

Original

## Cáncer de pulmón en mujeres, comparativo con hombres: análisis de los casos diagnosticados en el Complejo Hospitalario de Ourense entre 1999 y 2006

Isaura Parente Lamelas\*, José Abal Arca, María Jesús García García, José Manuel García Pazos, Adelaida Acuña Fernández y Pedro Marcos Velázquez

Complejo Hospitalario de Ourense, Ourense, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de marzo de 2010

Aceptado el 19 de octubre de 2010

Palabras clave:

Cáncer de pulmón

Sexo

Epidemiología

Supervivencia

Keywords:

Lung cancer

Sex

Epidemiology

Survival

### R E S U M E N

**Introducción y objetivo:** Analizar la frecuencia, las características y la supervivencia de las mujeres con cáncer de pulmón (CP), comparándolas con los pacientes varones.

**Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados de CP mediante citohistología del 1999 al 2006. Se estimó la supervivencia por el método de Kaplan-Meier. Para estimar la relación entre las variables se usó la prueba de chi-cuadrado.

**Resultados:** Se diagnosticaron 1.290 pacientes, el 14,7% mujeres. En el grupo de mujeres la edad media ( $\pm$  desviación estándar) fue de  $67 \pm 13$  años. Eran fumadoras el 17%. Según la citohistología, el 53% eran adenocarcinomas, 21% célula pequeña y 13% epidermoide. Se realizó cirugía (20%) en mayor porcentaje que en los varones. No hubo diferencias de supervivencia con el grupo de los hombres.

**Conclusiones:** El 14,7% de los casos fue diagnosticado en mujeres, siendo el porcentaje de fumadoras menor. La estirpe histológica más frecuente es adenocarcinoma. No hubo diferencias de supervivencia con el grupo de los hombres.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Lung Cancer in Women: a Comparison with Men and an Analysis of Cases Diagnosed in Ourense (Spain) 1999–2006

### A B S T R A C T

**Introduction and objective:** To analyse frequency, characteristics and survival of women with lung cancer (LC), in contrast to male patients.

**Patients and methods:** A retrospective study was performed in patients with LC diagnosed by histocytology from 1999 to 2006. Survival was estimated by the Kaplan-Meier method. The chi-squared test was used to compare variables.

**Results:** A total of 1,290 patients were diagnosed, 190 (14.7%) of them were women, with a mean age of  $67 \pm 13$  years. The percentage of smokers was 17%. Histological types: adenocarcinoma 53%, small cell 21%, squamous cell carcinoma 13%. Surgery was performed (20%) in a higher percentage of women than in men. There were no differences in survival between the two groups.

**Conclusions:** Of the total cases diagnosed, 14.7% were women, with a lower percentage of smokers. Adenocarcinoma was the most common histological type in women. There was no differences in survival compared to men.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

El cáncer de pulmón (CP) es actualmente el cáncer más frecuentemente diagnosticado en el mundo<sup>1</sup>, solo en España se estima que

se diagnostican 18.500 casos nuevos al año<sup>2</sup>. Desde el comienzo de la epidemia de CP la incidencia ha sido mayor en hombres que en mujeres, pero en los últimos años hay una tendencia creciente en estas, de hecho, en países como Estados Unidos la relación hombre/mujer se acerca a la unidad<sup>3,4</sup>. En España este cociente continúa siendo elevado, pero de forma menos llamativa que hace años<sup>5</sup>. Esto se debe a que, mientras la incidencia en hombres ha disminuido, en mujeres se mantiene estable o aumenta<sup>6,7</sup>.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: isauraparente@hotmail.com (I. Parente Lamelas).

Por otra parte, la mortalidad por CP en Europa en los últimos años ha tenido un aumento constante en mujeres, con un crecimiento del 4,6% anual<sup>8</sup>. En nuestro país la mortalidad también ha aumentado<sup>5,9</sup>, en la actualidad solo es superada por el cáncer de mama y el de colon.

Dada la creciente incidencia y mortalidad del CP en el sexo femenino, el objetivo de nuestro estudio fue analizar la frecuencia, características clínicas y supervivencia de las mujeres diagnosticadas de CP en nuestra área sanitaria, comparándolas con los varones.

