pacientes con enfermedad más avanzada, un abordaje multidisciplinario, con valoraciones y recomendaciones del cirujano, el oncólogo médico y el radioterapeuta, es la mejor manera de alcanzar un tratamiento óptimo (14).

En el futuro, el conocimiento de los cambios moleculares que predisponen al desarrollo de la enfermedad puede llevar a estrategias de quimioprevención o a tratamientos dirigidos a alteraciones genéticas. En la actualidad, se están llevando a cabo numerosos ensayos clínicos alrededor del mundo, en el intento de entender mejor y evaluar diferentes combinaciones de tratamientos multidisciplinarios.

2. Epidemiología

En 1912, Adler publicó un libro titulado *Primary Malignant Growths of the Lungs and Bronchi*, donde recogió todos los casos de cáncer de pulmón publicados en la literatura mundial. Sólo pudo verificar 374 casos (15).

Hace 60 años todavía se estimaba que el carcinoma broncogénico era una enfermedad poco común, pero desde la década de los ochenta se ha convertido en el tumor más frecuente a nivel mundial. Se estima que el cáncer

de pulmón constituye el 12.8% de todos los tumores diagnosticados en el mundo, pudiendo ser catalogado como de auténtica epidemia (16).

La asociación epidemiológica entre tabaco y cáncer de pulmón fue demostrada en los años 50, produciéndose el reconocimiento por las autoridades sanitarias una década después. Debido a la elevada mortalidad de esta enfermedad y a la evidente relación con el consumo de tabaco, el cáncer de pulmón constituye una de las principales causas de muerte evitable a nivel mundial. En el mundo, el cáncer de pulmón presenta una clara distribución geográfica y por sexos en estrecha relación con el consumo de tabaco. De esta forma, en 1990 las mayores tasas de incidencia se registraban en países como Estados Unidos, Canadá y Reino Unido, y las más bajas en India, Uganda y Mali (16). La incidencia en mujeres es más alta en USA, Canadá, Dinamarca e Inglaterra, mientras que en países como Francia, Japón o España presentan valores más bajos debido al reciente aumento en la prevalencia del hábito tabáquico en el sexo femenino. En 1999 la tasa de incidencia en hombres del cáncer de pulmón en los países en vías de desarrollo era de 14,1 por 100.000 frente a una tasa de 71.4 por 100.000 en los países desarrollados. Para las mujeres la tasa de incidencia es de 5,1 por 100.000 en países en vías de desarrollo y de 21,2 por 100.000 en países desarrollados (17). Las cifras en los países en vías de desarrollo pueden subestimar las reales ya que muchos casos pueden ser no diagnosticados o no declarados en áreas donde la cobertura sanitaria es precaria. Una excepción a la falta de datos es China, donde se han hecho grandes estudios epidemiológicos en cáncer de pulmón. Liu y colaboradores estimaron que cerca de 800.000 hombres chinos morirían de cáncer de pulmón en 1998 (18). Otros han predicho que en China, donde reside un tercio de la población fumadora del mundo, habrá millones de muertes anuales por cáncer de pulmón hacia la mitad del siglo XXI (19).

En España los tumores más frecuentes son el carcinoma broncogénico seguido de lejos por el colorrectal para hombres, y el cáncer de mama y el colorrectal en mujeres. El cáncer de pulmón en España supone 18.500 casos nuevos al año y fue el responsable de 17.000 muertes en el 2003 (20). Es mucho más frecuente entre los hombres españoles que entre las mujeres, como posible reflejo del retraso en la adquisición del hábito de fumar tabaco por parte de las

mujeres y por un menor riesgo laboral. Sin embargo la tendencia del consumo de tabaco de las mujeres españolas empieza a mostrar su efecto en la evolución observada en los últimos años.

3. Factores de riesgo

Aunque las causas de cáncer de pulmón son casi exclusivamente ambientales, existe con toda probabilidad una diferencia individual en la susceptibilidad a los agentes carcinógenos respiratorios. El riesgo de desarrollar la enfermedad vendría dado por la relación entre la exposición a agentes etiológicos o protectores y la susceptibilidad individual a esos agentes. La etiología es pues multifactorial y existen interacciones sinérgicas entre los diferentes factores de riesgo como ocurre entre el consumo de tabaco y la exposición al asbesto. Dada la multiplicidad de los factores de riesgo, una pregunta práctica sería respecto a la contribución relativa de cada uno de ellos en el desarrollo del cáncer de pulmón, y dada la interacción entre estos, la suma de riesgos atribuibles puede superar el 100%. En Estados Unidos, el tabaquismo activo sería responsable de un 90% de los carcinomas broncogénicos; la exposición a agentes carcinógenos ocupacionales lo serían en 9 al 15%; el contacto con gas radón estaría relacionado con un 10%, (21), y la polución atmosférica con quizás un 1 o 2%, (22), la contribución de los factores nutricionales no puede ser estimada aún de forma precisa.

3.1. Tabaquismo

En el humo del tabaco hay más de 4000 compuestos de los cuales alrededor de 50 tienen reconocida capacidad para generar cáncer, destacando el benceno, el cloruro de vinilo, el benzopireno, el formaldehído, la hidracina, el nitropropano, las nitrosaminas y el uretano. Los productos de degradación de estas y otras sustancias derivadas del humo del tabaco se detectan en la orina de los fumadores (23), confirmándose así su absorción por el organismo. Sabemos que los carcinógenos del tabaco poseen la capacidad de ocasionar alteraciones genéticas en humanos, incluso desde fases tempranas de la exposición, y disponemos de las pruebas obtenidas en estudios experimentales sobre modelos animales, que confirman al tabaco como causa de cánceres pulmonares y en otras localizaciones. La nicotina, principal responsable del efecto adictivo del tabaco, podría tener también un cierto efecto carcinogénico.

3.1.1. Tabaquismo activo

Existen suficientes datos epidemiológicos procedentes de estudios prospectivos del tipo casos-contróles y de cohortes, que demuestran en seres humanos el papel fundamental del tabaquismo activo en la génesis del cáncer de pulmón (24), claramente relacionado con la duración del hábito y la intensidad del consumo, de manera que en fumadores de más de un paquete diario la posibilidad de padecer cáncer de pulmón puede ser hasta 25 veces superior a la de los no fumadores. Por otra parte, sabemos que el abandono del tabaco conlleva a una disminución progresiva de dicho riesgo (24,25).

El riesgo está sin embargo, incluso en periodos de abstinencia de más de 40 años y es todavía mayor entre los antiguos fumadores frente a los que nunca han fumado (26). A un nivel más amplio se ha observado como las curvas de incidencia o mortalidad por cáncer de pulmón han evolucionado en diferentes países de manera paralela a la evolución del hábito tabáquico, pero con varias décadas de retraso (27).

Se ha establecido una relación clara entre el tabaquismo y todos los tipos histológicos mayores de carcinoma broncogénico. A pesar de la importante investigación realizada, los mecanismos que llevan al desarrollo de los diferentes tipos de cáncer de pulmón no son bien conocidos. En un metaanálisis realizado sobre 48 estudios se comprobó que el riesgo relativo de fumadores o exfumadores fue 3,22 para el diagnóstico de adenocarcinoma, de 5,64 para el carcinoma de células grandes, de 11,3 para los carcinomas escamosos y de 12,9, para el carcinoma microcítico (28). En las primeras décadas de la epidemia del cáncer de pulmón, el carcinoma epidermoide era el tipo histológico más frecuente seguido del carcinoma de células pequeñas. A partir del final de la década de los setenta se inició un aumento del adenocarcinoma, siendo en la actualidad el tipo más frecuente en países como USA y Japón (29). Este cambio se ha relacionado con el uso de cigarrillos con filtro que permiten en las inhalaciones más profundas la llegada de pequeñas partículas a la periferia del pulmón y con el mayor consumo de cigarrillos bajos en alquitrán que tienen una elevada concentración de N-nitrosaminas, capaces de producir adenocarcinomas en animales de experimentación (24,27).

3.1.2. Tabaquismo pasivo

Se entiende como tal a la exposición de los no fumadores al humo del tabaco del ambiente, que para ser significativa se requiere que tenga lugar en espacios cerrados. Es conocido que las personas fumadoras pasivas presentan alteraciones genéticas similares a las encontradas en fumadores activos, y que los llamados marcadores biológicos de exposición al humo de tabaco ambiental se hallan en estos individuos en concentraciones más altas que en la población no expuesta al humo (30). Además el de tabaco ambiental induce tumores en animales de laboratorio. Se calcula que entre el 40 y el 70% de niños y adultos inhalan involuntariamente humo de tabaco en su domicilio y centro de trabajo (30,31). Para algunos autores casi la cuarta parte de los casos de carcinoma broncogénico en no fumadores pueden ser atribuidos al tabaquismo pasivo. Diversos metaanálisis han hallado que las parejas no fumadoras de personas fumadoras activas presentan un riesgo relativo de sufrir un cáncer de pulmón entre 1,23 y 1,25, que es significativamente mayor al de los individuos no expuestos (32,33). Al igual que en los fumadores activos, existe una relación directa entre la duración y la intensidad de la inhalación pasiva del humo del tabaco y la posibilidad de desarrollar un cáncer de pulmón (33). También se ha visto que con el paso del tiempo, las personas que dejaron de estar expuestas reducen el riesgo de padecer la enfermedad. Teniendo en cuenta los estudios disponibles tanto la EPA (Environmental Protection Agency) estadounidense en 1992, (34), como la IARC (Internacional Agency for Research on Cancer) en 2002, afirman que la exposición involuntaria al humo del tabaco es causa de cáncer de pulmón en seres humanos.

3.2. Factores ocupacionales

El grupo de agentes cancerígenos que pueden hallarse en el ambiente laboral se considera la segunda causa en importancia del cáncer de pulmón. Entre el 9 y 15% de los tumores diagnosticados en hombres y en torno al 5% de los desarrollados por mujeres, pueden ser atribuidos a la inhalación de agentes cancerígenos en el medio laboral (24). Existen diversos agentes definitivamente asociados con el cáncer de pulmón reconocidos por la IARC, aunque en la práctica no es sencillo conocer de forma precisa cual es el papel que juega cada uno de ellos dado que los estudios que lo evalúan presentan con frecuencia limitaciones como la dificultad para diferenciar los efectos de los

carcinógenos a los que están expuestos simultáneamente, la combinación de riesgos cuando se añade el consumo de tabaco, el largo periodo que transcurre entre la exposición y la aparición del tumor y la general escasez de información por parte de las empresas de los riesgos a los que los trabajadores están sometidos (24).

