

Cáncer de pulmón en la mujer

A. López Encuentra

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

En el momento actual, el cáncer de pulmón en la mujer en España no constituye un problema clínico ni epidemiológico; sin embargo, muchos estudios de predicción informan que lo será en el futuro, como ya es una deprimente realidad en otras zonas del mundo como en Estados Unidos. Por ello, el análisis del cáncer de pulmón en la mujer en España ahora puede ser también de interés para un conocimiento predictivo con utilidad clínica.

Recientes estudios realizados en la Comunidad Autónoma de Castilla y León¹ y en la de Extremadura² informan de una frecuencia relativa de cáncer de pulmón en mujeres del 9 y del 5%, respectivamente, sobre el total de casos diagnosticados.

En el estudio efectuado en Castilla y León, sobre 1.015 casos diagnosticados en 1997, la tasa de incidencia bruta por 100.000 habitantes fue de 73,04 para varones y de 7,38 para mujeres¹. Utilizando la tasa de incidencia ajustada por edad por población mundial, por 100.000 habitantes, para varones la cifra es de 41,58 y para mujeres de 4,31.

En el trabajo extremeño, la tasa de incidencia por población mundial es, para varones, de 53,4 y para mujeres de 2,2². El estudio se efectuó sobre 433 casos de cáncer de pulmón diagnosticados en esa Comunidad Autónoma durante 1998.

En la Comunidad Autónoma de Madrid, con un sistema de búsqueda de casos diferente, se ha observado en 1998 una frecuencia relativa de esta enfermedad en mujeres del 9,5% de todos los casos diagnosticados en ese año de cáncer de pulmón (n = 2.961)³. En el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, el registro de tumores detectó, durante el primer trimestre de 1999, 96 pacientes con cáncer de pulmón; el 10,4% ocurría en mujeres (datos no publicados).

En 1996 se publicó un atlas de mortalidad por cáncer en España⁴. La población evaluada era la fallecida entre 1978 y 1992. Las tasas de mortalidad ajustadas por 100.000 habitantes variaban para el cáncer de pulmón, desde 91,8 en Ceuta a 30,17 en Cuenca para varones, y entre 10,85 en Melilla y 3,64 en Soria para mujeres⁴. Se conoce que en 1996 fallecieron en España por esta enfermedad 16.270 personas; el 10% eran mujeres¹.

Correspondencia: Dr. A. López Encuentra.
Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre.
Ctra. de Andalucía, km 5,4. 28041 Madrid.
Correo electrónico: lencuent@h12o.es

Recibido: 17-10-2000; aceptado para su publicación: 24-10-2000.

(Arch Bronconeumol 2001; 37: 55-57)

Finalmente, evaluando la subpoblación de casos con cáncer de pulmón a la que se interviene quirúrgicamente, el 5% son mujeres, al considerar los más de 2.000 casos del registro del Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (GCCB-S)⁵.

En la Comunidad Europea, España es el penúltimo, de un grupo de 12 países, en tasas de incidencia de cáncer de pulmón en varones, y el último en mujeres⁶. Ajustando con la población mundial, la tasa de esta enfermedad en Castilla y León es de 4,3 y en Europa de 10,3¹.

Sin embargo, en Estados Unidos, la tasa de incidencia de cáncer de pulmón en mujeres está entre 38 y 44⁷. En otras regiones del mundo no desarrollado las cifras son similares, como en China (tasa de 37) o mucho más elevadas (tasa de 72,93 en la población maorí de Nueva Zelanda)⁶. En esta evaluación mundial, la tasa femenina española es de las más bajas (2,66-3,14), similar a la de Francia (3,34) o a la de Malta (3,35), y sólo superior a la de India (0,33-2,59)⁷.

Todos estos datos de frecuencia relativa, de tasas de incidencia o de mortalidad son de años recientes, y aunque relativamente bajas, puede que exista una tendencia al incremento. Hace 25 años, la frecuencia relativa de diagnóstico de cáncer de pulmón en mujeres en España era, en el ámbito clínico, del 2%⁸. En un trabajo efectuado en Asturias, se observó que la frecuencia relativa de diagnóstico de esta enfermedad era similar entre 1976 y 1984 (5,8%) al período entre 1984 y 1993 (5%)⁹. En un estudio andaluz se ha evaluado la mortalidad por esta enfermedad en 1975 y en 1997¹⁰; en varones la tasa casi se duplica y en mujeres se detecta un pequeño descenso (de 10,19 a 8,22 muertes por 100.000 personas por año).