## Pacientes y métodos

Se trata de un estudio observacional y retrospectivo de una cohorte de pacientes con CP diagnosticados desde el 1 de enero de 1999 al 31 de diciembre de 2006 en el Complejo Hospitalario de Ourense. Se incluyó a todos los pacientes diagnosticados de CP por primera vez mediante citología y/o histología. Los pacientes se incluyeron en el momento del diagnóstico y la recogida de datos se realizó consultando la base de datos del Servicio de Documentación Clínica, el archivo de Broncoscopias y de Anatomía Patológica.

Diseñamos una base de datos mediante el programa SPSS 15.0, estableciendo un protocolo de recogida de datos que incluía: identificación, edad, sexo, hábito tabáquico, síntomas, comorbilidad, hallazgos de la fibrobroncoscopia (FBC), pruebas diagnósticas, estadificación, diagnóstico definitivo, tratamiento y fecha de fallecimiento. Para la clasificación histológica se siguió la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>10</sup>. Para el estudio de extensión tumoral se siguió la Clasificación de Mountain<sup>11</sup>. La fecha de fallecimiento la tomamos de la historia clínica, y si en esta no constaba, mediante llamada telefónica al domicilio o bien en el Registro de Mortalidad de Galicia. Establecimos el censor (último día de estudio) el 30 de septiembre de 2009. Como nunca fumadores se definieron aquellos pacientes que habían fumado menos de 100 cigarrillos durante su vida, y los exfumadores, como aquellos que habían dejado el hábito 6 o más meses antes.

## Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante análisis descriptivo, donde los resultados de las variables cuantitativas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar o como mediana e intervalo de confianza (IC) del 95%, según el caso. Las variables cualitativas se expresan como frecuencias absolutas y porcentajes. Para determinar la asociación entre sí se empleó la prueba de la  $\chi^2$ . Estimamos la supervivencia por el método de Kaplan-Meier y las curvas obtenidas se compararon mediante la prueba de Mantel-Haenszel (rangos logarítmicos). Se realizaron análisis multivariados para identificar factores relacionados con la muerte de las mujeres con CP, basados en el modelo de estimación de riesgos proporcionales de Cox (las variables incluidas fueron edad, tabaquismo, tipo histológico, estadio y tratamiento recibido). El nivel de significación estadística (p) se estableció en 0,05. El programa estadístico utilizado fue el SPSS 15.0.

## Resultados

### Características demográficas

Se diagnosticó CP en 1.290 pacientes, de los cuales 190 (14,7%) eran mujeres. Las principales características de los pacientes, diferenciando en función del sexo, se recogen en la **tabla 1**.

**Tabla 1**

Características de los pacientes en función del sexo.

	Mujeres	Varones	p
Edad (años)	67,41 $\pm$ 13	68,16 $\pm$ 10,8	0,39
Antecedente de tabaquismo	17%	95%	< 0,001
Paquetes/año	36,7 $\pm$ 18	61,7 $\pm$ 29,7	< 0,001
Estadio I, II	18,4%	20,1%	0,027
Estadio IIIA, IIIB	34,7%	43,1%	0,028
Estadio IV	46,8%	36,8%	0,04
Cirugía	20%	14,4%	0,032
Quimioterapia	54,3%	57,9%	0,19
Radioterapia	32,4%	34,5%	0,32
Paliativo	28,1%	26,8%	0,39
Supervivencia	11%	9,3%	0,4

**Tabla 2**

Comorbilidades asociadas en pacientes mujeres y varones.

