

# Análisis del cáncer de pulmón en un hospital de referencia de la ciudad de Santa Fe en 21 años de seguimiento

## *Analysis of Lung Cancer in a Reference Hospital in the City of Santa Fe with a Follow-Up of 21 Years*

Vegetti, Luciana<sup>✉</sup>, Ballina, Ariel<sup>✉</sup>, Wustten, Sebastián<sup>✉</sup>, Maillo, Martín<sup>✉</sup>, Gonzalo, Paula<sup>✉</sup>, González Vara Martín<sup>✉</sup>, Guala Eugenia<sup>✉</sup>, Altamirano, Agustina<sup>✉</sup>, Bima, Guillermo<sup>✉</sup>, Saint Paul, Evangelina<sup>✉</sup>, Di Rienzo, Paula<sup>✉</sup>, Varino, Nicolás<sup>✉</sup>, Álvarez Padilla, Facundo N<sup>✉</sup>, Lombardi, María Rosa<sup>✉</sup>, Monzón, Verónica<sup>✉</sup>, Bringas, Liset<sup>✉</sup>

Recibido: 27/08/2022

Aceptado: 24/04/2022

### Correspondencia

lavegetti@hotmail.com.  
Luciana Vegetti

### RESUMEN

El cáncer de pulmón es una neoplasia de mal pronóstico. Es la tercera causa de muerte por cáncer y el de mayor mortalidad a nivel mundial.

El objetivo del estudio es describir las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón, evaluados a lo largo de 21 años por el Comité multidisciplinario de un hospital de la ciudad de Santa Fe, Argentina y el análisis comparativo entre el primer período del 2001 al 2011 (P1) y el segundo (P2) entre 2012 y 2022.

Es un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo. Se analizó un total de 416 pacientes adultos, de ambos sexos con diagnóstico de cáncer de pulmón comprendidos entre junio 2001 a julio 2022, en la primera década 211 pacientes y 205, en la segunda. Se excluyeron del análisis 65 pacientes con diagnóstico clínico radiológico de cáncer de pulmón.

Del total de pacientes 294 (70,7%) eran varones, con edad media de 60 años.

Se observó que 249 pacientes (80,72%) padecía una o más comorbilidades y las patologías más frecuentes fueron 146 casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (58,9%,  $p = 0,05$ ), 19 casos de diabetes (7,7%), 11 pacientes con hepatopatía crónica (5%), 23 casos con patología cardíaca (9,32%) y 10 pacientes con enfermedad renal crónica (4,3%).

El tabaquismo se registró en 320 pacientes (81,3%) incluye a los exfumadores (66,7% de las mujeres y 87,1% de los hombres) con una media de 50 paquetes/año (3 a 169 p/a). El tabaquismo en general disminuyó a expensas de los hombres, pero se evidenció un incremento del hábito tabáquico en las mujeres.

La histología más frecuente fue el adenocarcinoma, con 149 casos (35,6%,  $p = 0,04$ ), seguidos del carcinoma escamoso o epidermoide, con 128 casos (30,8%,  $p = 0,04$ ), 44

casos de carcinoma neuroendocrino de pequeñas células u *oat cell* (10,6%,  $p = 0,06$ ), 65 indiferenciados (15,6%,  $p = 0,05$ ), 10 carcinomas de células grandes (2,4%  $p = 0,12$ ), 7 tumores carcinoides (1,7%,  $p = 0,15$ ) y otras histologías registradas fueron 6 casos de mesotelioma (1,44%) y 7 (1,7%) tumores extrapulmonares.

Se observó que en el segundo período el adenocarcinoma aumentó significativamente del 32,7% al 39,02%, mientras que, para epidermoide, los casos descendieron de 40,7% a 32,8%. También se estableció para los casos indiferenciados un incremento del 9,45% al 21,46% y en los tipos histológicos *oat cell* no se percibieron cambios (10,9% al 10,2%). Los métodos diagnósticos más utilizados fueron la broncofibroscopia y la punción bajo tomografía computarizada. Se realizaron 172 endoscopias (41,7%) que fueron de mayor rendimiento en el cáncer epidermoide y se realizaron 110 punciones guiadas por tomografía computarizada (26,7%), de mayor rendimiento diagnóstico en el adenocarcinoma. Para la estadificación se utilizó la edición TNM al momento del diagnóstico, ambos sexos se encontraban en estadios avanzados en las principales estirpes de neoplasias no células pequeñas.

