

TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA SUPERVIVENCIA
Y EL TIEMPO DE DEMORA EN EL PROCESO
DIAGNÓSTICO-TERAPEÚTICO DEL CÁNCER DE
PULMÓN EN MUJERES Y SU RELACIÓN CON LA
MORTALIDAD**

Doctorando:

Antonio Domínguez Petit

Directores de Tesis:

Dr. José Luis López Campos Bodineau

Dr. Aurelio Cayuela Domínguez

INTRODUCCION.

1.-CANCER DE PULMON: EPIDEMIOLOGÍA, HISTOLOGÍA Y PRESENTACIÓN CLÍNICA.

El cáncer de pulmón continúa siendo la principal causa neoplásica de muerte en el mundo, suponiendo más de un millón de casos anualmente [1,2](#), y una de las enfermedades de origen respiratorio que ocasionan mayor mortalidad. La mortalidad por cáncer de pulmón ha experimentado notables variaciones durante los últimos años. En Estados Unidos, el cáncer de pulmón es la principal causa de muerte en relación al cáncer. En 2008 se registraron 215.000 casos, 114.090 en hombres y 100.330 en mujeres, suponiendo 161.840 muertes por esta enfermedad,[3](#) Las muertes por cáncer de pulmón hoy día ya exceden el número total de muertes debidas a las 2 siguientes cánceres más frecuentes juntos, tanto en hombres (próstata, colorrectal) como en mujeres (mama, colorrectal) [4](#).

De hecho, el cáncer de pulmón sobrepasó al de mama como principal causa de muerte asociada al cáncer en mujeres en 1987 [5](#), suponiendo actualmente más del 27% de todas las muertes por esta causa en la mujer [6](#).

Los datos de evolución de mortalidad en la Unión Europea durante el período 1997-2002, mostraron un descenso de las tasas estandarizadas del -1,9% anual en los varones, mientras que en las mujeres se incrementaron un 1,6% [7](#).

Así, aunque la mortalidad por cáncer de pulmón en las mujeres está todavía aumentando en gran parte de los países de la UE, en los últimos años se aprecian tendencias más favorables, sobre todo en los grupos de edad más jóvenes [8,9](#). Efectivamente, en la UE las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón en las mujeres de 20-44 años, tras un período de incremento (1970-1991) del 2,8%, han comenzado a descender un 3,6% por año¹⁰, lo cual hace pensar que si se lograra disminuir el consumo de tabaco entre las mujeres, la epidemia de cáncer de pulmón en la UE podría controlarse y no alcanzaría los niveles observados en EE.UU.¹⁰.

Actualmente, en la Unión Europea (UE) el cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en varones y la tercera en mujeres. En este territorio, el cáncer de pulmón tuvo una mortalidad estimada de 171.990 varones y 64.100 mujeres durante 2006, lo que representa el 26,3 y el 12,5% de la mortalidad por cáncer, respectivamente [11](#)

En España, la evolución de la mortalidad por cáncer de pulmón ha seguido una tendencia similar. En 1996 se publicó un atlas de mortalidad por cáncer en España. Las tasas de mortalidad ajustadas por 100.000 habitantes variaban para el cáncer de pulmón entre 10,85 en Melilla y 3,64 en Soria para mujeres [12](#). En 1996 fallecieron en España por esta enfermedad 16.270 personas; el 10% eran mujeres [13](#).

Un estudio andaluz evaluó la mortalidad por esta enfermedad en 1975 y en 1997; en varones la tasa casi se duplicaba y en mujeres se detectaba un pequeño descenso (de 10,19 a 8,22 muertes por 100.000 personas por año) [14](#). En Andalucía, tras 2 períodos de aumentos significativos en 1975-1988 y 1988-1994, con incrementos anuales para varones y mujeres del 3,6 y el 1,4%, respectivamente, las tasas estandarizadas de mortalidad por cáncer de pulmón en los varones se estabilizaron en el período 1994-2002. Por el contrario, en las mujeres, tras un período inicial (1975-1992) de descenso (-0,5%; $p < 0,05$), las tasas vienen sufriendo un incremento significativo del 3,3% anual [15](#).

Evolución de la mortalidad por cáncer de pulmón en España.

En 2005 fallecieron en España por CP 19.115 personas: 16.645 varones y 2.470 mujeres, lo que representa el 26,6% y el 6,6%, respectivamente, de la mortalidad por cáncer [16](#). Pese a que las cifras absolutas muestran una tendencia temporal ascendente, el porcentaje de aumento va siendo menor (tabla 1), con lo cual nos vamos acercando, más lentamente, a la tendencia del grupo de países occidentales (EE.UU., Canadá, Reino Unido, Suecia, etc.) que algunos años antes comenzaron a registrar, primero una estabilización, y después un declive en la incidencia de la enfermedad, como ya muestran estudios, que han registrado que en la UE las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón en mujeres de 20 a 44 años, tras un período de incremento del 2,8% durante 1970-1991, han comenzado a descender un 3,6% por año [10](#).

Tabla 1. Fallecimientos por cáncer de pulmón en España. Evolución durante 1980-2005.

	1980	1985	1990	1995	2000	2005
Varones	7.597	10.085	12.662	14.931	15.477	16.645
Porcentaje de variación*	-	+32,7	+25,5	+17,9	+3,6	+7,5
Mujeres	1.174	1.264	1.320	1.579	1.886	2.470
Porcentaje de variación*	-	+7,6	+4,4	+19,6	+19,4	+30,9
Total	8.771	11.349	13.982	16.510	17.363	19.115
Porcentaje de variación*	-	+29,4	+23,2	+18,0	+5,1	+10,0
Relación varón/mujer	6,5	7,9	9,6	9,4	8,2	6,7

Tomado de *Sánchez De Cos Escuín J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales. Arch Bronconeumol. 2009; 45(7): 341–348.*
Fuente de datos: Instituto nacional de estadística.

* Se presentan las cifras de fallecidos y los incrementos porcentuales sobre el total de fallecidos en el año indicado en la columna anterior.

El estudio de Cayuela de 2008 [17](#), realiza un análisis de la evolución de la mortalidad por cáncer de pulmón en España en los últimos 25 años desde 1980 a 2005. En éste

encontramos que en los varones las tasas truncadas, tras un período de incremento anual de un 3,1% ($p < 0,05$) durante 1980-1992, comienzan a descender a partir de 1992 hasta 2005, un $-0,8\%$ anual ($p < 0,05$). Las tasas específicas por grupos de edad muestran un descenso estadísticamente significativo por debajo de los 85 años que comienza en la década de los noventa. Sin embargo, en las mujeres las tasas truncadas, tras un período inicial en que permanecen estables, se incrementan significativamente a partir de 1992 un 6,3% anual. Y el análisis por grupos de edad muestra que las tasas se han incrementado en todos ellos, excepto en los grupos de 25-34 y 75-84 años, donde permanecen estables. Así mismo, la prevalencia de mujeres fumadoras ha ido disminuyendo durante el período 1997-2003 en el grupo de etario de los 25 a 44 años (de un 47,1% a un 38,2%)¹⁸, lo cual incide en la importancia de potenciar los programas de prevención y deshabituación tabáquica en el control de la potencial epidemia de cáncer de pulmón en España con vistas a evitar alcanzar cotas de incidencia como las observadas en EE.UU. 3,10.

Evolución de la incidencia de cáncer de pulmón en mujeres.

Varios estudios de incidencia de nuestro país ¹⁹⁻²⁴ corroboran el aumento de casos de CP en mujeres, con incidencias medias de 3-4,5 casos por 100.000 habitantes, aunque en algunos lugares ya es más acusado. Desde el comienzo de la epidemia del CP, la tasa de incidencia en la mujer ha sido inferior a la del varón, aunque durante los últimos años se ha registrado en todo el mundo una tendencia a la igualación de ambas, (por ejemplo en EE.UU. el cociente se acerca a la unidad²⁵).

Según numerosos análisis estadísticos e interpretaciones de grandes registros de CP, entre la población no fumadora, la incidencia de CP es más elevada en la mujer ²⁶⁻²⁸,

probablemente en relación con la distribución por sexo de las estirpes histológicas del CP, por ser el adenocarcinoma más frecuente en mujeres con una asociación más débil con el tabaco.

En nuestro país, la relación hombre/mujer es aún elevada, y sustancialmente mayor que en otros países²⁹, aunque menos acusada que hace años, como puede verse en la [tabla 1](#), en la que puede observarse una tendencia a la disminución de ese cociente, en lo que respecta a las cifras de mortalidad. En 2003, se llevó a cabo en España, el estudio EpicliCP 2003 ²⁴, un estudio observacional prospectivo multicéntrico nacional. Las tasas estandarizadas de incidencia según la población mundial variaron entre 42,4 y 61,8 por cada 100.000 habitantes para hombres, y entre 1,5 y 8,6 por cada 100.000 habitantes en mujeres. La proporción hombre:mujer fue 8,5:1 (1.064 hombres y 125 mujeres), con una edad media de 67,8 años en el conjunto de la muestra (67,8 para hombres y 67,3 en mujeres), aunque el 51% de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón tenían más de 70 años, coincidiendo con la mayoría de registros ^{13,30-32}.

Sin embargo, en este estudio se observó un aumento global de la proporción de mujeres, desde 7,2% hasta el 10,9% ($p < 0,01$) comparado con el período 1990-1999 ³³, pero observándose notables diferencias entre distintas regiones españolas, desde una relación hombre:mujer, por ejemplo, de 4,1:1 en Orense hasta 39:1 en Mérida, que se podrían atribuir a pequeñas diferencias temporales en la incorporación masiva de la mujer al consumo de tabaco. Igualmente, pudo constatarse que en varones, pero no en mujeres, el porcentaje de ex-fumadores sobrepasaba ya ligeramente al de fumadores, cuando sólo unos años atrás, predominaban los últimos.

En Andalucía, en el período 2001-2004 las tasas de incidencia estandarizadas según población europea, pasaron de 6,2 casos por 100.000 mujeres a 7,6, lo que supone un incremento medio anual del 5,2%, pero en las tasas truncadas este incremento es del 9,6%, pasando de 8,5 casos por 100.000 mujeres en el año 2001 a 12,3 en 2004, mostrando la misma tendencia ascendente observada en otras áreas de España [34](#).

Descripción de las histologías más frecuente en el cáncer de pulmón.

Con respecto a la estirpe histológica, aunque con diferencias temporales según las zonas geográficas, hay una tendencia universal al aumento de la proporción de adenocarcinomas y a la disminución de carcinomas epidermoide. En general, aunque el tabaco es un factor de riesgo para todos los tipos histológicos de cáncer de pulmón, la asociación es más fuerte en los carcinomas microcítico y epidermoide, siendo la estirpe adenocarcinoma la que tiene un vínculo menos estrecho con el tabaquismo. Por tanto, la proporción de adenocarcinomas entre no fumadores varía en distintos países entre el 40 y el 76% [26](#). Por el contrario, parece que un elevado consumo acumulado de tabaco constituye un factor preferencial para el desarrollo del tipo microcítico [35](#).

En varios países europeos, sin embargo, la estirpe epidermoide, pese a haber experimentado un declive porcentual en los últimos 20-30 años, todavía es la más frecuente entre varones: un 37% en Francia, un 44% en Polonia y un 45% en Holanda, durante el período 1993-1997 [36](#). En España, también se sigue observando una mayoría de carcinomas epidermoide: un 37,7% de promedio en el estudio EpicliCP-2003 [24](#) y porcentajes que varían entre el 24 y el 50,5% en registros locales o regionales [13,30-32](#). Por otro lado, el carcinoma microcítico todavía representa alrededor del 20% en la mayoría de los registros de nuestro país [13,24, 30-32](#).

Presentación clínica.

La presentación clínica sigue siendo muy variable. Según el estudio EpicliCP-2003 [24](#), el síntoma más frecuente fue la tos (31,5%), seguida de la pérdida de peso (23,8%) y el dolor torácico (22%), hemoptisis (19,1%) y síntomas derivados de metástasis a distancia (12,1%). Pero el hallazgo casual, el porcentaje de pacientes asintomáticos diagnosticados, ha aumentado sustancialmente, llegando incluso al 18,1% en Extremadura en 2003 [37](#). En el EpicliCP [24](#), el porcentaje de hallazgos radiológicos en pacientes asintomáticos fue del 13,7%. Estos datos, probablemente son consecuencia de la mayor cobertura sanitaria de nuestra población y de una actitud diagnóstica más activa, con un uso más frecuente de pruebas diagnósticas, además de reflejar la cada vez más frecuente comorbilidad del cáncer de pulmón, propia de una edad más avanzada, que permite diagnóstico precoces por estudio por otras patologías, las más comunes las enfermedades cardiorrespiratorias, aunque esto es difícil de examinar por las diferencias metodológicas en los registros de comorbilidad de los distintos trabajos.

Por todo lo anteriormente expuesto, en el momento actual, el cáncer de pulmón en la mujer en España comienza a erigirse en un problema epidemiológico, y se especula 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 setenta [38](#).

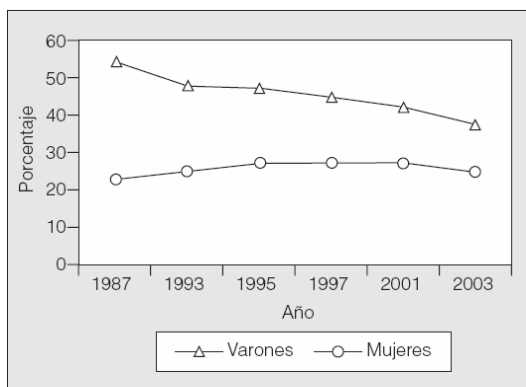
2.- TABAQUISMO EN MUJERES.

El principal factor de riesgo del cáncer de pulmón es el consumo de tabaco, que es responsable del 85-90% de las muertes por esta causa, teniendo los fumadores 22 veces más probabilidad de morir de cáncer de pulmón que los no fumadores³⁹.

En España la primera estimación representativa de la prevalencia de fumadores se realizó en 1978 (un 53,9% de los varones y un 16,5% de las mujeres mayores de 8 años fumaban regularmente)⁴⁰. El Ministerio de Salud llevó a cabo otras dos encuestas en 1982 y 1989, así como una serie de Encuestas Nacionales de Salud (ENS) estandarizadas que incluían una sección sobre el consumo de tabaco ⁴¹.

Con excepción de las ENS, la información de las otras encuestas no es estrictamente comparable debido a cambios en la definición de fumador y el rango de edad de la población diana. Las seis encuestas nacionales de salud realizadas durante el período 1987-2003 (tabla III) permiten conocer la proporción de “fumadores” en la población adulta. El efecto observado es que las prevalencias en varones y mujeres mayores de 16 años se aproximan (fig. 1).

Figura 1. Proporción de fumadores entre la población adulta (≥ 16 años de edad).



El 31,1% de la población española de 16 años o más (un 37,6% de los varones y el 24,7% de las mujeres) fumaba (fumadores ocasionales más fumadores diarios) en 2003. Este porcentaje ha ido descendiendo desde 1987 tanto en el conjunto de la población, donde la prevalencia descendió un 19,8%, como entre los varones, en quienes se redujo un 31,4%. [17](#)

Las mujeres se han incorporado al consumo de tabaco más tarde que los varones, condicionadas por factores socioculturales relacionados con su incorporación al mundo laboral y el movimiento de igualdad de derechos. Por eso, en las mujeres la prevalencia de fumadoras se ha incrementado un 7,9% durante el período 1987-2003 [18](#).

A partir de las encuestas nacionales de salud se ha realizado una estimación de la prevalencia de tabaquismo en el período 1945-1995 [42](#). Se observa un aumento progresivo en los varones hasta alcanzar una prevalencia máxima, próxima al 60%, alrededor de 1975, tras lo cual se estabilizó durante una década y posteriormente comenzó a disminuir. Entre las mujeres el ascenso se produjo alrededor de 1970 y progresó hasta alcanzar una prevalencia máxima del 27,2% en 1995 [43](#).

Teniendo en cuenta estos datos y dado que la latencia para observar los efectos del tabaco en la mortalidad es de 30 años [44,45](#), cabe pensar que el cambio en las tendencias de mortalidad por cáncer de pulmón en varones y mujeres en España podría atribuirse a cambios en el patrón de consumo de tabaco en la década de los sesenta. De hecho, en el estudio EpicliCP-2003 el 37,6% de los pacientes diagnosticados de cáncer llevaba un período de abstinencia superior a 10 años (y el 60,7% por encima de los 5 años), lo cual indica un período de latencia prolongado [24](#). Según este estudio, el

conjunto de fumadores y ex fumadores representó el 97,5% de los varones y el 32% de las mujeres.

Además, reflejó que la edad media del inicio del hábito tabáquico era 16,7 años para los varones y 19,2 años para las mujeres ($p < 0,001$), con un consumo medio por encima de los 40 cigarrillos al día en la mayoría de los casos (entre 41-60 cigarrillos/día el 33,5%, tanto de fumadores como exfumadores, y por encima de los 61 cigarrillos/día el 49,8% de los fumadores y el 42,0% de los exfumadores) [24](#), cifras todas ellas realmente alarmantes, teniendo en cuenta la estrecha relación del tabaco con el desarrollo del cáncer de pulmón, lo que refuerza la importancia de las campañas de prevención y deshabituación del hábito tabáquico.

A este respecto, un interesante estudio de salud pulmonar publicado en 2005 [46](#), aleatorizó 5.887 participantes con obstrucción leve al flujo aéreo en 2 grupos, un grupo de intervención especial que consistía en un programa de abstinencia tabáquica durante 10 semanas frente a otro grupo en el que se llevaron a cabo los cuidados habituales de estos pacientes. A los 5 años, los participantes de la intervención especial tenían una tasa de abandono del hábito tabáquico del 21,7%, frente a un 5,4% del otro grupo. Después de 14,5 años, 731 individuos había muerto: el 33% de cáncer de pulmón, 22% de causas cardiovasculares y el 7,8% de enfermedad respiratoria no cáncer. La mortalidad global por todas las causas fue significativamente más baja en el grupo de intervención especial que en el de cuidados habituales (8,83 muertes por 1.000 personas-año vs 10,38 muertes por 1.000 personas-año; $p = 0,03$), y también la mortalidad ajustada por el hábito tabáquico (6,04 en exfumadores, 7,77 en fumadores ocasionales y 11,09 muertes por 1.000 personas-año en fumadores activos; $p < 0,001$).

Los autores concluyeron que la abstinencia tabáquica puede tener un efecto sustancial en la subsecuente mortalidad, incluso siendo exitoso en una minoría de pacientes.

Otro aspecto es la posible diferencia de susceptibilidad entre hombres y mujeres al efecto nocivo del humo del tabaco, habiéndose sugerido que las mujeres podrían tener un riesgo aumentado de cáncer de pulmón comparado con su homólogo masculino, y varias fuentes de evidencia, de diferente consistencia, como más adelante veremos, sugieren que los estrógenos podrían jugar un papel en el cáncer de pulmón. En este sentido, por ejemplo, el trabajo de Cote y Yoo de 2009 [47](#), siguiendo la línea de numerosos estudios que han tenido una aproximación genética para la susceptibilidad al cáncer de pulmón, aborda el análisis de los polimorfismos de un nucleótido individual (SNP) de los genes que codifican las enzimas involucradas en el metabolismo carcinógeno del tabaco (ej: CYP1A1 y NQO1) y los genes involucrados en la reparación del ADN (ej: XRCC1) [48,49](#), en base al hallazgo de que un número de los mismos genes involucrados en las vías del metabolismo carcinógeno del tabaco están también activos en las vías del metabolismo estrogénico, incluyendo el CYP1A1, CYP1B1 y las glutatión S-transferasas [49](#), y, además, que las enzimas catecol-O-metiltransferasas (COMT) parecen jugar un papel tanto en el metabolismo estrogénico como posiblemente en la dependencia a la nicotina, por la descomposición de las catecolaminas en el cerebro [50-52](#).

Por tanto, en relación con el tabaquismo en mujeres con cáncer del pulmón, existe ese antecedente entre el 23 y el 17% en España [13](#). En mujeres, el hábito tabáquico previo al diagnóstico así como la duración de la abstinencia son predictivos de supervivencia, y

el riesgo de muerte es mayor para fumadoras actuales o previas comparados con las que nunca han fumado, una tendencia que no se observa en los hombres [6](#).

3.- CARACTERISTICAS DEL CANCER DE PULMON EN MUJERES.

La incidencia de cáncer de pulmón ha estado aumentando dramáticamente durante varias décadas, pero desde el principio de los noventa se ha notado una estabilización de la incidencia en varones, no tanto en mujeres, en las que aún está aumentando de manera constante. De hecho, en los últimos 30 años ha habido un incremento cuádruple en la incidencia del cáncer de pulmón en mujeres, y se ha estimado que no es hasta ahora cuando este aumento comience a estabilizarse, mientras que otras etiologías comienzan a descender [53](#), siendo ya hoy día el cáncer de pulmón la principal causa de muerte asociada al cáncer en mujeres.

Mientras que el cambio epidemiológico en la frecuencia hombre: mujer del cáncer de pulmón puede atribuirse al cambio en el patrón de consumo de tabaco, parece observarse cada vez con mayor intensidad que el riesgo relativo de tipos específicos de cáncer de pulmón, la relación con el tabaco y su respuesta terapéutica podría no ser la misma para ambos sexos.

Muchos factores podrían influenciar las diferencias en el cáncer de pulmón entre hombre y mujeres. Se ha postulado que podrían estar relacionadas, además de con el consumo de tabaco y el tabaquismo pasivo, con la dieta, profesión, exposición doméstica y con factores del huésped que podrían proteger contra o facilitar el

desarrollo del cáncer de pulmón [54-56](#), así como un pronóstico más favorable en general según lo reportado por algunos trabajos poblacionales y clínicos [57-60](#).

En general, la variabilidad intersexual en el desarrollo del tumor está basada en una compleja interacción entre factores genéticos, hormonales y conductuales, que trataremos de exponer a continuación.

Tabaquismo.

Las mujeres comenzaron a fumar en número significativo a partir de la década de 1940, con un pico de incidencia en los setenta. Actualmente el 22% de las mujeres son fumadoras⁶¹. En consecuencia, mientras que la tasa de mortalidad por enfermedades asociadas al tabaco en varones ha disminuido, desde los años sesenta la tasa de mortalidad en mujeres continúa aumentando rápidamente, de aproximadamente 5 casos por 100.000 mujeres a 40 casos por 100.000 en el año 2000, como efecto demorado del consumo previo de tabaco y una menor tasa de abandono del hábito tabáquico [62,63](#)

Aunque la proporción de mujeres fumadoras ha caído desde los años sesenta, en EE.UU. el 19% de las mujeres de o mayores de 18 años eran fumadoras activas en 2004, comparado con el 23% de varones [64](#).

En el trabajo de Radzikowska de 2002 [65](#), en un análisis de 20.561 casos de cáncer de pulmón entre 1995 y 1998, la mayoría de pacientes eran fumadores o exfumadores, siendo las mujeres más frecuentemente no fumadoras que los varones (18,8% vs. 2,4%; $p < 0,001$), particularmente aquéllas con adenocarcinoma (20,4%), siendo más frecuentemente fumadores, tanto hombres como mujeres, aquéllos con estirpe

epidermoide o microcítico. Además estos sujetos fumaron mayor número de cigarrillos y por más tiempo.

Las mujeres fumaron menos intensamente que los varones (34 vs. 42 paquetes/año; $p < 0,001$), y mujeres con adenocarcinoma menos que aquéllas con microcítico o escamoso (31,38 vs. 33,70 y 35,84 paquetes/año, respectivamente; $p = 0,02$), lo cual va en consonancia con varios estudios que indican que la duración del consumo de tabaco es una influencia más importante en el tipo histológico de cáncer que el número de cigarrillos fumados [66,67](#).

Según lo observado en algunos trabajos, en las mujeres el tabaquismo previo al diagnóstico y la duración de la abstinencia del hábito tabáquico son predictivos de supervivencia: el riesgo de muerte fue más alto para mujeres fumadoras activas o exfumadoras comparadas con las no fumadoras, una tendencia que no se observó, sin embargo, en los hombres [68,69](#). En general, las mujeres diagnosticadas de cáncer de pulmón suelen ser más frecuentemente no fumadoras que los hombres, y están también más representadas entre los pacientes más jóvenes [57,70-72](#).

Por otro lado, se ha de considerar también el humo de tabaco ambiental. La exposición ambiental al humo de tabaco provoca aproximadamente 3.000 muertes por cáncer al año en E.E.U.U. entre los no fumadores, predominantemente mujeres, teniendo una mujer fumadora un 24% de mayor riesgo de padecer cáncer de pulmón si convive con un fumador [73](#). Un estudio poblacional de casos-contróles en Florida entre mujeres no fumadoras demostró un elevado riesgo de cáncer de pulmón (OR 2,4; IC 95%: 1,1-5,4) en mujeres expuestas durante más de 22 años al humo de tabaco ambiental [74](#).

Patobiología.

Aunque el tabaquismo es el mayor factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de pulmón, sólo una minoría de los fumadores lo padece. Además, aproximadamente el 10-15% de los pacientes diagnosticados son no fumadores, siendo la proporción mujer:hombre en los pacientes con cáncer de pulmón no fumadores aproximadamente 3:1 [75,76](#), por lo que otros factores deben incidir en la génesis de esta enfermedad.

Ciertos polimorfismos genéticos de los genes involucrados en el metabolismo de los carcinógenos del tabaco se han asociado con un aumento del riesgo de cáncer de pulmón en fumadores y no fumadores [77-79](#).