Asimismo, durante el período de observación entre 1978 y 1992, en todas las provincias españolas se detecta un incremento superior al 10% de tasas de mortalidad por esta enfermedad en el varón, y un descenso generalizado de esa tasa en mujeres, salvo en Madrid, Baleares y San Sebastián⁴. Por tanto, aún no parece detectarse un claro incremento en las tasas de esta enfermedad en las mujeres; recientemente se ha observado, en la década de los noventa, un ligero incremento anual del cáncer de pulmón en mujeres del País Vasco (M.I. Izarzugaza Lizarraga; comunicación personal).

Otra cuestión de interés es conocer si el cáncer de pulmón en mujeres es diferente al de los varones. En relación con el tabaquismo en mujeres con cáncer del pulmón, existe ese antecedente entre el 23 y el 17% en Es-

paña^{1,2} o el 2% en Francia¹¹. Asimismo, la relación entre las estirpes epidermoide y adenocarcinoma es inversa entre los sexos en nuestras poblaciones. En mujeres predomina el adenocarcinoma (entre el 47 y el 54%)^{1,9,11} sobre el epidermoide (13,6-26%)^{1,9}; en estas mismas experiencias españolas actuales, en varones la estirpe epidermoide era superior (54,4 y 51%)^{1,9} al adenocarcinoma (14,6 y 15%)^{1,9}. En la experiencia del GCCB-S, sobre más de 2.000 casos operados de cáncer de pulmón entre 1993 y 1997, la distribución de los estadios patológicos no difiere significativamente entre los dos sexos (datos no publicados).

Uno de los aspectos más intrigantes del cáncer de pulmón en mujeres son los estudios realizados recientemente sobre biología molecular en un país con conocido desarrollo en esta tecnología y con un numeroso grupo de mujeres con esta enfermedad como Estados Unidos. En los últimos años, ha podido observarse la relación pronóstica entre p53 y el sexo femenino, un análisis multivariable de cáncer de pulmón no microcítico¹² y que los agentes mutágenos o los mecanismos de las mutaciones en p53 en mujeres fumadoras son diferentes a los de las mujeres no fumadoras¹³.

En cáncer de pulmón microcítico se han observado diferencias entre sexos en el nivel de mutaciones en p53¹⁴. Finalmente, en el adenocarcinoma se ha observado una asociación significativa entre el sexo femenino y la mutación en *K-ras*, observando que este último es un fuerte factor pronóstico negativo en los estadios iniciales del cáncer de pulmón en mujeres¹⁵.

Por tanto, en nuestras series, las mujeres portadoras de cáncer de pulmón son más frecuentemente no fumadoras, la estirpe más habitual es el adenocarcinoma, y los estadios patológicos en casos quirúrgicos son similares a los de los varones; la biología molecular señala algunas diferencias entre sexos. La cuestión básica es conocer si la supervivencia por las características previas, o por otras no conocidas, es diferente o no en las mujeres portadoras de esta enfermedad.

En una experiencia danesa, recogida entre 1978 y 1987, que dividía a los pacientes con cáncer de pulmón entre enfermedad localizada, regional o extendida, la probabilidad de supervivencia a 2 años no era claramente diferente entre los varones (un 27, un 8 y un 1%, respectivamente) y las mujeres (un 34, un 10 y un 2%, respectivamente)⁷. Sin embargo, otras experiencias más recientes sugieren que el sexo femenino es un factor pronóstico protector. En un trabajo realizado en Estados Unidos, se incluyó a 186 mujeres con cáncer de pulmón durante 18 años (1980-1998) que tenían resección pulmonar¹⁶; salvo para el estadio patológico I, que era más frecuente en mujeres (el 52 frente al 43%), el resto de los estadios era similar; la mediana de supervivencia en mujeres era 41,8 y en los varones 26,9 ($p = 0,006$). Aunque parecía existir una relación independiente entre sexo y supervivencia, las diferencias señaladas podrían explicarse por la distribución de los estadios y porque la estirpe adenocarcinoma, más frecuente en mujeres, tenía mejor supervivencia.