Recibieron tratamiento quirúrgico con intención curativa 92 pacientes (22%), tratamiento oncológico a base de quimioterapia o radioterapia 292 pacientes (70%), y 33 pacientes (8%) recibieron tratamiento paliativo único.

**Palabras claves:** Cáncer de pulmón; Tipos histológicos; Adenocarcinoma

## ABSTRACT

Lung cancer (LC) is a neoplasm with a poor prognosis, it is the third leading cause of cancer death and the highest mortality worldwide.

The objective of the study is to describe the clinical characteristics of patients diagnosed with lung cancer, evaluated over 21 years by the multidisciplinary Committee of a hospital in the city of Santa Fe, Argentina (MCLC) and the comparative analysis between the first period from 2001 to 2011 (p1) and the second (p2) between 2012 and 2022.

It is a descriptive, observational and retrospective study. A total of 416 adult patients of both sexes with a diagnosis of lung cancer between June 2001 and July 2022 were studied, 211 patients in the first decade and 205 in the second. 65 patients with clinical radiological diagnosis of lung cancer were excluded from the analysis.

The results showed that 294 (70.7%) were male, with a mean age of 60 years. It was observed that 249 patients (80.72%) suffered from one or more comorbidities and the most frequent pathologies were 146 cases of COPD (58.9%,  $p: 0.05$ ), 19 cases of diabetes (7.7%), 11 patients with chronic liver disease (5%), 23 cases with cardiac disease (9.32%) and 10 patients with chronic kidney disease (4.3%).

Smoking was recorded in 320 patients (81.3%) includes ex-smokers (66.7% of women and 87.1% of men) with a mean of 50 pack-years (3 to 169 p/y). Smoking in general decreased at the expense of men, but there was an increase in smoking in women.

The most frequent histology was adenocarcinoma with 149 cases (35.6%,  $p: 0.04$ ), followed by squamous or squamous cell carcinoma with 128 cases (30.8%,  $p: 0.04$ ), 44 cases of small cell neuroendocrine carcinoma or oat cell (10.6%,  $p: 0.06$ ), 65 undifferentiated (15.6%,  $p: 0.05$ ), 10 large cell carcinoma (2.4%  $p: 0.12$ ), 7 carcinoid tumors (1.7%,  $p: 0.15$ ) and other recorded histologies there were 6 cases of mesothelioma (1.44%) and 7 (1.7%) extra tumors pulmonary.

It is observed that in the second period adenocarcinoma increased significantly from 32.7% to 39.02%, while for epidermoid the cases decreased from 40.7% to 32.8%. An increase from 9.45% to 21.46% was also established for undifferentiated cases and in oat cell histological types no changes were seen (10.9 to 10.2%).

The most used diagnostic methods were bronchoscopy and puncture under CT. A total of 172 endoscopies (41.7%) were performed, which had the highest performance in the

ca epidermoid and 110 °CT-guided punctures (26.7%) were performed, with the highest diagnostic yield in adenocarcinoma.

For staging, the TNM edition was used at the time of diagnosis, both sexes were in advanced stages in the main strains of non- small cell neoplasms.

Ninety-two patients (22%) received surgical treatment with curative intent, 292 patients (70%) received cancer treatment based on chemotherapy and/or radiotherapy, and 33 patients (8%) received only palliative treatment.