Entre 1990 y 1993, alrededor de 32 millones de trabajadores de la Unión Europea, un 23% del total, y 3 millones de trabajadores en España, un 25,4% de la totalidad, estaban expuestos en su medio laboral a sustancias carcinógenas. En España un 4% de las muertes por cáncer ocurridas en 1991 fueron por inhalación de carcinógenos ocupacionales, correspondiendo un 65% a cáncer de pulmón (24).

Por la información disponible, parece muy probable que el asbesto, las radiaciones ionizantes y el humo del tabaco ambiental sean los agentes que en mayor medida puedan inducir la aparición de un carcinoma broncogénico en los trabajadores.

3.3. Predisposición genética

Existen diferentes trabajos, fundamentalmente del tipo caso-control, que muestran en el cáncer de pulmón unos incrementos de riesgo, Odds Ratio (OR), en torno a 2-3, y diferencias estadísticamente significativas, cuando existe agregación familiar (24,35). La susceptibilidad genética podría explicar, al menos parcialmente, la aparición de algunos casos de enfermedad en no fumadores, y que sólo un 10-15% de las personas expuestas al humo del tabaco desarrollen el tumor.

Se han investigado activamente los mecanismos de susceptibilidad en que podría estar implicado algún gen poco frecuente pero de alta penetrancia, aún no identificado, y otros de baja penetrancia pero más frecuentes (35). Los genes que modulan la respuesta del organismo frente a las sustancias cancerígenas (reparación de DNA y activación o inactivación de carcinógenos) se incluyen en este último grupo, y presentan polimorfismos que dan lugar a alteraciones en la estructura, función o niveles de las diferentes enzimas que codifican. De esta manera, tendrían un riesgo más alto de padecer un carcinoma broncogénico, las personas portadoras de ciertas variantes de las

enzimas activadoras de carcinógenos (enzimas fase I), la ausencia de algunas enzimas detoxificantes de carcinógenos (enzimas fase II) y otros polimorfismos en genes reparadores de DNA.

Entre las enzimas de fase I, las más significativas son las derivadas de los polimorfismos de los genes CYP (citocromo P450), que se sabe activan importantes procarcinógenos del humo del tabaco (nitrosaminas, benzopirenos, etc.) de manera que llegan a ser más reactivos y poseen mayor capacidad mutagénica. Existen diferentes variables alélicas del gen CYP, entre las que destacan CYP1A1 y CYP2D6. Respecto a la primera se han publicado metaanálisis que encuentran unas OR entre 1,27 y 2,36, con significación estadística en el límite (36,37), pero referente a CYP2D6, los datos disponibles no lo asocian a una mayor posibilidad de padecer cáncer de pulmón (35).

Entre las enzimas fase II, la Glutation S-Transferasa (GST) es la más representativa, con más de 20 isoenzimas (GSTM1, GSTT2, GSTP1, etc.). Generalmente catalizan reacciones de conjugación, por ejemplo con hidrocarburos aromáticos policíclicos, para formar derivados más hidrosolubles y fácilmente eliminables. Se ha encontrado un modesto aumento del riesgo de cáncer de pulmón en las personas que carecen de la enzima GSTM1, OR: 1,17 (38). En los estudios relativos a la ausencia de GSTT1, muestran resultados contradictorios.

La combinación de dos o más polimorfismos genéticos pertenecientes a la misma o distinta familia de enzimas parece asociarse al cáncer de pulmón. Contamos además con un metaanálisis sobre genes reparadores de DNA implicados en la vía de reparación-escisión de nucleótidos que relaciona la presencia de algunos polimorfismos con una pequeña, pero significativa modificación del riesgo de sufrir cáncer de pulmón (39).

4. Clasificación

Según la clasificación de tumores de pulmón de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicada en el año 2004 (40). De todos ellos, los tipos histológicos más frecuentes son el carcinoma epidermoide, el adenocarcinoma, el carcinoma de células grandes y el carcinoma de células pequeñas, que entre los cuatro suman el 99% de todos los cánceres de pulmón (41).

El **carcinoma epidermoide** se desarrolla en su gran mayoría en pacientes fumadores y afectan habitualmente a bronquios lobares o segmentarios desarrollándose de forma menos frecuente en la periferia del parénquima. Hasta hace poco tiempo era considerado el tipo histológico más frecuente, representando del 25 al 40% de todos los tumores pulmonares, pero últimamente está siendo desbancado por el adenocarcinoma que es en la actualidad el tumor de pulmón más habitual en muchos países del mundo (40,41).

Histológicamente muestra células poligonales con puentes con o sin queratinización, dependiendo del grado de diferenciación. Ultraestructuralmente presentan filamentos intermedios de queratina en el citoplasma. Desde el punto de vista inmunohistoquímico, son reactivos con queratinas de alto peso molecular, citoqueratina 5/6 y CEA.

El **adenocarcinoma** es un tumor epitelial maligno que forma glándulas con o sin producción de mucina. Su incidencia ha aumentado considerablemente en el mundo a lo largo de las dos últimas décadas. Histológicamente pueden seguir cinco patrones diferentes:

1. Acinar. Forma acinos o túbulos de células cuboidales o columnares
2. Papilar. Lo define la formación de papilas, que cuando son micropapilas el pronóstico es más desfavorable. Al igual que el acinar pueden ser bien, moderadamente o pobremente diferenciados.
3. Bronquioloalveolar. Las células revisten los alvéolos sin invasión del estroma, los vasos o la pleura. Son casi siempre neoplasias bien o moderadamente diferenciadas y pueden ser de tipo mucinoso, no mucinoso o mixto.
4. Sólido. Se debe demostrar mucina por técnicas inmunohistoquímicas en al menos cinco células tumorales en dos campos de gran aumento. Son pobremente diferenciados.
5. Mixto. El 80% de los adenocarcinomas presentan varios patrones simultáneamente.

También se han descrito otras variedades menos frecuentes como el adenocarcinoma fetal, coloide, cistoadenocarcinoma, de células en anillo de sello y de células claras. Inmunohistoquímicamente es característica la expresión de marcadores epiteliales (AE1/AE3, CAM 5.2, EMA y CEA), así como de TTF-1.

El **carcinoma de células pequeñas** es un tumor epitelial maligno constituido por pequeñas células con escaso citoplasma y cromatina finamente granular, con nucleolo pequeño o poco aparente. La necrosis es extensa y el conteo mitótico elevado. El subgrupo carcinoma de células pequeñas combinado se refiere al mezclado con cualquier otro grupo histológico que constituya al menos un 10% del tumor. Esta neoplasia es de alto grado por definición y no se reconoce componente in situ. Inmunohistoquímicamente, las células son positivas para CD-56, cromogranina, sinaptofisina y TTF-1. En el estudio ultraestructural se demuestran gránulos neuroendocrinos. El CPCP supone el 20-25% de todos los carcinomas pulmonares (40,41).

El **carcinoma de células grandes** se trata de un tumor indiferenciado que no cumple los criterios de un epidermoide, de un adenocarcinoma o de un carcinoma de células pequeñas. El diagnóstico es por exclusión e histológicamente consisten en nidos o placas grandes de células poligonales con un núcleo vesiculoso con gran nucléolo. La variante neuroendocrina se caracteriza por un crecimiento en nidos o trabéculas, con empalizada periférica y rosetas. La diferenciación neuroendocrina se confirma inmunohistoquímicamente mediante la positividad a cromogranina, sinaptofisina, CD56, etc. La variante basaloide presenta nódulos o trabéculas con empalizada periférica. El estroma presenta cambios hialinos o mucoides. Son frecuentes los quistes, la necrosis y las rosetas. La variante "linfoepitelioma-like" se caracteriza por un patrón sincitial de crecimiento, rodeado de un denso infiltrado de linfocitos maduros (40,41).

4.1 Factores pronósticos dependientes del tumor

Se ha convertido en práctica habitual dividir las variables que inciden en el pronóstico de las enfermedades malignas dentro de tres grupos, para mejor interpretación de las mismas:

- Factores dependientes del tumor.
- Factores dependientes del paciente.
- Factores dependientes del tratamiento

El tipo histológico del tumor es un factor bastante consistente respecto al tiempo libre de enfermedad y supervivencia en estadios precoces. En un análisis de *Lung Cancer Study Group (LCSG)*, publicado en 1987, la supervivencia a los 5 años tras cirugía, en pacientes con tumores T1N0 fue de 83% para carcinomas escamosos y 69% para adenocarcinomas; en pacientes con tumores T2N0 estas proporciones fueron de 64 y 57% respectivamente (41). En otros estudios también se ha visto que las variedades histológicas diferentes al carcinoma escamoso se asocian a una menor supervivencia debido probablemente a la menor tasa de metástasis a distancia que desarrollan los carcinomas epidermoides. No está claro si esas diferencias se mantienen en estadios más avanzados (41).

Otros hallazgos histológicos que se han relacionado con aumento en la tasa de metástasis y menor supervivencia han sido la presencia de nódulos satélites dentro del mismo lóbulo, un bajo grado de diferenciación histológica e invasión vascular y linfática (42).

Sin embargo, el FP más importante y mejor estudiado para el CPNCP es el estadio o extensión de la enfermedad definida en la clasificación TNM realizada por *The American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, cuyo uso es hoy generalizado, promoviéndose modificaciones que permiten una mejor identificación de grupos de pacientes con pronóstico y opciones de tratamiento similares. (43) En el sistema TNM de estadiaje para el cáncer de pulmón, T indica el tamaño y lugar de asentamiento del tumor primario, N se refiere a la afectación ganglionar de acuerdo con su localización y M indica la presencia o ausencia de metástasis a distancia. La cirugía continúa siendo el mejor método de tratamiento del cáncer de pulmón en estadios precoces (IA, IB, IIA, IIB y casos selectos de IIIA). Es necesario tener la seguridad de que los beneficios potenciales superan los riesgos conocidos y que por tanto la resección quirúrgica será en cada caso concreto, el tratamiento de elección. Para ello son esenciales estudios preoperatorios exhaustivos que conduzcan a un

diagnóstico correcto y a un estadiaje preciso, determinando el pronóstico de los pacientes y permitiendo reconocer a aquellos que más se puedan beneficiar de la resección pulmonar. La precisión en el estadiaje ha conseguido reducir la tasa de toracotomías exploradoras o resecciones incompletas a menos del 10% (43).

