

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO EN LA MUJER
EN EL DEPARTAMENTO 17 (H. U. SAN JUAN DE ALICANTE) A LO LARGO DE
13 AÑOS

Autor: Macarrón Perales Cristina

Tutora:

Dra. Isabel Betlloch Mas

Departamento de Medicina Clínica. Universidad Miguel Hernández.

Cotutor:

Eusebi Chiner Vives

Departamento de Medicina Clínica. Universidad Miguel
Hernández. Servicio de Neumología. H. U. San Juan de Alicante.

Curso académico 2022-2023 - Convocatoria de Febrero.

AGRADECIMIENTOS

Quiero dar las gracias al Servicio de Neumología del Hospital Universitario San Juan de Alicante por la ayuda y colaboración en la realización de este trabajo y en especial al Dr. Eusebi Chiner Vives, Jefe de Servicio, por su paciencia, por su entrega, por hacerme sentir parte del equipo y por su cercanía a la hora de resolver todas mis dudas.

*No te rindas, aun estas a tiempo
de alcanzar y comenzar de nuevo,
aceptar tus sombras, enterrar tus miedos,
liberar el lastre, retomar el vuelo.*

*No te rindas que la vida es eso,
continuar el viaje,
perseguir tus sueños,
destrabar el tiempo,
correr los escombros y destapar el cielo.*

*No te rindas, por favor no cedas,
aunque el frio queme,
aunque el miedo muerda,
aunque el sol se esconda y se calle el viento,
aún hay fuego en tu alma,
aún hay vida en tus sueños,
porque la vida es tuya y tuyo también el deseo (...)*

“No te rindas”, Mario Benedetti

ÍNDICE

Resumen	4
Abstract	6
Abreviaturas.....	8
Introducción	9
Hipótesis y objetivos.....	12
Material y método	12
Resultados	16
Discusión	23
Conclusiones	28
Bibliografía	29
Anexo I.....	33
Anexo II.....	34

RESUMEN

Introducción y objetivos: El carcinoma broncogénico (CB) es un problema sanitario muy grave, con una alta prevalencia mundial. El impacto de la enfermedad en España ha sido muy diferente entre hombres y mujeres, ya que tradicionalmente la prevalencia era mucho más baja en mujeres. Sin embargo, esta tendencia se está viendo afectada en las últimas décadas al reducirse las diferencias entre ambos. Nuestro objetivo fue analizar las diferencias en las características de pacientes diagnosticados de neoplasia broncogénica en nuestro hospital durante los años 2008 – 2021 y evaluar la influencia del género.

Material y método: Se evaluaron retrospectivamente los casos de CB presentados en el comité de tumores del Hospital Universitario San Juan de Alicante en los 13 últimos años, dividiendo los pacientes en dos grupos en función del género: CB en hombres (A) y CB en mujeres (B). Analizamos las características demográficas, así como las diferencias en el debut de la enfermedad y la evolución a lo largo del periodo.

Resultados: Estudiamos 1343 pacientes, 992 (74%) hombres y 351 (26%) mujeres. La edad de presentación fue 68 ± 10 años en el grupo A y 65 ± 11 años en el grupo B ($p < 0.001$), siendo menores de 50 años el 4.5% del grupo A y 9.4% del grupo B ($p < 0.01$). El índice paquetes/año fue 57 ± 33 en el grupo A y 43 ± 21 en el grupo B ($p < 0.001$). La proporción de no fumadores fue 4.8% en el grupo A y 26.5 % en el grupo B ($p < 0.001$). En cuanto a la histología, dividimos a los pacientes en grupos: carcinoma epidermoide, adenocarcinoma, carcinoma indiferenciado de célula pequeña, carcinoma indiferenciado de célula grande, carcinoma indiferenciado de célula no pequeña, carcinoma bronquioloalveolar y otros carcinomas, siendo el porcentaje de cada uno de ellos en el grupo A: 41%, 25%, 12%, 7.5%, 3% 1.1%, y 6% y en el grupo B: 28%, 37.6%, 12.3%, 7%, 1.4% 1% y 10% siendo significativamente superior el adenocarcinoma en mujeres ($p < 0.001$) y el epidermoide en hombres ($p < 0.001$). Un 42% del grupo A tenían metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, frente a 46% del grupo B ($p = ns$), siendo más frecuentes en el grupo B las

pleurales ($p < 0.05$), sin diferencias en otras localizaciones. A lo largo del periodo se observa una tendencia al aumento del adenocarcinoma en mujeres, mientras que el epidermoide se mantiene estable.

Conclusiones: En nuestra serie la cuarta parte de pacientes diagnosticados de CB fueron mujeres. La edad de aparición fue algo más temprana pero el porcentaje de mujeres que debutan antes de los 50 años es significativamente mayor que el de hombres. En nuestra serie, el carcinoma epidermoide es el más frecuente en hombres y el adenocarcinoma en mujeres, con tendencia a aumentar a lo largo del tiempo. En las mujeres, la enfermedad parece ser más agresiva en su debut a nivel pleural, aunque el estadio al diagnóstico es menos avanzado que en hombres.

Palabras clave: carcinoma broncogénico, mujer, tipo histológico, adenocarcinoma, tabaquismo.



ABSTRACT

Introduction and objectives: Bronchogenic carcinoma (BC) is a serious health problem, with a high prevalence worldwide. The impact of the disease in Spain has been very different between men and women, as the prevalence has traditionally been much lower in women. Nevertheless, this trend is being affected in recent decades as the differences between men and women have narrowed. The objective of this project is to analyze the differences in the characteristics of patients diagnosed with bronchogenic neoplasia in our hospital during the years 2008 – 2021 and to assess the influence of gender.

Material and methods: We retrospectively evaluated the cases of (BC) presented to the tumor committee of the Hospital of San Juan over the last 13 years, dividing the patients into two groups according to gender: BC in men (A) and BC in women (B). We analyzed the demographic characteristics, as well as the differences in the debut of the disease and the evolution throughout the period.