**Key words:** Lung cancer; Histological types; Adenocarcinoma

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) es una neoplasia de mal pronóstico. Es la causa de muerte por cáncer más frecuente, el de mayor incidencia y mortalidad a nivel mundial, ya que es responsable del 24% de las muertes en hombres y el 21% en mujeres. El CP representa un verdadero problema de salud poblacional, con un aumento progresivo de la mortalidad desde principios del siglo pasado, lo que motivó que se realizarán los primeros estudios epidemiológicos que vinculan al CP con el uso del tabaco.<sup>1-5</sup> En 2018, GLOBOCAN estimó 2,09 millones nuevos de casos (11,6% de todos los casos de cáncer) y 1,76 millones de muertes (18,4% del total de muertes por cáncer); la causa más frecuente de muerte es por cáncer en hombres y mujeres.<sup>6</sup> Su incidencia aumentó significativamente en las mujeres asociada al incremento del hábito de fumar en el sexo femenino. Si la actual tendencia continúa, se estima que para 2045 las muertes por CP en mujeres superarán a las masculinas. Los factores de riesgo identificados incluyen el tabaquismo, ambientales, ocupacionales y factores biológicos y genéticos relacionados con el huésped. La organización mundial de la salud (OMS) estima que el 48% de hombres y el 10% de mujeres son fumadores a nivel global. Hasta el 80% de los fumadores actuales viven en países de bajos y medianos ingresos y más de la mitad de las muertes por CP se producen en regiones menos desarrolladas, probablemente relacionadas con la limitación de acceso a los recursos de salud. La mayor supervivencia global a los 5 años es la observada en Estados Unidos y alcanza el 15%, mientras que en Europa es alrededor del 8%, igual que en los países con menor desarrollo económico. Edad promedio de 70 años.<sup>1, 3, 4</sup>

En Argentina, durante 2018, el cáncer representó un 19% de todas las causas de muerte, y, de

los tumores malignos, el CP representa el 16% del total de defunciones por cáncer, con un pico en el grupo de 65 a 74 años.

En relación con el sexo, los varones fueron los más afectados en todo el mundo, un 68% fueron varones y un 32% mujeres. En nuestro país, el 73% de las muertes por este tipo de cáncer se produjeron en hombres. Sin embargo, la mortalidad por CP registró un descenso significativo en los varones, en el período 2000 al 2015, con un porcentaje estimado de cambio anual (PECA) de -1,7% para el total país. En las mujeres, en cambio, la tendencia fue ascendente, con un aumento significativo del PECA de 2,5%.<sup>2</sup>

Los tres subtipos histológicos más frecuentes son el adenocarcinoma, epidermoide y de células pequeñas. La tendencia de declinación en hombres fue para la mayoría de los subtipos, excepto para el adenocarcinoma, mientras que en mujeres continúa una incidencia creciente en todas sus variantes histológicas, aunque la mayor frecuencia es el adenocarcinoma. La disminución del consumo de tabaco explica la menor incidencia del epidermoide en hombres, sin embargo, la incidencia en aumento, en mujeres, sugiere diferentes etiologías para el desarrollo de diferentes subtipos de CP. Al igual que el pronóstico, aunque es generalmente pobre, no es igual para todos los subtipos.<sup>7,8</sup>

El estudio del cáncer de pulmón evidenció que es un tumor heterogéneo con varios tipos de diferenciación reconocidos por la clasificación OMS. Esta heterogeneidad se ha abordado de varias maneras: histológico, celulares y moleculares/genéticos, ya que tiene un importante impacto no solo en la clasificación del tumor, sino en la definición del pronóstico y tratamiento. El desarrollo progresivo de estudios genéticos y moleculares ayuda a determinar estrategias de tratamiento y mejorar pronóstico.<sup>9</sup>

Ante tales cifras, es indiscutido que el CP es un verdadero problema de salud pública y un desafío para los equipos de trabajo, por lo que se deberá jerarquizar la importancia de las políticas preventivas de salud pública, incentivar la consulta precoz ante la aparición de síntomas, el tamizaje (*screening*) en pacientes fumadores y principalmente el enfoque multidisciplinario, ya que el diagnóstico en la fase más temprana ofrece posibilidad de tratamiento quirúrgicos y seguimiento posterior, con lo que se logra mejor sobrevida.