	Mujeres	Varones	p
Hipertensión arterial	31,7%	20,2%	0,000
Cardiopatía	12,6%	18,7%	0,051
Neoplasia previa	11,1%	10,6%	0,899
Diabetes	10,5%	12,5%	0,053
Neumonía previa	8,9%	10,7%	0,052
Digestiva	8,9%	13,7%	0,08
Psiquiátrica	7,4%	2,9%	0,005
Neurológica	7,4%	7,4%	1,000
EPOC	5,8%	45,5%	0,000

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

### Características clínicas

En el grupo de mujeres con CP las comorbilidades asociadas más frecuentes fueron hipertensión arterial (31,7%) y cardiopatía (12,6%) y en los hombres fueron enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (45,5%) e hipertensión arterial (20,2%) (**tabla 2**). Los principales síntomas fueron tos y síndrome general en ambos sexos (**tabla 3**). A todas las mujeres se le realizó FBC encontrando signos directos o indirectos de neoplasia en la visión directa en 121 (63,7%). En el grupo de las mujeres el diagnóstico citohistológico fue adenocarcinoma en 101 pacientes (53,2%), célula pequeña en 41 (21,6%), epidermoide en 25 (13,2%) y otros en 23 (12,1%). La **tabla 4** muestra el análisis comparativo en función del sexo y del hábito tabáquico del tipo histológico, estadio y tratamiento.

### Supervivencia

La supervivencia al final del estudio para el conjunto de pacientes fue del 9,6% (mediana 8,5 meses; IC del 95%, 7,7-9,3). La supervivencia en el grupo de las mujeres fue del 11% (mediana 7,9 meses; IC del 95%, 6,18-9,61), mientras que en el grupo de los varones fue del 9,3% (mediana 8,6 meses; IC del 95%, 7,8-9,4). No hubo diferencias significativas de supervivencia entre los dos grupos (rango logarítmico = 0,691; p = 0,4) (**fig. 1**).

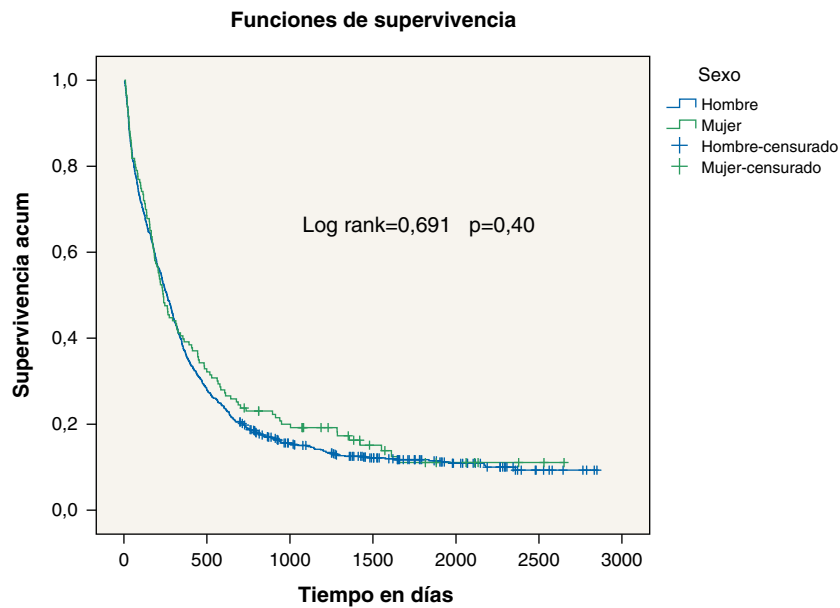
**Tabla 3**

Síntomas a la presentación en pacientes mujeres y varones.

	Mujeres	Varones	p
Tos	58,4%	52%	0,059
Pérdida de peso	40%	43,3%	0,154
Disnea	32,1%	26%	0,050
Dolor torácico	21,1%	27,1%	0,047
Dolor extratorácico	13,7%	11,9%	0,279
Hemoptisis	11,6%	28,9%	0,000
Expectoración	11,1%	15,4%	0,072
Asintomático	9,5%	5,8%	0,045
Fiebre	7,9%	8,2%	0,515
Síntomas neurológicos	6,8%	6,6%	0,508