Dos clases de enzimas juegan un papel crucial en el metabolismo de los carcinógenos asociados al humo del tabaco: las enzimas detoxificantes de fase I y de fase II. Mientras que los enzimas de fase I (citocromo P450, monooxigenasas) activan los carcinógenos a reactivos intermedios, su acción es compensada por los enzimas de fase II, que convierten estos reactivos intermedios (por ejemplo, especies de radicales de oxígeno) en conjugados inactivos, que son más hidrosolubles y, por tanto, excretados más rápidamente.

Se han encontrado polimorfismos que modifican la actividad metabólica de estas enzimas, de manera que los metabolitos activos que no son detoxificados se unen al ADN, formando agregados de ADN, y se ha observado que las mujeres tienen mayores niveles de estos agregados de ADN comparado con los hombres [80,81](#).

Cuando se analizó el tejido pulmonar no tumoral de 159 pacientes con cáncer de pulmón, tanto los hombres como las mujeres fumadores tenían mayores niveles de

agregados de ADN que los no fumadores. Y, a pesar de tener un hábito tabáquico de menos paquetes-año (22,9 vs. 35,0; $p < 0,001$) y una edad más joven (56,2 vs. 62,2 años; $p = 0,034$), las mujeres fumadoras tenían sustancialmente mayores niveles de agregados ($15,29$ vs. $12,08 \times 10^8$ bases de ADN; $p = 0,047$)⁸¹.

Los niveles aumentados de agregados de ADN se correlacionaron con los niveles de CYP1A1 (enzima del grupo citocromo P450, perteneciente al grupo de enzimas detoxificantes de fase I, que produce la bioactivación del benzopireno, hidrocarburo aromático policíclico del humo del tabaco), los cuales eran sustancialmente más altos en mujeres que en hombres ⁸². Dressler y colaboradores ⁸³ confirmaron el riesgo de una alta expresión de CYP1A1 en el desarrollo del cáncer de pulmón en mujeres comparado con los hombres.

El tabaco se ha encontrado que induce la mutación del gen de la proteína p53 (presente en el 90% de los cánceres de pulmón microcíticos y en el 40-70% de los cánceres de pulmón de células no pequeñas), vía formación de agregados de ADN, que, como hemos señalado, están presentes en mayores niveles en tejido pulmonar en mujeres que en hombres, ajustando por intensidad de tabaquismo (paquetes-año ⁸¹). El análisis por sexos muestra que las mutaciones de p53 asociadas al tabaco son más comunes en mujeres que en hombres ⁸⁴⁻⁸⁷, una evidencia, pues, de que las mujeres podrían ser más susceptibles a los efectos carcinógenos del humo del tabaco.

El dramático cambio en el espectro mutacional del gen p53 entre mujeres no fumadoras y fumadoras, con diferencias de prevalencia del 10% vs. 30%, respectivamente, para la translocación G:C a T:A, pero 50% vs. 28%, respectivamente, para la translocación G:C a A:T, significativamente más alta en no fumadoras, sugiere que deben existir otras vías

carcinogénicas alternas que podrían ser activadas dependiendo de la exposición al humo del tabaco [84,85,88](#). Además, se ha comprobado que las mujeres tienen tres veces mayor probabilidad de portar una mutación del gen k-ras que los hombres [89,90](#), estando en la mayoría de estudios dichas mutaciones de esta familia de genes asociadas predominantemente al adenocarcinoma [91,92](#).

También se ha encontrado que ciertos factores de crecimiento estimulan el crecimiento tanto de las células normales como las neoplásicas en el pulmón. Las mutaciones en el dominio tirosina-quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico en el cáncer de pulmón, presentes en el 27 a 63% de los cánceres de pulmón de células no pequeñas⁹³, son también más comunes en mujeres y no fumadores [94-97](#).

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) regula importantes factores en la tumorigénesis como la proliferación, apoptosis, angiogénesis e invasión. Varios estudios asocian la sobreexpresión del EGFR con el nacimiento y progresión de los cánceres de pulmón no de células pequeñas [98](#); además datos preclínicos y clínicos sugieren que las mutaciones del EGFR serían eventos tempranos en el desarrollo de estas neoplasias⁹⁹. Las mutaciones somáticas del EGFR aparecen en aproximadamente el 10% de los adenocarcinomas de pulmón en pacientes occidentales y en el 30-50% en los pacientes asiáticos¹⁰⁰. De forma característica, estas mutaciones ocurren por deleciones en los exones 19 ó 21 y son más frecuentes en mujeres y en no fumadores. Habitualmente las mutaciones del EGFR se asocian a pacientes con mejor pronóstico, independientemente del tratamiento que reciban¹⁰¹. De forma contraria, las amplificaciones del EGFR, que aparecen en un 40-80% de cánceres de pulmón no de células pequeñas, se asocian a un peor pronóstico y son un marcador de riesgo para desarrollar un cáncer de pulmón no de células pequeñas

cuando se detectan en el esputo de fumadores¹⁰². Los inhibidores de la tirosín-quinasa (ITQ) del EGFR son los fármacos contra dianas específicas que han mostrado una mayor actividad contra el cánceres de pulmón no de células pequeñas. Actualmente están disponibles 2 ITQ por vía oral, gefitinib y erlotinib, que se encuentran aprobados por las agencias sanitarias para su utilización en la 2ª y 3ª línea de tratamiento, tras falta de respuesta a las combinaciones con sales de platino.

El receptor del péptido liberador de gastrina se ha identificado en el cáncer de pulmón, tanto de células pequeñas como en el de células no pequeñas ^{103,104}. El gen de dicho receptor está en el cromosoma X y escapa a la inactivación X, siendo expresado más frecuentemente en mujeres no fumadoras, y es activado antes en respuesta a la exposición al tabaco ¹⁰⁵.

Por otro lado, pacientes jóvenes (menores de 60 años), aquéllos con historia familiar de cáncer de pulmón y las mujeres tienen una menor capacidad reparadora de ADN y un mayor riesgo de cáncer de pulmón ¹⁰⁶. Pero, paradójicamente, esta relativa deficiencia en la capacidad reparadora de ADN podría relacionarse con la observación de que las mujeres tienen mejor respuesta y supervivencia cuando se tratan con un esquema de quimioterapia basado en el Platino¹⁰⁷.

De esta manera, las mujeres parece que tienen una susceptibilidad aumentada a los carcinógenos del tabaco, pero sin embargo presentan una proporción menor de casos de resultado fatal del cáncer de pulmón comparadas con su homólogo masculino ¹⁰⁸, por lo que otros factores deben concurrir e interactuar en el devenir de esta enfermedad en la mujer.

Influencias hormonales.

Con las crecientes tasas de cáncer de pulmón en mujeres y su susceptibilidad aumentada a los efectos perjudiciales del humo del tabaco comparado con los hombres, se ha especulado con el papel que podrían jugar las hormonas sexuales femeninas como un factor en la carcinogénesis pulmonar.

Los receptores estrogénicos son abundantemente expresados en el tejido pulmonar normal y en las líneas celulares pulmonares tumorales, a nivel de ARN mensajero¹⁰⁹, por lo que se piensa que desempeñan un papel tanto en la fisiología normal pulmonar como en la biología del cáncer de pulmón¹¹⁰⁻¹¹³. La unión de los estrógenos a los receptores estrogénicos afecta al crecimiento celular, y actualmente se están estudiando múltiples vías de acción de estos receptores en el pulmón¹¹³⁻¹¹⁵. Así, por ejemplo, el betaestradiol tiene un efecto proliferativo en los fibroblastos pulmonares normales y en las líneas celulares del cáncer de pulmón in vitro⁶². Estudios in vitro han confirmado que las células del cáncer de pulmón de células no pequeñas responden a estrógenos y antiestrógenos alterando la expresión de genes endógenos¹¹⁶.

La evidencia basada en estudios de laboratorio que apoya el papel de los estrógenos en el desarrollo y progresión del cáncer de pulmón se ha publicado en diversos trabajos. Varios estudios sugieren la frecuencia de expresión de receptores estrogénicos en el tejido pulmonar normal, tumores pulmonares y líneas celulares de cáncer de pulmón ^{109,113-115,117-118}.

La expresión de receptores estrogénicos beta está asociada con una mayor supervivencia, mientras que la expresión de receptores estrogénicos alfa es un factor de peor pronóstico^{112,119-121}. En una serie de tumores de células no pequeñas

resecaados¹¹², los receptores estrogénicos beta se detectaron en 45,8% de los casos, siendo más común en tumores de no fumadores (53,5% vs. 36,6% en fumadores; $p < 0,004$), y, entre los no fumadores, se observó de manera significativa una mayor expresión de receptores estrogénicos beta, y de manera más frecuente, en mujeres (58,3% vs. 40,9% en hombres). Los estrógenos podrían actuar como carcinógenos directos vía formación de agregados de ADN^{122,123}. Otros mecanismos incluirían un posible papel indirecto en la activación de varios genes de factores de crecimiento¹²⁴.

Sin embargo, la evidencia que apoya que el riesgo de un componente estrogénico, basado en estudio epidemiológicos, es inconsistente, con informes de riesgo aumentado de adenocarcinoma con el uso vs. no uso nunca de terapia de sustitución estrogénica, como el trabajo de Taioli y Wynder, que demostraron que el uso de la terapia hormonal sustitutiva y su interacción con el tabaquismo conlleva un riesgo incrementado de cáncer de pulmón en mujeres (OR 1,7 en no fumadoras y 32,4 en fumadoras), mientras que la menopausia precoz se asociaba a una disminución del riesgo (OR 0,3) de adenocarcinoma en mujeres⁵⁶. Igualmente, se ha comunicado una reducción del riesgo con el uso vs. no uso nunca de anticonceptivos orales y terapia de sustitución hormonal^{125,126}, o riesgo aumentado asociado a un uso prolongado de la terapia de sustitución hormonal¹²⁷. El grupo de Schwartz y Cote, encontraron una relación inversa entre el uso de terapia hormonal sustitutiva y el riesgo de cáncer de pulmón de células no pequeñas en mujeres postmenopáusicas¹²⁸. Esta asociación fue más fuerte en mujeres con tumores que expresen receptores estrogénicos. Por su parte, Adami y colaboradores, sin embargo, mostraron un riesgo aumentado de cáncer de pulmón en mujeres que estaban recibiendo terapia hormonal sustitutiva¹²⁹.

Según un trabajo de 2003¹³⁰, las mujeres premenopáusicas tienden a presentar una enfermedad más extendida al diagnóstico y adenocarcinoma que las postmenopáusicas, y, por ende, las primeras se someten a procedimientos quirúrgicos más extensos (neumectomías vs. lobectomías) para cada estadio de la enfermedad ($p < 0,001$) y tienen mayor probabilidad de recibir radioterapia (38% vs. 48%, $p < 0,001$). Mientras las mujeres premenopáusicas y varones más jóvenes tenían similar mortalidad (después de ajustar por covariables) las mujeres postmenopáusicas tenían menos muertes asociadas a cáncer de pulmón comparadas con los hombres de mayor edad. Además de la exposición exógena a hormonas, algunos estudios informan que el riesgo de cáncer de pulmón podría estar asociado con hormonas endógenas. Un estudio prospectivo de cohortes sobre mujeres canadienses encontró un riesgo aumentado de cáncer de pulmón (RR=1,42; IC 95% 1,06-1,88) entre mujeres con 5 o más partos comparado con mujeres nulíparas¹²⁷. Adicionalmente, entre las mujeres multíparas, aquellas que habían tenido su primer parto después de los 30 años, tenían menor riesgo comparadas con aquellas que lo había tenido antes de los 23 años, después de ajustarlo por varios otros factores de riesgo, incluido el hábito tabáquico¹²⁷.

Un estudio poblacional de cohortes de mujeres japonesas no fumadoras informó que la interacción entre una edad tardía de la menopausia y una edad temprana de la menarquia estaba asociado con un mayor riesgo de cáncer de pulmón (RR 2,76; IC 95% 1,32-5,77), después de ajustar por edad, región y tabaquismo pasivo, aunque la edad de la menopausia y de la menarquia individualmente no estaban asociadas con el riesgo¹³¹. Más evidencia epidemiológica sugiere que los receptores de estrógenos podrían estar asociados con el pronóstico del cáncer de pulmón no de células pequeñas^{112,120,121,132}. Por tanto, el papel que las hormonas endógenas y exógenas juegan en el desarrollo del cáncer de pulmón no ha sido dilucidado mediante estudios

epidemiológicos. Pero parece ser, por tanto, que niveles más altos de estrógenos circulantes, junto con su menor tasa de reparación de ADN, hacen a las mujeres particularmente susceptibles a la influencia carcinógena del humo del tabaco. En este sentido, la oncogénesis pulmonar podría progresar por diferentes vías en hombres y mujeres dependiendo del metabolismo de los carcinógenos asociados al tabaco, anomalías moleculares y la situación hormonal

Historia familiar.

Se ha observado que los pacientes con cáncer de pulmón tienen un mayor número de parientes con cáncer de pulmón que los sujetos control¹³³⁻¹³⁵, sin tener en cuenta la historia de tabaquismo familiar. Estudios en no fumadores, como el de Schwartz¹³³, han definido una historia familiar positiva como factor de riesgo, con un mayor riesgo en mujeres no fumadoras, y este riesgo se encontró mayor para adenocarcinoma¹³⁶ y en los casos de aparición temprana ^{137,138}. Este hallazgo sugiere que, tanto factores genéticos como, quizás, otros factores ambientales compartidos podrían estar presentes en esta población¹³⁹.

Abandono del tabaquismo.

El riesgo después de que el paciente deje de fumar parece que está relacionado con el nivel de consumo. En exfumadores, las mujeres tienen una mayor reducción del riesgo para las histologías epidermoide y microcítico comparado con hombres. Con los adenocarcinomas, sin embargo, esta diferencia no era significativa.¹⁴⁰

Dieta.

Un estudio prospectivo¹⁴¹ analizó la relación entre el tabaquismo, los antioxidantes de la dieta y el riesgo de cáncer de pulmón, observando que las mujeres que consumían 5 o más zanahorias a la semana tenían un RR de 0,4 (IC 95% 0,2-0,8) comparado con el riesgo de aquéllas que no consumían zanahorias. Dos cohortes prospectivas de 10 y 12 años de seguimiento en E.E.U.U. permiten apoyar en mayor profundidad esta observación ¹⁴². Se observó que el riesgo de cáncer de pulmón se reducía significativamente en aquéllos que habían consumido variedad de carotenoides por un período de protección máximo de 4-8 años, incluso después de ajustar por el factor de confusión tabaquismo. Es digno de mención que la asociación fue más fuerte en mujeres que en hombres. Se ha observado también efectos protectores en la fruta ingerida, el consumo de soja¹⁴³ y el té verde¹⁴⁴. Los fitoestrógenos de la soja se ha demostrado que compiten con el estradiol endógeno por los receptores de estrógenos y han mostrado tener un efecto protector contra el cáncer de pulmón ¹⁴⁵, en base a lo que hemos referido previamente.

Asociación con el virus del papiloma humano.

El ADN del virus del papiloma humano (VPH) ha sido detectado mediante PCR e hibridación in situ en los tumores del 99% de mujeres con cáncer de pulmón que también tenían una historia de neoplasia intraepitelial cervical (CIN) de alto grado (grado III) ¹⁴⁶. Un estudio taiwanés ⁷⁵, reveló la presencia de ADN de VPH (tipos 10 y 18) en las células cancerígenas de mujeres no fumadoras con cáncer de pulmón, con mayor asociación con la estirpe epidermoide. Yousem y colaboradores¹⁴⁷ demostraron la existencia de los serotipos de VPH 6/11, 16/18 y 31/33/35 en la metaplasma

escamosa del bronquio, pero esta asociación no se halló en el adenocarcinoma y el microcítico. Estudios japoneses^{148,149} han detectado ADN del VPH (serotipos 6, 11, 16, 18) en carcinomas de células escamosas bien diferenciados y en células de adenocarcinoma que estuvieran adyacentes a éstas. Es también posible que la asociación de VPH con el cáncer de pulmón refleje la coexistencia de un hábito tabáquico temprano e intenso con contactos sexuales más frecuentes derivado de conductas más disolutas. Pese a todo, está lejos de llegar a un acuerdo universal el considerar el VPH como un agente etiológico del cáncer de pulmón¹⁵⁰⁻¹⁵².

Implicaciones terapéuticas.

Las mujeres están aún poco representadas en los ensayos sobre cáncer^{153,154}, y de la mayoría de fármacos actualmente en el mercado no está disponible una evaluación prospectiva de la eficacia y toxicidad por sexos. En general una mayor proporción de mujeres se someten a cirugía como parte del tratamiento comparado con los hombres, mientras que la radioterapia es más frecuentemente administrada a varones⁶. La ventaja en la supervivencia asociada a la adición de Bevacizumab al tratamiento es varón-específica¹⁵⁵⁻¹⁵⁷.

Las mutaciones del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) ya han sido estudiadas antes en la oncogénesis del cáncer de mama fundamentalmente. En el cáncer de pulmón sabemos que esta mutación se asocia a un fenotipo clínico-patológico: mujeres no fumadoras y con adenocarcinoma, especialmente el tipo bronquioloalveolar. Este fenotipo presenta la mutación del gen EGFR en más del 40% de los casos. En poblaciones orientales este porcentaje llega a ser de más del 60% de las pacientes. ^{158,159}

En el caso del Erlotinib, del grupo de inhibidores de la tirosín-quinasa (ITQ) del EGFR, que son los fármacos contra dianas específicas, la espectacular y duradera respuesta se ha observado en este subgrupo de pacientes, particularmente mujeres, japonesas, no fumadoras y pacientes con adenocarcinoma [160](#). Estudios correlativos establecieron una relación entre la presencia de mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico y sensibilidad a Gefitinib. Las mutaciones en dicho receptor están presentes en el 20% de mujeres comparado con sólo el 9% de los varones [161,162](#).

Por último, con respecto al carcinoma bronquioloalveolar, clínicamente es relativamente frecuente su incidencia en mujeres más jóvenes y no fumadoras. Presenta la mejor respuesta a Gefitinib o Erlotinib. Los estudios IDEAL 1 y 2 evaluaron el Gefitinib en el cáncer de pulmón no de célula pequeña pretratados, y se demostró que el sexo femenino, la estirpe adenocarcinoma (y, en particular, la histología bronquioloalveolar) y estatus de no fumador eran predictores de respuesta [163-165](#).

Mientras que los pacientes que reciben Paclitaxel poliglumex (PPX) tenían una supervivencia general al brazo control, una tendencia hacia una mejor supervivencia se observó en mujeres que recibían PPX comparado con las mujeres del grupo control. En contraste, para los hombres la supervivencia fue similar. Los estrógenos podrían mejorar la distribución de PPX a los tejidos que expresan receptores estrogénicos beta, como el pulmón [166,167](#).

Las mujeres tienen respuestas superiores al tratamiento a pesar del estadio, la modalidad terapéutica o la histología. En la Surveillance Epidemiology and End Results Database de cáncer de pulmón estadounidense, que cuenta con 31.226 pacientes, se han

identificado los siguientes factores pronósticos como favorables: estadio bajo de la enfermedad, tratamiento quirúrgico, edad menor de 50 años y género femenino [60](#).

Ya el trabajo de Radzikowska en 2002 [65](#) arrojaba resultados similares sobre un análisis de 20.561 casos de cáncer de pulmón entre 1995 y 1998, observando que en el análisis univariante de la supervivencia global el género, la edad, la histología, el performance status, el estadio y el tipo de tratamiento eran factores pronósticos significativos, y que en el análisis multivariante el riesgo relativo fue significativamente más alto para varones, pacientes mayores de 50 años y aquéllos no tratados quirúrgicamente. La histología microcítico, un performance status peor y un estadio II, III o IV fueron predictores negativos independientes de supervivencia. Y en el análisis de las curvas de supervivencia global, las mujeres tenían mejor pronóstico que los hombres.

Con todo, la cuestión básica es conocer si la supervivencia es diferente o no en las mujeres portadoras de esta enfermedad en base a las características previas citadas, o a otras no conocidas.

4.- SUPERVIVENCIA Y FACTORES PRONOSTICOS.

La supervivencia global del cáncer de pulmón no se ha logrado mejorar en los últimos 20 años¹⁶⁸. Se han definido múltiples factores implicados en el pronóstico del cáncer de pulmón, algunos de ellos comunes para todas las variedades histológicas, como son el estadiaje y el estado general del paciente, siendo el primero el factor pronóstico más importante, independientemente de la histología.

Dado que el cáncer de pulmón es asintomático en sus estadios más tempranos, sólo el 18% de los casos están aún confinados a la localización primaria en el momento del diagnóstico (enfermedad local), mientras que el 38% son diagnosticados después de que el cáncer se haya extendido a los ganglios linfáticos regionales o directamente más allá de su localización primaria (enfermedad regional), y el 37% son diagnosticados cuando el cáncer se ha extendido ya a otras partes del cuerpo (enfermedad metastásica). El porcentaje correspondiente para la supervivencia a 5 años es del 51,3% para la enfermedad localizada, 17,1% para la regional y 2,1% en la enfermedad metastásica⁶. Las mujeres tienen una mejor supervivencia relativa comparada con los hombres para cada estadio de la enfermedad.¹⁶⁹ (tabla 2).

Tabla 2. Supervivencia a 5 años en hombres y mujeres por estadios en el cáncer de pulmón no de células pequeñas (CPNCP) y en el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP).

	CPNCP		C P C P	Hombres (%)	Mujeres (%)
	Hombres (%)	Mujeres (%)			
Todos los estadios	14,9	19,6		5,6	7,2
Enfermedad local	46,6	56,0		20,7	21,6
Enfermedad regional	15,9	18,5		9,9	11,7
Enfermedad metastásica	2,0	2,3		1,8	2,2

Tomado de *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.*

Para el cáncer de pulmón no de células pequeñas, en estadíos localizados (I, II), las mujeres experimentan una mayor supervivencia después de tanto una resección quirúrgica como radioterapia, como modalidades individuales, según ha reportado un estudio japonés sobre cáncer de pulmón no de células pequeñas intervenidos quirúrgicamente¹⁷⁰, o el estudio de Minami¹⁷¹, en el que se evaluaron 1.242 intervenciones de cáncer de pulmón, observando que la resección completa era llevada a cabo menos frecuentemente en mujeres, pero, sin embargo, en las mujeres en las que se realizaba una resección completa la supervivencia era mayor que en hombres. Las mujeres menores de 60 años no mostraron una supervivencia significativamente mayor que los hombres, pero las mayores de 60 años sí sobrevivían significativamente más.

Aquí, recientemente, en análisis de grandes series de ámbito nacional, se han comunicado cifras de mortalidad global más homogéneas que hace unos años: un 4,1% en E.E.U.U., según el American Collage of Surgeons¹⁷², un 4,4% en Noruega¹⁷³ y un 6,8% en nuestro país, según el Grupo Cooperativo del Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (GCCB-SEPAR)¹⁷⁴, que sin embargo señala que esta cifra depende estrechamente de:

- a) Factores relacionados con el paciente, como la comorbilidad previa, el sexo masculino y la edad avanzada, que tienen un significado pronóstico negativo¹⁷³.
- b) El tipo de intervención: para las neumectomías se han comunicado porcentajes de mortalidad del 3,2 al 16,7%, mientras que para lobectomías, han sido del 1,2 al 7%¹⁷⁵.

Dentro del GCCB-SEPAR, la mortalidad fue del 12,3% para neumectomías, del 4,3% para lobectomías y del 2,5% para resecciones menores¹⁷⁴.

Otros trabajos aportan, además, una menor mortalidad ajustada por el riesgo intrahospitalario para las lobectomías, cuando la intervención se llevaba a cabo en centros de alto volumen de intervenciones y por cirujanos con alto volumen de intervenciones¹⁷⁶.

c) El origen de la muestra objeto del estudio, ya que, en registros de ámbito nacional, como el de Noruega¹⁷³, la mortalidad entre distintos hospitales varió entre el 0 y el 12%, porcentajes que coinciden casi exactamente con los referidos en nuestro país por el GCCB-SEPAR (desde el 0 hasta el 11,6%).

Debido a las diferencias metodológicas en cuanto a la recogida y presentación de los datos de supervivencia, es muy difícil establecer comparaciones entre centros y regiones. En todo caso, tanto en estudios nacionales²⁵, como regionales^{17,177} u hospitalarios³¹ ha sido posible estimar tendencias temporales, y en todos ellos se aprecia una tendencia al aumento de la tasa de supervivencia global, y aún así, se aprecia que la supervivencia global a los 5 años, expresada en tasas absolutas, no llega al 15% en ningún país (el 15,7% de E.E.U.U. se refiere a supervivencia relativa²⁵)

De los factores relacionados con el paciente, la edad es, quizás, el mayor determinante de riesgo de cáncer, siendo objetivado el pico de incidencia en la cohorte de pacientes de 60 a 69 años.⁶⁵ El cáncer de pulmón está asociado a la edad y al tabaquismo, y ambos están fuertemente asociados a la comorbilidad, por lo que es esperable que ésta sea un factor de impacto importante en los pacientes con cáncer de pulmón. En un trabajo europeo de 2005 se analizó el impacto de la comorbilidad en la supervivencia

tras cirugía de 588 pacientes con cáncer de pulmón no de células pequeñas estadio I, determinada mediante el índice de Charlson de comorbilidad¹⁷⁸. Las 5 enfermedades concomitantes más frecuentes fueron: EPOC (15,3%), enfermedad vascular periférica (13,4%), enfermedad coronaria (12,7%), enfermedad péptica (10,7%) y diabetes mellitas (6,63%), resultados similares a los de Janssen-Heijnen en Holanda sobre una población de 3.864 pacientes, en los que las comorbilidades más frecuentemente detectadas fueron las enfermedades cardiovasculares (23%), EPOC (22%), y otras enfermedades neoplásicas (15%).¹⁷⁹

En este punto, el tratamiento sintomático o paliativo, pese a los avances en el tratamiento quimioterápico del cáncer de pulmón no microcítico, continúa suponiendo un muy elevado porcentaje de pacientes, que finalmente reciben sólo medicación con intención paliativa. A este respecto, en estudios recientes realizados en países europeos se han referido porcentajes del 25% (Varese, Italia)¹⁸⁰, el 50% (Teeside, Inglaterra)¹⁸⁰ y el 29,8%(España)³⁷.