## OBJETIVO

Analizar la situación del CP en un hospital de referencia de la ciudad de Santa Fe a lo largo de 21 años de recolección de datos en un comité multidisciplinario. Se describen las características clínicas, histológicas y epidemiológicas de los pacientes diagnosticados de CP. Se comparan los cambios en dos períodos de 10 años de los diferentes subtipos de CP, su relación con los diferentes factores de riesgo y sus métodos diagnósticos y de tratamiento.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo. Se analizaron un total de 416 pacientes adultos, de ambos sexos con diagnóstico de cáncer de pulmón, comprendidos entre junio 2001 a julio 2022 presentados en los 21 años de funcionamiento del Comité Multidisciplinario del Cáncer de Pulmón (CMCP).

Además de examinar los datos generales, se realizaron análisis durante dos períodos: 2001-2011 (P1) y 2012-2022 (P2).

Las variables estudiadas incluyeron: sexo y edad de los pacientes, índice de tabaquismo, comorbilidades de los pacientes, procedimientos diagnósticos realizados y terapéutica aplicada. En cuanto a las variables relacionadas con la neoplasia, se registró fecha, diagnóstico, el tipo

histológico y el estadio al momento del diagnóstico según el TNM del momento.

Los subtipos histológicos fueron definidos de acuerdo con la morfología y la inmunohistoquímica como adenocarcinoma, carcinoma escamoso o epidermoide, carcinoma de células pequeñas, carcinoma células grandes, carcinoma indiferenciado, tumor carcinoide, mesotelioma y otros. Solo se incluyeron en el análisis estadístico los grupos histológicos comparables con mayor número de pacientes: adenocarcinoma, carcinoma epidermoide, indiferenciado y células pequeñas.

Para el análisis estadístico de los datos en general, se procedió primeramente a establecer medidas de resumen de la distribución y se fijaron frecuencia y medidas de tendencia central y de dispersión de los datos. A su vez, en cuanto a la comparación de frecuencia de casos por sus grupos se establecieron medidas de asociación y de comparación entre subgrupos poblacionales, se dispusieron intervalos de confianza para promedios y proporciones y razones de probabilidades, y se fijaron también medidas de impacto potencial en la variación entre períodos P1 y P2.

## RESULTADOS

Entre junio 2001 y julio 2022 en el hospital Cullen de la ciudad de Santa Fe se registró un total de 416 pacientes adultos, de ambos sexos, con diagnóstico de CP. Al realizar la comparación entre los dos períodos de 10 años, fueron 211 pacientes en el primer período y 205 en el segundo (Figura 1).

La media  $\pm$  la desviación estándar del número de pacientes diagnosticados por año fue de  $18,9 \pm 10,38$  (rango 4 a 54 casos, media 18,8 casos) (Figura 2).

La presentación de casos anual se mantuvo estable a lo largo de los años, el aumento se registra a partir del 2020 donde el comité se reunió de forma virtual, dada la pandemia, aumentó el número de médicos integrantes y se mantuvo la frecuencia semanal.

Del total de pacientes 294 eran varones (70,7%) y 122 mujeres (29,3%), la relación de ambas es de

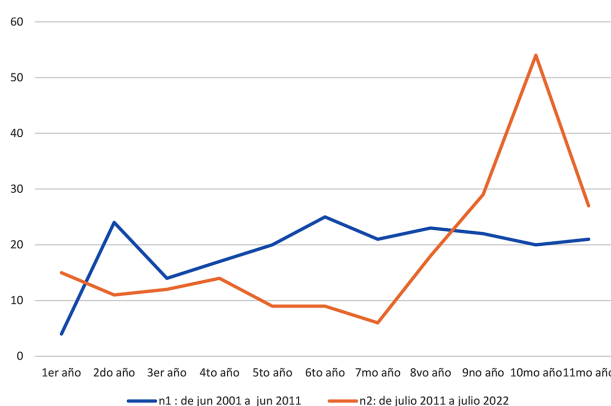


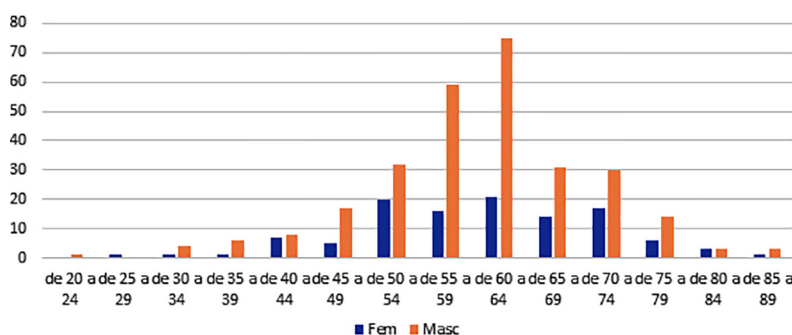
Figura 1. Distribución anual de frecuencia de casos por períodos (n1: 211 y n2: 205)