La Asociación Internacional para el estudio del cáncer de pulmón (IASLC) realizó las siguientes recomendaciones para el estadiaje mínimo pretratamiento del CPNCP (44). Cualquier protocolo de estadiaje debería ser sencillo y aplicable. Debería ser secuencial y lógico, evitando test innecesarios que resulten caros e invasivos. Debería identificar pacientes candidatos a tratamiento con intento curativo, y debería estar basado en la clasificación TNM.

El estadiaje clínico del factor T, se inicia a partir de una historia clínica y una exploración física cuidadosa. Estos métodos continúan demostrando una alta efectividad en relación al coste, especialmente en tumores del sulcus superior o en aquellos que invaden la pared torácica o el mediastino (44).

La broncoscopia se realiza de forma habitual, no sólo para determinar el estadio endobronquial de los tumores localizados centralmente, sino para descartar también otros tumores sincrónicos (44).

Aunque la radiografía de tórax puede suministrar datos pronósticos útiles como signos de derrame pleural o de invasión de la pared costal, la valoración de la extensión intratorácica se realiza generalmente por medio de tomografía computarizada (TC) y ocasionalmente resonancia magnética (RM). Pero incluso con estas técnicas de imagen, el estadiaje de los tumores que invaden el mediastino o la pared torácica sigue siendo difícil. La invasión directa del mediastino por el tumor constituye una variable pronóstica importante, ya que los tumores que lo invaden superficialmente (T3) pueden ser resecados, mientras que los que lo invaden profundamente afectando corazón, tráquea, esófago (T4), contraindican la intervención. Según datos publicados por *The Radiology Diagnostic Oncology Group*, la RM es significativamente más precisa en detectar invasión mediastínica y estudiar los tumores del sulcus superior que la TC (44).

Aunque la TC es muy útil para diagnosticar derrame pleural, sin embargo la verdadera naturaleza del mismo y por lo tanto su influencia sobre la posibilidad de tratamiento quirúrgico, sólo se puede conocer tras realizar toracocentesis, biopsia pleural percutánea o toracoscopia vídeoasistida (44).

La importancia del tamaño del tumor primario aumenta, cuanto más precoz es el estadio, condicionando diferencias significativas de supervivencia entre pacientes con tumores T1 y T2, tanto en series de pacientes tratados con cirugía o radioterapia. La supervivencia de pacientes con tumores de 2 cm de diámetro es mejor que la de los pacientes con tumores mayores de 5 cm. Sin embargo, no se conoce con exactitud cuál es el tamaño a partir del cual, el pronóstico empeora (44).

El estadiaje clínico del factor N es esencial. La presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales influye profundamente en el pronóstico y tratamiento de los pacientes con CPNCP. La presencia de adenopatías N1 conlleva una resección más extensa, con mayor riesgo y con menores perspectivas de supervivencia, pero no contraindica habitualmente la intervención. Los pacientes con estadio II que presentan un solo ganglio N1 o su localización es lobar, muestran mejor evolución que los que albergan múltiples adenopatías o localización hilar (44).

La existencia de adenopatías mediastínicas N2 afecta gravemente el pronóstico, pero algunos pacientes con mínima enfermedad ganglionar pueden beneficiarse de la resección. Los pacientes con afectación N3 tienen un pronóstico ominoso y son inoperables de entrada. La TC es útil para demostrar aumento del tamaño de los ganglios regionales, pero al no ser ese un criterio específico de malignidad, su precisión diagnóstica es sólo del 56-89% (45), similar a la de la RM. Por ello con frecuencia se requieren pruebas invasivas como la mediastinoscopia (o más raramente mediastinostomía anterior, toracoscopia o toracotomía), para confirmar histológicamente la afectación ganglionar del mediastino. Estudios recientes indican que la tomografía por emisión de positrones (PET) es más precisa que la TC, pero su papel en el estadiaje del CPNCP no está todavía bien definido (44).

Es importante resaltar que aunque el estadio es el FP más importante en esta enfermedad, el factor que domina la elección del tratamiento es el estudio de los ganglios linfáticos, confirmado con mediastinoscopia (44).

La supervivencia a los 5 años después de resección quirúrgica en pacientes con metástasis ganglionares confirmadas por mediastinoscopia es sólo del 9% y la mayoría de los centros consideran inadecuada la intervención, recomendando tratamiento con radioterapia, generalmente con quimioterapia asociada. También es interesante que los pacientes con mediastinoscopia negativa, pero que después de la resección resultan ser N2 patológicos, con enfermedad mínima tienen una supervivencia del 24% a 5 años, un dato que reitera la importancia del estado de los ganglios mediastínicos (45).

Cuando la enfermedad resulta irresecable por su extensión locoregional, se denomina localmente avanzada. El tratamiento de estos pacientes consiste en la combinación de radioterapia y quimioterapia. Existen muchos FP identificados en este subgrupo, aunque sólo algunos predicen la evolución a largo plazo, de una forma consistente y reproducible: el estado general es el más importante de ellos, reflejando medianas de supervivencias significativamente diferentes entre pacientes con distintos niveles de capacidad funcional. La presencia de derrame pleural conlleva un pronóstico ominoso. La mayoría de los derrames pleurales asociados a CPNCP son malignos, especialmente si son exudados, aunque en varios estudios la presencia de derrame pleural supone una pésima evolución, independientemente de la citología resultante del líquido. Los pacientes con adenopatías supraclaviculares, sin evidencia de enfermedad metastásica a distancia, generalmente se consideran incurables, ofreciéndoseles tratamiento sólo paliativo. Sin embargo, una amplia revisión efectuada en 1999 concluía que la afectación supraclavicular no se asociaba a tasas inferiores de supervivencia o supervivencia libre de enfermedad estadísticamente significativas en análisis multivariantes, y que esos pacientes no deberían excluirse de esquemas con radioterapia y quimioterapia con intento curativo (46).

Para establecer el factor M, son muy útiles la historia detallada y el examen físico. La debilidad y la pérdida de peso son síntomas indicativos de enfermedad diseminada, pero con frecuencia la clínica aparece más focalizada

como por ejemplo dolor óseo, cefalea o alteraciones bioquímicas que requieren investigación con pruebas específicas. A pesar de que otras localizaciones, que son asentamiento frecuente de metástasis puedan no dar síntomas, como las glándulas suprarrenales o el hígado, no existe indicación aceptada para investigar enfermedad metastásica oculta, incluso en pacientes con un estadio potencialmente resecable, dado su escasísimo rendimiento (47). La presencia de metástasis a distancia siempre se asocia a enfermedad incurable, con perspectivas de supervivencia corta. Sin embargo, hay localizaciones metastásicas que predicen una evolución peor, tales como las metástasis en huesos o hígado. Las metástasis cerebrales son frecuentes, pero si la lesión es única, su control con radioterapia o cirugía puede suponer una supervivencia más prolongada.

En algunos estudios, la pérdida de peso es un FP desfavorable independientemente del estadio (48). La edad avanzada como FP ha sido objeto de controversia. Algunos estudios sugieren que la supervivencia es menor en estos pacientes, probablemente en relación a una peor tolerancia y mayor toxicidad derivada de un tratamiento quimioterápico radical

Otros estudios no encuentran esa diferencia (49). En cuanto al sexo, en algunos grandes ensayos cooperativos se detecta una mayor supervivencia en mujeres respecto a los varones; el sexo tiene un papel predictivo en la supervivencia, siendo favorable para el sexo femenino quizás porque las mujeres muestran mejor tolerancia al tratamiento que los varones, y por razones hormonales. También ha quedado establecido que la presencia de síntomas precediendo al diagnóstico, se asocia a menor supervivencia.

Es bien conocida la mayor sensibilidad del CPCP a la quimioterapia y radioterapia respecto de otros tipos de carcinomas pulmonares. Sin embargo, a pesar de la introducción de nuevos esquemas de tratamientos combinados que han logrado aumentar la supervivencia, el pronóstico todavía sigue siendo pobre, sobreviviendo a los 5 años desde el momento del diagnóstico, únicamente un 5-10% de los pacientes. Sin tratamiento, la mediana de supervivencia es inferior a 3 meses; aproximadamente de 5 a 7 semanas para pacientes con enfermedad extendida (EE) y de unas 12 semanas para los que se presentan con enfermedad limitada (EL) (49).

El papel de la cirugía ha sido muy controvertido; la afectación de ganglios regionales y diseminación hematológica precoz al diagnóstico, han contribuido a que menos de un 5% de los pacientes con CPCP sean candidatos de resección quirúrgica. Los resultados obtenidos hasta ahora muestran un escaso beneficio en el control local de la enfermedad, únicamente en pacientes sin ganglios afectados al diagnóstico. Sin embargo, no se encuentra tal beneficio en otros estudios. Así, un estudio prospectivo randomizado del ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) analizó 328 pacientes con EL y concluyó que la resección pulmonar no parecía ser útil en el tratamiento del CPCP, no mejoraba la supervivencia en enfermos cuya enfermedad respondía a quimioterapia, y tampoco afectaba al patrón de recaída (50).

La quimioterapia es el tratamiento fundamental de los pacientes con CPCP. La combinación de distintas drogas como ciclofosfamida (C), adriamicina (A), vincristina (V), cisplatino (P) y etopósido (E) entre otros, ha ofrecido mejores resultados en cuanto a supervivencia que el uso de un único agente, alcanzando respuestas globales del 50 al 90% en todos los estadios, con respuestas completas superiores al 50% en EL y hasta el 30% en el EE (49,50).

Con la intención de vencer las resistencias a fármacos y obtener mejores resultados se han utilizado esquemas, combinando un mayor número de drogas, sin obtener un impacto significativo en la supervivencia, pero sí un aumento importante de toxicidad (51). El empleo de esquemas de quimioterapia alternante como por ejemplo CAV/EP, tampoco ha logrado un beneficio significativo en la supervivencia; si bien algún estudio ha demostrado una discreta mejoría únicamente en pacientes con EL (51).