Results: For this study 1343 patients, 992 (74%) men and 351 (26%) women were analyzed. Age of presentation was 68 ± 10 years in group A and 65 ± 11 years in group B ($p < 0.001$), with 4.5% of group A and 9.4% of group B ($p < 0.01$) being younger than 50 years. The pack-year index was 57 ± 33 in group A and 43 ± 21 in group B ($p < 0.001$). The proportion of non-smokers was 4.8 % in group A and 26.5 % in group B ($p < 0.001$). In terms of histology, we divided the patients into groups: epidermoid carcinoma, adenocarcinoma, undifferentiated small cell carcinoma, undifferentiated large cell carcinoma, undifferentiated non-small cell carcinoma, bronchioloalveolar and other carcinomas, with the percentage of each of these in group A being 41%, 25%, 12%, 7.5%, 3% 1.1 % and 6% respectively, and in group B: 28 %, 37.6%, 12.3%, 7%, 1.4%, 1% and 10%, with adenocarcinoma being significantly higher in women ($p < 0.001$) and epidermoid in men ($p < 0.001$). 42% of group A had distant metastases at diagnosis, compared to 46% of group B ($p = ns$), with pleural metastases being more frequent in group B ($p < 0.05$), with

no differences in other locations. Throughout the period, there was an upward trend in adenocarcinoma in women, while epidermoid cancer remained stable.

Conclusions: This study shows that a quarter part of patients diagnosed with BC were women. The age of onset was somewhat younger, but the percentage of women who debut before the age of 50 was significantly higher than that of men. In our study, epidermoid carcinoma is the most frequent in men and adenocarcinoma in women, with a tendency to increase over time. In women, the disease appears to be more aggressive in its pleural debut, although the stage at diagnosis is less advanced than in men.

Keywords: bronchogenic carcinoma, woman, histological type, adenocarcinoma, smoking.



ABREVIATURAS

CB: carcinoma broncogénico

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades

IPA: índice paquetes año

CE: carcinoma epidermoide o escamoso

ADC: adenocarcinoma

CICP: carcinoma indiferenciado de célula pequeña

CICG: carcinoma indiferenciado de célula grande

CICNP: carcinoma indiferenciado de célula no pequeña

PAAF: Punción Aspiración con Aguja Fina

BAG: Biopsia con Aguja Gruesa

AP: anatomía patológica.

HTA: hipertensión arterial

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

RT: radioterapia

QT: quimioterapia

CG: cirugía

EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad mundial, con aproximadamente 9,9 millones de muertes en el año 2020. Los diagnosticados en España en el año 2022 alcanzarán los 280.100 casos y se estima que en 2040 la incidencia supere los 340.000 (1, 2).

El carcinoma broncogénico (CB) es un problema sanitario muy grave, con una alta prevalencia mundial. Es el segundo cáncer más frecuente en hombres y el tercero en mujeres y ocupa el primer lugar en mortalidad por cáncer en ambos sexos a nivel mundial (3, 4). El número de nuevos casos en España para 2022, se ha estimado en 30.948, con un total de 22.316 en hombres, y 8.632 en mujeres (1).

El tabaco es el factor de riesgo principal, siendo responsable de al menos el 50% de las muertes por CB. Otros casos son secundarios a la exposición a radón, asbesto, así como a otros agentes cancerígenos en el área de trabajo. Destacamos además la contaminación atmosférica, los antecedentes personales y familiares, la radiación, la edad y el estilo de vida del individuo (5, 6).

El género es un factor significativo que influye en la incidencia y la mortalidad por CB (7).

El impacto de la enfermedad en España ha sido muy diferente entre hombres y mujeres, ya que tradicionalmente la prevalencia del CB era mucho más baja en mujeres. Sin embargo, esta tendencia se está viendo afectada en las últimas décadas al reducirse las diferencias entre ambos. Tanto la incidencia como la mortalidad en varones está disminuyendo, y en mujeres, se está produciendo un aumento de forma muy acusada

desde tasas de incidencia mucho más bajas (3, 8). Ello se relaciona principalmente con la progresiva aceptación social del tabaco y el incremento de su consumo entre la población femenina (9). Importantes cambios sociológicos, como la incorporación de la mujer al mundo laboral y los movimientos de emancipación e igualdad, propiciaron la introducción de las mujeres al tabaquismo en España en los años 70 (6, 8). Datos epidemiológicos de estudios previos demuestran, además, que las mujeres fumadoras tienen una mayor probabilidad de desarrollar cáncer de pulmón en comparación con los hombres fumadores (8).

Por otro lado, hay poca información acerca de los síntomas según el sexo, así como su relación con el tabaquismo. Hay estudios que señalan que no hay diferencias significativas en cuanto a los síntomas en el momento del diagnóstico y que estos siguen siendo esencialmente los mismos en los distintos tipos histológicos. Tampoco parece haber diferencias en los síntomas en las distintas categorías de consumo de tabaco (10).

Otro tema a considerar es el CB entre los no fumadores. El no fumador es un individuo que nunca ha fumado o que ha fumado menos de 100 cigarrillos en su vida y no lo hace actualmente. Estudios previos han demostrado una mayor tasa de casos de CB en mujeres nunca fumadoras, más del 50% de las mujeres con esta enfermedad. En cambio, los hombres tienen una incidencia del 15%. Sin embargo, el CB de los nunca fumadores presenta una tasa de mortalidad inferior a las de los exfumadores y los fumadores actuales (8).

Según la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O), el CB se clasifica según su tipo histológico principalmente en: carcinoma epidermoide o escamoso

(CE), adenocarcinoma (ADC), carcinoma indiferenciado de célula pequeña (CICP), carcinoma indiferenciado de célula no pequeña (CICNP) y carcinoma indiferenciado de célula grande (CICG) (11). Esta clasificación resulta fundamental para determinar las estrategias terapéuticas y proyectar los resultados a largo plazo (5). Todos los subtipos histológicos se han asociado con el tabaquismo, aunque esta asociación ha sido más fuerte para el CICP y el CE y menos sólida para el ADC (6). Tradicionalmente, el CICP y el CE han sido los más frecuentes entre hombres y el ADC entre mujeres. Sin embargo, se han observado cambios en la tendencia diagnóstica del tipo histológico a lo largo de los años, con diferencias en ambos sexos. Varios estudios muestran un descenso en la tasa de incidencia del CICP y del CE, más pronunciado en hombres, y un aumento del ADC, convirtiéndose éste en la variante histológica más diagnosticada en ambos sexos, con mayor proporción de casos en mujeres. Este cambio se ha relacionado principalmente con la introducción del filtro y la modificación en la composición de los cigarrillos, con un menor contenido de alquitrán, pero mayor de nitrosaminas, lo que promueve inhalaciones más profundas y una distribución más periférica del humo en el pulmón. (3, 5, 8, 12).