Posiblemente, la comorbilidad y la edad avanzada explican en gran parte esa actitud, aunque otros factores, como la desconfianza del paciente y de algunos médicos respecto a la eficacia de la medicación disponible, pueden influir en la misma, sin dejar de tener en consideración el estadio al diagnóstico, pues como citábamos previamente, hasta el 37% de los casos se diagnostican en estadio IV. Además, según algunos trabajos, un mal estado general (ECOG-2) puede considerarse contraindicación para una pauta combinada de quimio- y radioterapia, y la pérdida de peso, concentraciones séricas elevadas de antígeno carcinoembrionario y una hemoglobina menor o igual a 12 g/dl se han señalado como factores que conllevan un peor pronóstico ¹⁸¹.

El abandono del tabaquismo antes del diagnóstico disminuye el riesgo de desarrollar un tumor primario pulmonar de la mayoría de estirpes histológicas, la mayor reducción, no obstante, se ha visto en los tumores de células pequeñas y en los epidermoides [140](#), pero tras el diagnóstico está menos claro si afecta al pronóstico. En 2010 se llevó a cabo una revisión de la literatura [182](#) para observar el efecto de dejar de fumar tras el diagnóstico de cáncer de pulmón, ajustando por el estadio al diagnóstico y la histología. Se observó que continuar fumando se asoció con un aumento significativo del riesgo de muerte por todas las causas, y de recurrencia, tanto en el cáncer de pulmón no de células pequeñas en estadios iniciales, como en el cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio de enfermedad limitada, con una supervivencia a los 5 años estimada del 33% en pacientes de 65 años con cáncer de pulmón no de células pequeñas en estadio inicial que seguían fumando, comparado con el 70% de aquéllos que abandonaron el hábito. Para el carcinoma de células pequeñas con enfermedad limitada, la supervivencia fue del 29% vs. 63%, respectivamente, lo cual da una evidencia de que el abandono del hábito tabáquico mejora el pronóstico de las muertes por cáncer.

Pese a la heterogenicidad de factores pronósticos, la herramienta pronóstica más poderosa que se ha demostrado consistentemente en todos los trabajos, para predecir las tasas de supervivencia del cáncer de pulmón no de células pequeñas es la estadificación TNM.

El 80% de los pacientes afligidos de cáncer de pulmón padecen un cáncer de pulmón no de células pequeñas, que es potencialmente curable si se diagnostica pronto.

En cuanto a los pacientes intervenidos quirúrgicamente la esperanza de vida parece haber mejorado algo, aunque de nuevo las comparaciones entre centros son difíciles por

las diferencias en cuanto al período temporal, el tipo de registro y los métodos de selección [29](#).

Por tanto, la supervivencia comunicada tras resección quirúrgica de estadios tempranos de CPNCP varía en gran medida en la literatura, y factores como las características del estudio de población, sofisticación del proceso de estadiaje, el volumen de intervenciones quirúrgicas del cirujano o el centro hospitalario, o la duración del seguimiento postcirugía tienen un peso significativo en el resultado final [176,183](#).

En España las resecciones quirúrgicas no han aumentado (un 14,9%, en 2003), siendo la mortalidad operatoria del 6,8%, y un 29,8% de los pacientes recibe sólo medicación paliativa. La supervivencia global absoluta se ha establecido en 13,8% a 3 años, pero entre los pacientes resecaos, la supervivencia a los 5 años ha aumentado ligeramente (estadio IA: 58,3–68,5%; estadio IIIA: 28,3–35,8%) [29](#).

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 GCCB-S [184](#).

Aproximadamente el 45% de los cánceres de pulmón están limitados al tórax en el momento de su diagnóstico [183](#), donde la resección quirúrgica no es sólo una importante modalidad terapéutica, sino que en muchos casos es el método más efectivo de controlar la enfermedad.

De todos los tumores resecaos, el 28% corresponden a estadios T1N0, y el 37% son T1N1, T2N0 y T2N1 [183](#).

En España, según el estudio EpicliCP de 2003 [24](#) sólo un 20% de los cánceres de pulmón se encuentran en estadio quirúrgico al diagnóstico, y teniendo en cuenta la estirpe no microcítica, sólo el 24,7% pertenece a los estadios I y II. Según este mismo

estudio, la tasa de resección fue del 14,8%, incluido todos los pacientes (con y sin confirmación citohistológica), y todas las estirpes (microcíticos y no microcíticos), y, aunque no es fácil determinar las tendencias, parece que la tasa de resecciones no sólo no tiende a aumentar en relación con años anteriores, sino que pudiera estar disminuyendo [185-187](#). En algunas zonas de nuestro país, de hecho, ha disminuido ligeramente, lo que podría atribuirse a la elevada comorbilidad asociada a edades avanzadas y, tal vez, a criterios más selectivos de los cirujanos torácicos en la actualidad [188](#).

El pronóstico para los pacientes con cáncer de pulmón no de células pequeñas T1N0M0 tratados quirúrgicamente es generalmente bueno, y la supervivencia a 5 años está aproximadamente entre el 60 y 70% [189-191](#), pero en una serie de la Clínica Mayo de 225 pacientes con estadio T1N0M0 la supervivencia a 2 años fue del 90% y a 5 años del 80% [192](#). En dicha serie, el subgrupo TNM (T1 vs. T2), edad en el momento de la intervención quirúrgica (menor de 70 años vs. mayor de 70 años), género (femenino vs. masculino) y la extensión de la cirugía (lobectomía vs. bilobectomía vs. neumectomía) fueron determinantes importantes de supervivencia.

Para la enfermedad reseçada quirúrgicamente, mientras que los factores relacionados con el paciente se han considerado como predictores menos potentes de resultado en el estadio I que en la enfermedad avanzada, se han señalado como factores pronósticos relacionados con el tumor: el estadio tumoral como el más importante, la resección incompleta macro- o microscópica, el tamaño tumoral y la estirpe histológica (siendo peor para adenocarcinoma).[193](#)

El tamaño del tumor supone una diferencia en la supervivencia de los pacientes con estadios T1N0M0 y T2N0M0 [194-197](#). En 1995, Martini y cols [195](#) describieron que pacientes con lesiones T1 tenían mejor supervivencia que aquéllos con lesiones T2, y que pacientes con tumores pequeños (menores de 1-2 centímetros de diámetro) también tenían mejor supervivencia que aquéllos con tumores de 5 o más centímetros de diámetro. La supervivencia en pacientes con estadio T1N0M0 fue del 82% a 5 años y del 74% a 10 años, comparado con el 68% a 5 años y 60% a 10 años de los pacientes con lesiones T2 ($p < 0,0004$). En esta serie, casi el 60% de todas las recurrencias ocurrió en los primeros 2 años. Similares resultados reflejó un trabajo más reciente sobre 9.191 pacientes con cáncer de pulmón no de células pequeñas estadio I tratados quirúrgicamente, en el que se reportó que la supervivencia disminuía de manera con el aumento de diámetro del tumor, existiendo una diferencia significativa comparando los tumores menores de 2 centímetros con aquéllos mayores de 2 centímetros. [198](#)

Sin embargo, la afectación pleural no parece que influya en la supervivencia en el estadio I [195](#).

Por su parte, Ishida [196](#) observó que la tasa de supervivencia a 5 años disminuyó con el aumento de tamaño del tumor, lo cual atribuyó a estadios N1 y N2 no detectados preoperatoriamente en los tumores más grandes.

El tipo histológico si es un determinante bastante consistente del tiempo de recurrencia y la supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón estadio I resecaado [199-201](#), siendo más frecuente la recurrencia y las tasas de la misma más altas para la estirpe no escamosa [199](#), aunque también se vio que esta ventaja desaparecía tras 5 años [202](#). En otros datos del Grupo para Estudio del Cáncer de Pulmón, la supervivencia a 5 años tras cirugía para el estadio IA fueron del 83% para el epidermoide y 69% para el

adenocarcinoma ($p=0,02$), y para el estadio IB las tasas fueron 64% y 57%, respectivamente [201,203](#), aunque en otras series esta ventaja a favor del epidermoide sólo se observó en los pacientes con tumores de menor tamaño [204,205](#).

La presencia de nódulos satélites dentro del lóbulo primariamente afectado también se ha identificado como un factor de peor pronóstico [206](#), así como 2 estudios europeos apoyan la hipótesis de que la ausencia de invasión vascular identifica una baja probabilidad de metástasis a distancia [207,208](#).

La localización de las recurrencias es a distancia en el 74% de los casos [183](#). En 1990, Thomas y Rubinstein [209](#) revisaron las localizaciones de las recurrencias tumorales de 907 pacientes con estadio T1N0M0. La mediana de supervivencia fue 8 años aproximadamente, y la mediana de tiempo de recurrencia de la enfermedad, incluyendo nuevos primarios, fue 7,5 años. Cerebro, hueso y mediastino fueron las localizaciones más frecuentes de recurrencia en orden decreciente. Se mostró, además, [202](#) que la tasa de recurrencia disminuyó con el tiempo tras la resección, mientras que la tasa de aparición de un nuevo primario pulmonar aumentó con el tiempo, llegando a ser tan alta como 1-2% al año. Por eso, las técnicas de detección temprana y el seguimiento continuo del paciente son particularmente aplicables a este grupo de pacientes. En este sentido, algunos trabajos aportan nuevas herramientas como, por ejemplo, la presencia de niveles elevados del antígeno carcinoembrionario, que por encima de valores de 40 o más ng/ml se asoció al desarrollo de metástasis cerebrales y peor pronóstico [210](#).

Para los estadios IIA (T1N1M0) y IIB (T2N1M0) la supervivencia a 5 años tras resección completa es del 55% y 40% respectivamente [191,211-214](#), y, al igual que en

el estadio I, la estirpe histológica es un factor pronóstico significativo en la supervivencia tras cirugía, a favor de la estirpe epidermoide^{201,203,215}, pero no en la tasa de recurrencias locales o regionales, que es más frecuente en el escamoso. Por el contrario, las metástasis a distancia se vieron con mayor frecuencia en el adenocarcinoma, siendo el cerebro la localización más frecuente.

Igualmente, el número de ganglios linfáticos afectados se ha descrito como un factor pronóstico significativo de supervivencia en varios estudios ^{212,216}.

El tratamiento de los pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico en estadio IIIA por afectación N2 está en permanente discusión desde la publicación de los pobres resultados de la cirugía²¹⁷. Algunos artículos recogen series de casos con supervivencia media a los 5 años que oscila entre el 5 y el 35%^{218,219}, lo que refleja la heterogeneidad de este grupo de pacientes y el diferente comportamiento biológico de tumores clasificados como iguales. Sin embargo, recientemente han comunicado sus resultados 2 ensayos clínicos diseñados con el objetivo de analizar el papel de la cirugía en el tratamiento del N2 diagnosticado en el preoperatorio ^{220,221}, y ambos concluyen que en la actualidad la cirugía no aporta beneficio alguno frente a la quimio-radioterapia en cuanto a supervivencia global de los pacientes. No obstante, se han publicado artículos acerca de series de pacientes con resultados satisfactorios para algunos tipos específicos de N2; concretamente, se ha identificado que la afectación N2 hallada durante la cirugía de resección pulmonar es un factor pronóstico más favorable que la diagnosticada antes de la misma ²²²⁻²²⁴.

En el caso de la mujer, un trabajo en 2002²²⁵ analizaba la supervivencia en 833 pacientes con cáncer de pulmón no de células pequeñas intervenidos quirúrgicamente,

encontrando una mortalidad operatoria significativamente más alta en hombres que en mujeres (4,6% vs. 1,2%; $p=0,01$), que se atribuyó a que los hombres se sometieron a más neumectomías que las mujeres, y una supervivencia global a 5 años del 34,2% vs. 47,5% ($p=0,001$) a favor de las mujeres, más pronunciada en estadios iniciales, siendo el sexo femenino y la estirpe escamosa predictores independientes positivos de supervivencia.

En 2006, otro estudio de supervivencia de 1.085 pacientes con cáncer de pulmón no de células pequeñas en estadios de I a III intervenidos quirúrgicamente con o sin radioterapia y quimioterapia concomitante, puso de manifiesto la ventaja de las mujeres, tanto en la supervivencia global como por estadios, y también en la respuesta a la quimioterapia adyuvante.[226](#)

Con respecto a la terapia adyuvante, existen varios trabajos, en un ensayo con 210 pacientes en estadio II con resección completa o carcinoma epidermoide estadio III con tratamiento quirúrgico sólo o cirugía más radioterapia, la radioterapia no aportó beneficio a la supervivencia, aunque sí supuso menor tasa de recurrencias locales, por lo que se concluye que podría ser aconsejable con vistas a mantener la calidad de vida de los pacientes el mayor tiempo posible [227](#). Otros trabajos, incluido un metanálisis de 1997 [228-230](#), no mostraron que la quimioterapia postoperatoria, con o sin radioterapia asociada, arrojara unos resultados significativos con respecto a la supervivencia y al tiempo de recurrencia.

Pero la evidencia de que el tratamiento quimio- y radioterápico podría ser más efectivo en mujeres con cáncer de pulmón no de células pequeñas, está aumentando, y aunque 2

análisis previos no mostraron diferencias significativas en las tasas de respuesta [231,232](#), un buen número de estudios han mostrado un beneficio en la supervivencia global en mujeres, ya reciban tratamiento quimio- y/o radioterápico [4,70,232-234](#), aunque algunos refieren que tal efecto parece limitado a aquéllas mujeres mayores de 60 años [235,236](#)

Una ventaja similar en la supervivencia se ha visto en pacientes con enfermedad avanzada tratados con quimioterapia, como refleja el estudio de Albain [236](#), que revisó 2.531 pacientes entre 1974 y 1987, con diferencias del 5% en la supervivencia a 1 año a favor de las mujeres, y casi idénticos resultados obtuvo la mesa de trabajo europea sobre cáncer de pulmón en una revisión de 1.052 pacientes entre 1980 y 1991, encontrando un riesgo relativo del 0,7 para mujeres ($p= 0,03$) [237](#).

En el caso de la radioterapia, en un reciente trabajo de 2009 [238](#), se revisaron retrospectivamente las historias de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estadíos I a III tratados con radioterapia entre Marzo de 1985 y Noviembre de 2003, recogiendo 831 pacientes. En los resultados se observó que las mujeres tenían mayor probabilidad de tener un estadio más temprano de la enfermedad, haber fumado menos de 50 paquetes-año y tener adenocarcinoma o carcinoma de células grandes ($p<0,001$). Para cada estadio el tratamiento no difirió entre hombres y mujeres, y los parámetros de radioterapia, incluido dosis, fraccionamiento y fuente de radiación, tampoco, observándose unas tasas de supervivencia a 5 años significativamente mejores para las mujeres: la supervivencia general fue del 28,6% vs. 16,1% ($p<0,001$), supervivencia libre de enfermedad 31,2% vs. 20,1% ($p=0,02$), y la supervivencia libre de metástasis 48,8% vs. 37,6% ($p<0,02$). Por estadios, las mujeres presentaron mejor supervivencia

para el estadio I, pero no hubo diferencias para los estadios II y III. Los resultados no cambiaron ajustados por el consumo de tabaco.

Junto con otros factores pronósticos conocidos, incluido la edad, pérdida de peso y estadio, el sexo permaneció siendo significativo en el análisis multivariante de la supervivencia global, sugiriendo que el sexo es un determinante de resultado en los pacientes con cáncer de pulmón no de células pequeñas que reciben radioterapia.

El sexo femenino se ha visto también que es un factor pronóstico positivo independiente después de terapia triple (quimioterapia, radioterapia y cirugía). El grupo americano de Oncología del Suroeste²³⁹ evaluó esta triple terapia para estadios IIIA y IIIB, y el análisis univariante de los factores de preestudio reveló que los dos mejores predictores de supervivencia fueron el subestadio y el sexo, con 21 meses de supervivencia para las mujeres vs. 12 meses para los hombres ($p=0,08$).

El beneficio de la supervivencia en las mujeres persiste incluso en pacientes no tratados y cuando se consideran otras causas de muerte no oncológicas²⁴⁰, sugiriendo que la historia natural del cáncer de pulmón no de células pequeñas difiere entre hombres y mujeres.

Como hemos visto, las disparidades terapéuticas también podrían influir en la supervivencia de hombres y mujeres con cáncer de pulmón no de células pequeñas^{70,240,241}, pero se ha demostrado que la ventaja en la supervivencia general para las mujeres persiste independientemente del tratamiento recibido^{232,240,242}.

La investigación activa de los factores pronósticos predictores de resultado para el cáncer de pulmón ha señalado a el estadio, performance status y la pérdida de peso como los 3 factores más importantes²⁴³, pero en un reciente análisis de más de 12.000 pacientes con cáncer de pulmón no de células pequeñas, Seculier y colaboradores mostraron que el estadio, performance status, edad y género predecían la supervivencia significativamente²⁴⁴.

En esa línea, otro trabajo en Taiwán, de un total de 24.910 sujetos, señaló como indicadores pronósticos que se asociaron con mayor riesgo de muerte por cáncer de pulmón al género masculino, varones diagnosticados en períodos más tardíos, edad avanzada al diagnóstico, carcinoma de células grandes y carcinoma microcítico y necesidad de tratamiento sintomático periquimioterapia²⁴⁵.

Algunos trabajos hipotetizan sobre las diferencias en la supervivencia a favor de las mujeres en una variable distribución de los fármacos debido a las diferencias corporales entre sexos, y a las diferencias intersexuales en la actividad del citocromo P450²⁴⁶.

Por otro lado, según otra serie de estudios, se mantiene plausible la hipótesis de que las mujeres reciben mayor intensidad de dosis, quizás debido a diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas, dando lugar a mayor toxicidad pero supervivencia mejorada²⁴⁷⁻²⁴⁹.

Sin tratamiento, el cáncer de pulmón de células pequeñas se considera el más agresivo de los cánceres de pulmón, con una supervivencia entre 2 y 4 meses²⁵⁰, siendo el pronóstico a largo plazo malo, con sólo un 5-10% de expectativa de vida a los 5 años desde el diagnóstico²⁵¹⁻²⁵³. En el momento del diagnóstico, aproximadamente el 30% están confinados al tórax²⁵⁰, que con los tratamientos actuales supone una

supervivencia de entre 16 y 26 meses [254-256](#). En el paciente con enfermedad diseminada (metástasis más allá de adenopatías supraclaviculares), la supervivencia con los tratamientos actuales varía entre 6 y 12 meses [250](#).

Afortunadamente, la proporción de cánceres de pulmón de células pequeñas parece estar cayendo, del aproximadamente 25% de los cánceres de pulmón en E.E.U.U. en 1993 [257](#) al 12,95% en 2002 [258](#).

Además, según los datos de la base de datos de la Surveillance Epidemiology and End Results (SEER), en 1973 las mujeres comprendían aproximadamente el 28% de todos los casos de cáncer de pulmón microcítico, mientras que en 2002 esta proporción ha aumentado al 50%. [258](#)

Se ha demostrado previamente que un buen performance status, edad joven, sexo femenino y estadio enfermedad limitada están asociados a un mejor pronóstico [244,253,259-263](#). Por otro lado, otras variables, como los niveles altos de LDH, la presencia de metástasis hepáticas, niveles bajos de albúmina y niveles bajos de sodio, se han asociado con un peor pronóstico [244,253,259-262](#).

Por otro lado, para el cáncer de pulmón de células pequeñas, las mujeres también han experimentado resultados superiores según los diferentes trabajos, y en este sentido, por ejemplo, el NCI-Navy Medical Oncology Branch no sólo encontró una mayor supervivencia en mujeres, sino que observaron que esta ventaja era más pronunciada para pacientes con una supervivencia mayor a los 2,5 años, insinuando que la posibilidad de curación es más alta en mujeres [264](#). De otro lado, de 10 ensayos del Grupo del suroeste de cáncer de pulmón sobre cáncer de pulmón microcítico, con un total de 2.580 pacientes, en los 6 en los que se analizó el estadio de enfermedad

limitada, el sexo femenino fue un predictor favorable independiente y, por tanto, predijo el mejor resultado. En los estudios de enfermedad diseminada no se encontró una tendencia significativa hacia una superior supervivencia en mujeres²⁵⁹.

Corroborando estos datos, en una revisión en 2009 de 14 ensayos sobre cáncer de pulmón microcítico²⁶⁵, se encontró que el performance status fue factor de mal pronóstico en la enfermedad diseminada pero no en la limitada, siendo el impacto más fuerte en varones. Otros factores pronósticos negativos fueron la edad avanzada y el sexo masculino para la enfermedad limitada, y la edad avanzada, el sexo masculino, el número de metástasis al diagnóstico y niveles elevados de creatinina para la enfermedad diseminada.

En un reciente trabajo de 2010²⁶⁶ se revisaron 6 ensayos estadounidenses en fase II y III, realizados entre 1993 y 2005, con 1.708 pacientes, para investigar los regímenes de quimioterapia en el cáncer de pulmón de células pequeñas tanto en los estadios de enfermedad limitada como diseminada, en los cuales la eficacia se evaluó en términos de supervivencia global. Se observó que las mujeres tuvieron menor probabilidad de presentar un buen performance status y de recibir un esquema basado en Platino. No hubo diferencias en la tasa de respuesta global entre hombres y mujeres, pero éstas últimas, en general, tuvieron una supervivencia media mayor que los hombres (10,2 vs. 9,6 meses; $p=0,0006$), la supervivencia a 1 año fue del 42% en mujeres y 37% en varones, y a los 3 años 11% y 7%, respectivamente, siendo más pronunciado en los pacientes de o menores de 60 años, siendo el sexo predictor de supervivencia, después de ajustar por varios factores, tanto en el análisis univariante como el multivariante.

5.- IMPORTANCIA DE LA DEMORA DIAGNOSTICO-TERAPEUTICA EN EL PRONOSTICO DEL CANCER DE PULMON.

Durante estos últimos años, se han introducido en la práctica clínica notables avances en las técnicas de diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón, y se ha extendido la aplicación de la quimioterapia y radioterapia a un mayor número de pacientes, pero, sin embargo, estos avances apenas han influido en la supervivencia a largo plazo. Algunos factores, como la edad, la forma de acceso a los servicios sanitarios, la diferencia en las pautas de tratamiento y el retraso en el diagnóstico ó la intervención quirúrgica, podrían modificar las pautas terapéuticas y el pronóstico²⁶⁷⁻²⁷¹. Parece ser también que la demora en el manejo del cáncer de pulmón no de células pequeñas es habitualmente más prolongada de lo recomendado para la práctica clínica.²⁷²

Este aumento de procedimientos diagnósticos o de estadificación y evaluación funcional en el cáncer, así como la necesidad de coordinación multidisciplinaria entre las especialidades implicadas (con las consiguientes derivaciones sucesivas de los pacientes), ha llevado, por un lado, a un diagnóstico más exacto, pero también a una multiplicación de los actos médicos, que finalmente contribuyen a un retraso a menudo excesivo en el comienzo del tratamiento. Aunque los tiempos de espera y los instrumentos de medida de los mismos pueden ser muy diversos, desde hace años se le ha concedido especial importancia a la demora hasta el acto quirúrgico en los pacientes subsidiarios.

En el cáncer de pulmón el factor más importante para la supervivencia es el estadio de la enfermedad al diagnóstico, que a su vez depende de cómo de pronto se descubre el tumor. Cuando el tumor se diagnostica de manera incidental en un paciente asintomático

se ha visto que la supervivencia es mayor que cuando se diagnostica en uno sintomático.²⁷³ Igualmente, el diagnóstico temprano del cáncer se ha asociado con una mayor operabilidad y un mejor pronóstico.²⁷⁴⁻²⁷⁶

La British Thoracic Society (BTS) publicó en 1998 unas recomendaciones acerca del manejo del cáncer de pulmón en cuanto a las demoras diagnóstica y terapéutica máximas asumibles²⁷⁷ y, posteriormente, según el Plan Nacional del Cáncer del Reino Unido^{278,279}, los tiempos de espera establecidos, considerados aceptables, son: 14 días desde la derivación por parte del médico general hasta el primer examen por el especialista; 31 días desde el momento en que se decide el tratamiento hasta que se comienza, y 62 días desde la derivación por parte del médico general hasta que se inicia la primera (o única) modalidad terapéutica.

Pese a ello, la mayoría de las series superan esas cifras ²⁸⁰⁻²⁸⁴. En un estudio de 2007²⁸⁵ se observó que la mayoría de pacientes son vistos en consulta dentro del objetivo marcado de 2 semanas, pero el intervalo de 60 días entre la derivación y el tratamiento se excede en el 50% de los casos, al igual que se ha reportado en otros trabajos de varios países europeos^{286,287} y de Canadá²⁸⁸, y que se ha atribuido fundamentalmente a las complejas vías diagnósticas y la espera para pruebas complementarias, que son más marcadas en aquellos pacientes que precisan múltiples estudios para el diagnóstico y estadiaje²⁸⁹.