**Tabla 4**  
Análisis comparativo en función del sexo y el hábito tabáquico.

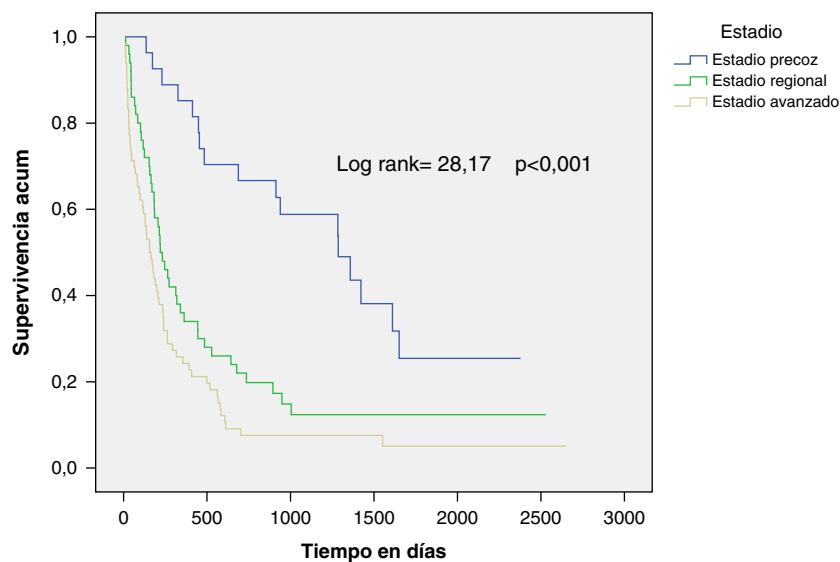
	Mujeres		Hombres	
	Fumadoras, n (%)	Nunca fumadoras, n (%)	Fumadores, n (%)	Nunca fumadores, n (%)
Estadio precoz	4 (12,5%)	31 (19,9%)	202 (20,3%)	10 (19,2%)
Estadio regional localizado	11 (34,4%)	54 (34,6%)	433 (43,4%)	22 (42,3%)
Estadio avanzado	17 (53,1%)	71 (45,5%)	362 (36,3%)	20 (38,5%)
Epidermoide	2 (8,7%)	14 (11,7%)	359 (46%)	15 (36,6%)
Adenocarcinoma	9 (39,1%)	63 (52,5%)	182 (23,3%)	14 (34,1%)
Célula pequeña	9 (39,1%)	24 (20%)	181 (23,2%)	7 (17,1%)
Otros	3 (13%)	19 (15,8%)	58 (7,4%)	5 (12,2%)
Cirugía	4 (18,2%)	26 (22,2%)	127 (16,6%)	6 (14,6%)
Quimioterapia	14 (63,6%)	48 (41%)	402 (52,4%)	19 (46,3%)
Radioterapia	0 (0%)	11 (9,4%)	63 (8,2%)	1 (2,4%)
Paliativo	4 (18,2%)	32 (27,4%)	175 (22,8%)	15 (36,6%)



**Figura 1.** Curvas de estimación de supervivencia según sexo.

En las mujeres hubo diferencias significativas en la supervivencia en función del estadio (rango logarítmico = 28,31;  $p < 0,001$ ) (fig. 2) y del tratamiento, siendo significativamente mejor en

las pacientes que reciben tratamiento quirúrgico (rango logarítmico: 37;  $p < 0,001$ ); lo mismo sucede en los hombres (fig. 3). No hubo diferencias significativas de supervivencia entre ambos sexos