Un mejor conocimiento de la incidencia, las características clínicas y el perfil histológico en función del sexo, así como la transformación de la tendencia del hábito tabáquico en nuestro país, podría ser de gran ayuda en la organización de los servicios sanitarios para llevar a cabo una mejor prevención, diagnóstico y tratamiento de los pacientes con CB (7, 13).

HIPÓTESIS

- El carcinoma broncogénico en la mujer ha aumentado y ha podido cambiar el tipo histológico a lo largo de los años con respecto al carcinoma broncogénico en el hombre.
- La expresión clínica del carcinoma broncogénico en hombres y mujeres podría ser diferente.

OBJETIVOS

Se realizó un estudio descriptivo y epidemiológico de los pacientes con diagnóstico de CB en el periodo de 2008 a 2021, incluidos en la base de datos del Comité de Tumores Torácicos del Hospital Universitario de San Juan de Alicante, correspondientes al departamento 17 con especial incidencia en función del género y las especiales características en la mujer, y la evolución histológica a lo largo de los años y su relación con el tabaquismo.

MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de estudio

Se efectuó un estudio poblacional de cohortes. Para ello, se revisó de forma retrospectiva, los casos de CB según la décima revisión del código de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10) utilizando el código 34, en el Servicio de Neumología del Hospital Universitario de San Juan a lo largo

de 13 años, mediante la recopilación de información de una base de datos protocolizada (14). Clasificamos el CB según su tipo histológico en: carcinoma indiferenciado de célula pequeña (CICP), carcinoma indiferenciado de célula no pequeña (CICNP), donde se incluyen el carcinoma epidermoide o escamoso (CE), adenocarcinoma (ADC) y carcinoma indiferenciado de célula grande (CICG) y otros tipos específicos y no específicos, enumerados en la tercera edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O) (11).

Periodo de estudio

2008 a 2021.



Ámbito

Comité de Tumores Torácicos del Hospital Universitario de San Juan de Alicante.

Población

Se incluye en el estudio a todos los pacientes con diagnóstico de CB en el Servicio de Neumología del Hospital Universitario de San Juan de Alicante.

Criterios de inclusión

Todos los pacientes con diagnóstico de CB en el Hospital Universitario San Juan de Alicante según la décima revisión del código de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades (CIE-10) utilizando el código 34, considerado para el cáncer de pulmón (Tumor maligno de los bronquios y del pulmón) (14).

Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes que no cumplen criterios diagnósticos de CB y aquellos de los que no se obtuvo información completa.

Grupos de población

- Grupo A: CB en hombres.
- Grupo B: CB en mujeres.

Variables estudiadas

Se incluyeron en la base de datos, las características sociodemográficas (edad, sexo, tabaquismo, tipo de exposición al tabaco, índice paquetes-año), comorbilidades, síntomas al diagnóstico, estadio al diagnóstico, diagnóstico histológico, año del diagnóstico, técnica realizada para el diagnóstico: broncoscopia, punción aspiración con aguja fina (PAAF),

biopsia con aguja gruesa, (BAG), otras, derrame pleural, metástasis a distancia, así como el tratamiento, que se evaluó objetivamente de acuerdo con definiciones estandarizadas.

Estudio estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables numéricas y cualitativas. Tras comprobar la normalidad de las variables numéricas mediante el test de Kolgomorov-Smirnof, para la comparación de las variables numéricas se empleó la prueba T de student (datos no pareados) para comparar hombres y mujeres con cáncer, así como entre fumadoras y no fumadoras, utilizando pruebas no paramétricas ante desigualdad en las varianzas. Para las cualitativas se empleó el test χ^2 o el exacto de Fisher. Se realizó un análisis de tendencias en periodos anuales para valorar los posibles cambios en el patrón histológico en relación con el género. Se consideró significativa una $p < 0.05$. Para los análisis se empleó el programa SPSS versión 18.0 (Chicago, IL, EE. UU.).

Criterios éticos

El estudio sigue las normas de la Declaración de Helsinki y la actualizada en Edimburgo en el 2000. Atendiendo a la excepción prevista en la Circular 15/2002, se considera exento de obligatoriedad de obtener consentimiento informado, ya que el acceso a la historia clínica procede del equipo médico que atiende al paciente, codificando la información de salud de los datos de carácter personal una vez extraída la información pertinente, realizando un análisis sobre una base de datos anonimizada. No obstante, el protocolo fue aprobado

por el CEI del Hospital Universitario San Juan de Alicante (Anexo I) y por el Servicio de Neumología y siguió las directrices del COIR de la Universidad Miguel Hernández (Anexo II).

Cronograma

- Recogida de datos: 1 de junio – 1 de septiembre de 2022.
- Análisis de datos: octubre de 2022.
- Elaboración del trabajo: noviembre – diciembre 2022.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se incluyeron 1343 pacientes, 992 (74%) hombres y 351 (26%) mujeres.

La incidencia media a lo largo del periodo fue de 52 cánceres cada 100.000 habitantes por año, 38 casos por cada 100.000 habitantes en hombres y 13.5 por cada 100.000 en mujeres.

La edad de presentación fue 68 ± 10 años en el grupo A y 65 ± 11 años en el grupo B ($p < 0.001$), siendo menores de 50 años, 45 pacientes del grupo A (4.5%), y 33 pacientes del grupo B (9.4%) ($p = 0.0014$).