Aunque es una evidencia que los pacientes en estadio I tienen un pronóstico significativamente mejor que aquéllos en estadios más avanzados, lo que justificaría el diagnóstico y tratamiento en fases iniciales de la enfermedad^{284,290}, el American College of Chest Physicians ha admitido que no hay evidencia de que la cirugía precoz

aumente su supervivencia²⁹¹. A pesar de ello, recomienda seguir los plazos indicados por la BTS en el manejo de estos pacientes²⁷⁷.

En esa línea, muchos estudios que han observado el impacto de la demora en la supervivencia del cáncer de pulmón no han encontrado una asociación significativa entre la duración de la demora y la supervivencia²⁹²⁻²⁹⁵. Los resultados de un estudio sueco en 2004²⁸⁷ reflejaron que ni una mayor demora desde el síntoma al tratamiento ni una mayor demora hospitalaria estuvieron asociadas a un peor pronóstico, pero, sin embargo, objetivó que la demora se hace más patente en pacientes paucisintomáticos, mientras que enfermos severamente afectados son más rápidamente atendidos, lo que paradójicamente reveló que demoras más cortas se asociaron a peor pronóstico, lo cual se relacionó con que probablemente los pacientes con signos y síntomas más graves reciben tratamiento más rápidamente. En el estudio retrospectivo de Montero, la demora diagnóstica medida (tiempo desde el primer síntoma a la confirmación histológica) fue 2,5 meses (mediana 2,1), y no afectó a la supervivencia¹⁹. En un estudio finlandés de 2005²⁹⁵ se concluyó que la demora en el diagnóstico y tratamiento de cáncer de pulmón no se correlacionaba con un pronóstico peor en pacientes con enfermedad avanzada, mientras que si se trataba de casos de enfermedad limitada la demora sí podía ser más crítica, sobre todo si el objetivo era realizar un tratamiento con intención curativa. Por tanto, aunque dicha demora es multifactorial (diagnóstica, en la derivación del paciente, quirúrgica), la repercusión social de esta enfermedad obliga a un análisis de la situación en nuestro medio.

Como hemos referido, se recomienda que no deberían pasar más de 6-8 semanas entre la primera visita del paciente a su médico de Atención Primaria y la intervención

quirúrgica²⁶⁸. Un estudio danés retrospectivo analizó la demora en Atención Primaria de los casos de cáncer de pulmón diagnosticados durante un período de 6 meses en 2003²⁹⁶. La demora general medida en Atención Primaria fue 32,5 días. Un tercio de los pacientes fueron derivados para estudio diagnóstico tras su primera consulta, pero experimentaron una demora de 2 semanas debido a la demora del sistema. Las razones más importantes para la demora en Atención Primaria fue usualmente una combinación de los siguientes factores: los pacientes no diagnosticados por el médico de Atención Primaria inicialmente presentaron una demora diagnóstica de más de 6 semanas. Pacientes con síntomas atípicos tenían una demora media que excedía los 3 meses, comparado con una demora media de 1 mes de aquéllos con síntomas pulmonares. La demora de pacientes con un falso negativo en la radiografía de tórax era casi 6 veces mayor que la de los pacientes con una primera radiografía sospechosa. Otras importantes razones fueron la comorbilidad, tiempo de espera para pruebas diagnósticas y consultas especializadas, y la falta de una cita explícita de seguimiento. Casi la mitad de los pacientes experimentaron nuevos síntomas durante el período de demora en Atención Primaria, usualmente desencadenando la derivación para estudio en profundidad y acortando la demora.

Otros estudios han analizado la demora en Atención Primaria^{282,295,297-299}, pero no analizaron las causas de la misma. Buccheri y Ferrigno en un análisis retrospectivo en 2004³⁰⁰ sobre la asociación entre el síntoma de presentación y la demora en la derivación al especialista, observaron que las infecciones y la hemoptisis aceleraban la derivación mientras que los síntomas sistémicos, tos y disnea fueron los síntomas más desatendidos y asociados con una demora más prolongada en la derivación al especialista. Recientemente Cañizares y cols³⁰¹, en nuestro país, han observado un tiempo desde la fecha de solicitud de asistencia hasta la cirugía de 56,87 días. Por su

parte, el GCCB-S280 registró un tiempo medio de 35 días desde la confirmación diagnóstica hasta la cirugía en estadios I y II.

La detección temprana del cáncer de pulmón ha mostrado una mejor tasa de supervivencia en la población con un cribaje con radiografía de tórax o TAC de tórax, aunque no se ha demostrado que disminuya la mortalidad [274-276](#).

Estudios que han calculado el crecimiento de los cánceres de pulmón basado en modelos matemáticos sugieren que se necesita de 10 a 15 años desde la aparición de la primera célula cancerígena hasta la posibilidad de detectar un cáncer de pulmón no de células pequeñas en una radiografía de tórax convencional, lo cual indica que el crecimiento es lento, y parece improbable que el pronóstico cambie por la demora en el diagnóstico. El tiempo observado para que un cáncer de pulmón duplique su volumen oscila entre 4 y 56 semanas, con una media de 17 semanas [302,303](#). Sin embargo, el crecimiento tumoral es exponencial, lo que significa que, incluso siendo el curso clínico largo, el crecimiento en el momento del hallazgo es más rápido, y una demora considerable probablemente es un factor negativo para el pronóstico del paciente [295](#).

Un falso negativo en una radiografía de tórax es una causa conocida de demora diagnóstica en el cáncer de pulmón [304,305](#). Un estudio británico mostró que el 23% de los pacientes con una radiografía solicitada por su médico de Atención Primaria en el año previo al diagnóstico de cáncer de pulmón era negativa [306](#). A ese respecto, ya en 1999 se llevó a cabo un trabajo holandés [307](#) para ver la tasa de cáncer de pulmón no de células pequeñas con una presentación como nódulo pulmonar solitario que pasaron desapercibidos en una radiografía de tórax en una muestra de 396 pacientes entre 1992 y 1995. El 19% de las lesiones pasaron desapercibidas, existiendo superposición de

estructuras en este grupo con más frecuencia, pero no dependiendo de la localización. La mediana del diámetro de las lesiones fue 16 milímetros, frente a 40 milímetros de mediana de las lesiones detectadas. La mediana de la demora de las lesiones desapercibidas fue de 472 días vs. 29 días de las detectadas, permaneciendo el 45% de los pacientes en estadio T1, el 12% en T2 y el 43% progresaron de estadio T1 a T2, por lo que, a tenor de los datos referenciados antes, si la supervivencia a 5 años de un estadio T1N0M0 es del 60%, mientras que un T2N0M0 es del 38%¹⁹⁶, en este 43% de pacientes la supervivencia podría caer hasta un 23%.

En la literatura, la proporción de cánceres de pulmón que pasan desapercibidos en la radiografía de tórax varía entre el 25 y el 90%³⁰⁸⁻³¹⁰, pero la tasa de error generalmente aceptada en la detección radiológica del cáncer de pulmón inicial está entre el 20 y el 50%³¹¹. Algunos autores sugieren que las estructuras anatómicas superpuestas son mucho más importantes para no detectar una lesión que la localización de la misma³¹²⁻³¹⁴. Por ejemplo, en el trabajo de Muhm y cols³¹⁰ encontraron que el 65% de los cánceres de pulmón iniciados en el hilio pasaban desapercibidos.

Por el contrario, otros autores señalan que con una radiografía de tórax de buena calidad un nódulo de 3-4 mm es la lesión más pequeña que se puede detectar.^{312,315}

La detección probablemente esté fuertemente relacionada con la claridad y nitidez de los contornos del nódulo pulmonar; en este sentido, Kundel³¹⁶ reportó que la probabilidad de detección de una lesión caía del 90% al 30% si ésta estaba desdibujada, y Austin³¹⁷ encontró que el 95% de las lesiones que pasaban desapercibidas tenían límites mal definidos. En el trabajo holandés³⁰⁷ esta proporción era del 73%. Pese a todo, la sensibilidad de la radiografía de tórax es muy a menudo discutida como prueba de cribado del cáncer de pulmón^{318,319}.

Igualmente, existe un excesivo tiempo de espera para las 3 modalidades de tratamiento. Según un estudio reciente²⁷², el 21% de los tumores potencialmente resecables se convierten en irresecables mientras están en lista de espera quirúrgica, existiendo un aumento del diámetro del tumor del 373%.

En relación con el tratamiento quirúrgico, la BTS considera que, en los casos no complicados, el plazo máximo entre la primera consulta por un especialista en neumología y la toracotomía ha de ser de 8 semanas como máximo. La demora quirúrgica, entendida como el tiempo en que un paciente permanece en una lista de espera quirúrgica, no debería sobrepasar, en estos casos, las 4 semanas. Pero, según lo publicado por diversos autores, no parece haber evidencia de que el tiempo de espera quirúrgica influya en la supervivencia ^{280,287,294,301,320}. No obstante, se ha descrito que la cirugía en estadios tempranos del cáncer de pulmón puede resultar en tasas de supervivencia a 5 años del 75 al 80%³²¹, mientras que no hay evidencia de que el tratamiento inmediato en estadios no resecables de cáncer de pulmón no de células pequeñas localmente avanzado influya en el pronóstico³²². Por otro lado, un pequeño estudio prospectivo británico mostró que el 20% de los pacientes que estaban esperando radioterapia con intención curativa pasaban a un estadio incurable mientras estaban en lista de espera²⁷². Además del riesgo aumentado de progresión de la enfermedad, la demora también causa un estrés psicológico en los pacientes, el cual se ha demostrado que se correlaciona positivamente con la duración de la demora³²³.

Por tanto, aunque casi todos los estudios concuerdan en que los mencionados tiempos de espera no influyen en la supervivencia global y que el factor principal que determina dicha supervivencia es la conducta biológica innata del tumor³²⁴, también hay acuerdo

general en la conveniencia de acortar lo más posible esa demora, que implica al menos un estrés psicológico-emocional considerable para el paciente y sus familiares.[325](#)

6.- PRESENTACION DEL PROBLEMA.

En definitiva, el cáncer de pulmón es la mayor causa de muerte relacionada con el cáncer en mujeres. Es posible que las mujeres sean inherentemente más susceptibles al cáncer de pulmón. Aunque esta afirmación este lejos de asentarse, existen claras diferencias en la biología, historia natural y respuesta al tratamiento entre hombres y mujeres con esta enfermedad. Una literatura emergente está proporcionando una base biológica para apoyar estas diferencias, aunque se trata aún de un conocimiento bastante “provisional”, por cuanto la mayoría de la literatura en este aspecto es retrospectiva, y, particularmente, no hay suficientes datos de cómo aplicarlos a la práctica clínica.

Aunque desde hace años se conocen las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón en España, que publica anualmente el Instituto Nacional de Estadística³²⁶, dada la elevada mortalidad de esta enfermedad, las tasas de incidencia son muy parecidas, es importante disponer de estudios que estimen la incidencia de modo directo.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, la presente Tesis Doctoral pretende profundizar en el conocimiento del cáncer de pulmón en las mujeres estudiando la importancia de la demora diagnóstica y terapéutica en el pronóstico de la enfermedad.

HIPOTESIS.

El tiempo de demora que se genera en los diferentes niveles de todo el proceso clínico-diagnóstico-terapéutico del cáncer de pulmón tiene una influencia definitiva sobre el pronóstico final y, por tanto, en la supervivencia de las mujeres que lo padecen.

OBJETIVOS.

1. Estudiar la supervivencia de las mujeres con diagnóstico de cáncer de pulmón.
2. Determinar los tiempos medios de espera en los diferentes niveles de atención en nuestro hospital para esta patología y su evolución en el tiempo.
3. Analizar la relación entre la demora en el diagnóstico y el tratamiento y la mortalidad por cáncer de pulmón en mujeres.

MATERIAL Y METODO.

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, de supervivencia sobre mujeres diagnosticadas o atendidas en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de cáncer primario de pulmón en 15 años, desde el 1 de enero de 1994 hasta el 31 de diciembre de 2008.

Los casos se detectaron a partir de la información de la Unidad de Documentación Clínica del hospital (UDC), mediante búsqueda de las historias clínicas registradas con juicio clínico “cáncer de pulmón”, “carcinoma de pulmón” o “cáncer broncopulmonar” o “carcinoma broncopulmonar”, en el registro de tumores del hospital, la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica del hospital y el registro de mortalidad del hospital, cruzando posteriormente los resultados por nombre del paciente, para evitar duplicidades.

Una vez seleccionados los casos, se obtuvieron las historias clínicas del archivo del hospital para la recopilación de la información clínica necesaria. A partir de la revisión de las historias clínicas se registró, para cada paciente, la información disponible de las siguientes variables:

- Variables demográficas y factores de riesgo:
 - o edad en el momento del diagnóstico (medida en años).
 - o domicilio.
 - o profesión.
 - o antecedentes familiares de cáncer de pulmón.
 - o antecedentes personales de cáncer.
 - o consumo de tabaco a lo largo de la vida, que se estableció cualitativamente como fumadora o no fumadora.

- Síntomas del tumor en el momento del diagnóstico que motivaron la primera consulta: se marcaron como síntomas más frecuentes, en base a registros de estudios precedentes:
 - o Tos.
 - o Disnea.
 - o Dolor a nivel de región torácica.
 - o Síndrome constitucional: definido como pérdida de peso evidente (objetiva cuantificada por número de kilogramos perdidos referido por la paciente, o subjetiva no cuantificada), astenia o malestar general, y/o anorexia.
 - o Hemoptisis.
 - o El resto de síntomas de debut registrados en las historias clínicas se clasificó como “Otros”, incluyéndose sintomatología neurológica focal derivada de afectación metastásica cerebral, dolor de cualquier otra localización no torácica, también de origen metastásico, disfagia, disfonía, fiebre, síndrome emético.
 - o Se incluyó además el hallazgo radiológico casual de nódulo pulmonar en radiografía de tórax realizada por otro motivo (estudio preanestésico, consulta de Cardiología, revisión rutinaria por enfermedad respiratoria u otro motivo).

- Variables relacionadas con la demora diagnóstica:
 - o Fecha de inicio de los síntomas, referida por el paciente y recogida en la historia clínica. Cuando no se dispuso de la fecha exacta por inconcreción del paciente o de la propia historia, se estableció como

fecha de inicio de los síntomas el día 1 del mes referido por el paciente como inicio de éstos.

- Fecha de la primera consulta al médico registrada en la historia clínica.
- Fecha de la primera consulta en asistencia especializada, considerándose como tal Neumología, Medicina Interna u Oncología..
- Fecha de diagnóstico radiológico, entendiéndose por tal la fecha de realización de la primera tomografía computerizada (TAC) diagnóstica, no de estadificación o seguimiento.
- Fecha de muestra de citología, considerándose la fecha de realización del informe anatomopatológico.
- Fecha de biopsia, considerándose igualmente la fecha de realización del informe anatomopatológico, y que se consideró como base del diagnóstico (confirmación histopatológica).

- Variables relacionadas con el tratamiento:

- Realización o no de procedimiento quirúrgico y fecha de la intervención.
- Tipo de procedimiento quirúrgico que se realizó, que se establecieron como: neumectomía, lobectomía (ya fuera uni- o bilobar), resección atípica, procedimiento exclusivamente diagnóstico. Se englobaron como “Otros” el resto de intervenciones practicadas, que incluyeron mediastinoscopia, drenaje pleural o pleurodesis paliativos, colocación de prótesis traqueal paliativa, neurocirugía de metástasis y toracotomía en blanco.

- Aplicación de Quimioterapia, que se recogió como “Sí” o “No” y la fecha de inicio de la primera sesión de ésta.
- Aplicación de Radioterapia, que se recogió como “Sí” o “No” y la fecha de inicio de la primera sesión de ésta.

- Variables relacionadas con el tumor:

- Tipo histológico. Se establecieron 5 categorías: adenocarcinoma (en el que se incluyó la estirpe bronquioloalveolar), epidermoide, carcinoma de células grandes, microcítico y “otros”, en la que se incluyó del resto de histologías registradas, y que comprendieron la estirpe carcinoide, schwannoma, linfoma, mesotelioma, neoplasia indiferenciada de células pleomórficas, condrosarcoma, blastoma, carcinoma neuroendocrino.
- Estadio TNM en el momento del diagnóstico. Para este apartado se siguió la clasificación TNM del Sistema Internacional de Estadificación para el cáncer de pulmón, adoptados por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC), en su 6ª edición de 2002 (que no presenta cambios respecto a la 5ª edición de 1997), y que se recoge en la tablas, dado que fue la empleada por Radiología y Anatomía Patológica en sus respectivos informes, así como en las diferentes historias y cursos clínicos de las especialidades médicas y quirúrgicas implicadas, por ser la vigente durante la mayor parte del período de estudio, de 1997 a 2008, revisándose y adaptándose los casos correspondientes al período 1995-1996 a esta clasificación.

En este punto, por unificación de criterios los casos de carcinoma microcítico se clasificaron también según la clasificación TNM.

Sistema Internacional de estadificación del cáncer de pulmón. Sistema TNM (2002)	
Tumor primario (T)	
T _x	No se puede valorar el tumor primario o hay tumor demostrado por la presencia de células malignas en el esputo o lavados bronquiales, pero no visualizado por técnicas de imagen o broncoscopia.
T ₀	No hay evidencia de tumor primario.
T _{is}	Carcinoma "in situ".
T ₁	Tumor de 3 cm o menos en su diámetro mayor, rodeado de pulmón o pleura visceral, y sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar (p. ej., no en el bronquio principal).
T ₂	Tumor con cualquiera de los siguientes datos en relación con el tamaño o la extensión: <ul style="list-style-type: none"> – Más de 3 cm en su diámetro mayor. – Afecta el bronquio principal a 2 cm o más de la carina principal. – Invade la pleura visceral. – Asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar pero no afecta a un pulmón entero.
T ₃	Tumor de cualquier tamaño que directamente invade cualquiera de los siguientes elementos: pared torácica (incluye tumores del surco superior), diafragma, pleura mediastínica o pericardio parietal; o tumor en el bronquio principal a menos de 2 cm de la carina principal, pero sin afectación de la misma; o atelectasia o neumonitis obstructiva asociada del pulmón entero.
T ₄	Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de los siguientes elementos: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral, carina; nódulo/s tumoral separado del original en el mismo lóbulo; tumor con derrame pleural maligno.
Ganglios linfáticos regionales (N)	
N _x	No se pueden valorar los ganglios regionales.
N ₀	Sin metástasis ganglionares regionales.
N ₁	Metástasis en los ganglios hiliares homolaterales.
N ₂	Metástasis en los ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales.
N ₃	Metástasis en los ganglios mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares (ipsi o contralaterales).
Metástasis a distancia (M)	
M _x	No se puede valorar la presencia de metástasis a distancia.
M ₀	No se demuestran metástasis a distancia.
M ₁	Metástasis a distancia que incluye nódulo/s tumoral en otro lóbulo diferente ipsilateral o contralateral.

Sistema Internacional de estadificación del cáncer de pulmón. Clasificación de estadios (2002)	
Oculto	T _x N ₀ M ₀
Estadio 0	T _{is} N ₀ M ₀
Estadio IA	T ₁ N ₀ M ₀
Estadio IB	T ₂ N ₀ M ₀
Estadio IIA	T ₁ N ₁ M ₀

Estadio IIB	T2 N1 M0 T3 N0 M0
Estadio IIIA	T1-3 N2 M0 T3 N1 M0
Estadio IIIB	T4 N0-3 M0 T1-3 N3 M0
Estadio IV	T1-4 N 0-3 M1

Se estableció como enfermedad inicial o estadíos iniciales el diagnóstico de la enfermedad en estadíos I ó II, mientras que se denominó estadíos avanzados ó enfermedad avanzada al diagnóstico, la detección de la enfermedad en estadío IIIA o superior.

- Localización del tumor primario (derecha, izquierda o bilateral) en el momento del diagnóstico.

- Variables de supervivencia:

- Supervivencia, entendida como número de meses de vida desde la fecha considerada como base del diagnóstico (generalmente la fecha de la biopsia) hasta la fecha registrada como fecha de éxitus, según se detalla a continuación.
- Éxitus, registrado como “Sí” o “No”.
- Fecha de éxitus ó, cuando no hubo constancia del óbito de la paciente, fecha del último contacto médico registrado en la historia clínica con la paciente.
- Causa de éxitus, que se agruparon en 3 categorías: relacionada con el tumor, respiratoria o sistémica.

Con los datos temporales disponibles, se crearon cuatro variables de tiempo, para establecer las demoras en el proceso asistencial a nivel de los distintos eslabones del mismo (paciente, diagnóstico, tratamiento), medidas en número de días desde un suceso al otro:

- Tiempo desde la fecha de inicio de los síntomas hasta la primera consulta con un médico (tiempo s_c), que se estableció como demora atribuible a la paciente.

- Tiempo desde esa primera consulta hasta la fecha de la prueba que estableciera la base diagnóstica (tiempo c_d), que se consideró como demora diagnóstica.

- Tiempo desde la fecha de la prueba base diagnóstica hasta el inicio del primer tratamiento, ya fuera cirugía, quimioterapia (QT) o radioterapia (RT), (tiempo d_t), que se consideró la demora terapéutica.

- Supervivencia: tiempo desde la fecha de la prueba tomada como base diagnóstica hasta la fecha de éxitus/última consulta.

Para cada una de estas variables de tiempo, se calculó la relación con diferentes parámetros recogidos:

- Para la demora atribuible al paciente, se observó su influencia en la supervivencia, y su relación con el estadio al diagnóstico, el tipo de tratamiento recibido y el primer tratamiento recibido.
- Para la demora diagnóstica, se observó su influencia en la supervivencia, y la relación entre ésta y el estadio al diagnóstico, el tipo de tratamiento recibido y el primer tratamiento recibido.
- Para la demora terapéutica se observó también su influencia en la supervivencia.

La variable principal del estudio fue la supervivencia, que se correlacionó, como hemos indicado, con las variables de tiempo (demora en la primera consulta, demora diagnóstica y demora terapéutica).

Asimismo, se analizaron diferentes variables que pudieron influir en la supervivencia: edad, antecedente de tabaquismo, antecedentes familiares y personales tumorales,

síntoma inicial y hallazgo incidental, base diagnóstica que estableció el diagnóstico (confirmación histológica-biopsia o diagnóstico radiológico únicamente), estadio y tipo de tratamiento o primer tratamiento aplicado.

Como variables secundarias se establecieron el estadio y tipo de tratamiento o primer tratamiento aplicado, que se correlacionaron entre sí, con las variables de tiempo, con la supervivencia como se indicó previamente, con la edad, el antecedente de tabaquismo y el síntoma de debut, en el caso del estadio.

También se analizó la relación entre la edad y el antecedente de tabaquismo con el tipo histológico.

ANALISIS ESTADISTICO

Todos los análisis estadísticos se realizarán usando el programa estadístico Predictive Analytics SoftWare (PASW; IBM Corporation, Somers, NY, EE.UU.) versión 18.0. Se considerará válida una significación estadística con un valor de $p < 0.05$.

Las variables cuantitativas se expresarán mediante su media \pm la desviación estándar, siempre que sigan una distribución normal, en caso contrario, la descripción de las variables se realizará empleando la mediana (P50) y los rangos intercuartílicos (P25-P75). Las variables cualitativas serán expresadas mediante las frecuencias absolutas y relativas de sus categorías, ajustando por los valores perdidos si los hubiere.

Para analizar el objetivo número 1 (Estudiar la supervivencia de las mujeres con diagnóstico de cáncer de pulmón), se elaborarán curvas de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier para las variables categóricas, como el estadio, histología y año de diagnóstico. La comparación de dos curvas de supervivencia entre categorías se realizará mediante la prueba de *log rank*.

Mediante regresión de Cox se evaluarán el resto de variables (edad, tabaquismo, antecedentes personales tumorales, antecedentes familiares tumorales, presentación asintomática, número de tratamientos aplicados y base diagnóstica), así como la relación con las 3 variables de tiempo (demoras) establecidas, mediante conjunto de covariables.

Para comparar la variable cualitativa “Estadio” con el resto de variables de estudio (tabaquismo, antecedentes personales tumorales, antecedentes familiares tumorales, síntoma inicial, presentación asintomática, tipo de tratamiento y número de tratamientos aplicados) se utilizarán tablas de contingencia mediante el método de Chi cuadrado, siempre que la muestra cumpla criterios, al igual que con el resto de variables cualitativas analizadas.

Para la edad, la comparación tanto intergrupos como intragrupos con respecto al estadio se realizará mediante análisis ANOVA.

Para el análisis de la relación entre el estadio y las demoras establecidas se empleará la prueba de Kruskal-Wallis.

Para determinar los tiempos medios de espera en los diferentes niveles de atención en nuestro hospital para esta patología y su evolución en el tiempo (objetivo 2),

realizaremos un estudio descriptivos de los rangos temporales descritos en el presente método.

La relación entre los tiempos de espera y los diferentes tratamientos aplicados la realizaremos mediante la prueba de Mann-Whitney

El objetivo final número 3 que consiste en analizar la relación entre la demora en el diagnóstico y el tratamiento y la mortalidad por cáncer de pulmón en mujeres, será evaluado mediante la prueba de Kruskal-Wallis.

RESULTADOS.