**Figura 2.** Curvas de supervivencia en mujeres según estadio clínico.

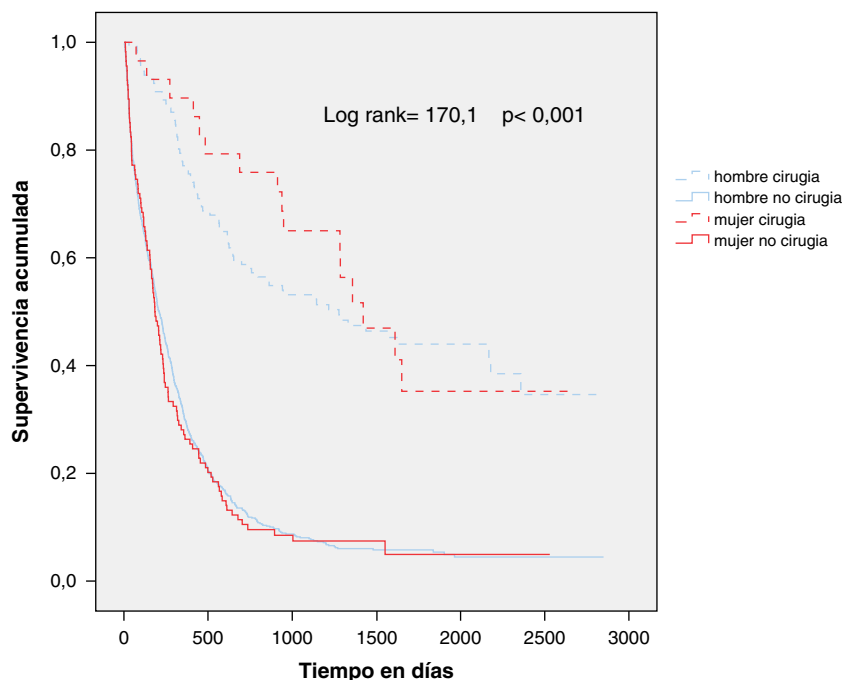


Figura 3. Curvas de estimación de supervivencia en función del sexo y del tratamiento quirúrgico.

en función del tabaquismo (rango logarítmico = 6,96;  $p=0,073$ ) (fig. 4).

En el análisis multivariado de regresión de Cox, el riesgo de fallecer en las mujeres fue significativamente mayor con la edad avanzada, el subtipo epidermoide y los estadios avanzados.

### Discusión

En los últimos años existe una tendencia ascendente en las tasas de CP en las mujeres españolas<sup>6</sup>. En nuestro estudio observamos un 14,7% de casos de CP en mujeres, porcentaje similar al de otros trabajos españoles, como el de Hernández et al<sup>6</sup>, con un 13% en Castilla

León y Cantabria, o Miravet et al<sup>12</sup> con un 15,3% en la provincia de Castellón.

El CP es la principal causa de muerte por cáncer en el mundo y el tabaco es el más importante factor de riesgo para su desarrollo, estando implicado en el 90% de los casos<sup>13,14</sup>. En nuestro estudio observamos un 17% de mujeres fumadoras comparado con el 95% de varones fumadores. Por otra parte el CP en no fumadores es más frecuente en mujeres que en hombres. Así, en una revisión de Sun et al<sup>15</sup> de casos de CP en no fumadores, se observa una proporción más alta en mujeres tanto en Europa como en Estados Unidos (21% en Europa y 15% en Estados Unidos). El elevado porcentaje de mujeres no fumadoras también podría explicarse por predisposición

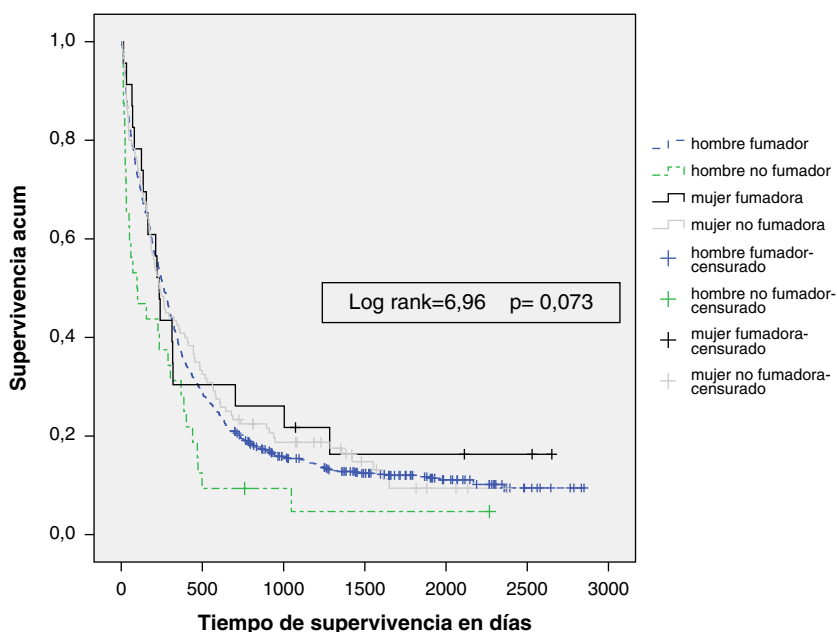


Figura 4. Curvas de supervivencia en función del sexo y el hábito tabáquico.

genética, tabaquismo pasivo o factores ambientales<sup>16</sup>, factores de riesgo que no fueron analizados al tratarse de un estudio retrospectivo.