El índice paquetes-año fue 57 ± 33 en el grupo A y 43 ± 21 en el grupo B ($p < 0.001$). La proporción de no fumadores fue 4.8 % (48/992) en el grupo A y 26.5 % (93/351) en el

grupo B ($p < 0.001$). Dentro de los exfumadores, el grupo A llevaba sin fumar 9 ± 8 años y el grupo B, 12 ± 9 ($p = 0.002$).

Las comorbilidades más frecuentes entre los pacientes del grupo A, fueron enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (60.3%) e hipertensión arterial (HTA) (21.9 %) y en el grupo B, HTA (32.3%) y cardiopatía (11.8%). La proporción de pacientes del grupo A que presentaba EPOC fue significativamente mayor (60.3%) que la proporción de pacientes del grupo B (8.1%) ($p < 0.001$) (tabla 1).

Comorbilidades	Hombres	Mujeres	P - valor
EPOC	60.3%	8.1%	< 0.001
HTA	21.9%	32.3%	< 0.001
Cardiopatía	18.5%	11.8%	< 0.05
Digestiva	13.6%	9.2%	ns
Diabetes	12.7%	10.4%	ns
Neumonía previa	10.5%	8.3%	ns
Neoplasia previa	10.4%	11.2%	ns
Neurológica	7.6%	7.5%	ns
Psiquiátrica	2.3%	7.3%	< 0.005

Tabla 1: Comorbilidades asociadas en hombres y mujeres.

Los principales síntomas fueron tos y síndrome constitucional en ambos grupos. El número de pacientes con hemoptisis fue significativamente mayor en el grupo A (29.5%), que en el grupo B (11.1%) ($p < 0.001$). De la misma forma, la proporción de pacientes con dolor torácico fue mayor en el grupo A (26.7%) que en el grupo B (20.4%), ($p = 0.047$). Por otro lado, hubo más pacientes en el grupo B con disnea (31.8%), que en el grupo A (26%) ($p = 0.049$). La proporción de mujeres asintomáticas (9.6%) fue significativamente mayor que la de hombres (5.8%) ($p = 0.045$) (tabla 2).

Síntomas	Hombres	Mujeres	P-valor
Tos	52%	59%	ns
Pérdida de peso	39.5%	42%	ns
Hemoptisis	29.5%	11.1%	< 0.001
Dolor torácico	26.7%	20.4%	0.047
Disnea	26%	31.8%	0.049
Expectoración	15.6%	11.3%	ns
Dolor extratorácico	12%	13.4%	ns
Fiebre	8.1%	7.7%	ns
Síntomas neurológicos	6.9%	6.7%	ns
Asintomático	5.8%	9.6%	0.045

Tabla 2: Síntomas en el momento diagnóstico en hombres y mujeres.

En cuanto a la histología, dividimos a los pacientes en grupos: carcinoma epidermoide, adenocarcinoma, carcinoma indiferenciado de célula pequeña, carcinoma indiferenciado de célula grande, carcinoma indiferenciado de célula no pequeña, carcinoma bronquioloalveolar y otros carcinomas, siendo el porcentaje de cada uno de ellos en el grupo A: 41%, 25%, 12%, 7.5%, 3% 1.1%, y 6% respectivamente, y en el grupo B: 28%, 37.6%, 12.3%, 7%, 1.4 % 1% y 10 % (tabla 3).

Tipo histológico	Hombre	Mujer	Total
Epidermoide	406	98	504
Adenocarcinoma	248	132	380
CICP	119	43	162
CICG	74	24	98
CICNP	29	5	34
Bronquioloalveolar	11	3	14
Otros	60	35	95
No AP	45	11	56
Total	992	351	1343

Tabla 3: Tipo histológico del CB en hombres y mujeres. CICP: carcinoma indiferenciado de célula pequeña; CICG: carcinoma indiferenciado de célula grande; CICNP: carcinoma indiferenciado de célula no pequeña; AP: anatomía patológica.

La comparación de la proporción de adenocarcinoma en mujeres frente a la de hombres fue significativa (37.6% en mujeres frente a 25% en hombres) ($p < 0.001$), así como la proporción de carcinoma epidermoide en hombres (41%) fue superior a la de las mujeres (28%) ($p < 0.001$).

En la tabla 4 se muestran los estadios en el momento del diagnóstico en los dos grupos. Existen diferencias significativas en la distribución entre ambos ($p = 0.005$). Observamos una mayor proporción de estadios precoces al diagnóstico en mujeres frente a hombres, si bien las diferencias en la proporción de carcinoma avanzado (estadio IV) fueron similares.

	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV
Hombre	160	70	30	36	146	133	417
%	16.2%	7.1%	3%	3.6%	14.7%	13.4%	42.1%
Mujer	71	13	15	16	29	48	159
%	20.1%	3.7%	4.3%	4.6%	8.0%	13.5%	45.7%

Tabla 4: Estadios de la enfermedad en el momento diagnóstico en hombres y mujeres.

Un 42% del grupo A tenían metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, frente a 46% del grupo B ($p = ns$), siendo más frecuentes en el grupo B las pleurales ($p < 0.05$), sin diferencias en otras localizaciones.

Si analizamos la tendencia de distribución de los distintos tipos histológicos de CB a lo largo del periodo, observamos un progresivo aumento del ADC en mujeres, mientras que el CE se mantiene estable e incluso parece mostrar tendencia a disminuir (figura 1). Lo mismo ocurre en hombres, aunque el CE se mantiene más estable (figura 2).