Se detectaron un total de 308 casos identificados como cáncer de pulmón en la base de datos. De ellos, 12 casos eran referidos a metástasis pulmonares de un tumor primario de otro origen, por lo que no se contabilizaron para el estudio. De los 296 casos restantes, se desecharon 56, que no disponían de datos clínicos suficientes en la historia clínica. Treinta y nueve se excluyeron por pertenecer a centros sanitarios de otras provincias, habiéndose remitido a nuestro centro para un procedimiento concreto por ser centro de referencia para dichas provincias para Cirugía Torácica, disponiendo únicamente en estos casos de un informe clínico escueto no pudiendo accederse a la historia clínica completa fundamentalmente para filiar aspectos epidemiológicos y cronológicos del caso. Los otros 17, aún perteneciendo a nuestro centro hospitalario, tampoco disponían de datos suficientes en la historia clínica para filiar el caso, todos ellos ocurridos en fechas anteriores a 1997, no habiendo registro informático de las pruebas complementarias realizadas, y no estando éstas documentadas en la historia clínica de las pacientes.

Así pues, finalmente se consideraron como válidos 240 casos de mujeres diagnosticadas o atendidas en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de cáncer primario de pulmón en 15 años, desde el 1 de enero de 1994 hasta el 31 de diciembre de 2008. (Figura 1)

Las características del grupo se muestran en la (Tabla 1). La edad media fue de 61,716 años, y a destacar que la mayoría eran no fumadoras (148, 61,7%), no tenían antecedentes personales ni familiares tumorales (204, 85%, y 197, 82,1%, respectivamente).

La detección de nuevos casos siguió una evolución progresiva, como se refleja en el (figura 2), con un pico de incidencia en el año 2007, con 39 casos, para comenzar a descender después.

Figura 1: Diagrama de flujo de pacientes.

Figura 2. Detección de nuevos casos de cáncer de pulmón.

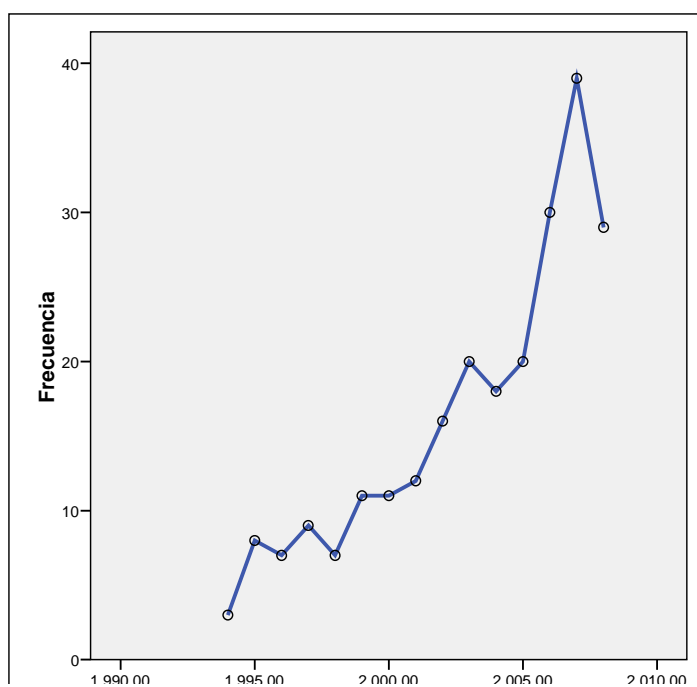


Tabla 1. Características clinicopatológicas de las pacientes con cáncer de pulmón.

	n	%
Antecedentes familiares t.		
Sí	43	17,9
No	197	82,1
Antecedentes personales t.		
Sí	36	15,0
No	204	85,0
Tabaquismo		
Sí	92	38,3
No	148	61,7
Síntomas		
Tos	59	24,6
Disnea	55	22,9
Dolor	59	24,6
Sd. Constitucional	58	24,2
Hemoptisis	26	10,8
Otros	75	31,3
Asintomático		
Sí	40	16,7
No	200	83,3
Base diagnóstica		
Radiología	11	4,6
Biopsia	229	95,4
Estadío		
I	44	18,3
IA	18	7,5
IB	26	10,8
II	10	4,2
IIA	3	1,3
IIB	7	2,9
III	61	25,4
IIIA	21	8,8
IIIB	40	16,7
IV	125	52,1
Histología		
Adenocarcinoma	122	50,8
Blastoma	1	0,4
Carcinoide	8	3,3
Células grandes	34	14,2
Epidermoide	18	7,5
Microcítico	33	13,8
Otros	24	10,0
Cirugía		
Sí	108	45,0
No	132	55,0
Tipo cirugía		
Diagnóstico	21	8,8
Lobectomía	48	20,0
Neumectomía	12	5,0
Otros	12	5,0
Resección atípica	15	6,3
Quimioterapia		
Sí	99	41,3
No	141	58,8
Radioterapia		
Sí	73	69,6
No	167	30,4
Exitus		
Sí	111	46,3
No	129	53,8
Causa de éxitus		
Neoplásica	65	27,1
Otras	1	0,4
Respiratoria	30	12,5

Sistémica	15	6,3
-----------	----	-----

Con respecto a las características clínicas, de entre los síntomas establecidos como cardinales o más frecuentes, la tos y el dolor fueron los más prevalentes, con un porcentaje del 24,6% ambos (n=59), seguidos de síndrome constitucional (24,2%), disnea (22,9%) y hemoptisis (10,8%). Los catalogados como “otros” (n=75) supusieron el 31,3%. La presentación como hallazgo incidental con ausencia de síntomas propios alcanzó el 16,7% (40 casos).

La base diagnóstica de neoplasia se estableció en el 95,4% de los casos (n= 229) mediante confirmación histopatológica por biopsia, ya fuera obtenida vía fibrobroncoscopia o por procedimiento quirúrgico, que sólo fue necesario en 21 casos (8,8%).

El tipo histológico más prevalente fue el adenocarcinoma, presente en 122 casos (50,8%), distribuyéndose el resto de histologías según se refleja en la (tabla 1), siendo los siguientes en frecuencia el carcinoma de células grandes (34 casos, 14,2%) y la estirpe microcítica, diagnosticada en 33 pacientes (13,8%).

En cuanto a la asociación entre el antecedente de tabaquismo y la edad con la estirpe histológica de la neoplasia, se estableció una relación significativa entre el hábito tabáquico y las estirpes epidermoide y microcítico, más frecuentes entre las fumadoras (77,8% y 66,7% de los casos, respectivamente), mientras que la histología adenocarcinoma y el tumor carcinoide fueron más frecuentes en no fumadoras (74,4% y 87,5%, respectivamente) ($p < 0,001$).

La edad de presentación fue menor para la estirpe carcinoide ($49,9 \pm 25,6$ años) con respecto al adenocarcinoma ($62,4 \pm 11,6$ años) y el grupo histológico “Otros” ($68,9 \pm 17,1$ años) ($p = 0,005$).

Los estadios iniciales al diagnóstico se reflejan en la (tabla 1), siendo el más frecuente el estadio IV, hallado en más de la mitad de las mujeres analizadas (125 casos, 52,1%). Lo siguieron en frecuencia el estadio III, 21 pacientes con estadio III-A (8,8%)

y 40 en estadio III-B (16,7%), y el estadio I, con 18 pacientes diagnosticadas en estadio I-A (7,5%) y 26 en estadio I-B (10,8%). Al diagnóstico sólo hubo 10 pacientes que se encontraban en estadio II.

Con respecto a los procedimientos terapéuticos aplicados, recibieron algún tipo de tratamiento 182 pacientes (75,8%). De ellos, 23 (9,6%) recibieron los 3 tratamientos posibles contemplados, mientras que recibieron cualesquiera dos tratamientos 52 pacientes (21,7%) y sólo un tratamiento 107 pacientes (44,6%).

Por contra, no recibieron ninguno de estos 3 tratamientos 58 pacientes (24,1%), cuyo manejo fue exclusivamente paliativo conservador. (Tabla 2)

Por tratamientos específicos, con respecto al total de la muestra, se llevó a cabo intervención quirúrgica en el 45% de las pacientes (108), siendo con intención curativa en el 31,3% de los casos (75 pacientes), con la siguiente distribución: 48 lobectomías (20% del total de intervenciones quirúrgicas, y 64% de las intervenciones con fines curativos), 15 resecciones atípicas (6,3% del total) y 12 neumectomías (5% del total). El resto de intervenciones quirúrgicas se llevaron a cabo como procedimiento diagnóstico en el 8,8% del total de los casos (21 intervenciones) como se citó previamente, y con fines paliativos en 12 ocasiones (5% del total).

Se aplicó quimioterapia a 99 pacientes (41,3%), y radioterapia a 73 (30,4%), recibiendo ambos tratamientos 47 pacientes (19,6%), de los que 23 (9,6%) se sometieron, además, a algún tipo de procedimiento quirúrgico. (Tabla 2)

Tabla 2. Procedimientos terapéuticos aplicados.

Procedimiento quirúrgico	Quimioterapia		Total
	No	Sí	
No Radioterapia No	58	35	93
Sí	15	24	39
Total	73	59	132
Sí Radioterapia No	57	17	74
Sí	11	23	34
Total	68	40	108

En cuanto a cifras de mortalidad, habían sido exitus a la conclusión de la recolección de datos 111 mujeres (46,3%), siendo la causa más frecuente del mismo la progresión neoplásica, acaecida en 27,1% (65 pacientes), seguida en frecuencia por las

complicaciones respiratorias (12,5%, 30 pacientes), y las causas sistémicas (6,7%, 16 pacientes), fundamentalmente sepsis.

ANÁLISIS DEL ESTADIO DE PRESENTACION AL DIAGNOSTICO.

Las características de la muestra por estadíos se resumen en la (Tabla 3)

Tabla 3. Características por estadíos.

Estadío	I	II	III	IV
Edad media	59,4	62,6	62,8	61,9
Número de casos				
Total de casos	44	10	61	125
Tabaquismo	12	1	27	52
Antecedentes familiares t.	4	2	15	22
Antecedentes personales t.	11	1	8	16
Asintomático	17	4	7	12
Síntomas:				
Tos	9	4	25	21
Disnea	5	0	14	36
Dolor	1	2	22	34
Sd. Constitucional	6	2	17	33
Hemoptisis	9	1	6	10
Otros	9	2	12	52
Base diagnóstica				
Radiología	0	0	0	11
Biopsia	44	10	61	114
Histología				
Adenocarcinoma	23	7	21	71
Blastoma	1	0	0	0

Carcinoide	7	0	1	0
Células grandes	6	1	12	15
Epidermoide	4	0	7	7
Microcítico	1	1	17	14
Otros	1	1	3	19
Número de tratamientos				
0	0	0	12	46
1	34	6	21	46
2	4	2	18	28
3	5	2	10	6

Como referimos al inicio, en la muestra fue más frecuente la ausencia de antecedentes personales tumorales (85,0% de todos los casos), si bien, entre las pacientes con antecedentes tumorales, de manera global el estadio más frecuente al diagnóstico fue el estadio IV (16 casos, 44,4% de las pacientes con antecedentes personales tumorales), seguido del I (11 casos, 30,5% de las pacientes con antecedentes personales tumorales), aunque, porcentualmente fue este último el que agrupaba mayor número de pacientes con antecedentes personales tumorales, con un 25,0% de las pacientes en estadio I.

Para los casos con antecedentes de tabaquismo (92 -38,3%- sobre el total de la muestra), los estadios más frecuentes al diagnóstico fueron el IV (52 casos, 41,6% de estadios IV) y el III (27 casos, 44,3% de estadios III). Pero el hábito tabáquico no fue un factor estadísticamente significativo para el diagnóstico en uno u otro estadio ($p=0,067$).

Como puede verse reflejado en la tabla 3, no existieron diferencias significativas en la edad media de presentación de la enfermedad por estadios.

En cuanto a la presentación clínica, en general, fue más frecuente la presencia de algún síntoma al diagnóstico que la detección de la neoplasia como asintomático (83,3% frente a 16,7%, respectivamente, con resultado significativo ($p < 0,001$)).

La ausencia de síntomas en números absolutos fue equivalente en los estadios iniciales (I y II) frente a los avanzados (III y IV), con 21 y 19 casos en cada grupo, respectivamente, siendo el I y el IV los estadios con mayor número de casos, con 17 en el primero y 12 en el segundo.

Pero en el análisis por estadíos, la presentación como asintomático fue más frecuente en estadíos iniciales: 38,6% de los estadíos I (17 casos) y 40,0% de los estadíos II (4 casos), mientras que para el estadío IV supuso el 9,6% de los casos.

Para los distintos síntomas de presentación, la tos estaba presente en 59 pacientes (24,6% de los casos), siendo el estadío III en el que más frecuentemente se registró el síntoma tos (42,4% de las pacientes que presentaron tos), y por estadíos, en los estadíos III (41% de las pacientes en estadío III) y II (40,0% de las pacientes en estadío II) ($p= 0,002$).

La disnea se registró en 55 pacientes (22,9% de los casos), fundamentalmente en el estadío IV, tanto globalmente como por estadíos (36 casos, 65,4% de las pacientes con disnea, 28,8% de las pacientes en estadío IV) ($p= 0,033$).

El dolor fue síntoma de presentación en 59 casos (24,6%), siendo de predominio en estadíos avanzados, pues el 57,6% de los pacientes con dolor estaban en estadío IV al diagnóstico, y en el análisis por estadíos, estaba presente en el 36,1% de pacientes en estadío III y 27,2% de pacientes en estadío IV, frente al 2,3% y 20% de pacientes en estadíos I y II, respectivamente. ($p= 0,001$).

El síndrome constitucional se expresó en 58 casos (24,2%), siendo más frecuente en estadíos avanzados (27,9% de las pacientes en estadío III, 26,4% de las pacientes en estadío IV, y 86,2% de los pacientes con síndrome constitucional para ambos estadíos, 29,3% y 56,9% respectivamente) sin ser significativo.

La hemoptisis estuvo presente en 26 casos (10,8%), de los cuales 9 y 10 correspondieron a los estadíos I y IV, respectivamente, aunque por estadíos, para el I supuso el 20,9% de los casos, mientras que en el IV estuvo presente en el 8,0%, no alcanzándose significación estadística.

Por último, en cuanto a los síntomas catalogados como “otros”, en los que se incluyó sintomatología neurológica focal derivada de afectación metastásica cerebral, dolor de cualquier otra localización no torácica, también de origen metastásico, disfagia, disfonía, fiebre y síndrome emético, se registraron en 75 pacientes (31,3%), siendo de predominio estadísticamente significativo ($p= 0,005$) el estadío IV, ya fuera de manera global como en la distribución por estadíos (52 pacientes, 69,3% de las pacientes con sintomatología “otros” y 41,6% de las pacientes en estadío IV al diagnóstico).

Para la circunstancia de recibir diferente número de tratamientos, para todos los estadios lo más frecuente fue recibir sólo un tratamiento, que se dio lugar en total en 107 ocasiones (44,6% de las pacientes).

Con más frecuencia no recibieron ningún tratamiento las pacientes en estadio IV al diagnóstico (46 pacientes, 79,3% de las que no recibieron ningún tratamiento), al igual que para las que recibieron un solo tratamiento, en las cuales el estadio IV supuso el 42,0% de los casos (45 pacientes), seguido del estadio I, con 35 pacientes que recibieron un solo tratamiento (32,7% de las pacientes que recibieron un tratamiento, y 79,5% de los estadios I).

Por estadios, en la mayoría de pacientes con estadio I, II y III se aplicó un solo tratamiento (35 pacientes, 79,5%, 6 pacientes, 60,0%, y 21 pacientes, 34,4%, respectivamente).

De los casos que recibieron 2 tratamientos, el estadio más frecuente fue también el IV (28 pacientes, 53,8% de los que recibieron 2 tratamientos), mientras que el III lo fue en las pacientes que llegaron a recibir los 3 tratamientos (10 pacientes, 43,5%).

Con respecto a los distintos tipos de tratamiento, se sometió a procedimiento quirúrgico con mayor frecuencia a las pacientes en estadio I (38,9% de las pacientes intervenidas, y 95,5% de los estadios I), seguidas de aquéllas en estadio III (29,6% de las intervenciones), aunque por estadios, fue el estadio II el segundo con más pacientes en los que se llevó a cabo cirugía (90,0% de los estadios II, frente al 52,5% de los III) ($p < 0,001$).

Quimioterapia se efectuó fundamentalmente en el estadio IV (55 pacientes, 55,6% de las pacientes tratadas con esta modalidad terapéutica, y 44,0% de los estadios IV) y III (32 pacientes, 32,3% de las quimioterapias, y 52,5% de las pacientes en estadio III tratadas con quimioterapia), de manera significativa ($p = 0,002$).

No fue significativo, en cambio, el empleo de radioterapia, que se aplicó, de igual manera, principalmente a los estadios III (23 pacientes, 31,5% de las radioterapias y 37,7% de las pacientes en estadio III tratadas con radioterapia) y IV (39 pacientes, 53,4% de los tratamientos radioterapéuticos llevados a cabo, y 31,2% de los estadios IV).

Por otro lado, en cuanto a la histología, como ya se ha referido, la más frecuente fue la estirpe adenocarcinoma, detectada en 122 casos (50,8% sobre el total de la

muestra), estando la mayoría de ellos en situación de enfermedad avanzada al diagnóstico: 71 en estadio IV (58,2% de los pacientes con adenocarcinoma) y 21 en estadio III (17,2%). La distribución del resto de estirpes puede observarse en la tabla 4.

Tabla 4. Distribución de estirpes por estadios.

Tipo histológico	Estadio n (% de estadio)				Total
	I	II	III	IV	
Adenocarcinoma	23 (52,3)	7 (70,0)	21 (34,4)	71 (56,8)	122 (50,8)
Blastoma	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Carcinoide	7 (15,9)	0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	8 (3,3)
Células grandes	6 (13,6)	1 (10,0)	12 (19,7)	15 (12,0)	34 (14,2)
Epidermoide	4 (9,1)	0 (0,0)	7 (11,5)	7 (5,6)	18 (7,5)
Oat cell	2 (4,5)	1 (10,0)	17 (27,9)	13 (10,4)	33 (13,8)
Otros	1 (2,3)	1 (10,0)	3 (4,9)	19 (15,2)	24 (10,0)
Total	44	10	61	125	240

En la evolución temporal por años del cáncer de pulmón, se observó que el número de neoplasias diagnosticadas en estadio I y IV han aumentado a lo largo del tiempo, mientras que los estadios II y III han permanecido en cifras similares de frecuencia de presentación al diagnóstico. (Tabla 5)

Tabla 5. Evolución temporal del cáncer de pulmón por estadios

	ESTADIO_R	T o t a l

			I	II	III	IV	I
año	1994,00	Recuento	0	1	1	1	3
		% de año	,0%	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%
	1995,00	Recuento	3	0	2	3	8
		% de año	37,5%	,0%	25,0%	37,5%	100,0%
	1996,00	Recuento	0	0	2	5	7
		% de año	,0%	,0%	28,6%	71,4%	100,0%
	1997,00	Recuento	1	1	1	6	9
		% de año	11,1%	11,1%	11,1%	66,7%	100,0%
	1998,00	Recuento	0	1	2	4	7
		% de año	,0%	14,3%	28,6%	57,1%	100,0%
	1999,00	Recuento	1	0	1	9	11
		% de año	9,1%	,0%	9,1%	81,8%	100,0%
	2000,00	Recuento	0	0	3	8	11
		% de año	,0%	,0%	27,3%	72,7%	100,0%
	2001,00	Recuento	1	1	2	8	12
		% de año	8,3%	8,3%	16,7%	66,7%	100,0%
	2002,00	Recuento	3	0	1	12	16
		% de año	18,8%	,0%	6,3%	75,0%	100,0%
	2003,00	Recuento	4	0	10	6	20
		% de año	20,0%	,0%	50,0%	30,0%	100,0%
	2004,00	Recuento	4	1	4	9	18
		% de año	22,2%	5,6%	22,2%	50,0%	100,0%
	2005,00	Recuento	5	0	3	12	20
		% de año	25,0%	,0%	15,0%	60,0%	100,0%
	2006,00	Recuento	4	2	10	14	30
		% de año	13,3%	6,7%	33,3%	46,7%	100,0%
	2007,00	Recuento	11	1	12	15	39
		% de año	28,2%	2,6%	30,8%	38,5%	100,0%
	2008,00	Recuento	7	2	7	13	29
		% de año	24,1%	6,9%	24,1%	44,8%	100,0%
Total		Recuento	44	10	61	125	240
		% de año	18,3%	4,2%	25,4%	52,1%	100,0%

Objetivo 1. ANALISIS DE LA SUPERVIVENCIA.

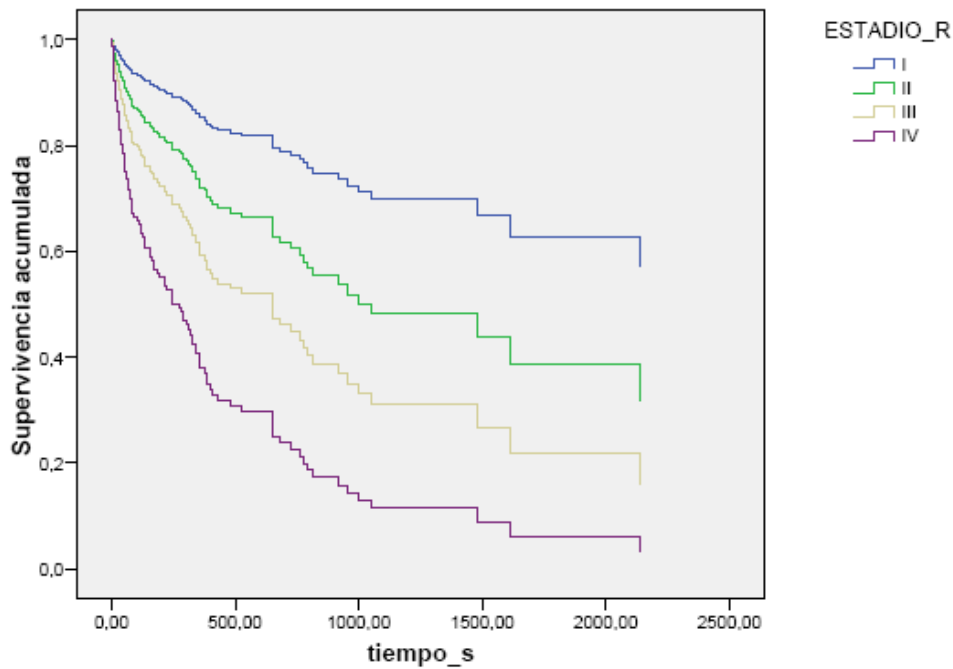
La supervivencia media de la muestra fue de 40,3 meses, la mediana 16,2 meses, siendo por estadios el estadio I el que presentó mayor supervivencia (79,7 meses), frente al IV, con 16,2 meses de supervivencia ($p < 0,001$) y un riesgo relativo (RR) de 6,046 respecto al estadio I (IC 95%: 2,981-12,260) (Tabla 6 y figura 3).

Tabla 6. Supervivencia media y por estadios.

Estadio	n	Exitus	Mediana			p	RR
			Supervivencia(meses)	IC 95%			
				Lím inf	Lím sup		
I	44	10	49,2				
II	10	4	25,5	17,5	33,5	<0,00 1	2,039
III	61	27	17,5	7,5	27,5		3,266
IV	125	70	7,4	2,7	12,0		6,046
Global	240	111	16,2	9,3	23,0		

IC 95%: intervalo de confianza al 95%. Lím inf: límite inferior. Lím sup: límite superior. RR: riesgo relativo

Figura 3. Supervivencia por estadios



Por estirpes histológicas, dejando aparte, por ser benigno aunque se haya incluido por suponer un número significativo de casos, a las pacientes portadoras de tumor carcinoide, que presentaron la mayor supervivencia (93,1 meses), el adenocarcinoma, con 35 meses de supervivencia media, fue el que presentó mejores cifras, siendo el carcinoma de células grandes el que arrojó la supervivencia más pobre (13,8 meses) (p=0,023) (Tabla 7)

Tabla 7. Supervivencia por estirpes histológicas.

Histología	n	Exitus	Media			p	RR
			Supervivencia(meses)	IC 95%			
				Lím inf	Lím sup		
Carcinoide	8	1	93,1	39,4	146,8	0,023	
Adenocarcinoma	122	52	35,0	25,2	44,8		
Células grandes	34	15	13,8	9,3	18,2		
Epidermoide	18	7	23,4	12,2	34,6		
Microcítico	33	19	17,5	9,8	25,2		
Otros	25	17	32,9	9,8	55,9		
Global	240	111	40,3	29,7	50,9		

Sin embargo, temporalmente no hemos encontrado un cambio significativo en la supervivencia por años.

Cuando se enfrentó la supervivencia a las diferentes variables a estudio, los resultados fueron los siguientes (tabla 8):

Se encontró una relación significativa favorable entre una mayor supervivencia y la presentación como hallazgo incidental ($p=0,001$), con un RR de 2,713 (IC 95%: 1,516-4,856).

Se asoció igualmente a mayor supervivencia de manera significativa el establecimiento del diagnóstico mediante confirmación anatomopatológica con respecto a la confirmación radiológica ($p < 0,001$. RR 0,156 (IC 95%: 0,77-0,317)).

El número de tratamientos aplicados a un mismo paciente, entendiendo como tales cirugía, quimioterapia y radioterapia, también influyó significativamente en la supervivencia, con una supervivencia decreciente en función de haber recibido los 3 tratamientos, aplicados a 23 pacientes, cualesquiera 2 de ellos, que se llevó a cabo en 52 pacientes, un solo tratamiento, que se dio en 107 casos, o ninguno, en 58 pacientes.

No fueron significativos para una mayor supervivencia, sin embargo, el antecedente de tabaquismo ($p=0,317$), la presencia de antecedentes familiares ($p=0,522$) ó personales tumorales ($p=0,156$), y la edad al diagnóstico ($p=0,127$).