Una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con CPCP es la presencia de metástasis cerebrales, por ello pacientes con respuesta completa y algunos con respuesta parcial, son candidatos a recibir irradiación craneal profiláctica (ICP), observándose un incremento en la supervivencia global en un 5,4% a los 3 años (51).

5. Aspectos clínicos

La manifestación clínica inicial del cáncer de pulmón puede ser de tipo respiratorio, pero frecuentemente es constitucional o atribuible a enfermedad metastásica.

Síntomas y signos de inicio de acuerdo a su frecuencia de presentación.

Tos.....	17-21%
Hemoptisis.....	12-21%
Dolor torácico	16-20%
Disnea.....	2-12%
Síndrome de la vena cava.....	1-3%
Disfonía.....	3-5%
Anorexia y pérdida de peso.....	5-7%
Dolor extratorácico	6-10%
Síntomas neurológicos	3%
Asintomáticos.....	2-5%

La tos es el síntoma más frecuente de presentación del cáncer de pulmón. Otros síntomas respiratorios incluyen la disnea, el dolor torácico y la hemoptisis (56). Los pacientes habitualmente presentan múltiples síntomas, tanto de tipo respiratorio como constitucional. En una larga serie de enfermos se vio que el 27% tenían síntomas en relación con el tumor primario, el 34% presentaban síntomas sistémicos no específicos sugestivos de metástasis y el 32% debutaban con síntomas específicos al sitio de metástasis. El pronóstico en cáncer de pulmón ha sido relacionado claramente con la clase de síntomas de inicio. La supervivencia a los 5 años es superior en los pacientes asintomáticos (18%) que en aquellos con síntomas relacionados con el tumor primario (12%). Los pacientes con síntomas inespecíficos tienen una tasa de supervivencia a los 5 años del 6%, y aquellos con síntomas indicativos de enfermedad metastásica no viven ninguno a los 5 años (48-50).

Además del retraso ocasionado por la aparición de los primeros síntomas, puede haber otras demoras en el reconocimiento de un cáncer de pulmón. A veces el paciente retrasa la consulta a su médico tras el primer aviso provocando demoras de 43 días de media (de 0 a 256 días). En otras ocasiones es el médico general el que no relaciona el síntoma inicial con el cáncer de pulmón provocando retrasos de 56 días de media (de 0 a 477 días). Por último el médico especialista puede tardar una media de 33 días en establecer un diagnóstico en un enfermo con cáncer de pulmón. Como afectan estas demoras al pronóstico de la enfermedad no está claramente determinado. Diversos estudios no han encontrado relación entre los retrasos diagnósticos y terapéuticos y una peor supervivencia (48-50).

La tos, la disnea, el dolor torácico y la hemoptisis pueden ser síntomas relacionados con el tumor primario. La tos es el síntoma más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón, siendo más común en tumores de localización central. La disnea puede relacionarse a obstrucción de vía aérea con atelectasia, neumonía asociada, etc (48-50).

El dolor torácico suele ser sordo, intermitente, de localización mal definida o de tipo pleurítico y bien localizado cuando el tumor invade la superficie pleural. La hemoptisis rara vez es severa y habitualmente consiste en un esputo manchado con sangre, siendo la radiografía de tórax anormal de forma usual en estos casos. Hay un 5% de pacientes con hemoptisis y radiografía normal que tienen un cáncer de pulmón, por ello a todos los enfermos con hemoptisis, mayores de 40 años y con hábito tabáquico, cuando tengan una radiografía normal se deberá continuar el estudio con un TAC o una fibrobroncoscopia (48-50).

6. Radiología

La radiografía simple de tórax juega un papel determinante a la hora de descubrir un cáncer de pulmón. En el paciente asintomático una alteración en la radiografía torácica puede dar la primera pista de la existencia de un cáncer pulmonar. En pacientes con síntomas relacionados con el tumor primitivo, la radiografía de tórax puede apoyar fuertemente la sospecha de un carcinoma pulmonar. Por último, en pacientes que debutan con síntomas sistémicos no específicos o síntomas sugestivos de enfermedad metastásica, la radiografía

torácica ayudará a centrar rápidamente la atención en el tórax como el sitio más probable de tumor primario. La apariencia radiológica del cáncer de pulmón en su presentación inicial puede ser variable. En general, los carcinomas broncogénicos aparecen de forma ligeramente más frecuente en el lado derecho frente al izquierdo, y en lóbulos superiores frente a inferiores. Los tumores pueden aparecer centrales o periféricos, con un predominio de las localizaciones centrales en la presentación inicial. Se ha observado que hasta un 40% de los hallazgos radiológicos asociados a cáncer de pulmón están relacionados con tumores centrales que producen obstrucción de vía aérea con atelectasia secundaria y consolidación parenquimatosa. Los tumores periféricos se pueden presentar como un nódulo pulmonar solitario, como una masa pulmonar o como opacidades peor definidas (51).

La radiología torácica puede ser muy sugestiva de cáncer pulmonar, pero puede no serlo para la identificación de un tipo histológico concreto. Aunque tradicionalmente se ha pensado que el adenocarcinoma aparece habitualmente en localizaciones periféricas, también puede desarrollarse centralmente. Los carcinomas epidermoides afloran habitualmente en bronquios centrales y se extienden hacia el hilio y el mediastino, pero también se desarrollan en seno del parénquima pulmonar donde pueden llegar a cavitarse. El carcinoma de células grandes se ve más habitualmente en localizaciones periféricas. Respecto al carcinoma de células pequeñas, se desarrolla habitualmente a nivel central e invade el hilio y el mediastino al igual que el carcinoma epidermoide, pero a diferencia de este, la presencia de enfermedad metastásica regional o a distancia es la norma en el momento del diagnóstico inicial (51).

7. Diagnóstico

Existen variedades de técnicas para obtener una cantidad de tejido tumoral adecuada para establecer un diagnóstico. La elección de la más apropiada requiere habitualmente la opinión de neumólogos, radiólogos intervencionistas y cirujanos torácicos. En enfermos con tumores sugestivos de carcinoma no microcítico, en aparente estadio inicial y sin contraindicación quirúrgica, la toracotomía con finalidad diagnóstica y terapéutica puede ser una opción recomendable. En pacientes con probables carcinomas microcíticos o con

carcinomas no microcíticos con posible enfermedad metastásica, el diagnóstico debe hacerse con el método menos invasivo disponible (toracocentesis en un derrame pleural, biopsia excisional de un ganglio periférico, broncoscopia, punción transtorácica con aguja, etc.) (51).

Hay diversas posibilidades disponibles cuando el tipo y el estadio tumoral son menos evidentes, que incluyen, la citología de esputo, la fibrobroncoscopia y la punción transtorácica. La citología de esputo es una técnica no invasiva que puede llegar a diagnosticar al 71% de los tumores centrales, pero a menos del 50% de los tumores periféricos. Además, se puede repetir de forma fácil tras un resultado negativo (51).

La **fibrobroncoscopia** (empleando lavados bronquiales, cepillados y biopsias) es con frecuencia la técnica de elección en pacientes con tumores centrales, presentando una sensibilidad del 88% en estos casos. A pesar del empleo de la punción transbronquial guiada por radioscopia y por tomografía computarizada (TAC), la sensibilidad de la fibrobroncoscopia desciende a un 70% en pacientes con lesiones periféricas de un diámetro inferior a 2 cms. El neumotórax y la hemorragia son complicaciones serias pero poco frecuentes de la punción transbronquial (51).

La **punción transtorácica con aguja** ha demostrado ser más sensible que la fibrobroncoscopia en pacientes con tumores periféricos y puede ser empleada cuando la punción transbronquial no es concluyente en enfermos no candidatos para cirugía (51). De forma habitual, la punción transtorácica es guiada por TAC o radioscopia, y la asistencia de un patólogo aumenta el rendimiento diagnóstico. La complicación más habitual es el neumotórax, que aparece entre el 25 y el 30% de los casos aunque rara vez requiere de la colocación de un drenaje torácico. La toracoscopia video-asistida es la técnica más novedosa. Puede ser usada para biopsiar pequeños tumores periféricos, tumores pleurales o derrames pleurales con fines diagnósticos o de estadificación.

8. Tratamiento

Los principios del tratamiento del cáncer de pulmón han variado poco en los últimos 50 años, y se basa en cirugía, radioterapia, quimioterapia o en una combinación de alguna o todas ellas. En la primera mitad del siglo XX, no

existía un tratamiento efectivo para el cáncer de pulmón. Durante los últimos 50 años, las técnicas quirúrgicas y anestésicas han mejorado convirtiendo a la cirugía en procedimiento seguro. La radioterapia se ha sofisticado, permitiendo tratamientos con dosis más altas gracias a la mejor planificación y focalización de los procedimientos. La quimioterapia también ha progresado muy notablemente, no utilizándose prácticamente hoy en día ninguno de los agentes empleados entre las décadas de los 50 y los 70, disminuyendo los efectos secundarios y mejorando la calidad de vida (51).

A pesar de estas mejoras, las cifras de supervivencia al año y a los 5 años, de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón no se han modificado en gran medida a lo largo de los últimos 30 años.

En general, el tipo de tratamiento que va a recibir cada paciente, se plantea en función al tipo histológico del tumor, el estadio tumoral en el momento del diagnóstico y el estado funcional del enfermo. A efectos de manejo terapéutico podemos dividir al carcinoma broncogénico no microcítico en tres grupos: enfermedad en estadio precoz (cirugía/tratamiento adyuvante), enfermedad localmente avanzada (quimioterapia y radioterapia combinadas) y enfermedad avanzada (tratamiento sistémico). Los cambios terapéuticos más significativos en los dos últimos años se han producido en la enfermedad precoz y en la avanzada. El carcinoma broncogénico microcítico presenta una biología y curso clínico especial y su manejo se basa en protocolos de quimioterapia con o sin radioterapia (51).

El objetivo del tratamiento adyuvante después de una resección quirúrgica es reducir las recurrencias y aumentar las tasas de curación. Después de varios estudios y un extenso metaanálisis, ha sido aceptado que la **radioterapia postoperatoria** es perjudicial en los estadios I y II. En la enfermedad N2 disminuye el índice de recurrencias locales pero no ejerce ningún beneficio sobre la supervivencia (51). Un metaanálisis reciente, ha confirmado el efecto perjudicial de la radioterapia adyuvante en estadios N0-N1, pero sorprendentemente se ha encontrado un beneficio en la supervivencia en el subgrupo de enfermedad N2 con o sin radioterapia. La diferencia en los resultados puede deberse a las mejoras técnicas en los equipos de radioterapia, aceleradores lineales y a la planificación tridimensional. La

radioterapia postoperatoria debería, por tanto, ser considerada para pacientes seleccionados con enfermedad en estadio III y un alto riesgo de recurrencia (por ejemplo enfermedad N2 en varios niveles).