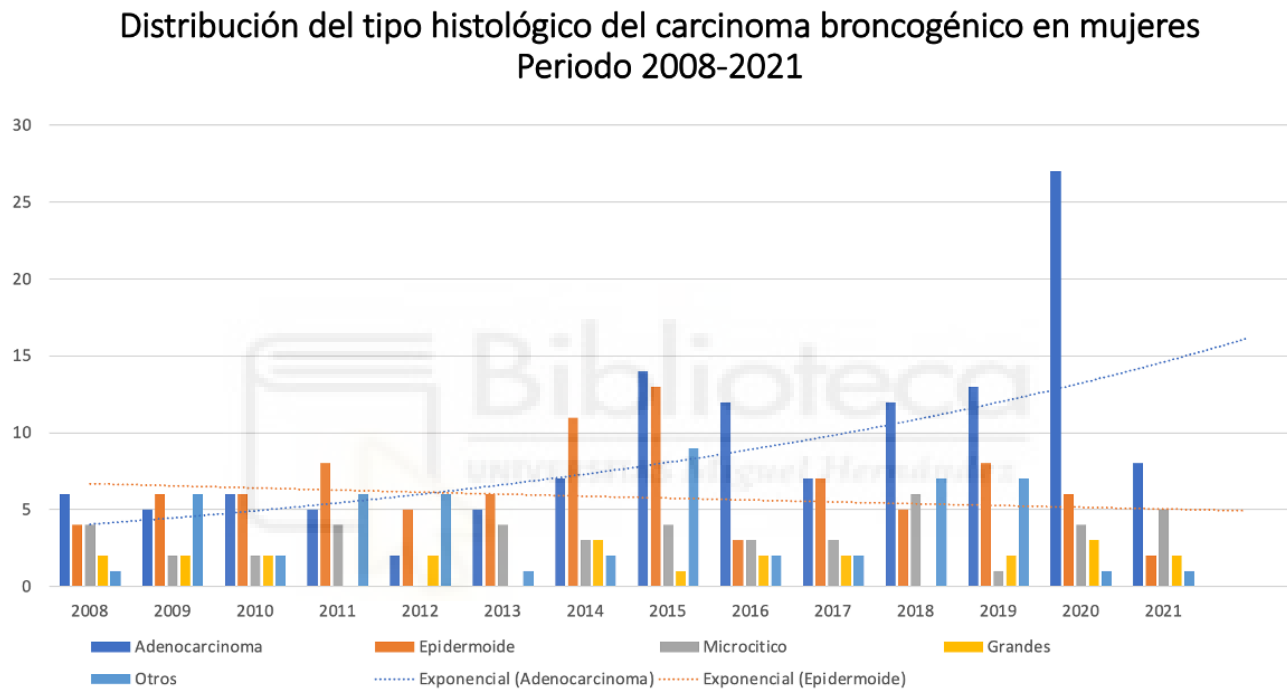


Figura 1: Distribución del tipo histológico del carcinoma broncogénico en mujeres.

Distribución del tipo histológico del carcinoma broncogénico en hombres Periodo 2008-2021

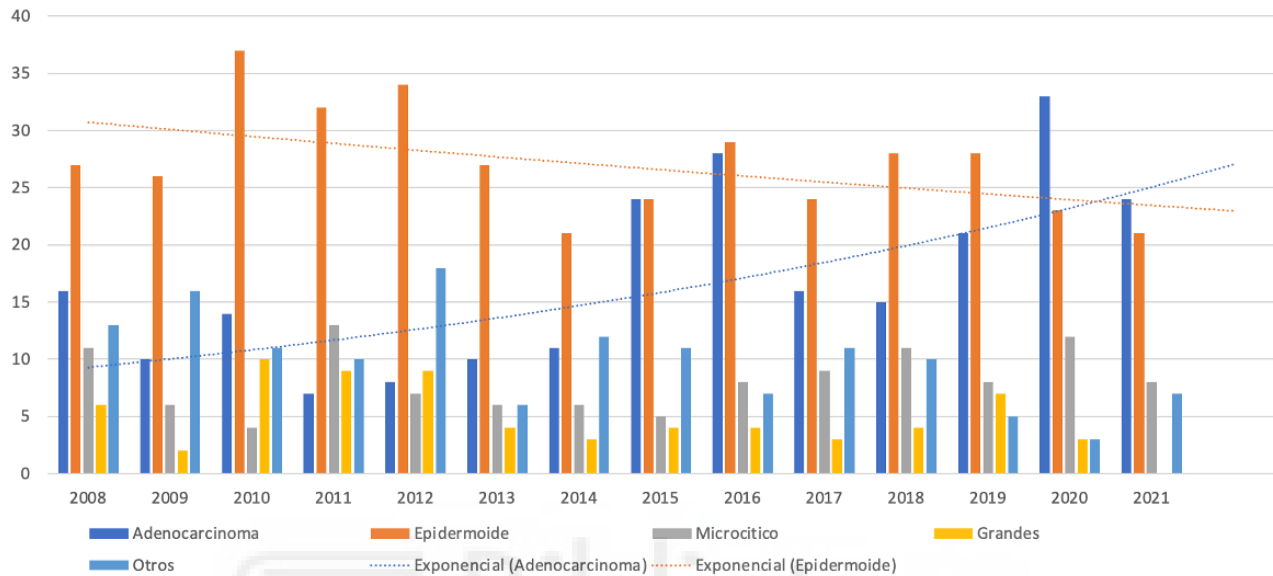


Figura 2: Distribución del tipo histológico del carcinoma broncogénico en hombres.

Se administró quimioterapia en 876 pacientes (67%) y radioterapia sola o combinada en el 31%. El tratamiento fue con intención curativa en 567 pacientes (43%) y paliativa en 758 (57%).

El tratamiento aplicado final fue multimodal con cirugía exclusivamente en 343 pacientes (27%). En la figura 3 se muestra el tratamiento final aplicado.