Otro trabajo, en este caso europeo, evalúa a 198 mujeres con cáncer de pulmón incluídas en 20 años¹¹; se

trata de cáncer de pulmón no microcítico operado; por análisis multivariable, las mujeres tienen mejor supervivencia en los estadios iniciales I y II. Esta mejor supervivencia es independiente del estadio tumoral, los aspectos histológicos, el hábito tabáquico, la edad y el tipo de cirugía.

El futuro del cáncer de pulmón en mujeres en España no es esperanzador, aunque no parezca que sea, hoy día, más frecuente que años previos, como se ha observado en países como Finlandia¹⁷ o Dinamarca¹⁸, que en los últimos 20 o 40 años han duplicado sus tasas de incidencia. En Estados Unidos su crecimiento ha sido evidente¹⁹ y se espera que en el año 2000 el cáncer de pulmón sea la causa del 25% de los fallecimientos de mujeres por cáncer en ese país²⁰. En el Reino Unido, el riesgo acumulado por muerte por esta enfermedad a los 75 años ha aumentado en mujeres fumadoras del 1 al 10%, entre 1950 y 1990²¹. En Europa se observa un incremento de esta afección entre el 15 y el 30% cada 5 años en mujeres, excepto en Francia, Grecia y España en donde el incremento, si existe, es más bajo⁶; considerando los grupos de edad en diferentes países europeos, España ocupa un lugar intermedio en la tasa de incidencia anual en el grupo de los más jóvenes (entre 0 y 44 años) en los varones, y no es el último país en las mujeres; estos parámetros pueden significar un cambio en los niveles globales futuros de esta enfermedad⁶.

El mayor peligro radica en la población fumadora más joven; en Estados Unidos, el porcentaje de fumadores de jóvenes escolares era, en 1997, un 32% más elevado que en 1991²²; como se indica en ese trabajo "los fumadores adultos que dejan de fumar o que fallecen están siendo reemplazados por niños (de ambos sexos) que fuman". El sexo femenino, además, no protege ante el tabaquismo del desarrollo del cáncer de pulmón^{23,24}.

En España se ha especulado con el probable incremento en la incidencia de esta enfermedad en los próximos 20 años teniendo presente que el hábito tabáquico en las mujeres se generalizó a mediados de los años setenta²⁵. Teniendo en cuenta los aspectos mencionados previamente, se deberían prever varias estrategias entre las que se incluiría la epidemiología molecular del cáncer de pulmón en mujeres en nuestro medio²⁶.

En resumen, en España, la tasa de incidencia y la tendencia (hasta ahora) en la frecuencia de cáncer de pulmón en mujeres es baja y estable, respectivamente; hay dudas sobre la caracterización molecular específica de esta nueva enfermedad en el sexo femenino; puede que la supervivencia sea mejor en mujeres para similares niveles de clasificación tumoral y, por último, si en España se inicia la epidemia, debería existir una estrategia planificada de investigación específica en este cáncer y en esta población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de Estudio del Carcinoma Broncopulmonar de la SOCALPAR. Incidencia del carcinoma broncopulmonar en Castilla-León durante el año 1997. Estudio multicéntrico de la Sociedad Castellano-Leonesa de Patología Respiratoria (SOCALPAR). Arch Bronconeumol 2000; 36: 313-318.