Tabla 8. Supervivencia en función de covariables.

Variable	n	exitus	p	RR (IC95%)
Edad			0,127	1,012 (0,997-1,028)
Tabaquismo				
Sí	92	44	0,317	1,218 (0,828-1,792)
No	148	67		
Antecedentes familiares t.				
Sí	43	23	0,522	1,162 (0,734-1,841)
No	197	88		
Antecedentes personales t.				
Sí	36	14	0,156	0,666 (0,156-0,666)
No	204	97		
Asintomático				
Sí	40	13	0,001	2,713 (1,516-4,856)
No	200	98		
Base diagnóstica				
Radiología	11	9	<0,001	0,156 (0,077-0,317)
Biopsia	229	102		
Número de tratamientos				
0	58		<0,001	0,175 (0,108-0,285)
1	107			
2	52			
3	23			

Objetivo 2 Determinar los tiempos medios de espera en los diferentes niveles de atención en nuestro hospital para esta patología y su evolución en el tiempo.

Para las variables de tiempo definidas, las demoras medidas fueron: la demora s_c 17 días [4,000-55,000], la demora c_d 25 días [13,000-68,000], y la demora d_t 13 días [0,000-33,000]. (Tabla 9)

Tabla 9. Variables de tiempo. Demoras de consulta, diagnóstico y tratamiento.

	Media (días)	Desviación típica	Rango intercuartílico (días)			p
			25	50	75	
Demora consulta	51,87	112,96	4,00	17,00	55,00	<0,001
Demora diagnostica	57,85	84,72	13,00	25,00	68,00	<0,001
Demora terapéutica	28,36	62,83	1,00	13,00	33,00	<0,001

En el análisis por estadíos, resultó significativa la demora atribuible al paciente o demora en la primera consulta, con tiempos mayores para los estadíos III y IV (22 días [6,0-61,0]) frente a 9,5 días [0,0-25,5] para el estadío I y 9,5 días [0,0-86,0] para el II (p= 0,028) (Tabla 10)

Igualmente fue significativa la demora diagnóstica, pero, en este caso, con tiempos mayores para los estadíos iniciales (66 días [29,0-97,5] y 51,5 días [29,0-107,0] para los estadíos I y II, respectivamente) frente a la enfermedad avanzada (30 días [13,0-67,0] en el estadío III, y 17 días [10,0-45,0] para el estadío IV) (p<0,001)(tabla 10)

No fue así, sin embargo, para la demora terapéutica, de la que no se halló asociación estadísticamente significativa con el estadío al diagnóstico. (Tabla 10)

Tabla 10. Análisis de la demora por estadíos.

Estadio	n	Rango (días)			p
		25	50	75	
Demora consulta I	44	1,0	9,5	25,5	0,028

II	10	1,0	9,5	86,0	
III	61	8,0	22,0	61,0	
IV	125	6,0	22,0	61,0	
Demora diagnostica I	44	29,0	66,0	97,5	<0,001
II	10	29,0	51,5	107,0	
III	61	13,0	30,0	67,0	
IV	125	10,0	17,0	45,0	
Demora Terapéutica I	44	1,0	1,0	41,0	0,178
II	10	1,0	2,5	24,0	
III	47	1,0	13,0	34,0	
IV	78	2,0	16,0	33,0	

Se analizó también la relación de las variables de tiempo con las tres distintas modalidades terapéuticas contempladas en el trabajo, con los siguientes resultados:

Para los procedimientos quirúrgicos, la demora en consulta fue menor de manera significativa entre aquéllos en los que se llevó a cabo una intervención quirúrgica (14 días [0,0-51,5]) frente a los que no se operaron (22,5 días [8,5-61,00]) ($p= 0,008$).

Al contrario, la demora diagnóstica fue mayor para las pacientes que no se sometieron a intervención quirúrgica frente a las que sí, siendo estadísticamente significativo: 16 días [10,0-34,0] en las no intervenidas frente a 53 días [23,5-98,5] para las que sí se intervinieron ($p< 0,001$).

Y, al igual que la primera, la demora terapéutica fue significativamente menor entre las pacientes a las que se aplicó un procedimiento quirúrgico (1 días [1,0-35]) con respecto a las que no recibieron cirugía, con 16,5 días [8,0-32,0] ($p< 0,001$). (Tabla 11)

Tabla 11. Demoras en relación al acto quirúrgico.

Cirugía	n	25	50	75	p
Demora consulta No	132	8,5	22,5	61,0	0,008
Sí	108	0,0	14,0	51,5	

Demora diagnostica No	132	10,0	16,0	34,0	<0,001
Sí	108	23,5	53,0	98,5	
Demora Terapéutica No	74	8,0	16,5	32,0	<0,001
Sí	105	1,0	1,0	35,0	

Para las pacientes que recibieron quimioterapia, la demora en consulta fue mayor de manera no significativa (20 días [7,5-74,5] en las que sí, por 16 días [3,0-52,0] para las que no recibieron quimioterapia), no hubo diferencias en cuanto a la demora diagnóstica, con 25 días de media en ambos casos, pero sí fue significativa la demora terapéutica, que fue mayor en aquellos casos que sí recibieron tratamiento quimioterápico (16 días [3,5-32,5], frente a 1,5 días [0,0-36,0] de las que no lo recibieron) ($p= 0,038$). (Tabla 12)

Tabla 12. Demoras en relación a quimioterapia.

Quimioterapia	n	25	50	75	p
Demora consulta No	141	3,0	16,0	52,0	n.s.
Sí	99	7,5	20,0	74,5	
Demora diagnostica No	141	12,0	25,0	78,0	n.s.
Sí	99	14,0	25,0	62,0	
Demora Terapéutica No	80	0,0	1,5	36,0	0,038
Sí	99	3,5	16,0	32,5	

No hubo diferencias significativas en los tiempos de demora para la radioterapia, siendo, en general, mayores las demoras para aquellas pacientes que sí recibieron radioterapia (Tabla 13)

Tabla 13. Demoras en relación a radioterapia.

Radioterapia	n	25	50	75	p
Demora consulta No	167	4,0	17,0	61,0	n.s.
Sí	73	6,0	19,0	46,0	
Demora diagnostica No	167	13,0	24,0	62,0	n.s.
Sí	73	14,0	31,0	92,0	
Demora Terapéutica No	106	0,0	9,5	31,0	n.s.
Sí	73	0,0	16,0	34,0	

Objetivo 3. Analizar la relación entre la demora en el diagnóstico y el tratamiento y la mortalidad por cáncer de pulmón en mujeres.

Las variables de tiempo no supusieron una influencia significativa en la supervivencia la demora en la primera consulta (tiempo s_c) (p= 0,320) y la demora en el inicio de tratamiento (tiempo d_t) (p= 0,618), pero sí la demora diagnóstica (tiempo c_d) (p= 0,001), con RR de 0,993 (IC 95%: 0,989-0,997) (Tabla 14), aunque sólo en el estudio bivariante, pues cuando se realizó el análisis multivariante, en el que se ajustó con las variables categóricas que resultaron significativas en el análisis anterior, y que, en el caso de la supervivencia, fueron el estadio, la presentación como asintomático al diagnóstico, la base diagnóstica, el número de tratamientos recibidos, la histología y la propia demora diagnóstica, no se mantuvo dicha significación.

Tabla 14. Supervivencia en base a la demora

	N(%)	Exitus	Rango (días)			p	RR (IC 95%)
			25	50	75		
Demora consulta	240(100%)	111	4,00	17,00	55,00	n.s.	0,999 (0,997-1,001)
Demora diagnóstica	240(100%)	111	13,00	25,00	68,00	0,001	0,993 (0,989-0,997)
Demora terapéutica	179(74,6%)	76	1,00	13,00	33,00	n.s.	0,999 (0,996-1,002)

DISCUSION.

En esta tesis se analiza la supervivencia de las mujeres con cáncer de pulmón, así como la influencia de tiempos medios de espera en los diferentes niveles de atención en nuestro hospital para esta patología y la relación entre la demora en el diagnóstico y el tratamiento y la mortalidad por cáncer de pulmón.

La importancia de este estudio radica en el valor pronóstico que supondría el demostrar que la mayor demora en los distintos niveles asistenciales del cáncer de pulmón influya negativamente en la supervivencia, así como su utilidad de cara a plantear los futuros protocolos de actuación en la atención de dicha enfermedad.

Entre los principales resultados, se observó que la supervivencia media fue de 40,3 meses, siendo la más favorable al adenocarcinoma, pero no hemos encontrado un aumento de la misma a lo largo del tiempo. Con respecto a las variables de tiempo, no supuso una influencia significativa en la supervivencia la demora en la primera consulta y la demora en el inicio de tratamiento pero sí la demora diagnóstica, con un RR de 0,993 (IC 95%: 0,989-0,997) para las demoras mayores, aunque sólo en el estudio bivalente. (objetivo 3)

Se determinaron los tiempos medios de espera en los diferentes niveles de atención en nuestro hospital para esta patología, no encontrando diferencia significativa a lo largo del tiempo durante el período de estudio.

Se decidió analizar sólo a las mujeres, por ser éste un grupo poblacional no bien descrito, con trabajos que sugieren una posible mayor susceptibilidad inherente a esta enfermedad, pero con gran relevancia, dada la incidencia creciente de esta patología en la mujer, y porque, debido a su elevada mortalidad, presenta tasas de incidencia muy parecidas, por lo que es importante disponer de estudios que estimen la incidencia de modo directo. Esto supone una limitación a este trabajo pues al no disponer de información sobre varones no es posible establecer una comparación entre sexos, e igualmente limita la significación de las conclusiones.

Con el análisis de los tiempos de espera se pretende detectar un problema de salud, ligado a las cargas asistenciales actuales del sistema, que permita sentar las bases para el desarrollo de futuros planes de despistaje más dinámicos y efectivos, así como incidir en los aspectos a corregir en la práctica asistencial habitual.

Otra limitación al presente trabajo es que, al ser este hospital centro de referencia de otras provincias para Cirugía Torácica, hay un porcentaje de casos que se perdieron, en total un 13,1%; otro grupo de historias se tuvieron que excluir por falta de datos, debido a la antigüedad, pues la mayoría pertenecían al período de 3-5 años inicial del estudio en el que apenas existía tratamiento digital de los datos, en este caso suponiendo un porcentaje menor, 5,7%. Pero unidos suponen una cifra importante de

casi el 20% de la muestra (18,9%), que, aunque aceptable, puede haber limitado el resultado de los análisis estadísticos.

En la cohorte analizada hemos observado, en consonancia con lo descrito clásicamente en la literatura médica, con una presentación mayoritaria en la cuarta década de la vida, debutando por lo general con alguno de los síntomas habituales de esta enfermedad (dolor, tos, disnea y síndrome constitucional, en porcentajes similares), mayor proporción de no fumadoras, asociadas a la estirpe adenocarcinoma de manera más frecuente, mientras que las fumadoras presentaron más frecuentemente estirpes epidermoide y microcítico, coincidiendo con las asociaciones clásicas del cáncer de pulmón al tabaquismo. Llama la atención la ausencia de antecedentes familiares y/o personales tumorales en la mayoría de las pacientes, alcanzando el 85% en el caso de los primeros, lo cual pone en duda la existencia de una predisposición genética.

En la mayoría de casos se completó el estudio diagnóstico, siendo la estirpe más frecuente el adenocarcinoma, gracias, probablemente, a la protocolización del proceso diagnóstico que existe en nuestro centro.

Destaca que el estadio más frecuente al diagnóstico fue el IV, con 125 casos, y hasta 186 casos (77,5% de la muestra) presentaban un estadio avanzado (III, IV) al diagnóstico, lo cual está en relación en la demora en consultar de las pacientes, que fue más del doble para estos estadios que para los estadios iniciales.

OBJETIVO 1

En cuanto a los resultados del objetivo 1, estudiar la supervivencia de las mujeres con cáncer de pulmón en nuestra área sanitaria, hemos observado una supervivencia media de 40,3 meses, mayor para estadíos I, como sería esperable, con un mejor comportamiento en cuanto a supervivencia del adenocarcinoma, con 35 meses de supervivencia media, en consonancia con la literatura vigente, siendo el carcinoma de células grandes el que demostró menor supervivencia, con 13,8 meses de media. Se ha de reseñar en este punto que, pese a ser un tumor comúnmente benigno, se ha incluido en el presente análisis el tumor carcinoide por suponer un número significativo de casos en la muestra (8 casos) y, sobre todo, por ocurrir un caso de evolución maligna del tumor que supuso el fallecimiento de la paciente, que aunque escasos, sí están descritos en la literatura científica.

No hemos observado, sin embargo una evolución favorable de la supervivencia a lo largo del tiempo, manteniendo cifras similares, sin cambios significativos, lo cual da una idea de la alta letalidad de esta enfermedad pese a los avances científico-tecnológicos en el tratamiento oncológico. Ya varios trabajos de Cayuela y cols. así lo ponen de manifiesto, donde se observa, no sólo una ausencia de mejoría, sino un aumento en la tendencia de la incidencia y mortalidad del cáncer de pulmón en mujeres a partir de 1994, de hasta el 5,2% y 2,7% anual, respectivamente, sobre en todo en el grupo de mujeres jóvenes nacidas a partir de 1940 (grupo de edad de 35-64 años), y con una proyección de incremento de las tasas de incidencia del 2,7% anual hasta el año 2028, probablemente promulgado por la incorporación de la mujer al hábito tabáquico en las últimas décadas del pasado siglo, y siendo Andalucía una comunidad especialmente señalada, marcando la posibilidad del inicio de un fenómeno epidemiológico en este grupo de población.

Entra dentro de la lógica el haber encontrado mayor supervivencia en aquellos casos en los que la enfermedad se detectó como hallazgo incidental en un estudio por otro motivo, al ser en su mayoría pacientes en las que la enfermedad se diagnosticó en estadios iniciales, al igual que presentaron una mayor supervivencia aquéllas pacientes que recibieron las 3 posibilidades terapéuticas (cirugía, quimioterapia, radioterapia), frente a aquéllas que sólo recibieron ninguno, uno o dos de los tratamientos posibles.

El diagnóstico de certeza mediante confirmación histológica se asoció a mayor supervivencia, lo cual hemos puesto en relación a que, probablemente, en las pacientes con un estadio más avanzado y peor situación clínica al diagnóstico, se decidió no continuar el estudio, se descartaron realizar actuación agresivas o más invasivas o fallecieron antes de concluir el mismo, o bien, que el desarrollo de nuevas técnicas de identificación histoquímica haya permitido determinar histologías favorables, delimitando mejor el tipo de tumor y permitiendo realizar una quimioterapia más dirigida.

Llama la atención un mayor riesgo relativo ante la existencia de antecedentes personales tumorales, aunque no hemos entrado a valorar si existe una asociación con algún tipo de neoplasia previa concreta, lo cual podría ser motivo de estudio posterior.

Con respecto a las variables de tiempo establecidas, si bien inicialmente encontramos que la demora diagnóstica sí afectaba a la supervivencia de manera significativa ($p = 0,001$), con RR de 0,993 (IC 95%: 0,989-0,997) para las demoras mayores, este dato se diluyó en el análisis multivariante, con lo cual pudo deberse a

algún factor de confusión y no contemplamos dicho efecto. Sin embargo, no parece, a la vista de los resultados, y pese a que la detección de nuevos casos ha aumentado a lo largo del tiempo del período de análisis, que se haya conseguido reducir los tiempos del proceso diagnóstico de manera que suponga una influencia favorable en la supervivencia de esta enfermedad, aunque en cualquier caso, nuestras cifras están dentro de los estándares que recomiendan las distintas sociedades científicas.

OBJETIVO 2

En cuanto a los tiempos de espera establecidos, hemos podido observar que, pese a la superespecialización y desarrollo de protocolos de diagnóstico y tratamiento, los tiempos de espera en los 3 niveles de atención no se han modificado sustancialmente a lo largo del tiempo, lo que se podría explicar por el aumento del número de casos diagnosticados y la saturación de las listas de espera.

Por estadios, se encontró, como podría ser esperable, una mayor demora en la primera consulta para los estadios avanzados, lo cual puede explicarse porque en las pacientes que tardaron más en consultar la enfermedad habría progresado más en el momento del diagnóstico.

Llama la atención, sin embargo, que para la demora diagnóstica, hemos encontrado que los tiempos de espera fueron mayores para los estadios iniciales, algo a lo que no encontramos una explicación consistente, si bien podría estar en relación a que los estadios iniciales se presentasen de manera más paucisintomática, lo cual podría haber restado prioridad a la hora de solicitar los estudios diagnósticos.

Para la demora terapéutica no se encontró asociación estadística, si bien los tiempos de espera fueron menores para los estadios iniciales frente a los avanzados, lo cual va de acuerdo con lo recogido en la literatura en cuanto a la importancia pronóstica de los tiempos de espera.

En cuanto a los procedimientos terapéuticos, los tiempos fueron menores significativamente cuando se llevó a cabo un acto quirúrgico, excepto para la demora diagnóstica, pero no así para los tratamientos de quimio- y radioterapia, en los que las demoras fueron mayores en las pacientes que sí recibieron dichos tratamientos, aunque todo de manera no significativa, salvo la demora terapéutica de la quimioterapia, lo cual ponemos en relación con que las pacientes que recibieron quimioterapia o bien partían de una situación clínica peor que precisó cierto grado de estabilización previa al inicio del tratamiento, o bien se sometieron a cirugía previa que precisó un período de recuperación postquirúrgico. Igualmente, aunque no podemos categorizarlo con certeza, el nivel de prioridad para el inicio del tratamiento en pacientes con indicación paliativa pudo ser menor, lo cual ha podido influir en el valor de la demora calculado.

OBJETIVO 3

Los tiempos de espera en los diferentes niveles de atención no han resultado ser un factor incidente en la supervivencia del cáncer de pulmón en mujeres, hecho que podríamos decir que “compensa” la circunstancia de que con el paso del tiempo no se hayan reducido las demoras de la asistencia sanitaria analizadas. Esto también supone una limitación del presente trabajo que puede estar condicionada por una escasa muestra o el no haber incluido en el análisis a los varones, que es la población con mayor incidencia de esta patología.

Nos llama la atención que, debido a la circunstancia reflejada anteriormente respecto a la demora diagnóstica, que ha resultado mayor en estadíos iniciales, que tienen a su vez mejor pronóstico de vida, ésta ha resultado un factor protector para la supervivencia, por cuestión de cálculo estadístico, lo cual consideramos anecdótico en el presente trabajo, como se corrobora en el análisis multivariante, en el que no existe asociación significativa para la demora diagnóstica.

En cualquier caso, teniendo en cuenta tal como indicamos, la incidencia emocional que tienen los tiempos de espera de esta patología en los pacientes, sería deseable desarrollar estrategias para mejorar los tiempos de espera en los 3 niveles de atención establecidos, como campañas divulgativas para la identificación precoz de síntomas compatibles, mejorar la interrelación de la atención primaria con la atención especializada mediante el desarrollo de protocolos diagnósticos conjuntos o la posibilidad de establecer consultas rápidas telefónicas, por ejemplo, con el especialista para orientar posibles casos sospechosos.

CONCLUSIONES.

1. La supervivencia del cáncer de pulmón no ha aumentado sustancialmente pese a los avances científico-técnicos en esta patología durante la última década.
2. Los tiempos medios de espera en los diferentes niveles de atención en nuestro hospital para esta patología, no se han modificado de manera significativa a lo largo del tiempo durante el período de estudio.
3. Los tiempos medios de espera en los diferentes niveles de atención de esta enfermedad no influyen de manera significativa en la supervivencia de las mujeres con cáncer de pulmón.

De acuerdo con las recomendaciones internacionales, se debe incidir en el desarrollo de procesos asistenciales más dinámicos y efectivos, así como en los aspectos a corregir en la práctica asistencial habitual, que si bien no hemos demostrado que tengan una influencia negativa en la evolución de esta enfermedad, queda fuera de toda duda la carga de estrés psicológico-emocional que suponen para el paciente y sus familiares.

BIBLIOGRAFÍA

- 1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108.
- 2. Global Cancer Facts and Figures 2007. American Cancer Society. Available at: http://www.cancer.org/downloads/STT/Global_Cancer_Facts_and_Figures_2007_rev.pdf, 2007. Accessed March 17, 2009.
- 3. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71–96.
- 4. Siddiqui F, Bae K, Langer C, et al. The Influence of Gender, Race, and Marital Status on Survival in Lung Cancer Patients. Analysis of Radiation Therapy Oncology Group Trial. *J Thorac Oncol.* 2010;5: 631–639
- 5. Baldini EH, Strauss GM. Women and lung cancer: waiting to exhale. *Chest* 1997;112:229S–234S.
- 6. 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.
- 7. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Continuing declines in cancer mortality in the European Union. *Ann Oncol.* 2007;18:593-5.
- 8. Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. Cancer mortality in Europe, 1995-1999, and an overview of trends since 1960. *Int J Cancer.* 2004;110:155-69.
- 9. Bray F, Tyczynski JE, Parkin DM. Going up or coming down? The changing phases of the lung cancer epidemic from 1967 to 1999 in the 15 European Union countries. *Eur J Cancer.* 2004;40:96-125.
- 10. Bosetti C, Levi F, Lucchini F, Negri E, Vecchia CL. Lung cancer mortality in European women: recent trends and perspectives. *Ann Oncol.* 2005;16:1597-604.
- 11. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol.* 2007;18:581-92.
- 12. López Abente G, Pollán M, Escolar A, Errezola M. Atlas de mortalidad por cáncer y otras causas en España, 1978-1992. Fundación Española contra el Cáncer, 1996.
- 13. 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.
- 14. Ruiz Ramos M, Viciano 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. *North Am* 2000; 38: 453-470.
- 15. Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, Otero R. Evolución de la mortalidad por cáncer de pulmón en las provincias de Andalucía (1975-2002). *Arch Bronconeumol.* 2006;42:633-7.
- 16. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte en España. 2005. Madrid, 2008. Disponible en: <http://www.ine.es>

- 17. Cayuela A., Rodríguez-Domínguez S., López-Campos JL, Vigil E. y Otero R. Mortalidad por cáncer de pulmón en España. Evolución en 25 años (1980-2005). Arch Bronconeumol. 2008;44(2):70-4
- 18. Regidor E, Gutiérrez JL. La salud de la población española en el contexto europeo y del sistema nacional de salud. Indicadores de salud Ministerio de Sanidad y Consumo [consultado 02/05/2007]. Disponible en: <http://www.msc.es>
- 19. Montero C, Rosales M, Otero I, Blanco M, Rodríguez G, Peterga S, et al. Cáncer de pulmón en el Área Sanitaria de A Coruña: incidencia, abordaje clínico y supervivencia. Arch Bronconeumol. 2003; 39: 209–16.
- 20. Miravet L, Paradís A, Peláez S, Arnal M, Cabadés F. Evolución del carcinoma broncopulmonar en el norte de la provincia de Castellón 1993-2002. Arch Bronconeumol. 2004; 40: 553–7.
- 21. Alonso Fernández MA, García Clemente M, Escudero Bueno C. Características del carcinoma broncopulmonar en una región del norte de España. Arch Bronconeumol. 2005; 41: 478–83.
- 22. Hernández Hernández JR, Tapias del Pozo JA, Moreno Canelo P, Rodríguez Puebla A, Sánchez Marcos JC. Incidencia del cáncer de pulmón en la provincia de Ávila. Año 2002 y tendencias en una década. Arch Bronconeumol. 2004; 40: 304–10.
- 23. Abal J, Blanco MA, Tumbeiro M, García JM, Prieto P, Riu M. Estudio epidemiológico clínico del cáncer de pulmón en el año 2003. Arch Bronconeumol. 2006; 42(EspecCongr):78.
- 24. Sánchez de Cos Escuin J, Miravet L, Abal J, Núñez A, Hernández J, Castañar AM, et al. Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de cáncer de pulmón en España (estudio EpicliCP-2003). Arch Bronconeumol. 2006; 42: 446–52.
- 25. National Cancer Institute. SEER. Cancer Statistic Review 1975–2001. Disponible en: <http://www.staetcancerprofiles.cancer.gov>.
- 26. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers. A review. J Clin Oncol. 2007; 25: 561-70.
- 27. Wakelee HA, Chang ET, Gómez SL, Keegan TH, Feskanich D, Clarke CA, et al. Lung cancer incidente in never smokers. J Clin Oncol. 2007; 25: 561–70.
- 28. Gazdar AF, Thun MJ. Lung cancer, smoke exposure, and sex. J Clin Oncol. 2007; 25: 469–71.
- 29. Sánchez De Cos Escuin J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales. Arch Bronconeumol. 2009; 45(7): 341–348.
- 30. Miravet L, Peláez S, Paradis A, Amal M, Cabades F. Estudio epidemiológico del cáncer pulmonar en el norte de la provincia de Castellón. Arch Bronconeumol. 2001; 37: 298–301.
- 31. Sánchez de Cos Escuin J, Disdier Vicente C, Corral Peñafiel J, Riesco Miranda JA, Sojo González MA, Masa Jiménez 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.
- 32. Estrada Trigueros G, Comeche L, López Encuentra A, Montoso Zulueta J, González Garrido F, Colina F. Carcinoma broncogénico 2000-2001. Características y supervivencia global. Arch Bronconeumol. 2007; 43: 594–8.
- 33. Sánchez de Cos Escuin J, Miravet Sorribes L, Núñez Ares A, Hernández Hernández J, Abal Arca J, Montero Martínez C, et al. Lung cancer in Spain. Last epidemiological trends concerning age, gender, smoking prevalence and histological types. Actas de 11th World Conference on Lung Cancer; 2003, julio 3-6; Barcelona.
- 34. Cayuela A, Rodríguez Domínguez S, López Campos JL, Domínguez Petit A, Vigil E. Estimación de la incidencia de cáncer de pulmón en las mujeres de Andalucía (2001-2004). Neumosur 2008; 20, 2: 74-80.