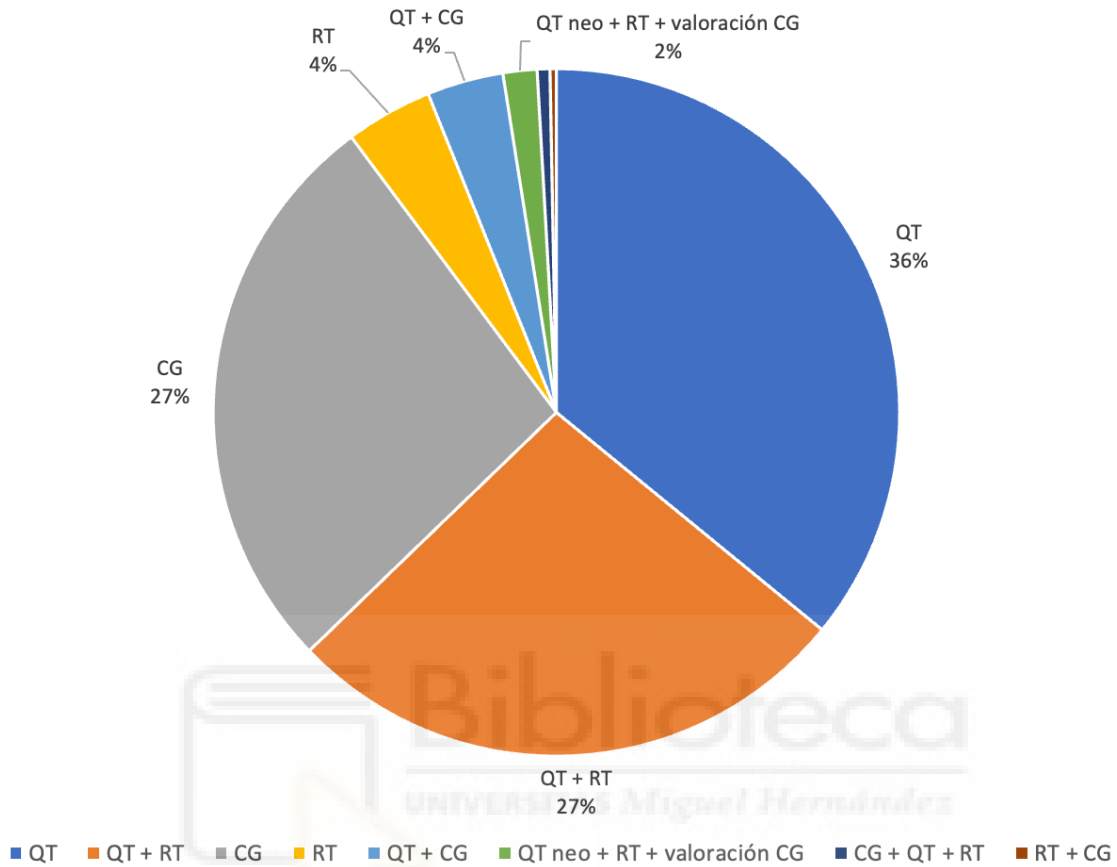


Figura 3: Tratamiento final aplicado.

DISCUSIÓN

El CB es un grave problema sanitario que ocupa el primer lugar en términos de mortalidad mundial por cáncer en ambos sexos (1, 2). A pesar de su elevada incidencia ha sido poco estudiado, pero sí objeto de análisis en trabajos recientes. Tradicionalmente, la prevalencia de esta enfermedad en hombres ha sido más elevada que en mujeres. Sin embargo, en los últimos años se observa una tendencia ascendente del CB en mujeres y

una disminución en hombres. En nuestro estudio el 26% de los pacientes fueron mujeres, en consonancia con datos de otros trabajos como el de Ruano-Ravira et al (10).

El tabaco sigue siendo el principal factor de riesgo en su desarrollo. Entre los factores a los que se atribuye el aumento de esta enfermedad en la mujer, se encuentran mayores tasas de tabaquismo entre la población femenina tras la progresiva aceptación social de su consumo. La proporción de fumadores en nuestra serie fue 95.5% en hombres y 73.5% en mujeres con un IPA de 57 ± 33 y 43 ± 21 respectivamente. En el trabajo de Parente Lamelas et al (15) se identificaron un 17% de mujeres fumadoras, mientras que la proporción de hombres fue similar a la de nuestra serie. Sin embargo, en este estudio se incluyeron únicamente pacientes diagnosticados hasta el año 2006. Esto refleja las diferencias entre sexos en la evolución de la epidemia del tabaquismo en España. La prevalencia entre la población masculina comenzó a disminuir coincidiendo con el aumento de la misma entre mujeres. Es ahora cuando se comienza a observar una deshabituación tabáquica en la población femenina, pero con tendencias mucho más progresivas que las observadas en hombres (3, 16). Esto es muy importante, ya que, además, se ha observado que las mujeres parecen tener más riesgo de desarrollar CB en comparación con los hombres, para un mismo nivel de tabaquismo. (8, 10, 17).

En nuestra serie la estirpe histológica más frecuente en hombres fue el CE y en mujeres el ADC. Sin embargo, al analizar la tendencia de distribución de los distintos tipos histológicos de CB a lo largo del periodo, observamos un progresivo aumento del ADC, mientras que el CE se mantiene estable e incluso parece mostrar tendencia a disminuir.

Esto coincide con los resultados de la mayoría de los estudios (3, 5). Si bien esta tendencia ascendente del ADC se produce en ambos sexos, el crecimiento se concentra en mujeres.

Aunque todos los subtipos histológicos se han asociado con el tabaquismo, esta asociación ha sido más fuerte para el CACP y el CE y menos sólida para el ADC (6). El ADC es el tipo histológico más frecuentemente diagnosticado entre los no fumadores, por lo que su aumento entre fumadores, principalmente mujeres, nos hace reflexionar acerca de nuevos factores de riesgo.

Publicaciones similares sugieren que los cambios sustanciales del diseño y la composición de los cigarrillos en las últimas décadas justifican el mayor riesgo de ADC. La introducción del filtro en la década de 1950, el menor contenido de alquitrán y los cigarrillos con nicotina promueven inhalaciones más profundas. Esto permite una distribución más periférica del humo en el pulmón dando lugar a más casos de ADC que de otras variantes histológicas más proximales. (3, 8, 9). Lo mismo ocurre con el humo de segunda mano (5). En el estudio de Burns et al, se observa además un aumento de los niveles de nitrosaminas específicas del tabaco en los cigarrillos en la década de 1960, lo cual se asocia con un mayor riesgo de ADC, pero no de otros tipos histológicos (18). La reducción de la prevalencia del tabaquismo entre hombres y el inicio más tardío en mujeres, que coincide con estas modificaciones en los cigarrillos, puede dar lugar a la tendencia ascendente de esta variante histológica en la mujer.