En nuestro trabajo encontramos que las mujeres tienen un consumo acumulado de tabaco menor que los hombres, tal como se observa en algunos estudios<sup>17</sup>. Dresler et al<sup>18</sup> formulan la hipótesis de que las mujeres tienen más susceptibilidad para desarrollar CP con el mismo nivel de exposición al humo de tabaco, mientras que otros autores, como Bain et al<sup>19</sup>, encuentran que el riesgo de desarrollar CP entre hombres y mujeres es similar para el mismo nivel de consumo.

En nuestra serie la estirpe histológica más frecuente fue el adenocarcinoma, al igual que en otros trabajos<sup>6,7,14,20</sup>. La asociación de CP con el tabaco es más estrecha para carcinoma escamoso, célula pequeña y célula grande<sup>21</sup> que para adenocarcinoma, que es más frecuente en no fumadores. Por otro lado, el cambio en la composición de los cigarrillos y el uso de filtros también se ha relacionado con el aumento de adenocarcinoma<sup>22</sup>. Sin embargo, las diferencias de distribución en la histología del CP no pueden explicarse solo por los datos anteriores. Factores hormonales o moleculares pueden influir en las diferencias de histología observadas entre los sexos. Así, Lynch et al<sup>23</sup> observaron que la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se asocia con adenocarcinoma y esta mutación es más frecuente en mujeres no fumadoras, lo cual tiene implicaciones en el tratamiento actual con fármacos dirigidos a dianas moleculares precisas y específicas<sup>24</sup>.

La supervivencia del CP a los 5 años varía entre el 6 y el 16%<sup>12,25-27</sup>. En nuestro trabajo fue del 11%, sin diferencias significativas entre hombres y mujeres. Diversos autores han investigado la influencia del sexo en la supervivencia del CP con resultados contradictorios. Algunos encontraron que el sexo femenino se relacionaba con un mejor pronóstico<sup>28</sup>. Sin embargo, estudios previos<sup>29</sup> observaron una peor supervivencia y respuesta al tratamiento en las mujeres. Las diferencias de metodología de estos trabajos hacen difícil comparar los resultados y en todo caso es necesario esperar a futuros estudios que evalúen poblaciones similares para poder establecer la verdadera influencia del sexo en el pronóstico del CP.

Por otra parte, la cirugía prolonga la supervivencia en los estadios precoces de CP. En nuestra serie, el 20% de las mujeres recibieron tratamiento quirúrgico, porcentaje significativamente mayor que en el grupo de los hombres (14%). Esto es así a pesar de que no hubo diferencias significativas entre ambos sexos, en el porcentaje de pacientes diagnosticados en estadio precoz, lo cual puede deberse a la influencia de la comorbilidad, ya que la EPOC plantea serios problemas a la hora de indicar este tipo de tratamiento<sup>30</sup>, y el porcentaje de pacientes con EPOC es significativamente mayor en varones que en mujeres en nuestra serie.

En conclusión, en nuestro estudio el 14,7% de los casos fue diagnosticado en mujeres, siendo el porcentaje de fumadoras menor y con menos consumo acumulado de tabaco que en el grupo de los hombres. El diagnóstico histológico más frecuente, al igual que en otras series, fue adenocarcinoma. No se encontraron diferencias significativas de supervivencia con el grupo de los varones.

## Bibliografía

- Ahmedin JA, Tiwari RC, Murray T. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2004;54:8-29.