2,4-1. La edad media fue de  $60 \pm 10$  (rango: 22-89) y no se observaron cambios significativos en esta variable en todo el período estudiado ( $p = 0,04$ ).

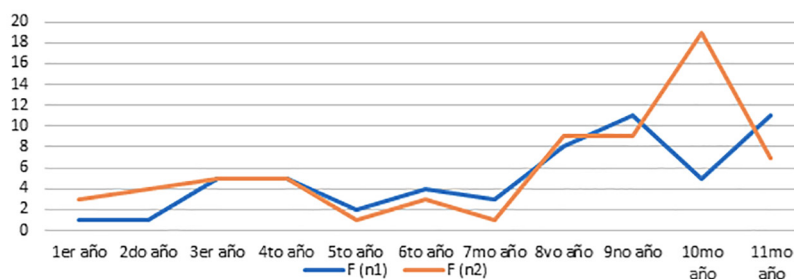
En cuanto al sexo, el diagnóstico de cáncer de pulmón en la última década aumentó en mujeres de 56 casos a 66, lo que representa un incremento del 6% (valor de chi cuadrado de 1,34 y un  $p = 0,24$ , por lo que podemos afirmar que esta variación es independiente entre los dos períodos) (Figura 3). Mientras que en hombres ha disminuido notablemente el diagnóstico de 156 casos en P1 a 138 en P2, lo que representa un descenso del 6% de casos entre períodos ( $p = 0,06$ , odd ratio de: 0,75, IC 95% entre 124 y 151 casos) (Figura 4).

El 70% pertenece al intervalo entre los 50 y 70 años. Para el P1 la media de edad fue de 60 años (rango de 32 a 89 años) y el 50% de la población se encontraba entre los 54 y 65 años, mientras que para P2 fue de 62 años (rango de 22 a 88 años) con un percentil 25% de 55 años y uno de 75% de 70 años (Figura 2).

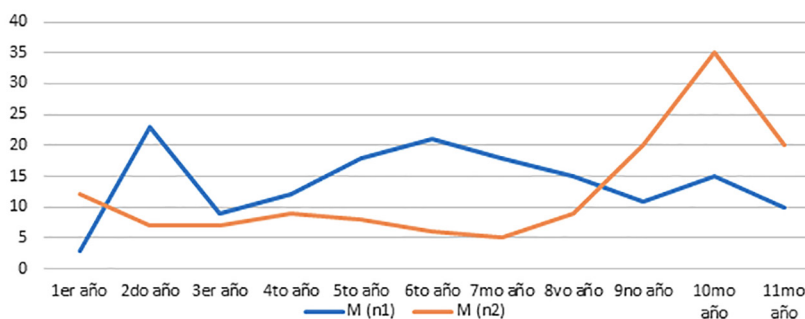
En el estudio de los antecedentes patológicos (comorbilidades conocidas), se registraron 249 pacientes, y se observaron una o más comorbilidades en el 80,72% (IC 95% 75,27%-85,43%). El 82,9% de los hombres y el 74,2% de las mujeres padecían una o más comorbilidades ( $p = 0,132$ ). Las patologías más frecuentes fueron 159 casos de EPOC