Datos recientes que provienen de estudios en fase III, han confirmado un beneficio en la supervivencia en tratamientos con **quimioterapia adyuvante** en estadios II y IIIA basados en el platino, después de una resección completa y en pacientes con un buen “performance status” y una rápida recuperación postoperatoria. En contraste con estos datos el Cancer and Leucemia Group B no demostró un beneficio similar en un estudio basado en carboplatino para estadio IB, quizás en relación con la inclusión única de estadios IB, el uso de carboplatino y el cierre prematuro del estudio. LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) en un reciente metaanálisis que engloba a cinco grandes estudios, demuestra que la quimioterapia adyuvante produjo una ventaja en la tasa de supervivencia a los 5 años del 5,3%. Además, LACE clarificó algunos puntos claves sobre aspectos relacionados con el paciente y la selección del agente quimioterápico. LACE demostró un beneficio no significativo en la quimioterapia adyuvante para el estadio IB, y sugirió un efecto perjudicial en el estadio IA, a la vez que confirmaba el beneficio en los estadios II y IIIA. El estudio sugiere que la quimioterapia adyuvante debe ser considerada y discutida en el estadio IB en pacientes con grandes tumores y alto riesgo de recidiva (50,51).

Debido a que el cáncer es una enfermedad heterogénea, la evolución de los pacientes y la respuesta al tratamiento son igualmente heterogéneas y difíciles de predecir usando una estadificación convencional. Esto es un aspecto importante, porque aunque los estudios sobre adyuvancia no apoyan el uso de quimioterapia a todos los estadios IA y IB, cuya tasa de supervivencia oscila entre el 60 y el 85%, está claro que algunos pacientes se beneficiarían de la misma. Estudios novedosos sugieren que la expresión genética de tumores resecados proporcionan importante información sobre la probabilidad de recurrencia postoperatoria y supervivencia, y que los análisis inmunohistoquímicos suministrarían información sobre la probabilidad de respuesta a agentes quimioterápicos. Si estos análisis moleculares sustituirán al tradicional sistema de estadificación o proporcionarán información adicional todavía está por determinar. Podemos concluir que la quimioterapia adyuvante

es una modalidad terapéutica establecida en carcinomas broncogénicos no microcíticos resecaados en estadios II y IIIA. Debería consistir en regímenes basados en el cisplatino a menos que las comorbilidades del paciente lo contraindiquen. Debería ofrecerse este tratamiento a personas mayores de 65 años y con un buen performance status. Todavía no hay suficiente información sobre el manejo de pacientes en estadio IB y en aquellos mayores de 75 años. Entender mejor la biología tumoral y los marcadores de predicción molecular aumentará el beneficio de los tratamientos adyuvantes (50,51).

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional analítico de corte transversal con el objetivo de evaluar la posible correlación entre variables clínico- histológicas del cáncer del pulmón primario en pacientes del municipio de Ciego de Ávila, durante el periodo comprendido de febrero de 2016 a marzo de 2018.

Universo y muestra

El universo quedó conformado por 106 pacientes de ambos sexos con diagnóstico clínico, histológico y radiológico de cáncer de pulmón primario en el periodo de estudio antes comprendido a través de un muestreo intencional. La muestra quedó conformada por 86 pacientes del universo por cumplir con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón primario en etapas IA, IB, IIA, IIB y IIIA (estadios potencialmente quirúrgicos según clasificación de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer Pulmonar).

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con cáncer de pulmón diagnosticados en la provincia y que continuaron tratamiento en otra provincia.
2. Pacientes fallecidos durante el periodo de estudio o que decidieron abandonar el estudio por cualquier causa.
3. Pacientes con historias clínicas incompletas.

Métodos

En correspondencia al problema de investigación que se pretende generalizar, a continuación se estructuró la presente investigación desde una perspectiva cuantitativa. Se procesaron estadísticamente los datos obtenidos buscando generalizar la información que describe las manifestaciones del cáncer de pulmón en pacientes enfermos.

La confirmación histológica se obtuvo mediante citologías de los esputos seriados prebroncoscopia o postbroncoscopia, citológicos de lavados

bronquiales, citológicos de cepillado bronquial, biopsia endobronquial o transbroncoscópica y citología por aspiración con aguja fina (CAAF) de pulmón.

La estadificación tumor, nódulo y metástasis (TNM) se determinó al momento del diagnóstico, según la clasificación de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer Pulmonar (7a ed., 2008). Para ello se utilizaron estudios imaginológicos como radiografía de tórax, ultrasonido de tórax y abdomen con rastreo ganglionar, tomografía axial computarizada torácica, de hemiabdomen superior y cráneo; y además la fibrobroncoscopia.

Se procedió a la ejecución del diseño trazado con anterioridad para la investigación y se comenzó la recogida de la información mediante la revisión de documentos oficiales (historias clínicas), como método de información primario, pertenecientes al servicio de oncología del Hospital Provincial “Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila, con el objetivo de recoger información de interés para el estudio.

Definición operacional de las variables.

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Escala	Descripción	
Edad	Cuantitativa continua	40-49 50-59 60-69 70 y más	Según años cumplidos	Número y porcentaje según grupos de edades
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino	Según sexo biológico	Número y porcentaje según grupos de edades
Hábito tabáquico	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según si fuma al momento del diagnóstico o fumó en algún momento de la vida.	Número y porcentaje según grupos de pertenencia
Antecedentes Patológicos Familiares	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según si presentan antecedentes de neoplasia maligna	Número y porcentaje según grupo de pertenencia
Antecedentes patológicos personales.	Cualitativa nominal politómica	EPOC. Hipertensión arterial. Diabetes mellitus. Cardiopatía isquémica. Asma bronquial. Insuficiencia cardíaca. Tuberculosis.	Según antecedentes personales de enfermedades patológicas personales.	Número y porcentaje según grupos de pertenencia
Sintomatología	Cualitativa nominal politómica	Tos. Disnea. Disfonía. Hemoptisis Dolor torácico. Síndrome de la vana cava Pérdida de peso	Según síntomas referidos por el paciente.	Número y porcentaje según categoría de pertenencia
Tipo de tumor	Cualitativa nominal politómica	Tumores células pequeñas. Células no pequeñas. Carcinoma epidermoide. Adenocarcinoma.	Según diagnóstico de cáncer de pulmón.	Número y porcentaje según categoría de pertenencia
Grado de diferenciación (estadiamiento)	Cualitativa ordinal.	IA IB IIa IIB IIIA	Según diagnóstico reflejado en la historia clínica.	Número y porcentaje según grupos de pertenencia

Procesamiento estadístico

Se elaboró un fichero de datos con la utilización del programa Microsoft Excel. Se emplearon métodos de estadísticas descriptivas, de distribución de frecuencias absolutas y relativas.

Los resultados obtenidos se presentaron en tablas y gráficos diseñados al efecto, en las que se resumió la información con el fin de abordar cada objetivo específico planteado; se realizó posteriormente un análisis del fenómeno estudiado, que permitiría, a través del proceso de síntesis y generalización, arribar a conclusiones.

Se utilizó el programa SPSS, versión 15.0 para determinar si es significativa cada variable, con un nivel de significación $\leq 0,05$. Se aplicó la prueba de independencia basada en la distribución chi cuadrado para evaluar si dos variables categóricas son independientes o están relacionadas a nivel. Se utilizó además la prueba U de Mann-Whitney para la comparación de medias en variables cuantitativas para el caso de que las variables no sigan una distribución normal.

Aspectos éticos

La investigación se realizó según los preceptos establecidos en el Código Internacional de Ética Médica (la autonomía, la beneficencia, la no-maleficencia y la justicia) y los que competen a las investigaciones biomédicas en humanos contemplados en la declaración de Helsinki. Se respetó la integridad de los pacientes dentro de la investigación asegurando la confidencialidad de toda la información personal recogida durante ésta.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

Tabla 1. Pacientes según sexo y edad. Ciego de Ávila. 2018.

Edad	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino			
	No.	%	No.	%	No.	%
De 40 a 49 años	2	2,3	1	1,2	3	3,5
De 50 a 59 años	13	15,1	13	15,1	26	30,2
De 60 a 69 años	21	24,4	11	12,8	32	37,2
De 70 a 79 años	11	12,8	9	10,5	20	23,3
80 y más años	3	3,5	2	2,3	5	5,8
Total	50	58,1	36	41,9	86	100,0

U de Mann-Whitney $p = 0,730$

Fuente: Historias clínicas

La tabla 1 muestra la distribución de participantes según la edad y el sexo de pertenencia.

Se pudo observar que predominó el sexo masculino con 50 participantes, mientras que en el femenino hubo 36, para un 58,1% y 41,9% respectivamente del total de 86 participantes que conforman el objeto de estudio. Asimismo, predominó el grupo de edades de 60 a 69 años con 32 casos, lo que representó el 37,2% del total, distribuidos con 21 participantes (24,4%) entre los masculinos y 11 (12,8%) entre las féminas. Le sigue en orden de frecuencia el grupo de 50 a 59 años con 26 participantes para un 30,2% del total, con idénticas distribuciones en cada sexo, observándose 13 participantes en cada uno representando un 15,1% para ambos. Asimismo, la edad menos representada resultó la de 40 a 49 años con solo 3 participantes (3,5%) predominando el sexo masculino con 2 de ellos (2,3%) respecto a 1 fémina (1,2%).

Al analizar el resultado de la prueba estadística empleada, no se encontró asociación entre estas dos categorías, con un valor de la p calculada en la prueba estadística superior a 0,05.

La edad mediana de presentación del CP es de 69 años en varones y 67 en las mujeres. Más del 50% de los casos se diagnostican por encima de los 65 años y más del 30% por encima de los 70. Además, en la última década la incidencia y mortalidad ha decrecido en los menores de 50 años, pero se ha incrementado por encima de los 70. La mayor frecuencia de la enfermedad a partir de la 6ta década de la vida es un hecho reiterado en todos los centros de asistencia; sin embargo, con relación al sexo, según García Rodríguez (52), en el Instituto de Cancerología de México, encontraron más mujeres afectadas; fenómeno que se le atribuye al acentuado incremento del tabaquismo en ese sexo en los países industrializados (53).