- 35. Toh CK, Gao F, Lim WT, Leong SS, Fong KW, Yap SP, et al. Differences between small-cell lung cancer and non-small cell lung cancer among tobacco smokers. *Lung Cancer*. 2007; 56: 161–6.
- 36. Janssen Heijnen MLG, Coebergh JWW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer*. 2003; 41: 245–58.
- 37. Sánchez de Cos Escuín J, Miravet L, Abal J, Nuñez A, Muñoz FJ, García L, et al. Lung cancer survival in Spain: a prospective, multiregional study. *Lung Cancer*. 2008; 59: 246–54.
- 38. Borrás JM, Fernández E, Schiaffino A, Borrell C. Pattern of smoking initiation in Catalonia, Spain, from 1948 to 1992. *Am J Pub Health* 2000; 90: 1459-1462.
- 39. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: Cancer. DHHS Publication (PHS) 82-50179. Washington DC: DHHS; 1982.
- 40. Encuesta Nacional sobre Consumo de Tabaco (1981). *Boletín Epidemiológico Semanal*. 1981; 1502: 289-91.
- 41. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuestas Nacionales de Salud [consultado 04/07/2007]. Disponible en: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/home.htm>
- 42. Fernández E, Schiaffino A, García M, Saltó E, Villalví JR, Borrás JM. Prevalencia del consumo de tabaco en España entre 1945 y 1995. Reconstrucción a partir de las Encuestas Nacionales de Salud. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:14-6.
- 43. Shafey O, Fernández E, Thun M, Schiaffino A, Dolwick S, Cokkinides V. Cigarette advertising and female smoking prevalence in Spain, 1982-1997. *Cancer*. 2004;100:1744-9.
- 44. Ebbert JO, Yang P, Vachon CM, Vierkant RA, Cerhan JR, Folsom AR, et al. Lung cancer risk reduction after smoking cessation: observations from a prospective cohort of women. *J Clin Oncol*. 2003;21:921-6.
- 45. Jemal A, Chu KC, Tarone RE. Recent trends in lung cancer mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:277-83.
- 46. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233–239.
- 47. Cote ML, Yoo W, Wenzlaff AS et al. Tobacco and estrogen metabolic polymorphisms and risk of non-small cell lung cancer in women. *Carcinogenesis* 2009; 30(4): 626–635.
- 48. Hung,R.J. et al. Genetic polymorphisms in the base excision repair pathway and cancer risk: a HuGE review. *Am. J. Epidemiol*. 2005; 162: 925–942.
- 49. Spivack S.D. et al. Phase I and II carcinogen metabolism gene expression in human lung tissue and tumors. *Clin. Cancer Res*. 2003; 9: 6002–6011.
- 50. Ball P. et al. Catecholestrogens (2-and 4-hydroxyoestrogens): chemistry, biogenesis, metabolism, occurrence and physiological significance. *Acta Endocrinol. Suppl. (Copenh.)*. 1980; 232: 1–127.
- 51. Colilla S. et al. Association of catechol-O-methyltransferase with smoking cessation in two independent studies of women. *Pharmacogenet. Genomics*. 2005; 15: 393–398.
- 52. Martucci C.P. et al. P450 enzymes of estrogen metabolism. *Pharmacol. Ther*. 1993; 57: 237–257.
- 53. Patel JD, Bach PB, Kris MG. Lung cancer in US women: a contemporary epidemic. *JAMA* 2004; 291:1763–1768

- 54. Koo LC, Ho JH-C. World wide epidemiological patterns of lung cancer in non smokers. *Int J Epidemiol* 1990; 19 (Suppl 1): S14-S23.
- 55. Zang EA, Wynder EL. Differences in lung cancer risk between men and women: exmiantion of the evidence. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 183-190.
- 56. Taioli E, Wynder EL. Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 869-870.
- 57. 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: 21-6.
- 58. Engeland A, Bjorge T, Haldorsen T, Tretli S. Prognosis of patients with lung cancer diagnosed in Norway 1954-1993. *Cancer Causes Control* 1998; 9: 57-65.
- 59. Ferguson MK, Wang J, Hoffman PC. Sex-associated differences in survival of patients undergoing resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:245–250.
- 60. Ramalingam S, Pawlish K, Gadgeel S. Lung cancer in young patients: analysis of a Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *Am J Clin Oncol* 1998; 16:651–657.
- 61. A report of the surgeon general: women and smoking. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002. Available at: www.cdc.gov/mmwr. Accessed June 20, 2005.
- 62. Thomas L, Austin Doyle L and Edelman MJ. Lung cancer in women: Emerging differences in epidemiology, biology, and therapy. *Chest* 2005; 128; 370-381.
- 63. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor Ac. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30.
- 64. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <http://www.cdc.gov/tobacco/data.htm> [accessed May 28, 2006].
- 65. Radzikowska E, Glaz P, Roszkowski K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival: population-based study of 20,561 cases. *Ann Oncol* 2002; 13:1087-1093.
- 66. Zang EA, Wynder EL. Differences in lung cancer risk between men and women: Examination of the evidence. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:183-190.
- 67. Brownson RC, Loy TS, Ingram E. Et al. Lung cancer in nonsmoking women. Histology and survival patterns. *Cancer* 1995; 75: 29-33.
- 68. Ebbert JO, Williams BA, Sun Z, Aubry MC, Wampfler JA, Garces YI, et al. Duration of smoking abstinence as a predictor for non-small-cell lung cancer survival in women. *Lung Cancer* 2005;47:165-72.
- 69. Goodman MT, Kolonel LN, Wilkens LR, Yoshizawa CN, Le Marchand L. Smoking history and survival among lung cancer patients. *Cancer Causes Control* 1990;1:155-63.
- 70. Visbal AL, Williams BA, Nichols 3rd FC, Marks RS, Jett JR, Aubry MC, et al. Gender differences in non-small-cell lung cancer survival: an analysis of 4618 patients diagnosed between 1997 and 2002. *Ann Thorac Surg* 2004;78:209-15, discussion 215.
- 71. Nordquist LT, Simon GR, Cantor A, Alberts WM, Bepler G. Improved survival in never-smokers vs. current smokers with primary adenocarcinoma of the lung. *Chest* 2004;126: 347-51.
- 72. Ringer G, Smith JM, Engel AM, Hendy MP, Lang J. Influence of sex on lung cancer histology, stage, and survival in a midwestern United States tumor registry. *Clin Lung Cancer* 2005;7:180-2.

- 73. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997; 315:980-988.
- 74. Stockwell HG, Goldman AL, Lyman GH. Environmental tobacco smoke and lung cancer risk in nonsmoking women. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84:1417-1422.
- 75. Cheng Y-W, Chiou H-L, Sheu G-T, et al. The association of human papillomavirus 16/18 infection with lung cancer among nonsmoking Taiwanese women. *Cancer Res* 2001; 61:2799-2803.
- 76. Bennett WP, Alavanja MCR, Blomeke B, et al. Environmental tobacco smoke, genetic susceptibility and risk of lung cancer in non-smoking women. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:2009-2014.
- 77. Wenzlaff AS, Cote ML, Bock CH, Land SJ, Santer SK, Schwartz DR, et al. CYP1A1 and CYP1B1 polymorphisms and risk of lung cancer among never smokers: a population-based study. *Carcinogenesis* 2005; 26: 2207-12.
- 78. Wenzlaff AS, Cote ML, Bock CH, Land SJ, Schwartz AG. GSTM1, GSTT1 and GSTP1 polymorphisms, environmental tobacco smoke exposure and risk of lung cancer among never smokers: a population-based study. *Carcinogenesis* 2005;26:395-401.
- 79. Miller DP, De Vivo I, Neuberger D, Wain JC, Lynch TJ, Su L, et al. Association between self reported environmental tobacco smoke exposure and lung cancer: modification by GSTP1 polymorphism. *Int J Cancer* 2003;104:758-63.
- 80. Ryberg D, Hewer A, Phillips DH, et al. Different susceptibility to smoking-induced DNA damage among male and female lung cancer patients. *Cancer Res* 1994; 54:5801-5803.
- 81. Mollerup S, Ryberg D, Hewer A, et al. Sex differences in lung CYP1A1 expression and DNA adduct levels among lung cancer patients. *Cancer Res* 1999; 59:3317-3320.
- 82. Kawajiri K, Nakachi K, Imai K, et al. The CYP1A1 gene and cancer susceptibility. *Crit Rev Oncol Hematol*; 1993; 14: 77-87.
- 83. Dresler CM, Fratelli C, Babb J, et al. Gender differences in genetic susceptibility for lung cancer. *Lung Cancer* 2000; 30:153-160.
- 84. Hainaut P, Pfeifer GP. Patterns of p53 G->T transversions in lung cancers reflect the primary mutagenic signature of DNA damage by tobacco smoke. *Carcinogenesis* 2001;22:367-74.
- 85. Toyooka S, Tsuda T, Gazdar AF. The TP53 gene, tobacco exposure, and lung cancer. *Hum Mutat* 2003; 21: 229-39.
- 86. Kure EH, Ryberg D, Hewer A, Phillips DH, Skaug V, Baera R, et al. p53 mutations in lung tumours: relationship to gender and lung DNA adduct levels. *Carcinogenesis* 1996;17:2201-5.
- 87. Guinee Jr DG, Travis WD, Trivers GE, De Benedetti VM, Cawley H, Welsh JA, et al. Gender comparisons in human lung cancer: analysis of p53 mutations, anti-p53 serum antibodies and CerbB- 2 expression. *Carcinogenesis* 1995;16:993-1002.
- 88. Husgafvel-Pursiainen K, Boffetta P, Kannio A, Nyberg F, Pershagen G, Mukeria A, et al. p53 mutations and exposure to environmental tobacco smoke in a multicenter study on lung cancer. *Cancer Res* 2000; 60: 2906-11.
- 89. Nelson HH, Christiani DC, Mark EJ, et al. Implications and prognostic value of K-ras mutations for early-stage lung cancer in women. *J Natl Cancer Inst (Bethesda)* 1999; 91:2032-2038.
- 90. Ahrendt SA, Decker PA, Alawi EA, et al. Cigarette smoking is strongly associated with mutation of the K-ras gene in patients with primary adenocarcinoma of the lung. *Cancer* 2001; 92:1525-1530.
- 91. Rodenhuis S, Slebos RJ. Clinical significance of ras oncogene activation in human lung cancer. *Cancer Res* 1992; 52(suppl): 2665s-2669s.

- 92. Graziano SL, Gamble GP, Newman NB, et al. Prognostic significance of K-ras codon 12 mutations in patients with resected stage I and II non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:668–675.
- 93. Menard S. HER2 overexpression in various tumor types. Montreux, Switzerland: Proceedings of the HER-2 State-of-the-Art Conference, 1999; 10.
- 94. 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.
- 95. Hsieh RK, Lim KH, Kuo HT, Tzen CY, Huang MJ. Female sex and bronchioloalveolar pathologic subtype predict EGFR mutations in non-small cell lung cancer. *Chest* 2005;128: 317-21.
- 96. Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-500.
- 97. Sugio K, Uramoto H, Ono K, Oyama T, Hanagiri T, Sugaya M, et al. Mutations within the tyrosine kinase domain of EGFR gene specifically occur in lung adenocarcinoma patients with a low exposure of tobacco smoking. *Br J Cancer* 2006;94: 896-903.
- 98. Sato M, Shames DS, Gazdar AF, Minna JD. A translational view of the molecular pathogenesis of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 327-43.
- 99. Godin-Heymann N, Bryant I, Rivera MN, et al. Oncogenic activity of epidermal growth factor receptor kinase mutant alleles is enhanced by the T790M drug resistance mutation. *Cancer Res* 2007; 67: 7319-26.
- 100. Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ, Haber DA. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 587-95.
- 101. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008; 358: 1160-74.
- 102. Tsao M-S, Sakurada A, Cutz J-C, et al. Erlotinib in lung cancer molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005; 353: 133-44.
- 103. Cuttitta F, Carney DN, Mulshine J, et al. Bombesin-like peptides can function as autocrine growth factors in human small-cell lung cancer. *Nature* 1985; 316:823–826.
- 104. Leyton J, Garcia-Marin LJ, Tapia JA, et al. Bombesin and gastrin releasing peptide increase tyrosine phosphorylation of focal adhesion kinases and paxillin in non-small cell lung cancer cells. *Cancer Lett* 2001; 162:87–95.
- 105. Shriver SP, Bourdeau HA, Gubish CT, et al. Sex-specific expression of gastrin-releasing peptide receptor: relationship to smoking history and risk of lung cancer. *J Natl Cancer Inst (Bethesda)* 2000; 92:24–33.
- 106. Wei Q, Cheng L, Amos CI, et al. Repair of tobacco carcinogen-induced DNA adducts and lung cancer risk: a molecular epidemiological study. *J Natl Cancer Inst (Bethesda)* 2000; 92:1764–1772.
- 107. Lord RV, Brabender J, Gandara D. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8:2286–2291.
- 108. Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath Jr CW. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1580-6.
- 109. Mollerup S, Jorgensen K, Berge G, et al. Expression of estrogen receptors in human lung tissue and cell lines. *Lung Cancer* 2002; 37:153–159.
- 110. Massaro D, Massaro GD. Estrogen regulates pulmonary alveolar formation, loss, and regeneration in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;287:L1154-9.

- 111. Massaro D, Massaro GD. Estrogen receptor regulation of pulmonary alveolar dimensions: alveolar sexual dimorphism in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;290:L866-70.
- 112. Wu CT, Chang YL, Shih JY, Lee YC. The significance of estrogen receptor beta in 301 surgically treated non-small cell lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:979-86.
- 113. Stabile LP, Davis AL, Gubish CT, Hopkins TM, Luketich JD, Christie N, et al. Human non-small cell lung tumors and cells derived from normal lung express both estrogen receptor alpha and beta and show biological responses to estrogen. *Cancer Res* 2002;62:2141-50.
- 114. Beattie,C.W. et al. Steroid receptors in human lung cancer. *Cancer Res.* 1985, 45, 4206–4214.
- 115. Cagle,P.T. et al. Estrogen and progesterone receptors in bronchogenic carcinoma. *Cancer Res.* 1990, 50, 6632–6635.
- 116. Hershberger PA, Vasquez AC, Kanterewicz B, Land S, Siegfried JM, Nichols M. Regulation of endogenous gene expression in human non-small cell lung cancer cells by estrogen receptor ligands. *Cancer Res* 2005;65:1598-605.
- 117. Chaudhuri,P.K. et al. Steroid receptors in human lung cancer cytosols. *Cancer Lett.* 1982, 16, 327-332.
- 118. Kaiser,U. et al. Steroid-hormone receptors in cell lines and tumor biopsies of human lung cancer. *Int. J. Cancer* 1996, 67, 357–364.
- 119. Stabile LP, Lyker JS, Gubish CT, Zhang W, Grandis JR, Siegfried JM. Combined targeting of the estrogen receptor and the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer shows enhanced antiproliferative effects. *Cancer Res* 2005;65:1459-70.
- 120. Schwartz AG, Prysak GM, Murphy V, Lonardo F, Pass H, Schwartz J, et al. Nuclear estrogen receptor beta in lung cancer: expression and survival differences by sex. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 7280-7.
- 121. Kawai H, Ishii A, Washiya K, Konno T, Kon H, Yamaya C, et al. Estrogen receptor alpha and beta are prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:5084-9.
- 122. Yager JD, Liehr JG. Molecular mechanisms of estrogen carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 36:203–232.
- 123. Fishman J. Biological action of catechol estrogens. *J Endocrinol* 1981; 85:59–65.
- 124. Ignar-Trowbridge DM, Pimentel M, Parker MG, et al. Peptide growth factor cross-talk with the estrogen receptor requires the A/B domain and occurs independently of protein kinase C or estradiol. *Endocrinology* 1996; 137:1735–1744.
- 125. Kreuzer,M. et al. Hormonal factors and risk of lung cancer among women? *Int. J. Epidemiol.* 2003, 32, 263–271.
- 126. Schabath,M.B. et al. Hormone replacement therapy and lung cancer risk: a case-control analysis. *Clin. Cancer Res.* 2004, 10, 113–123.
- 127. Kabat,G.C. et al. Reproductive and hormonal factors and risk of lung cancer in women: a prospective cohort study. *Int. J. Cancer* 2007, 120, 2214–2220.
- 128. Schwartz,A.G. et al. Reproductive factors, hormone use, estrogen receptor expression and risk of non small-cell lung cancer in women. *J. Clin. Oncol.* 2007, 25, 5785–5792.
- 129. Adami HO, Persson I, Hoover R, et al. Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy. *Int J Cancer* 1989; 44:833–839.

- 130. Moore KA, Mery CM, Jaklitsch MT. Menopausal effects on presentation, treatment, and survival of women with nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:1789–1795.
- 131. Liu, Y. et al. Reproductive factors, hormone use and the risk of lung cancer among middle-aged never-smoking Japanese women: a large-scale population-based cohort study. *Int. J. Cancer* 2005, 117, 662–666.
- 132. Skov, B.G. et al. (2008) Oestrogen receptor beta over expression in males with non-small cell lung cancer is associated with better survival. *Lung Cancer*, 59, 88–94.
- 133. Schwartz AG, Yang P, Swanson GM. Familial risk of lung cancer among nonsmokers and their relatives. *Am J Epidemiol* 1996; 144:554–562.
- 134. Ooi WL, Elston RC, Chen VW, et al. Increased familial risk for lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76:217–222.
- 135. Wu AH, Yu MC, Thomas DC, et al. Personal and family history of lung disease as risk factors for adenocarcinoma of the lung. *Cancer Res* 1988; 48:7279–7284.
- 136. Wu AH, Fontham ET, Reynolds P, et al. Family history of cancer and risk of lung cancer among lifetime nonsmoking women in the United States. *Am J Epidemiol* 1996; 143:535–542.
- 137. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer* 2005;93:825-33.
- 138. Li X, Hemminki K. Familial multiple primary lung cancers: a population-based analysis from Sweden. *Lung Cancer* 2005;47:301-7.
- 139. Tokuhata GK, Lilienfeld AM. Familial aggregation of lung cancer in humans. *J Natl Cancer Inst* 1963; 30:289–312.
- 140. Khuder SA, Mutgi AB. Effect of smoking cessation on major histologic types of lung cancer. *Chest* 2001; 120:1577-1583.
- 141. Speizer FE, Colditz GA, Hunter DJ, et al. Prospective study of smoking, antioxidant intake and lung cancer in middle-aged women (USA). *Cancer Causes Control* 1999; 10:475–482.
- 142. Michaud DS, Feskanich D, Rimm EB, et al. Intake of specific carotenoids and risk of lung cancer in 2 prospective US Cohorts. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:990–997.
- 143. Seow A, Poh WT, Teh M, et al. Diet, reproductive factors and lung cancer risk among Chinese women in Singapore: evidence for a protective effect of soy in nonsmokers. *Int J Cancer*; 2002; 97:365-371.
- 144. Zhong L, Goldberg MS, Gao YT, et al. A population based case-control study of lung cancer and green tea consumption among women living in Shanghai China. *Epidemiology* 2001; 12:695–700.
- 145. Tham DM, Gardener CD, Haskell WL. Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological and mechanistic evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2223–2235.
- 146. Henning EM, Suo Z, Karlsen F, et al. HPV positive bronchopulmonary carcinomas in women with previous high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN III). *Acta Oncol* 1999; 38:639–647.
- 147. Yousem SA, Otori, Sonmez-Alpan E. Occurrence of human papillomavirus DNA in primary lung neoplasms. *Cancer* 1992; 69:693–697.
- 148. Hirayasu T, Iwamasa T, Kamada Y, et al. Human papillomavirus DNA in squamous cell carcinoma of the lung. *J Clin Pathol* 1996; 49:810–817.

- 149. Tsuchiko K, Nakazato I, Hirayasu T, et al. Human papillomavirus DNA in adenosquamous cell carcinoma of the lung. *J Clin Pathol* 1998; 51:741–749.
- 150. Kaya H, Kotiloglu E, Inanli S, et al. Prevalence of human papillomavirus in laryngeal and lung cancer. *Pathologica* 2001; 93:531–534.
- 151. Gorgoulis VG, Zacharous P, Kotsinas A, et al. Human papillomavirus (HPV) is possibly involved in laryngeal but not in lung carcinogenesis. *Hum Pathol* 1999; 30:274–283.
- 152. Welt A, Hummel M, Niedobitek G, et al. Human papillomavirus infection is not associated with bronchial carcinoma: evaluation by in situ hybridization and the polymerase chain reaction. *J Pathol* 1997; 181:276–280.
- 153. Du W, Gadgeel SM, Simon MS. Predictors of enrollment in lung cancer clinical trials. *Cancer* 2006;106:420-5.
- 154. Murthy VH, Krumholz HM, Gross CP. Participation in cancer clinical trials: race-, sex-, and age based disparities. *JAMA* 2004;291:2720-6.
- 155. Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, Duda DG, Munn LL, Tong RT, et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med* 2004;10:145-7.
- 156. Sandler AB, Gray R, Brahmer J, Dowlati A, Schiller JH, Perry MC, et al. Randomized phase II/III trial of paclitaxel(P) plus carboplatin (C) with or without bevacizumab (NSC#704865) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Trial—E4599. *ASCO Annual Meeting Proceedings*, vol. 23, no. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005. *J Clin Oncol* 2005:4.
- 157. Brahmer JR, Gray R, Schiller JH, Perry M, Sandler A, Johnson D. ECOG 4599 phase III trial of carboplatin and paclitaxel ±bevacizumab: subset analysis of survival by gender. *ASCO Annual Meeting Proceedings Part I*, vol. 24, no. 18S (June 20 Supplement), 2006. *J Clin Oncol* 2006:7036.
- 158. Pao W, Millar V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGFR gene mutations are common in lung cancer “never smokers” and are associated with sensitivity of tumor to gefitinib and erlotinib. *PNAS* 2004; 101: 13306-11.
- 159. Yatabe Y, Kosaka Y, Takahashi T, Mitsudom T. EGFR mutation is specific for terminal respiratory unit type adenocarcinoma . *AM J Surg Pathol* 2005; 29: 633-9.
- 160. Siegel-Lakhai WS, Beijnen JH, Schellens JH. Current knowledge and future directions of the selective epidermal growth factor receptor inhibitors erlotinib (Tarceva) and gefitinib (Iressa). *Oncologist* 2005;10:579-89.
- 161. Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-500.
- 162. Bell DW, Lynch TJ, Haserlat SM, Harris PL, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Epidermal growth factor receptor mutations and gene amplification in non-small-cell lung cancer: molecular analysis of the IDEAL/INTACT gefitinib trials. *J Clin Oncol* 2005;23:8081-92.
- 163. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:2237–2246.
- 164. Kris MG, Natale RB, Herbst RS. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290:2149–2158.

- 165. Herbst RS, Giaccone G, Schiller J. Subset analysis of INTACT results for gefitinib (ZD1839) when combined with platinum based chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:627.
- 166. O'Byrne K. Paclitaxel poliglumex vs. gemcitabine or vinorelbine for the treatment of performance status (PS) 2 patients with chemotherapy-naïve advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): the STELLAR 4 phase III study. Eur J Cancer 2005;3(Suppl.):324.
- 167. Langer CJ, Socinski MA, O'Byrne KJ. Paclitaxel poliglumex (PPX)/carboplatin vs. paclitaxel/carboplatin for the treatment of PS2 patients with chemotherapy-naïve advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC): a phase III study. ASCO Annual Meeting Proceedings Part I, vol. 23, no. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005. J Clin Oncol 2005:7011.
- 168. Bermejo Casero E, Cobo Dols M, Arrabal Sánchez R. Quimioterapia basada en el perfil genético en carcinoma broncogénico en estadio IV. Neumosur 2008; 20 (4): 191-194.
- 169. Fu JB, Kau TY, Severson RK, Kalemkerian GP. Lung cancer in women: analysis of the national surveillance, epidemiology, and end results database. Chest 2005;127:768-77.
- 170. Mitsudomi T, Tateishi M, Oka T, et al. Longer survival after resection of non-small cell lung cancer in Japanese women. Ann Thorac Surg 1989; 48:639-642.
- 171. Minami H, Yoshimura M, Miyamoto Y, et al. Lung cancer in women: sex-associated differences in survival of patients undergoing resection for lung cancer. Chest 2000; 118:1603-1609.
- 172. Little AG, Rusch VW, Bonner JA. Patterns of surgical care of lung cancer patients. Ann Thorac Surg 2005; 80: 2051-6.
- 173. Strand T-E, Rostad H, Damhuis RAM, Norstein J. Risk factors for 30-day mortality after resection of lung cancer and prediction of their magnitude. Thorax 2007; 62: 991-7.
- 174. Duque JL, Rami-Porta R, Almaraz A, Castanedo M, Freixinet J, Fernández de Rota A, et al. Parámetros de riesgo en la cirugía del carcinoma broncogénico. Arch Bronconeumol 2007; 43: 143-9.
- 175. Duque JL, Gandía F, Matilla JM. Morbimortalidad postoperatoria en la cirugía del cáncer de pulmón. En: López Encuentra A, Llobregat Poyán N, editors. Cáncer de pulmón. Barcelona: Doyma; 2002.p.125-41.
- 176. Hannan EL, Radzyner M, Rubin D, et al. The influence of hospital and surgeon volume on in hospital mortality for colectomy, gastrectomy, and lung lobectomy in patients with cancer. Surgery 2002; 131(1): 6-15.
- 177. Mäkitaro R, Pääkko P, Huhti E, Bloigu R, Kinnula VL. Prospective population-based study on the survival of patients with lung cancer. Eur Respir J 2002; 19: 1087-92.
- 178. Moro-Sibilot D, Aubert A, Diab S, et al. Comorbidities and Charlson score in resected stage I nonsmall cell lung cancer. Eur Respir J 2005; 26: 480-486.
- 179. Janssen-Heijnen ML, Schipper RM, Razenberg PP, Crommelin MA, Coebergh JW. Prevalence of co-morbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment: a population-based study. Lung Cancer 1998; 21: 105-113.
- 180. Imperatori A, Harrison RN, Leitch DN, Rovera F, Lepore G, Dionigi G, et al. Lung cancer in Teesside (UK) and Varese (Italy): a comparison of management and survival. Thorax 2006; 61: 232-9.
- 181. Sánchez de Cos Escuín J, Utrabo Delgado I, Cabrera Rodríguez J, et al. Carcinoma de pulmón no microcítico. Estadios IIIA y B. Resultados del tratamiento combinado (quimioterapia y radioterapia) y análisis de factores pronósticos. Arch Bronconeumol. 2007;43(7):358-65.