**Figura 2.** Distribución de frecuencia por sexo según grupo etario ( $n = 416$ )



**Figura 3.** Distribución de frecuencia anual de casos femeninos  $nF(122)$  por período ( $nF1$ : 56 y  $nF2$ :66)



**Figura 4.** Distribución de frecuencia anual de casos masculinos (294) por período ( $nM1$ : 156 y  $nM2$ : 138)

(58,9% de los casos registrados, IC 95% entre el 53% y el 65%), mientras que las otras comorbilidades representaron los siguientes porcentajes: diabetes en el 7,7% (19 casos), hepatopatía en el 5% (11 casos), patología cardíaca en el 9,32% (23 casos) e insuficiencia renal en el 4,3% (10 casos) (Figura 5). Los casos de mujeres con diagnóstico de EPOC disminuyeron de un 71% en P1 a un 32,5% en P2 (variación significativa por un valor chi cuadrado con un grado de libertad que nos arroja un  $p = 0,001$ ). Mientras que en los hombres con diagnóstico de EPOC se observó un descenso del 78,2% en P1 al 41,3% en P2 ( $p$  mayor de 0,5).

Con respecto al tabaquismo, 320 pacientes refirieron ser fumadores (80,96%) donde se incluyeron exfumadores y 74 (18,78%) nunca fumaron. Cuan-

do se evaluó por sexo, el 87,1% de los varones y el 66,67% de las mujeres eran fumadores ( $p = 0,047$ ). La media de paquetes/año en pacientes fumadores fue de  $49,34 \pm 26,1$ ; en el caso de los varones, era de  $53,04 \pm 27,37$ ; y, en las mujeres,  $37,52 \pm 17,59$  (Figura 6).

La edad más frecuente fue entre los 54 a 64 años (se concentró en este intervalo el 51,1% de los fumadores). En la comparación de los períodos, no se notaron variaciones importantes en el consumo de tabaco general, y rondó el 80% de los casos. El tabaquismo en general disminuyó a expensas de los hombres y se evidenció un incremento del hábito tabáquico en las mujeres. En el P1, el 62,26% de las mujeres eran fumadoras ( $p = 0,067$ ) y, en el P2, se incrementó al 70,5% ( $p = 0,02$ ) (de acuerdo

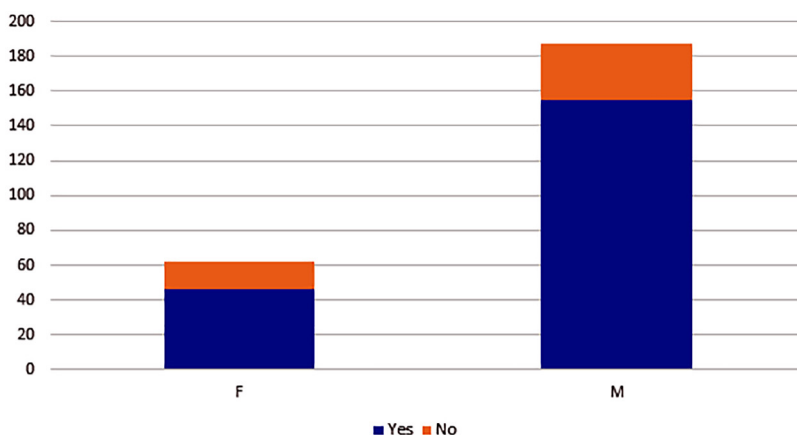


Figura 5. Distribución de frecuencias de comorbilidad acumuladas por sexo ( $n = 249$ )

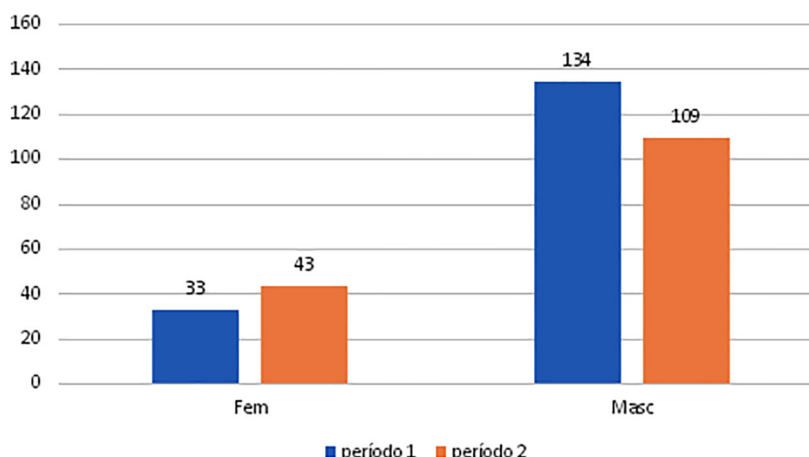


Figura 6. Distribución de consumo de tabaco por período según sexo ( $n = 320$ )