Tabla 2. Pacientes según tipo de tumor, por sexo y hábito tabáquico. Ciego de Ávila. 2018.

Tipo de tumor	Sexo				Hábito tabáquico			
	Masculino		Femenino		Si		No	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Carcinoma epidermoide	33	38,4	9	10,5	42	48,8	0	0,0
Adenocarcinoma	10	11,6	26	30,2	17	19,8	19	22,1
Células pequeñas	5	5,8	1	1,2	6	6,9	0	0,0
Células grandes	2	2,3	0	0,0	1	1,2	1	1,2
Total	50	58,1	36	41,9	66	76,7	20	23,3
p*	0,000				0,000			

*Chi-cuadrado de Pearson

Fuente: Historias clínicas

La tabla 2 muestra la distribución de pacientes según el tipo de tumor que presentan y las variables de sexo y hábito tabáquico.

Se pudo observar que en el sexo masculino predominó el carcinoma epidermoide con 33 casos para un 38,4% respecto al total de casos de cáncer, mientras en el sexo femenino el más frecuente resultó el adenocarcinoma representado por 26 pacientes para el 30,2%. En ambos sexos, el tumor menos frecuente resultó el de células grandes con solo 2 casos en el sexo masculino para un 2,3% del total .

Entre los pacientes fumadores se observó un franco predominio también del carcinoma epidermoide con 42 casos para un 48,8% de estos, seguido por el adenocarcinoma con 17 casos que representaron el 19,8% de los fumadores. Este último tipo de tumor se presentó en la casi totalidad de los pacientes no fumadores con 19 casos para el 22,1% respecto al total de casos de cáncer.

Tanto el sexo como el hábito de fumar se encontraron asociados al tipo de tumor presentado con valores de la p calculada muy inferiores a 0,05.

Histológicamente, el carcinoma epidermoide ha sido la neoplasia pulmonar más diagnosticada en España, Francia, Italia, los Estados Unidos e Inglaterra, entre otros países, incluido el nuestro (54).

Al igual que otros análisis, aquí se relaciona al adenocarcinoma con el sexo femenino. Una explicación para esta asociación es la contribución del nivel de estrógeno y la menopausia tardía, ya que estas condiciones incrementan el riesgo de desarrollo de adenocarcinoma en mujeres (55,56).

En Corea durante el decenio 1981-1990, al relacionar los diferentes tipos histológicos con el hábito de fumar en 2 229 pacientes con cáncer primario del pulmón (diagnosticado en la Universidad Central de John Sei), se constató que el carcinoma epidermoide era el más frecuente (54%), seguido por el adenocarcinoma; resultados similares a los nuestros. Otros autores hallaron que el carcinoma epidermoide predomina en el sexo masculino (57), sobre todo en los hombres de 61 años y más, en una estrecha relación con el hábito de fumar (58,59).

La exposición a tabaco y a otros agentes carcinogénicos y ambientales pueden explicar la mayor frecuencia de casos positivos a malignidad en los pacientes con edad avanzada; sin embargo, una limitante de la presente investigación, por la naturaleza de su diseño, fue la imposibilidad para recabar estos datos.

El tabaco es el agente etiológico más frecuente, presente en el 85 % de las ocasiones. Diversos estudios epidemiológicos han dejado patente la relación entre el consumo activo de cigarrillos y el CP, tanto en hombres como en mujeres, principalmente para el carcinoma de células pequeñas y el epidermoide. El riesgo de padecer CP en fumadores individuales está determinado por la intensidad y duración del tabaquismo. Aquellos que consumen más de 40 cigarrillos / día tienen el doble de riesgo que los que fuman menos de 20 cigarrillos / día, y cuando se comienza el consumo antes de los 15 años de edad, se multiplica por cuatro con respecto a los que lo hacen por encima de los 25 años (58-60).

Tabla 3. Pacientes según tipo de tumor y APF de cáncer de pulmón. Ciego de Ávila. 2018.

Tipo de tumor	APF de cáncer de pulmón				Total	
	Si		No			
	No.	%	No.	%	No.	%
Carcinoma epidermoide	19	43,2	23	54,8	42	48,8
Adenocarcinoma	20	45,5	16	38,1	36	41,9
Células pequeñas	3	6,8	3	7,1	6	7,0
Células grandes	2	4,5	0	0,0	2	2,3
Total	44	100,0	42	100,0	86	100,0

Chi-cuadrado de Pearson $p = 0,427$

Fuente: Historias clínicas

La tabla 3 muestra la distribución de pacientes según el tipo histológico de tumor y los antecedentes patológicos familiares de cáncer de pulmón.

Se pudo observar que los antecedentes patológicos familiares (APF) de cáncer se presentaron con ligera mayoría en 44 pacientes por 42 que no presentaron. El adenocarcinoma resultó el grupo histológico mayormente relacionado con estos antecedentes, con 20 pacientes representando el 45,5% de este grupo, seguido del carcinoma epidermoide con 19 pacientes que representaron el 43,2% de los mismos. En el grupo sin los mencionados antecedentes, estos porcentajes se invirtieron siendo más frecuente el carcinoma epidermoide con 23 pacientes para el 54,8%, seguido por el adenocarcinoma con 16 de ellos que representaron el 38,1%. La presencia o no de APF de cáncer, no se encontró relacionada a un tipo histológico específico según la prueba estadística, con un resultado de la p calculada muy superior a 0,05.

Respecto a la predisposición genética en nuestros pacientes, el tipo histológico más frecuente es el epidermoide y en la mujer el adenocarcinoma, al igual que

en no fumadores. Estos resultados coinciden con los expresados en las distintas series nacionales e internacionales anteriormente citadas (61).

Tabla 4. Pacientes según APP y tipo de tumor. Ciego de Ávila. 2018.

APP	Tipo de tumor								p*
	Células pequeñas		Adenocarcinoma		Carcinoma epidermoide		Células grandes		
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
EPOC	6	100,0	19	52,8	36	85,7	0	0,0	0,001
HTA	0	0,0	7	19,4	15	35,7	0	0,0	0,126
DM	0	0,0	1	2,8	5	11,9	1	50,0	0,060
AB	0	0,0	5	13,9	3	7,1	0	0,0	0,583
IC	0	0,0	0	0,0	6	14,3	0	0,0	0,080
TB	0	0,0	4	11,1	0	0,0	1	50,0	0,008
Cáncer	0	0,0	6	16,7	5	11,9	0	0,0	0,640

*Chi-cuadrado de Pearson

Fuente: Historias clínicas

La tabla 4 muestra la distribución de pacientes según el tipo histológico de tumor y los antecedentes patológicos personales de diferentes enfermedades.

Se pudo observar que la EPOC presentó predominio porcentual en el cáncer de células pequeñas, en el adenocarcinoma y en el carcinoma epidermoide, siendo referido por 6, 19 y 36 pacientes respectivamente que representaron el 100,0%, el 52,8% y el 85,7% por ese orden. En el tumor de células grandes, solo se refirieron antecedentes patológicos personales de diabetes mellitus y tuberculosis con 1 paciente en cada caso que representaron el 50,0% cada uno.

La EPOC y la tuberculosis, resultaron los únicos antecedentes patológicos personales relacionados con el tipo de cáncer diagnosticado en estos pacientes según el resultado de la prueba estadística utilizada.

En cuanto a las estirpes histológicas, en estudios similares se aprecia un porcentaje elevado de adenocarcinoma (62-64), Esta distribución es similar a la que se refleja en estudios de España (53), Estados Unidos de América (65) y países del norte de Europa (66).

Tabla 5. Pacientes según sintomatología y grado de diferenciación. Ciego de Ávila. 2018.

Sintomatología	Grado de diferenciación								p*
	IB		IIA		IIB		IIIA		
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Tos	8	100,0	6	60,0	16	88,9	36	72,0	0,251
Disnea	0	0,0	4	40,0	5	27,8	19	38,0	0,141
Disfonía	0	0,0	2	20,0	3	16,7	17	34,0	0,028
Hemoptisis	0	0,0	1	10,0	2	11,1	20	40,0	0,001
Síndrome de vena cava	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	6,0	0,153
Dolor torácico	0	0,0	0	0,0	0	0,0	19	38,0	0,000
Pérdida de peso	0	0,0	0	0,0	1	5,6	3	6,0	0,381

*U de Mann-Whitney

Fuente: Historias clínicas

La tabla 5 muestra la distribución de participantes según la sintomatología y el grado de diferenciación.

Se pudo observar que la tos, resultó el síntoma más frecuente en cada una de las categorías del grado de diferenciación, estando presente en los 8 pacientes de la categoría IB, para un 100,0% de la misma, en 6 (60,0%) de los diagnosticados con IIA, 16 pacientes (88,9%) en la categoría IIB y 36 en la IIIA para el 72,0% de esta última.

Se encontraron diferencias significativas en las frecuencias del grado de diferenciación para la disfonía, la hemoptisis y el dolor torácico, encontrándose todas asociadas a la categoría IIIA del grado de diferenciación.

La tos, la disnea, el dolor torácico y la hemoptisis pueden ser síntomas relacionados con el tumor primario. La tos es el síntoma más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón, siendo más común en tumores de localización central. La disnea puede relacionarse a obstrucción de vía aérea con atelectasia, neumonía asociada. El dolor torácico suele ser sordo, intermitente, de localización mal definida o de tipo pleurítico y bien localizado cuando el tumor invade la superficie pleural. La hemoptisis rara vez es severa y habitualmente consiste en un esputo manchado con sangre, siendo la radiografía de tórax anormal de forma usual en estos casos. Hay un 5% de pacientes con hemoptisis y radiografía normal que tienen un cáncer de pulmón, por ello a todos los enfermos con hemoptisis, mayores de 40 años y con hábito tabáquico, cuando tengan una radiografía normal se deberá continuar el estudio con un TAC o una fibrobroncoscopia (65).