- 182. Parsons A, Daley A, Begh R, et al. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ* 2010;340: b5569.
- 183. Deslauriers J, Grégoire J. Surgical Therapy of Early Non-Small Cell Lung Cancer. *Chest* 2000;117;104-109.
- 184. 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.
- 185. Moghissi K, Connolly CK. Resection rates in lung cancer patients. *Eur Respir J* 1996; 9: 5-6.
- 186. Laroche C, Wells F, Coulden R, Stewart S, Goddard M, Lowry E, et al. Improving surgical resection rate in lung cancer. *Thorax* 1998;53:445-9.
- 187. Partidge MR. Thoracic surgery in a crisis. *BMJ* 2002; 324: 76-7.
- 188. Sánchez de Cos J, Miravet L, Núñez A, Abal J, Hernández J, Montero C, et al. Lung cancer in Spain. Last epidemiological trends concerning age, gender, smoking prevalence and histological types. *Actas de 11th World Conference on Lung Cancer*; 2005, julio 3-6; Barcelona.
- 189. Pfannschmidt J, Muley T, Bülzebruck H, Hoffmann H, Dienemann H. Prognostic assessment after surgical resection for non-small cell lung cancer: experiences in 2083 patients. *Lung Cancer* 2007; 55: 371-7.
- 190. Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, Sahara Y, Eguchi K, Mori M, et al. A Japanese lung cancer registry study. Prognosis of 13010 resected lung cancers. *J Thorac Oncol*. 2008;3:46-52.
- 191. Mountain CF. Revisions in the International System for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-7.
- 192. Williams DE, Pairolero PC, Davis CS, et al. Survival of patients surgically treated for stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 82:70-76.
- 193. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic Factors in Non-small Cell Lung Cancer: A Decade of Progress. *Chest* 2002;122;1037-1057.
- 194. Pairolero PC, Williams DE, Bergstralh EJ, et al. Postsurgical stage I bronchogenic carcinoma: morbid implications of recurrent disease. *Ann Thorac Surg* 1984; 38:331-338.
- 195. Martini N, Bains MJ, Burt ME, et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109:120-129.
- 196. Ishida T, Yano T, Maeda K, et al. Strategy for lymphadenectomy in lung cancer three centimeters or less in diameter. *Ann Thorac Surg* 1990; 50:708-713.
- 197. Padilla, Calvo V, Penalver JC, et al. Surgical results and prognostic factors in early non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:324-326.
- 198. Mery CM, Pappas AN, Burt BM, et al. Diameter of non-small cell lung cancer correlates with long term survival: Implications for T stage. *Chest* 2005;128;3255-3260.
- 199. Thomas PA, Piantadosi S, for the Lung Cancer Study Group. Postoperative T1N0 non-small-cell lung cancer: squamous versus non-squamous recurrences. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94:349-354.
- 200. Feld R, Rubinstein LV, Weisenberger TH, et al. Sites of recurrence in resected stage I non-small-cell lung cancer: a guide for future studies. *J Clin Oncol* 1984; 2:1352-1357.
- 201. Mountain CF, Lukeman JM, Hammar SP. Lung cancer classification: the relationship of disease extent and cell type to survival in a clinical trials population. *J Surg Oncol* 1987; 35:147-156.

- 202. Thomas PA, Rubinstein L, for the Lung Cancer Study Group. Malignant disease appearing late after operation for T1N0 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:1053–1058.
- 203. Gail MH, Eagan RT, Feld R, et al. Prognostic factors in patients with resected stage I non-small-cell lung cancer: a report from the Lung Cancer Study Group. *Cancer* 1984; 64:1802–1813.
- 204. Jackman RF, Good CA, Clagett OT, et al. Survival rates in peripheral bronchogenic carcinomas up to four centimeters in diameter presenting as solitary pulmonary nodules. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969; 57:1–8.
- 205. Read RD, Yoder G, Schaeffer RC. Survival after conservative resection for T1N0M0 non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1990; 49:391–400.
- 206. Deslauriers J, Brisson J, Cartier R, et al. Carcinoma of the lung: evaluation of satellite nodules as a factor influencing prognosis after resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97:504–512.
- 207. Kessler R, Gasser B, Massard G, et al. Blood vessel invasion is a major prognostic factor in resected non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:1489–1493.
- 208. Macchiarini P, Fontanini G, Hardin JM, et al. Most peripheral, node-negative, non-small-cell lung cancers have low proliferative rates and no intratumoral and peritumoral blood and lymphatic vessel invasion: rationale for treatment with wedge resection alone. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:892–899.
- 209. Thomas P, Rubinstein L, for the Lung Cancer Study Group. Cancer recurrence after resection: T1N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1990; 49:242–247.
- 210. Arrieta O, Saavedra-Pérez D, Kuri R, et al. Brain metastasis development and poor survival associated with carcinoembryonic antigen (CEA) level in advanced non small cell lung cancer: a prospective analysis. *BMC Cancer* 2009, 9:119. <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/9/119>.
- 211. Martini N, Flehinger BJ, Nagasaki F, et al. Prognostic significance of N1 disease in carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86:646–653.
- 212. Martini N, Burt ME, Bains MS, et al. Survival after resection of stage II non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:460–466.
- 213. Holmes EC. Treatment of stage II lung cancer. *Surg Clin North Am* 1987; 67:945–949.
- 214. The Ludwig Lung Cancer Group. Patterns of failure in patients with resected stage I and II non small cell carcinoma of the lung. *Ann Surg* 1987; 205:67–71.
- 215. Ichinose Y, Yano T, Asoh H, et al. Prognostic factors obtained by a pathologic examination in completely resected nonsmall- cell lung cancer: an analysis in each pathologic stage. *J Thorac Cardiovasc* 1995; 110:601–605.
- 216. Yano T, Yokohama H, Inoue T, et al. Surgical results and prognostic factors of pathologic N1 disease in non-small-cell carcinoma of the lung. Significance of N1 level: lobar or hilar nodes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:1398–1402.
- 217. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest*. 1986;89 Suppl 4:225-33.
- 218. Martin LW, Correa AM, Hofstetter W, Hong WK, Komaki R, Putnam JB, et al. The evolution of treatment outcomes for resected stage IIIA non-small cell lung cancer over 16 years at a single institution. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130:1601-10.
- 219. André F, Grunenwald D, Pignon JP, Dujon A, Pujol JL, Brichon PY, et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol*. 2000;18:2981-9.

- 220. Albain KS, Swann RS, Rusch VR, Turrisi AT, Shepherd FA, Smith CJ, et al. North American Lung Cancer Intergroup. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309) [resumen 7014]. *Actas de ASCO Meeting 2005*; mayo 13-17; Orlando. Orlando: ASCO; 2005.
- 221. Van Meerbeeck JP, Kramer G, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel FM, et al. EORTC-Lung Cancer Group. A randomized trial of radical surgery (S) versus thoracic radiotherapy (TRT) in patients (pts) with stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer (NSCLC) after response to induction chemotherapy (ICT) (EORTC 08941) [resumen 7015]. *Actas de ASCO Meeting 2005*; mayo 13-17; Orlando. Orlando: ASCO; 2005.
- 222. Martini N, Flehinger BJ. The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am.* 1987;67:1037-49.
- 223. Keller SM, Vangel MG, Wagner H, Schiller JH, Herskovic A, Komaki R, et al. Prolonged survival in patients with resected nonsmall cell lung cancer and single-level N2 disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:130-7.
- 224. Ohta Y, Shimizu Y, Minato H, Matsumoto I, Oda M, Watanabe G. Results of initial operations in non-small cell lung cancer patients with single-level n2 disease. *Ann Thorac Surg.* 2006;81: 427-33.
- 225. Alexiou C, et al. Do women live longer following lung resection for carcinoma? *Eur J Cardio thorac Surg* 2002; 21: 319–325.
- 226. Cerfolio RJ, Bryant AS, Scott E, et al. Women With Pathologic Stage I, II, and III Non-small Cell Lung Cancer Have Better Survival Than Men. *Chest* 2006;130;1796-1802.
- 227. The Lung Cancer Study Group. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. *N Engl J Med* 1986; 313:1377–1381.
- 228. Feld R, Rubinstein L, Thomas PA, et al. Adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with completely resected stage I non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:299–306.
- 229. Non-Small-Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 1995; 311:899–909.
- 230. Logan DM, Lochrin CA, Darling G, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for stage II and III-A non-smallcell lung cancer after complete resection. *Cancer Prev Control* 1997; 1:366–378.
- 231. Belani CP, Von Pawel J, Pluzanska A, et al. Phase III study of docetaxel-cisplatin (DC) or docetaxel-carboplatin (DCb) versus vinorelbine-cisplatin (VC) as first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): analyses by gender. *Lung Cancer* 2006;49S:235– 236.
- 232. Wakelee HA, Wang W, Schiller JH, et al. Survival differences by sex for patients with advanced non-small cell lung cancer on Eastern Cooperative Oncology Group trial 1594. *J Thorac Oncol* 2006;1:441– 446.
- 233. Efficace F, Bottomley A, Smit EF, et al. Is a patient's self-reported health-related quality of life a prognostic factor for survival in nonsmall-cell lung cancer patients? A multivariate analysis of prognostic factors of EORTC study 08975. *Ann Oncol* 2006;17:1698 –1704.
- 234. Paul Wheatley-Price P, Le Maître A, Ding K, et al. The Influence of Sex on Efficacy, Adverse Events, Quality of Life, and Delivery of Treatment in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Non-small Cell Lung Cancer Chemotherapy Trials. *J Thorac Oncol.* 2010; 5: 640–648.

- 235. Albain KS, Unger J, Gotay CC, et al. Toxicity and survival by sex in patients with advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC) on modern Southwest Oncology Group (SWOG) trials. *J Clin Oncol* 2007; 25:Abstract 7549.
- 236. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, et al. Survival determinants in extensive-stage non-small cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *Am J Clin Oncol* 1991; 9:1618–1626.
- 237. Paesmans M, Sculier JP, Libert G. Prognostic factors for survival in advanced non-small cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. *J Clin Oncol* 1995; 13:1221–1230.
- 238. McGovern SL, Liao Z, Bucci MK, et al. Is sex associated with the outcome of patients treated with radiation for non-small cell lung cancer?. *Cancer* 2009;115:3233–42.
- 239. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ. Concurrent cisplatin/ etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995; 13:1880–1992.
- 240. Wisnivesky JP, Halm EA. Sex differences in lung cancer survival: do tumors behave differently in elderly women? *J Clin Oncol*. 2007;25:1705-1712.
- 241. Foegle J, Hedelin G, Lebitasy MP, Purohit A, Velten M, Quoix E. Specific features of non-small cell lung cancer in women: a retrospective study of 1738 cases diagnosed in Bas-Rhin between 1982 and 1997. *J Thorac Oncol*. 2007;2: 466-474.
- 242. Moore R, Doherty D, Chamberlain R, Khuri F. Sex differences in survival in non-small cell lung cancer patients 1974-1998. *Acta Oncol*. 2004; 43:57-64.
- 243. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:25–32.
- 244. Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, et al; International Staging Committee and Participating Institutions. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 457– 466.
- 245. Chiang TA, Chen PH, Wu PF. Important prognostic factors for the long-term survival of lung cancer subjects in Taiwan. *BMC Cancer* 2008, 8:324. available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/8/324>.
- 246. Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM, et al. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004; 44: 499 –523.
- 247. Calvert AH, Egorin MJ. Carboplatin dosing formulae: gender bias and the use of creatinine-based methodologies. *Eur J Cancer* 2002; 38: 11–16.
- 248. Dooley MJ, Poole SG, Rischin D, et al. Carboplatin dosing: gender bias and inaccurate estimates of glomerular filtration rate. *Eur J Cancer* 2002; 38: 44 –51.
- 249. Joerger M, Huitema AD, van den Bongard DH, et al. Quantitative effect of gender, age, liver function, and body size on the population pharmacokinetics of paclitaxel in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res* 2006;12:2150 –2157.
- 250. U.S. National Institutes of Health website on small-cell lung cancer for health professionals. Available from URL: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/small-cell-lung/healthprofessional/page2> [Accessed June 2008]
- 251. Fry WA, Menck HR, Winchester DP. The National Cancer Data Base report on lung cancer. *Cancer* 1996;77(9):1947–55.

- 252. Johnson BE, Grayson J, Makuch RW, et al. Ten-year survival of patients with small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy with or without irradiation. *J Clin Oncol* 1990;8(3):396–401.
- 253. Lassen U, Osterlind K, Hansen M, Dombernowsky P, Bergman B, Hansen HH. Long-term survival in small-cell lung cancer: posttreatment characteristics in patients surviving 5 to 18+ years--an analysis of 1,714 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1995;13(5):1215–20.
- 254. Johnson BE, Bridges JD, Sobczek M, et al. Patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with concurrent twice-daily chest radiotherapy and etoposide/cisplatin followed by cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine. *J Clin Oncol* 1996;14(3):806–13.
- 255. Murray N, Coy P, Pater JL, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1993;11(2):336–44.
- 256. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999;340(4):265–71.
- 257. Hinson JA Jr, Perry MC. Small cell lung cancer. *CA Cancer J Clin* 1993; 43: 216–225.
- 258. Govindan R, Page N, Morgensztern D et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4539–4544.
- 259. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, et al. Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group database. *Am J Clin Oncol* 1990; 8:1563–1574.
- 260. Cerny T, Blair V, Anderson H, Bramwell V, Thatcher N. Pretreatment prognostic factors and scoring system in 407 small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer* 1987;39(2):146–9.
- 261. Rawson NS, Peto J. An overview of prognostic factors in small cell lung cancer. A report from the Subcommittee for the Management of Lung Cancer of the United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research. *Br J Cancer* 1990;61(4):597–604.
- 262. Souhami RL, Bradbury I, Geddes DM, Spiro SG, Harper PG, Tobias JS. Prognostic significance of laboratory parameters measured at diagnosis in small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res* 1985;45 (6):2878–82.
- 263. Wolf M, Holle R, Hans K, Drings P, Havemann K. Analysis of prognostic factors in 766 patients with small cell lung cancer (SCLC): the role of sex as a predictor for survival. *Br J Cancer* 1991;63 (6):986–92.
- 264. Johnson BE, Steinberg SM, Phelps R, et al. Female patients with small cell lung cancer live longer than male patients. *Am J Med* 1988; 85:194–196.
- 265. Foster NR, Mandrekar SJ, et al. Prognostic factors differ by tumor stage for Small Cell Lung Cancer: A Pooled Analysis of North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) Trials. *Cancer*. 2009 June 15; 115(12): 2721–2731.
- 266. Wheatley-Price P, Ma C, Ashcroft LF, et al. The strength of female sex as a prognostic factor in small-cell lung cancer: a pooled analysis of chemotherapy trials from the Manchester Lung Group and Medical Research Council Clinical Trials Unit. *Annals of Oncology* 2010; 21: 232–237.
- 267. George PJM. Delay in the management of lung cancer. *Thorax* 1997;52:107-8.
- 268. Standing Medical Advisory Committee. Management of lung cancer: current clinical practices. London: Department of Health, 1994.

- 269. Muers MF, Haward RA. Management of lung cancer. *Thorax* 1996;51:557-60.
- 270. Brown JS, Eraut D, Trask C, Davison AG. Age and the treatment of lung cancer. *Thorax* 1996;51:564-8.
- 271. Ferguson RJ, Gregor A, Dodds R, Kerr G. Management of lung cancer in South East Scotland. *Thorax* 1996;51:569-74.
- 272. O'Rourke N, Edwards R. Lung cancer treatment waiting times and tumour growth. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2000;12(3):141-4.
- 273. American Thoracic Society and European Respiratory Society. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 156: 320-332.
- 274. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz D, et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354:99-105.
- 275. Salomaa E-R, Liippo K, Taylor P, et al. Prognosis of patients with lung cancer found in a single chest x-ray screening. *Chest* 1998; 114:1514-1518.
- 276. Strauss GM, Gleason RE, Sugarbaker DJ. Screening for lung cancer: another look; a different view. *Chest* 1997; 111:754-768.
- 277. The Lung Cancer Working Party of the British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations to respiratory physicians for organising the care of patients with lung cancer. *Thorax*. 1998; 53 Suppl 1:1-8.
- 278. NHS executive: The National Cancer Plan. A plan for investment, a plan for reform. London: Department of Health; 2000.
- 279. National institute for clinical excellence: Lung Cancer The Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. 2005 [[http:// www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)]. London: National Institute for Clinical Excellence.
- 280. Aragonese FG, Moreno N, León P, García-Fontán E, Folqué E, Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). Influence of delays on survival in the surgical treatment of bronchogenic carcinoma. *Lung Cancer*. 2002;36:59-63.
- 281. López Encuentra A, Martín de Nicolás JL, Casado López M, De Miguel Poch E, Marrón Fernández C. Demoras en el diagnóstico y en el tratamiento quirúrgico del carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol*. 1998;34:123-6.
- 282. Billing JS, Wells FC. Delays in the diagnosis and surgical treatment of lung cancer. *Thorax*. 1996;51:903-6.
- 283. Lee J, Marchbank A, Goldstraw P. Implementation of the British Thoracic Society recommendations for organising the care of patients with lung cancer: the surgeon's perspective. *Ann R Coll Surg Engl*. 2002;84:304-8.
- 284. Liberman M, Liberman D, Sampalis JS, Mulder DS. Delays to surgery in non-small-cell lung cancer. *Can J Surg*. 2006;49:31-6.
- 285. Devbhandari MP, Yang Soon S, Quennell P, et al. UK waiting time targets in lung cancer treatment: are they achievable? Results of a prospective tracking study. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2007, 2:5. Article is available from: <http://www.cardiothoracicsurgery.org/content/2/1/5>.
- 286. Christensen ED, Harvald T, Jendresen M, Aggestrup S, Petterson G: The impact of delayed diagnosis of lung cancer on the stage at the time of operation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997, 12:880-4.

- 287. Myrdal G, Lambe M, Hillerdal G, Lamberg K, Agustsson Th, Stahle E: Effect of delays on prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Thorax* 2004;45-49.
- 288. Mackillop WJ, Fu H, Quirt FC, Dixon P, Brundage M, Zhou Yunzheng: Waiting for radiotherapy in Ontario. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1994, 30:221-228.
- 289. Devbhandari M, Jain R, Quinnell P, Barber P, Jones MT: Negative Bronchoscopy Results in a Significant Delay in Treatment of Lung Cancer Patients: Results of a Prospective Tracking Study. Presented at the Annual meeting of the Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland 2005.
- 290. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Asamura H. Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification: the Japanese experience. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:1759-64.
- 291. Alberts WM, Bepler G, Hazelton T, Ruckdeschel JC, Williams JH, American College of Chest Physicians. Lung cancer. Practice organization. *Chest.* 2003;123:332S-7S.
- 292. Jensen AR, Mainz J, Overgaard J. Impact of delay on diagnosis and treatment of primary lung cancer. *Acta Oncol* 2002; 41: 147–152.
- 293. Quarterman RL, McMillan A, Ratcliffe MB, Block MI. Effect of preoperative delay on prognosis for patients with early stage nonsmall cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 108–113.
- 294. Bozcuk H, Martin C. Does treatment delay affect survival in nonsmall cell lung cancer? A retrospective analysis from a single UK centre. *Lung Cancer* 2001; 34: 243–252.
- 295. Salomaa ER, Sallinen S, Hiekkanen H, Liippo K. Delays in the diagnosis and treatment of lung cancer. *Chest* 2005; 128: 2282–2288.
- 296. Bjerager M, Palshof T, Dahl R, et al. Delay in diagnosis of lung cancer in general practice. *Br J Gen Pract* 2006; 56: 863–868.
- 297. Dische S, Gibson D, Parmar M, Saunders MI. Time course from first symptom to treatment in patients with non-small cell lung cancer referred for radiotherapy: a report by the CHART Steering Committee. *Thorax* 1996; 51: 1262–1265.
- 298. Koyi H, Hillerdal G, Branden E. Patient's and doctors' delays in the diagnosis of chest tumors. *Lung Cancer* 2002; 35: 53–57.
- 299. Corner J, Hopkinson J, Fitzsimmons D, et al. Is late diagnosis of lung cancer inevitable? Interview study of patients' recollections of symptoms before diagnosis. *Thorax* 2005; 60: 314–319.
- 300. Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. *Eur Respir J* 2004; 24: 898–904.
- 301. Cañizares Carretero MA, Rivo Vázquez JE, Blanco Ramos M, Toscano Novella A, García Fontán EM, Parriños Hermida MJ. Influencia de la demora quirúrgica en la supervivencia de los pacientes intervenidos por carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol* 2007; 43(3): 165–70.
- 302. Weiss W. Peripheral measurable bronchogenic carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 1971; 103:198–208.
- 303. Steele JD, Buell P. Asymptomatic solitary pulmonary nodules-host survival, tumour site and growth rate. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971; 65:140–151.
- 304. Quekel LG, Kessels AG, Goei R, van Engelshoven JM. Miss rate of lung cancer on the chest radiograph in clinical practice. *Chest* 1999; 115: 720–724.
- 305. Turkington PM, Kennan N, Greenstone MA. Misinterpretation of the chest x-ray as a factor in the delayed diagnosis of lung cancer. *Postgrad Med J* 2002; 78: 158–160.

- 306. Stapley S, Sharp D, Hamilton W. Negative chest x-ray in primary care patients with lung cancer. *Br J Gen Pract* 2006; 56: 570–573.
- 307. Quekel L, Kessels A, Goei R, van Engelshoven J. Radiograph in clinical practice miss rate of lung cancer on the chest. *Chest* 1999;115:720-724.
- 308. Stitik FP, Tockman MS. Radiographic screening in the early detection of lung cancer. *Radiol Clin North Am* 1978; 16:347–366.
- 309. Heelan RT, Flehinger BJ, Melamed MR, et al. Non-small-cell lung cancer: results of the New York screening program. *Radiology* 1984; 151:289–293.
- 310. Muhm JR, Miller WE, Fontana RS, et al. Lung cancer detected during a screening program using 4-month chest radiographs. *Radiology* 1983; 148:609–615.
- 311. Guiss LW, Kuenstler. A retrospective review of survey photofluorograms of persons with lung cancer. *Cancer* 1960; 13:91–95.
- 312. Kundel HL. Predictive value and threshold detectability of lung tumors. *Radiology* 1981; 139: 25–29.
- 313. Swensson RG, Hessel SJ, Herman PG. Omissions in radiology: faulty search or stringent reporting criteria? *Radiology* 1977; 123:563–567.
- 314. Kundel HL, Nodine CF, Krupinski EA. Searching for lung nodules: visual dwell indications of false-positive and false-negative decisions. *Invest Radiol* 1989; 24:472–478.
- 315. Forrest JV, Friedman PJ. Radiologic errors in patients with lung cancer. *West J Med* 1981; 134:485–490.
- 316. Kundel HL, Reversz G, Toto L. Contrast gradient and the detection of lung nodules. *Invest Radiol* 1979; 14:18–22.
- 317. Austin JHM, Romney BM, Goldsmith LS. Missed bronchogenic carcinoma: radiographic findings in 27 patients with a potentially resectable lesion evident in retrospect. *Radiology* 1992; 182:115–122.
- 318. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003; 123(1 Suppl): 97S–104S.
- 319. Petty TL. The early diagnosis of lung cancer. *Dis Mon* 2001; 47: 204–264.
- 320. Quaterman RL, McMillan A, Ratcliffe MB, Block MI. Effect of preoperative delay on prognosis for patients with early stage nonsmall cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:25-6.
- 321. Deslauriers J. Current surgical treatment of nonsmall cell lung cancer 2001. *Eur Respir J Suppl* 2002;35:61s–70s.
- 322. Falk SJ, Girling DJ, White RJ, et al. Immediate versus delayed palliative thoracic radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer and minimal thoracic symptoms: randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325: 465.
- 323. Risberg T, Sorbye SW, Norum J, Wist EA. Diagnostic delay causes more psychological distress in female than in male cancer patients. *Anticancer Res* 1996; 16: 995–999.
- 324. Janes S, Spiro S. Are we achieving the current waiting time targets in lung cancer treatment?. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 588–9.
- 325. Moody A, Muers M, Forman D: Delays in managing lung cancer. *Thorax* 2004, 59:1-3.

- 326. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte en España 2002. Madrid, 2005. Disponible en: <http://www.ine.es>.