En otros trabajos, se atribuyen a factores hormonales y moleculares. En la serie de Lynch et al (19), se observó que la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se asocia con el ADC y que esta mutación es más frecuente en mujeres y no

fumadores. Por otro lado, los datos han demostrado que, tras dejar de fumar, el riesgo de desarrollar CIGP disminuye aproximadamente un 17% al año, mientras que la disminución del ADC es sólo del 8%, lo que explicaría las mayores tasas de incidencia de ADC en población femenina (8). La mejora en de las técnicas diagnósticas y la clasificación histológica, especialmente del ADC, podría haber incrementado el número de diagnósticos, sin embargo, no justifican la magnitud del aumento observado (3, 20). Lortet-Tieulent et al (20) ofrecen explicaciones adicionales que podrían incluir el impacto de la contaminación atmosférica. Se ha sugerido que la contaminación, en particular los óxidos de nitrógeno, aumenta los casos de ADC, pero la ausencia de cambios en las tasas de los nunca fumadores hace que esta hipótesis sea menos tangible.

A pesar de su relevancia, no hay muchas publicaciones que analicen las comorbilidades y los síntomas en el momento diagnóstico y las posibles diferencias entre hombres y mujeres. Los síntomas principales de nuestros pacientes fueron tos y síndrome constitucional en ambos grupos, coincidiendo con otras publicaciones (10, 21). En nuestra serie, hubo más varones que presentaron hemoptisis (29.5%) ($p < 0.001$) y dolor torácico (26.7%) que mujeres con estos síntomas (11.1%) (20.4%). No se observaron diferencias entre síntomas por sexos, ni diferencias en el número de síntomas en el trabajo de Ruano-Ravira et al (10) obteniéndose resultados opuestos en el de Jeon et al (21), donde los síntomas respiratorios fueron más frecuentes en hombres. Sin embargo, en esta última serie solo se utilizaron datos de pacientes diagnosticados con CIGNP. Tampoco se han observado diferencias significativas entre sexos en los síntomas de fumadores y no fumadores (10). La proporción de mujeres asintomáticas en nuestro estudio (9.6%) fue

significativamente mayor que la de hombres (5.8%) ($p = 0.045$), en concordancia con lo observado por Jeon et al (18.3% en hombres, frente a 27.5% en mujeres, $p < 0.001$) (21).

A diferencia de otros estudios, en nuestra investigación se analizaron las metástasis a distancia en el momento diagnóstico en ambos sexos. Estas estuvieron presentes con una distribución semejante en un 46% de mujeres, frente a un 42% de hombres. Además, la proporción de metástasis pleurales fue mayor en mujeres ($p < 0.05$), sin observarse diferencias en otras localizaciones.

Las mujeres fueron diagnosticadas 3 años antes que los hombres, siendo menores de 50 años, un 9.4% de mujeres frente a un 4.5% de hombres. Estos resultados fueron similares a los de otras series, donde se observó que, a mayor consumo de tabaco en mujeres, menor fue la edad al diagnóstico y que dentro de los no fumadores, las mujeres fueron diagnosticadas más tarde que los hombres (10, 22).

Obtuvimos diferencias significativas ($p = 0.005$) entre hombres y mujeres en la distribución de estadios al diagnóstico, existiendo mayor proporción de estadios precoces en mujeres, pero con distribución similar en estadios avanzados. En el trabajo de Jeon et al (21), los resultados fueron similares, observándose diferencias significativas en el diagnóstico de enfermedad en estadio I con 41.3% en mujeres frente a 26.3% en hombres. Por otro lado, Parente Lamelas et al (15) describen diferencias en estadios más avanzados, siendo estas mayores en el estadio IV.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones potenciales. La metodología retrospectiva dificulta la obtención de datos completos, así como el largo periodo de evolución del estudio, que da pie al cambio de la práctica clínica e incluso del tratamiento.

Al mismo tiempo es una fortaleza que esté recogido de forma sistemática durante un largo periodo de tiempo (13 años), en un mismo centro y con un número elevado de pacientes. Por todo ello, los resultados obtenidos parecen contundentes y representativos de la vida real del CB.

CONCLUSIONES

- De los pacientes diagnosticados de CB, la cuarta parte son mujeres.
- La edad de aparición es algo más temprana, pero el porcentaje de mujeres que debutan antes de los 50 años es significativamente mayor que el de hombres.
- En nuestra serie, el carcinoma epidermoide es el más frecuente en hombres y el adenocarcinoma en mujeres, con tendencia a aumentar a lo largo del tiempo.
- En las mujeres, la enfermedad parece ser más agresiva en su debut a nivel pleural, aunque el estadio al diagnóstico es menos avanzado que en hombres.
- A pesar de los avances, se sigue diagnosticando en estadios avanzados, aunque hay predominio en la mujer, de estadios más tempranos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España. 2022.
Disponible en:
https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf.
Consultado el 17-10-2022.
2. Guevara M, Molinuevo A, Salmerón D, Marcos-Gragera R, Carulla M, Chirlaque MD, et al. Cancer Survival in Adults in Spain: A Population-Based Study of the Spanish Network of Cancer Registries (REDECAN). *Cancers*. 2022;14:2441.
3. Guarga L, Ameijide A, Marcos-Gragera R, Carulla M, Delgadillo J, Borràs JM, et al. Trends in lung cancer incidence by age, sex and histology from 2012 to 2025 in Catalonia (Spain). *Sci Rep*. 2021;11:23274.
4. Raskin J, Snoeckx A, Janssens A, De Bondt C, Wener R, van de Wiel M, et al. New Implications of Patients' Sex in Today's Lung Cancer Management. *Cancers*. 2022;14:3399.
5. Nguyen PT, Katanoda K, Saito E, Hori M, Nakayama T, Matsuda T. Trends in lung cancer incidence by gender, histological type and stage at diagnosis in Japan, 1993 to 2015: A multiple imputation approach. *Int J Cancer*. 2022;151:20-32.
6. North CM, Christiani DC. Women and lung cancer: What is new? *Semin Thorac and Cardiovasc Surg*. 2013;25:87-94.