Los síntomas derivados de la localización y tamaño del cáncer son en orden de frecuencia: la tos que cuando se hace el diagnóstico el 85% de los pacientes la presentan, es un síntoma precoz pero que rara vez conduce al diagnóstico ya que está enmascarado por la enfermedad preexistente o es erróneamente atribuida al cigarrillo, no tiene ninguna característica en especial pero generalmente es seca, de carácter irritativo y resistente a la mayoría de los tratamientos. Los tumores periféricos pueden alcanzar gran tamaño sin producirla. En segundo lugar la disnea, que puede deberse a obstrucción de un bronquio principal o estar relacionada a falla cardíaca, enfisema, bronquitis crónica, neumonía, derrame, atelectasia o dolor pleural. Luego la Hemoptisis que es muy común tanto en el estado inicial como en el tardío, tampoco con características especiales fuera de ser persistente y de poca cantidad la mayoría de las veces. En cuarto lugar las sibilancias, que ocurren en tumores hiliares que disminuyen la luz de los grandes bronquios o tráquea, son más significativas cuando son unilaterales y de reciente inicio, desaparecen cuando la obstrucción bronquial es completa y suelen evolucionar con infección respiratoria. La demora superior a un mes en la resolución de los signos y síntomas de una neumonía, particularmente en individuos con alto riesgo, obliga a descartar carcinoma broncogénico, al igual que la neumonía recurrente en el mismo lóbulo; el hecho de que una sombra radiológica mejore con la

terapéutica antibiótica no elimina la posibilidad de un tumor subyacente. Por último el dolor torácico, que se presenta en la mitad de los pacientes durante el transcurso de la enfermedad, su causa no está esclarecida y cuando es constante se relaciona a invasión de la pleura parietal, disminuyendo a menudo cuando acaece el derrame (50,51)

Tabla 6. Pacientes según tipo de tumor y sintomatología. Ciego de Ávila. 2018.

Sintomatología	Tipo de tumor								p*
	Células pequeñas		Adenocarcinoma		Carcinoma epidermoide		Células grandes		
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Tos	6	100,0	26	72,2	33	78,6	1	50,0	0,375
Disnea	4	66,7	20	55,6	3	7,1	1	50,0	0,000
Disfonía	4	66,7	5	13,9	13	31,0	0	0,0	0,026
Hemoptisis	1	16,7	5	13,9	16	38,1	1	50,0	0,083
Sínd. vena cava	0	0,0	0	0,0	3	7,1	0	0,0	0,354
Dolor torácico	1	16,7	8	22,2	8	19,0	2	100,0	0,061
Pérdida de peso	0	0,0	3	8,3	1	2,4	0	0,0	0,577

*Chi-cuadrado de Pearson

Fuente: Historias clínicas

La tabla 6 muestra la distribución de pacientes según el tipo de tumor diagnosticado y los síntomas más frecuentes referidos por los mismos.

Se pudo observar que la tos resultó el síntoma más frecuente en el tumor de células pequeñas, en el adenocarcinoma y en el carcinoma epidermoide, apareciendo en 6, 26 y 33 pacientes por ese orden, que representaron el 100,0%, el 72,2% y el 78,6% de cada grupo respectivamente. El dolor torácico resultó el síntoma más frecuente en el tumor de células grandes encontrándose en 2 pacientes que representaron el 100,0% de estos.

La disfonía y la hemoptisis resultaron los únicos síntomas que se presentaron con relación estadística según el tipo de tumor, presentándose con mayoría porcentual en el cáncer de células pequeñas con 4 pacientes cada uno que representaron el 66,7% de este tipo de tumor.

En un estudio realizado en España por Santos-Martínez (67), refiere que en su estudio, los tipos histológicos más frecuentes fueron el carcinoma escamoso y el adenocarcinoma, con (33,2%) y (29,8%) casos, respectivamente. El carcinoma de células pequeñas o microcítico se diagnosticó en 89 pacientes (13,1%) y el carcinoma de células grandes en 30 casos (4,4%). En 91 pacientes (13,4%) el diagnóstico fue de carcinoma pobremente diferenciado. En estos casos el diagnóstico fue exclusivamente citológico en 71 enfermos (78%). No se observaron cambios significativos en cuanto a la proporción de ningún tipo histológico a lo largo del periodo estudiado. En cuanto a la extensión del tumor, a pesar de las técnicas diagnósticas disponibles en la actualidad, un elevado número de pacientes se encontraban en un estadio avanzado de su enfermedad en el momento del diagnóstico. Estos datos son similares a los descritos por otros autores y contribuyen a explicar el escaso número de pacientes potencialmente curables (68,69).

La manifestación clínica inicial del cáncer de pulmón puede ser de tipo respiratorio, pero frecuentemente es constitucional o atribuible a enfermedad metastásica. La tos es el síntoma más frecuente de presentación del cáncer de pulmón. Otros síntomas respiratorios incluyen la disnea, el dolor torácico y la hemoptisis. Los pacientes habitualmente presentan múltiples síntomas, tanto de tipo respiratorio como constitucional. En una larga serie de enfermos se vio que el 27% tenían síntomas en relación con el tumor primario, el 34% presentaban síntomas sistémicos no específicos sugestivos de metástasis y el 32% debutaban con síntomas específicos al sitio de metástasis. El pronóstico en cáncer de pulmón ha sido relacionado claramente con la clase de síntomas de inicio. La supervivencia a los 5 años es superior en los pacientes asintomáticos (18%) que en aquellos con síntomas relacionados con el tumor primario (12%). Los pacientes con síntomas inespecíficos tienen una tasa de supervivencia a los 5 años del 6%, y aquellos con síntomas indicativos de enfermedad metastásica no viven ninguno a los 5 años (65).

Gullón Blanco (70), destaca en su estudio que 30 pacientes (14.1%) no presentaban sintomatología alguna en el momento del diagnóstico, sin embargo en el resto de los pacientes observó que la tos estuvo presente en el 45% de los pacientes, seguido de los síntomas de pérdida de peso con el 34,8%, hemoptisis con el 30,8% y dolor torácico en el 27,7%.

CONCLUSIONES

Predominaron las edades de la sexta década de la vida y los masculinos, Predominó el carcinoma epidermoide asociado al sexo masculino y al hábito tabáquico, así también el adenocarcinoma al sexo femenino sin guardar relación con el hábito de fumar, siendo este el más asociado al antecedente patológico familiar de cáncer. La EPOC resultó el antecedente patológico personal más observado principalmente en el cáncer de células pequeñas, también en el carcinoma epidermoide. La tos fue el único síntoma observado en la mayoría de los participantes pero no se encontró relacionado al grado de diferenciación, hecho que sí ocurrió con la disfonía, la hemoptisis y el dolor torácico que están estrechamente vinculados al grupo IIIA. Por otro lado la disnea y la disfonía fueron los síntomas que se encontraron relacionados al tumor de células pequeñas, así como el dolor torácico resultó específico para el tumor de células grandes.

RECOMENDACIONES

- Fomentar la educación sanitaria en la población para disminuir el consumo y la exposición al tabaco
- Promover la búsqueda activa de manifestaciones clínicas sugerentes de cáncer de pulmón, para facilitar el diagnóstico oportuno de esta entidad en estadios donde son potencialmente curables por medio de la cirugía.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-small cell lung cancer [Internet]. Fort Washington: NCCN; 2011 [citado el 12 de octubre de 2016]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
2. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2008 [Internet]. Lyon: OMS; 2010 [citado el 13 de noviembre de 2015]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp#BOTH>
3. Wilkins N, Yürekli A, Hu T. Análisis económico de la demanda de tabaco. Washington, DC: OPS/Banco Mundial; 2014.
4. Organización Mundial de la Salud. Control del tabaco: reforzar las actividades nacionales. En: Informe sobre la salud en el mundo 2003 [citado el 2 de octubre de 2015]. Ginebra: OMS; 2003. p. 100-4.
5. Barrueco Ferrero M, Hernández Mezquita MA, Torrecilla García M. Manual de prevención y tratamiento del tabaquismo [citado el 15 de noviembre de 2015]. Madrid: ERGON; 2003.
6. Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes [citado el 1 de enero de 2015]. JAMA. 2007;297(9):953-61.
7. Desai MA, Metha S, Smith KR. Indoor smoke from solid fuels. Assessing the environmental burden of disease at national and local levels. Geneva: World Health Organization; 2004 [citado el 1 de noviembre de 2015].
8. Delgado J, Martinez LM, Sánchez TT, Ramirez A, Iturria C, González-Avila G. Lung cancer pathogenesis associated with wood smoke exposure [citado el 13 de marzo de 2015]. Chest. 2005;128(1):124-31.

9. Gorlova OY, Weng SF, Zhang Y, Amos CI, Spitz MR. Aggregation of cancer among relatives of never-smoking lung cancer patients. *Int J Cancer* [citado el 5 de abril de 2015]. 2007;121(1):111-8.
10. Coyle YM, Minahjuddin AT, Hynan LS, Minna JD. An ecological study of the association of metal air pollutants with lung cancer incidence in Texas. *J Thorac Oncol* [citado el 11 de agosto de 2015]. 2006;1(7):654-61.
11. Field JK, Youngson JH. The Liverpool Lung Project: molecular epidemiological study of early lung cancer detection. *Eur Respir J* [citado el 11 de febrero de 2015]. 2002;20(2):464-79.
12. Zhang Z, Stiegler AL, Boggon TJ, Kobayashi S, Halmos B. EGFR-mutated lung cancer: a paradigm of molecular oncology. *Oncotarget*. 2014;1(7):497-514.
13. Marrero Rodríguez H, Quintero Salcedo S, Blanco Zambrano GL, Calas Rosales M, Torres Puente S. Aspectos bioéticos en pacientes con cáncer de pulmón. *MEDISAN*. 2014 [citado 20 Sep 2014]; 18(9).
14. Hansen H. *Textbook of Lung Cancer*. 2nd Edition. London Informa Healthcare. 2008. cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* [citado el 13 de diciembre de 2015]. 2009;88(3):924-8.
15. Boyle P, Levin B. *World Cancer Report 2008*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.
16. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lungcancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2014;365(5):395-409.
17. Greaves SM, Brown K, Garon EB, Garon BL. The new staging system for lung cancer: imaging and clinical implications. *J Thorac Imaging*. 2015;26(2):119-31.
18. Organización Mundial de la Salud. Cribado y detección precoz del cáncer [Internet]. © OMS; 2012 [citado 21 Feb 2015]. [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/detection/es/>
19. Organizaci09n Mundial de la Salud. La Asamblea Mundial de la Salud adopta una resolución sobre prevención y control del cáncer [Internet]. © OMS;2012[citado 12 Feb 2015]. [aprox. 28 pantallas]. Disponible en: http://www.who.int/entity/cancer/media/news/WHA58_22-sp.pdf