con el valor de chi cuadrado 0,863 calculado para esta variación con un grado de libertad la probabilidad es mayor que  $p = 0,35$ , lo que representa una variación independiente carente de significación). En hombres se evidenció una disminución del hábito tabáquico desde el P1, con un 88,7%, al P2, con 84,5%, que no se trata de una variación estadísticamente significativa.

El análisis de las estirpes tumorales evidenció que la histología más frecuente fue el adenocarcinoma, con 149 casos (35%,  $p = 0,04$ ); seguido del carcinoma epidermoide, con 128 casos (30,8%,  $p = 0,04$ ). El resto de variantes histológicas se distribuyó de la siguiente manera: 44 carcinomas neuroendocrinos de pequeñas células (10,58%,  $p = 0,06$ ), 65 carcinomas indiferenciados (15,6%,  $p = 0,05$ ), 10 carcinomas de células grandes (2,4%,  $p = 0,12$ ), 7 tumor carcinoides típicos (1,7%,  $p = 0,05$ ) y otras histologías registradas fueron 6 mesoteliomas (1,6%) y 7 (1,7%) casos aislados de tumores extrapulmonares (timoma, tm mucoepidermoide de bajo grado, sarcoma, linfomas, tumor de células granulosas del ovario) (Figura 7).

La relación hombre/mujer varía según las estirpes: siempre predomina en hombres, excepto los tumores carcinoides que fueron 6 mujeres y un hombre. En cuanto al adenocarcinoma, el 60,8% de los casos son hombres ( $p = 0,001$ ); el epidermoide, 78,9% ( $p = 0,0139$ ); los tumores de células grandes,

70%; y los de células pequeñas, 77,3% ( $p = 0,3$ ). Los 6 casos de mesoteliomas registrados son mitad en hombres y mujeres (Figura 8). La edad media en promedio es de 60 años, excepto los tumores carcinoides, que se observaron en mujeres más jóvenes (Tabla 1).

Es muy interesante el comportamiento que mostró el adenocarcinoma con un aumento gradual en frecuencia a partir del año 2005 hasta superar al epidermoide en el año 2008 y mantenerse como la histología más frecuente diagnosticada, excepto en el año 2018, en que solo se registraron 6 tumores (4 epidermoides, 1 indiferenciado y 1 células pequeñas), por lo que se asume que no se evidenciaron adenocarcinomas por subregistro de pacientes presentados (Figura 9).

La estirpe más común en fumadores estaba dada por el epidermoide (110 casos). Según el análisis estadístico varió desde el P1 en 43,7% de casos ( $p = 0,0007$ ) al P2 con el 32,2% de casos ( $p = 0,007$ ). En segundo lugar, con muy poca diferencia se encuentra el adenocarcinoma con 108 casos ( $p = 0,007$ ). El adenocarcinoma, con 31 casos, fue la estirpe más frecuente en no fumadores, y representa el 41,9% de los tumores diagnosticados en pacientes no fumadores ( $p = 0,19$ ). El 51,6% de los casos de adenocarcinoma en no fumadores eran mujeres, con 16 casos, 9 pacientes en el P1 y 7 en el P2 ( $p = 0,013$ ). Los indiferenciados en pacientes