A. LÓPEZ ENCUESTRA.- CÁNCER DE PULMÓN EN LA MUJER

2. Sánchez de Cos Escuin J, Riesco Miranda JA, Antón Martínez J, Díaz Santamaría P, Márquez Pérez L, Medina Gallardo JF et al. Incidencia del carcinoma broncopulmonar en Extremadura durante el año 1998. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 381-384.
3. Consejería de Sanidad. Comunidad Autónoma de Madrid. Informe Anual del Registro Central de Tumores la Comunidad Autónoma de Madrid, 1998.
4. López Abente G, Pollán M, Escolar A, Errezola M, Abraira V. Atlas de mortalidad por cáncer y otras causas en España, 1978-1992. Madrid: Fundación Española contra el Cáncer, 1996.
5. Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). Clinical tumour size and prognosis in lung cancer. *Eur Respir J* 1999; 14: 812-816.
6. Olsen JH. Epidemiology of lung cancer. *Eur Respir Month* 1995; 1:1-17.
7. Boyle, Gandini S, Gray N. Epidemiology of lung cancer: a century of great success and ignominious failure. En: Hansen HH, editor. *Textbook of lung cancer*. IASCL. Londres: Martin Dunitz, 2000; 13-25.
8. López Encuesta A, Martínez González del Río J, Pérez Rodríguez E. Datos epidemiológicos en el carcinoma broncogénico. *Med Clin (Barc)* 1979; 72: 361-368.
9. Allende González J. Cáncer de pulmón: cambios en relación con la forma de presentación, diagnóstico y estadificación [Tesis Doctoral]. Oviedo: Universidad de Oviedo, 1995.
10. Ruiz Ramos M, Viciana Fernández F, Canto Casasola V, Hermosín Bono T. Evolución de la mortalidad por cáncer de pulmón en Andalucía desde 1975 a 1997. *Aten Primaria* 2000; 15: 220-225.
11. De Perrot M, Licker M, Bouchardy C, Usel M, Robert J, Spiliopoulos A. Sex differences in presentation, management, and prognosis of patients with non-small cell lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 21-26.
12. D'Amico TA, Aloia TA, Moore MB, Herndon JE, Brooks KR, Lau CL et al. Molecular biologic substaging of stage I lung cancer according to gender and histology. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 882-886.
13. Gealy R, Zhang L, Siegfried JM, Luketich JD, Keohavong P. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 297-302.
14. Tseng JE, Rodríguez M, Ro J, Liu D, Hong WK, Mao L. Gender differences in p53 mutational status in small cell lung cancer. *Cancer Res* 1999; 59: 5666-5670.
15. Nelson HH, Christiani DC, Mark EJ, Wiencke JK, Wain JC, Kelsey KT. Implications and prognostic value of K-ras mutation for early-stage lung cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2032-2038.
16. Ferguson MK, Wang J, Hoffman PC, Haraf DJ, Olak J, Masters GA et al. Sex-associated differences in survival of patients undergoing resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 245-249.
17. Makitaro R, Paakko P, Huhti E, Bloigu R, Kinnula VL. An epidemiological study of lung cancer: history and histological types in a general population in northern Finland. *Eur Respir J* 1999; 13: 436-440.
18. Skuladottir H, Olsen JH, Hirsch FR. Incidence of lung cancer in Denmark: historical and actual status. *Lung Cancer* 2000; 27: 107-118.
19. Fry WA, Phillips JL, Menck HR. Ten-year survey of lung cancer treatment and survival in hospitals in the United States: a national cancer data base report. *Cancer* 1999; 86: 1867-1876.
20. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. *Cancer statistics, 2000*. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 7-33.
21. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *Br Med J* 2000; 321: 323-329.
22. Smith RA, Glynn TJ. Epidemiology of lung cancer. *Radiol Clin North Am* 2000; 38: 453-470.
23. Nordlund LA, Carstensen JM, Pershagen G. Are male and female smokers at equal risk of smoking-related cancer: evidence from a Swedish prospective study. *Scand J Public Health* 1999; 27: 56-62.
24. Kreuzer M, Boffetta P, Whitley E, Ahrens W, Gaborieau V, Heinrich J et al. Gender differences in lung cancer risk by smoking: a multicentre case-control study in Germany and Italy. *Br J Cancer* 2000; 82: 227-233.
25. Borrás JM, Fernández E, Schiaffino A, Borrell C, La Vecchia C. Pattern of smoking initiation in Catalonia, Spain, from 1948 to 1992. *Am J Pub Health* 2000; 90: 1459-1462.
26. Shields PG. Molecular epidemiology of lung cancer. *Ann Oncol* 1999; 10 (Suppl 5): S7-S11.