7. He Y, Su Y, Zeng J, Chong W, Hu X, Zhang Y, et al. Cancer-specific survival after diagnosis in men versus women: A pan-cancer analysis. *MedComm* 2022;3:145.
8. Mederos N, Friedlaender A, Peters S, Addeo A. Gender-specific aspects of epidemiology, molecular genetics and outcome: Lung Cancer. *ESMO Open*. 2020;5:796.
9. Joossens L, Sasco A, Salvador T, Villalbí JR. Las mujeres y el tabaco en la unión europea. *Rev Esp Salud Pública* 1999;73:3-11.
10. Ruano-Ravina A, Provencio M, Calvo de Juan V, Carcereny E, Estival A, Rodríguez-Abreu D, et al. Are there differences by sex in lung cancer characteristics at diagnosis? - a nationwide study. *Transl Lung Cancer Res*. 2021;10:3902-11.
11. Ministerio de Sanidad. Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. International. (CIE-O), 3rd ed. 2016.
12. Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28:1563-1579.
13. Martín-Sánchez JC, Clèries R, Lidón-Moyano C, González-de Paz L, Martínez-Sánchez JM. Differences between Men and Women in Time Trends in Lung Cancer Mortality in Spain (1980-2013). *Arch Bronconeumol*. 2016;52:316-20.
14. Ministerio de España. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. (CIE-10), Décima Revisión. 2020.
15. Parente Lamelas I, Abal Arca J, Jesús García García M, Manuel García Pazos J, Acuña Fernández A, Marcos Velázquez P. Cáncer de Pulmón en mujeres,

- comparativo con hombres: Análisis de los Casos Diagnosticados en el complejo hospitalario de Ourense entre 1999 y 2006. Arch Bronconeumol. 2011;47(2):61–5.
16. Rey-Brandariz J, Pérez-Ríos M, Santiago-Pérez MI, Galán I, Schiaffino A, Varela-Lema L, et al. Trends in smoking-attributable mortality in Spain: 1990–2018. Eur J Public Health. 2022;32:919. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9713395/>
17. Dresler CM, Fratelli C, Babb J, Everley L, Evans AA, Clapper ML. Gender differences in genetic susceptibility for lung cancer. Lung Cancer. 2000;30:153–60.
18. Burns DM, Anderson CM, Gray N. Do changes in cigarette design influence the rise in adenocarcinoma of the lung? Cancer Causes Control. 2010;22:13–22.
19. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med. 2004;350:2129–39.
20. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, Rutherford M, Weiderpass E, Bray F. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: Adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. Lung Cancer. 2014;84:13–22.
21. Jeon DS, Kim JW, Kim SG, Kim HR, Song SY, Lee JC, et al. Sex differences in the characteristics and survival of patients with non-small-cell lung cancer: A

retrospective analytical study based on real-world clinical data of the Korean population. *Thorac Cancer*. 2022;13:2584–91.

22. Visbal AL, Williams BA, Nichols FC, Marks RS, Jett JR, Aubry M-C, et al. Gender differences in non–small-cell lung cancer survival: An analysis of 4,618 patients diagnosed between 1997 and 2002. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:209–15.



ANEXO I



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JUAN DE ALICANTE

D. **Francisco Sánchez Ferrer**, Secretario del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario San Juan de Alicante,

CERTIFICA

Que este Comité, en su reunión de fecha 29 de Noviembre de 2022, ha evaluado la propuesta del investigador **D. Eusebi Chiner Vives**, del Servicio de Neumología del Hospital Universitario San Juan de Alicante, para que sea realizado el proyecto de investigación titulado **“ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO EN LA MUJER EN EL DEPARTAMENTO 17 (H. U. SAN JUAN DE ALICANTE) A LO LARGO DE 15 AÑOS.”** Código de Comité: **22/069**.

y que considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados los procedimientos para obtener el consentimiento informado.
- El tratamiento de la información del estudio se realizará conforme a la legislación vigente de protección y confidencialidad de los datos en relación a los métodos, riesgos y tratamiento de los mismos tal y como se contempla en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Reglamento 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016.

y que este Comité da su aprobación a dicho estudio para que sea realizado por **D. Eusebi Chiner Vives**, del Servicio de Neumología del Hospital Universitario San Juan de Alicante.

Lo que firmo en San Juan, a 30 de Noviembre de 2022

SECRETARIO DEL CEI

FRANCISCO
JOSE|SANCHEZ|
FERRER

Firmado digitalmente por
FRANCISCO JOSE|
SANCHEZ|FERRER
Fecha: 2022.11.29 16:31:39
+01'00'

Fdo.: Francisco Sánchez Ferrer

ANEXO II



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 5/12/2022

Nombre del tutor/a	Isabel Betloch Mas
Nombre del alumno/a	Cristina Macarrón Perales
Tipo de actividad	3. Implicaciones ético-legales en humanos
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Estudio epidemiológico del carcinoma broncogénico en la mujer en el departamento 17 (H. U. San Juan de Alicante) a lo largo de 15 años.
Código/s GIS estancias	
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética Humanos	Favorable CEI del Hospital Univesitario San Juan de Alicante
Registro provisional	221114150600
Código de Investigación Responsable	TFG.GME.IBM.CMP.221114
Caducidad	2 años

Una vez atendidas las observaciones/condiciones mencionadas en el informe adjunto del Servicio de Prevención de Riesgos Laborales, en caso de que las hubiera, se considera que el presente TFG/TFM carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones y, por tanto, es conforme. No obstante, es responsabilidad del tutor/a informar y/o formar al estudiante de los posibles riesgos laborales de la presente actividad.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Estudio epidemiológico del carcinoma broncogénico en la mujer en el departamento 17 (H. U. San Juan de Alicante) a lo largo de 15 años**, ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)" y, si procede, en el formulario online: "Condiciones de prevención de riesgos laborales" o en cualquier otra documentación adicional solicitada por la OIR. Es importante destacar que si la información aportada no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.