- López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez B, Hernández V, Lope V, et al. Situación del cáncer en España: incidencia. *Anales Sis San Navarra*. 2004;27:165-73.
- National Cancer Institute. SEER. Cancer Statistic Review 1975-2001. Disponible en: <http://www.seer.cancer.gov>.
- Eggleston BL, Meireles SI, Flieder DB, Clapper ML. Population-based trends in lung cancer incidence in women. *Semin Oncol*. 2009;36:506-15.
- Sánchez de Cos J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:341-8.
- Hernández JR, Heras F, Cordobilla MR, Antolin T, Bollo E, Grupo de Estudio CB07-SOCALPAR. Incidencia del carcinoma broncopulmonar en Castilla y León y en Cantabria durante el año 2007. Estudio de La Sociedad Castellano-Leonesa y Cantabria de Patología Respiratoria (SOCALPAR). *Arch Bronconeumol*. 2010;46:7-14.
- Sánchez de Cos J, Miravet L, Abal J, Núñez A, Hernández J, Castañar AM, et al. Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de cáncer de pulmón en España (Estudio EPICLI-CP 2003). *Arch Bronconeumol*. 2006;42:446-52.
- Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Cancer mortality in the European Union, 1970-2003, with a joinpoint analysis. *Ann Oncol*. 2008;19:631-40.
- Cayuela A, Rodríguez S, López JL, Vigil E, Otero R. Mortalidad por cáncer de pulmón en España. Evolución en 25 años (1980-2005). *Arch Bronconeumol*. 2008;44:70-4.
- Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J*. 2001;18:1059-68.
- Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*. 1997;111:1710-7.
- Miravet L, Peláez S, Paradís A, Arnal M, Cabadés F. Estudio epidemiológico del cáncer de pulmón en el norte de la provincia de Castellón. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:298-301.
- US Department of Health and Human Services. Women and smoking: a report of the surgeon general. Washington, DC: Public Health Service. Office of the Surgeon General; 2001.
- Hernández JR, Tapias JA, Moreno P, Rodríguez A, Paniagua S, Sánchez JC. Incidencia del cáncer de pulmón en la provincia de Ávila. Año 2002 y tendencias en una década. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:304-10.
- Sun S, Schiller JH, Gazdar AK. Lung cancer in never smokers—a different disease. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:778-90.
- Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol*. 2007;25:561-70.
- Belani CP, Marts S, Schiller J, Socinski MA. Women and lung cancer: epidemiology, tumor biology and emerging trends in clinical research. *Lung Cancer*. 2007;55:15-23.
- Dresler C, Fratelli C, Babb J, Everley LC, Evans AA, Clapper ML. Gender differences in genetic susceptibility to lung cancer. *Lung Cancer*. 2000;30:153-60.
- Bain C, Feskanich D, Speiser FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, et al. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Inst*. 2004;96:826-34.
- Santos-Martínez MJ, Curull V, Blanco ML, Macía F, Mojal S, Vila J, et al. Características del cáncer de pulmón en un hospital universitario. Cambios epidemiológicos e histológicos en relación con una serie histórica. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:307-12.
- International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2002. Lyon, Francia: International Agency for Research on Cancer; 2002.
- Toh CK. The changing epidemiology of lung cancer. *Methods Mol Biol*. 2009;472:397-411.
- 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.
- Sánchez de Cos J. Nuevas dianas y estrategias terapéuticas en el cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol*. 2002;38:386-91.
- Sánchez de Cos J, Disdier C, Corral J, Riesco JA, Sojo MA, Masa JF. Supervivencia global a largo plazo en el cáncer de pulmón. Análisis de una serie de 610 pacientes no seleccionados. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:268-74.
- Sánchez de Cos J, Miravet L, Abal J, Núñez A, Muñoz FJ, García L, et al. Lung cancer survival in Spain and prognostic factors: a prospective, multiregional study. *Lung Cancer*. 2008;59:246-54.
- Fry WA, Phillips JL, Menck HR. Ten-year survey of lung cancer treatment and survival in hospitals in the United States. *Cancer*. 1999;86:1867-76.
- Cerfolio RJ, Bryant AS, Scott E, Sharma M, Robert F, Spencer SA, et al. Women with pathologic stage I, II, and III non-small cell lung cancer have better survival than men. *Chest*. 2006;130:1796-802.
- Kirsh MM, Tashian J, Sloan H. Carcinoma of the lung in women. *Ann Thorac Surg*. 1982;34:34-9.
- Abal J, Parente I, Almazán R, Blanco J, Toubes ME, Marcos P. Cáncer de pulmón y EPOC: una asociación frecuente. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:502-7.