20. Organización Mundial de la Salud. Cáncer [Internet]. Feb 2015[citado 2 Feb 2016]. Nota descriptiva N°297[aprox. 5 pantallas]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
21. Wiesner Ceballos C, Cortés García CM, Donoso Suárez IA. Guía para la comunicación educativa en el marco del control del cáncer [Internet]. 2008[citado 21 Feb 2014];serie No.3[aprox. 48 pantallas]. Disponible en: www.incancerologia.gov.co/documentos/12_31_2008_9_30_42_AM_GuiaComunicacion.pdf
22. Sansó Soberats FJ, Alonso Galbán P, Torres Vidal RM. Mortalidad por cáncer en Cuba. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2010 [citado 12 Mar 2014]; 36(1):78-94. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662010000100009&lng=es.
23. Escalona Veloz R. Respuesta a la carta titulada “Apuntes en la discusión sobre el consentimiento informado”. MEDISAN. 2011 [citado 20 Sep 2014]; 15(4).
24. Rachel A MB, Mourtzakis M, Quincy SC, Baracos V, Reiman T, Mazurak VC. Supplementation with fish oil increases first-line chemotherapy efficacy in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. Cancer 2014 [Epub ahead of print]
25. Gill RR, Matsusoka S, Hatabu H. Cavities in the lung in oncology patients: imaging overview and differential diagnoses. Applied Radiology. 2014;39(6):10-21
26. Instituto Nacional del Cáncer (NCI). Control del cáncer y salud mundial: noticia del Instituto Nacional del Cáncer (NCI)[Internet]. 2011[citado 12 Ene 2014]. [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/noticias/GlobalHealthNewsNoteSept21Spanish>
27. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997; 111: 1710-1717.
28. Feld R, Abratt R, Graziano S, Jassem J, Lacquetl, Ninane V et al. Pretreatment minimal staging and prognostic factors for non-small cell lung cancer. Lung Cancer 1997; 17(Suppl 1): S3-S10.

29. Machtay M, Seiferheld W, Komaki R, Cox JD, Sause WT, Byhardt RW. Is prolonged survival possible for patients with supraclavicular node metastase in non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy?: Analysis of the Radiation Therapy Oncology group experience. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1999; 44: 847-853.
30. Deslauriers J, Gregoire J. Clinical and surgical staging of non-small cell lung cancer. *Chest* 2000; 117(4 Suppl 1): 96S-103S.
31. British Thoracic Society Bronchoscopy Guidelines Committee, a Subcommittee of Standards of Care Committee of British Thoracic Society. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax*. 2014;56 Suppl 1:i1-21.
32. Herth F, Krasnik M, Yasufuku K, Rintoul R, Ernst A. Endobronchial ultrasoundguided transbronchial needle aspiration. *J Bronchol*. 2016;13(2):84-91.
33. Gildea TR, Mazzone PJ, Karnak D, Meziane M, Mehta AC. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;174(9):982-9.
34. He J, Shao W, Cao C, Yan T, Wang D, Xiong XG, et al. Long-term outcome and cost-effectiveness of complete versus assisted video-assisted thoracic surgery for non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol*. 2014;104(2):162-8.
35. Martínez E, Saldarriaga L. Hábito de fumar y estilo de vida en una población urbana. *Rev Fac Nac Salud Pública* [internet]. 2011 mayo-ago. [citado 2 jul. 2014];29(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=612590&indexSearch=ID>
36. Tapasco León LM, Velásquez Bonilla NJ. Conocimientos, actitudes y prácticas sobre ambientes libres de humo, actividad física y dieta saludable en tres colegios de Pereira. *Rev Méd Risaralda* [internet]. 2011 [citado 2 jul. 2014]; 17(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3946814>
37. Serrano-Olvera A, Gerson R. Supervivencia en relación con la edad en cáncer pulmonar de células no pequeñas. *Gac Méd Méx* [internet]. 2009 ene.-feb. [citado 2 jul. 2014];145(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en:

<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch=567736&indexSearch=ID>

38. García Rodríguez FM, Beltrán Ortega A, Paz Sosa E. Tumor primario desconocido. Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología de México, 1980-1985. Rev Inst Nac Cancerol México 1992;38(3):1605-10.
39. Ernster VL. The epidemiology of lung cancer in woman. Ann Epidemiol 1994;4(2):102-10.
40. Pascual López M, Lage Dávila A. Investigación sobre el cáncer en Cuba. Panorama de un quinquenio. 1986-90. Rev Cubana Oncol 1991;7(2):113-23.
41. Shaw Watanabe Symposium Lecture on Changing Cancer Strategy in Japan. 1st Congress and Jira Technical Exhibition April 1992:Pacifico Yokohama;1992:5.
42. Santos-Martínez, M.J. et al. Características del cáncer de pulmón en un hospital universitario. Cambios epidemiológicos e histológicos en relación con una serie histórica. Arch. Bronconeumol. 2015;41(6):307-12.
43. Montero C, Rosales M, Otero I, Blanco M, Rodríguez G, Peterga S, et al. Cáncer de pulmón en el rea sanitaria de A Corua: incidencia, abordaje clínico y supervivencia. Arch Bronconeumol. 2014;39:209-16.
44. Miravet L, Peláez S, Paradís A, Arnal M, Cabads F. Estudio epidemiológico del cáncer de pulmón en el norte de la provincia de Castellón. Arch Bronconeumol. 2015;37:298-301.
45. Godwin JD: The solitary pulmonary nodule. Radiol Clin North Am. 1983; 21: 709-721.
46. Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, et al: A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 1994; 330: 153.
47. Scarano D, Fadaii MA, Lemole GM: Carcinoma of the lung and anthracosilicosis. Chest. 1987; 62: 251.
48. Set PA, Flower CD, Smith IE, Chan AP, Twentyman OP, Shneerson JM: Hemoptysis: comparative study of the role of CT and fiberoptic bronchoscopy. Radiology. 1993; 189: 677.

49. Torres CA: Diagnóstico y tratamiento del nódulo pulmonar solitario. En: Camacho F, Ortega J, Páez J. Eds. Normas y procedimientos en neumología. 2ª ed. Bogotá, Lito Camargo: 1989: 145-158.
50. Prandoni P, Lensing AWA, Buller H, et al: Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. N Engl J Med. 1992; 327: 1128.
51. American Thoracic Society: Clinical staging of lung cancer. Am Rev Resp Dis. 1983; 127: 659.
52. García Rodríguez FM, Beltrán Ortega A, Paz Sosa E. Tumor primario desconocido. Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología de México, 1980-1985. Rev Inst Nac Cancerol México 1992;38(3):1605-10.
53. Ernster VL. The epidemiology of lung cancer in woman. Ann Epidemiol 1994;4(2):102-10.
54. Pascual López M, Lage Dávila A. Investigación sobre el cáncer en Cuba. Panorama de un quinquenio. 1986-90. Rev Cubana Oncol 1991;7(2):113-23.
55. Radzikowska E, Glaz P, Roszkowsky K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance, status, stage, initial treatment and survival. Populationbased study of 20561 cases. Annals of Oncology 2015;13:1087-1093
56. Taoli E, Wynder EL. Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. J Natl Cancer Inst 1994;86:869-870.
57. Shaw Watanabe Symposium Lecture on Changing Cancer Strategy in Japan. 1st Congress and Jira Technical Exhibition April 1992: Pacífico Yokohama;1992:5.
58. Garfinkel L, Stellman SD. Smoking and lung cancer in women: Finding in a prospective study. Cancer Rs 1998; 48: 6951.
59. Carbone DP. Oncogenes y genes supresores tumorales. Hospital Practice (ed. esp.) 1994; 9: 7-15.
60. Tang J, Morris J, Wald N, Hole D, Shipley M, Tunstall-Pedoe. Mortality in relation to tar yield of cigarettes: a prospective study of four cohorts. BMJ 1995; 311: 1530-1533.
61. Baldini EH, Strauss GM. Women and lung cancer. Waiting to exhale. Chest 1997; 112: 229s-234 s

62. Alfageme I, García C, Robles A, Martínez D, Muñoz J, Villagómez R, De la Cruz I. Epidemiología del cáncer de pulmón en el área sur de Sevilla. Arch Bronconeumol 1998; 34 Supl 1: 73.
63. Martínez E, Aparicio J, Sanchís J, de Diego A, Martínez E, Cases E, Sanchis F. Fibrobroncoscopia en el cáncer de pulmón: relación entre radiología, endoscopia, histología y rendimiento diagnóstico en una serie de 1801 casos. Arch Bronconeumol 1994; 30: 291-296.
64. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic factors in lung cancer: tables and comments. Eur Respir J 1994; 7: 1350-1364.
65. Travis WD, Lubin J, Ries L, Devesa S. United States Lung Carcinoma Incidence Trends. Cancer 1996; 77: 2464-2470.
66. Makitaro R, Paakko P, Huhti E, Bloigu R, Kinnula. An epidemiological study of lung cancer: history and histological types in a general population in northern Finland. Eur Respir J 1999; 13: 436-440.
67. Santos-Martínez, M.J. et.al. Características del cáncer de pulmón en un hospital universitario. Cambios epidemiológicos e histológicos en relación con una serie histórica. Arch Bronconeumol. 2015;41(6):307-12.
68. Montero C, Rosales M, Otero I, Blanco M, Rodríguez G, Peterga S, et al. Cáncer de pulmón en el rea sanitaria de A Corua: incidencia, abordaje clínico y supervivencia. Arch Bronconeumol. 2016;39:209-16.
69. Miravet L, Peláez S, Paradís A, Arnal M, Cabads F. Estudio epidemiológico del cáncer de pulmón en el norte de la provincia de Castellón. Arch Bronconeumol. 2015;37:298-301.
70. Gullón Blanco J,A. Cancer de pulmón: histología, diagnóstico, estadiaje y supervivencia en la sección de neumología del Hospital Universitario de Canaria. Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría. Tesis de Grado. 2015.