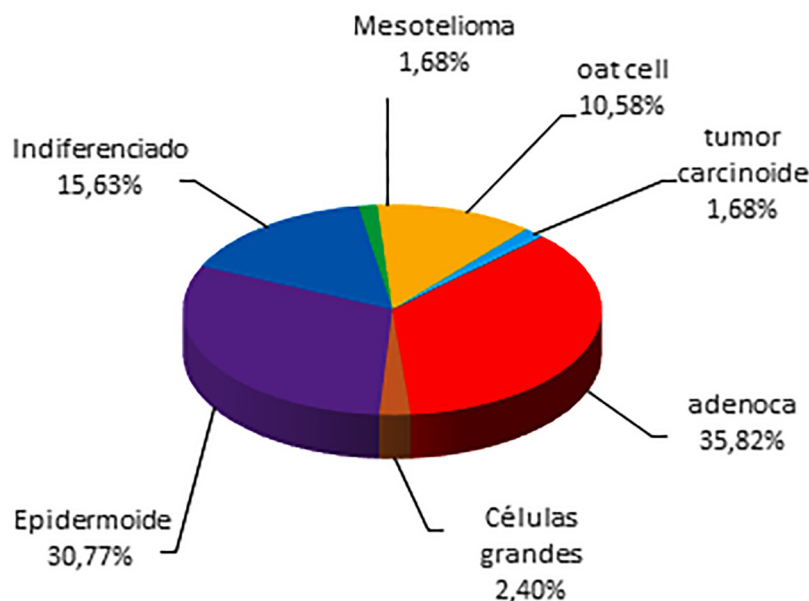
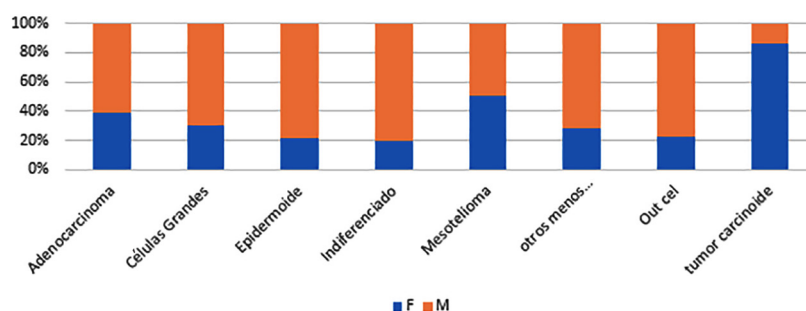
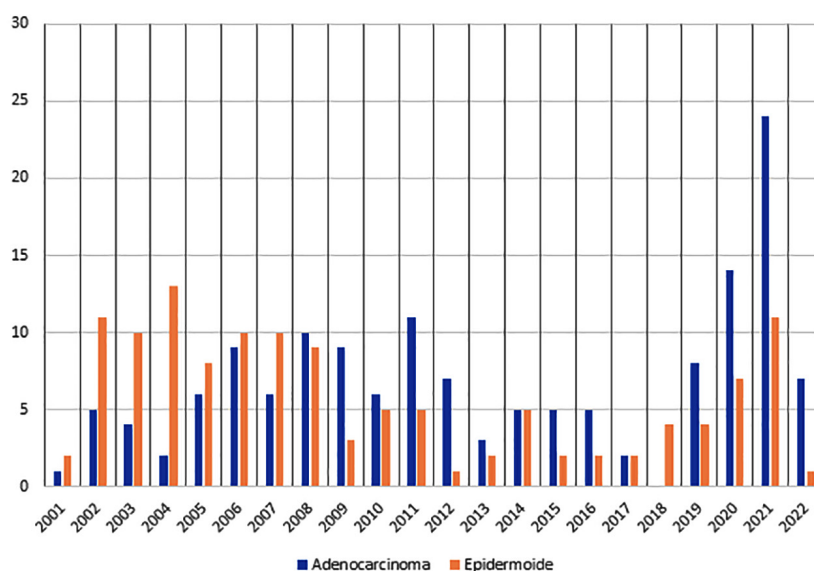


Figura 7. Distribución porcentual de hallazgos histológicos ( $n = 416$ )

TABLA 1. Edad por grupo histológico

	Obs.	Mínima	25%	Mediana	75%	Máxima
Adenocarcinoma	140	37	54	60	67	88
Células grandes	10	47	61	64	70	74
Epidermoide	123	39	56	61	66	89
Indiferenciado	70	22	56	61	68	75
Mesotelioma	5	36	54	54	59	64
Oat cell	40	45	54	61	66	83
Menos frecuentes	7	33	55	45	60	77
Tumor carcinoide	7	28	32	45	52	67

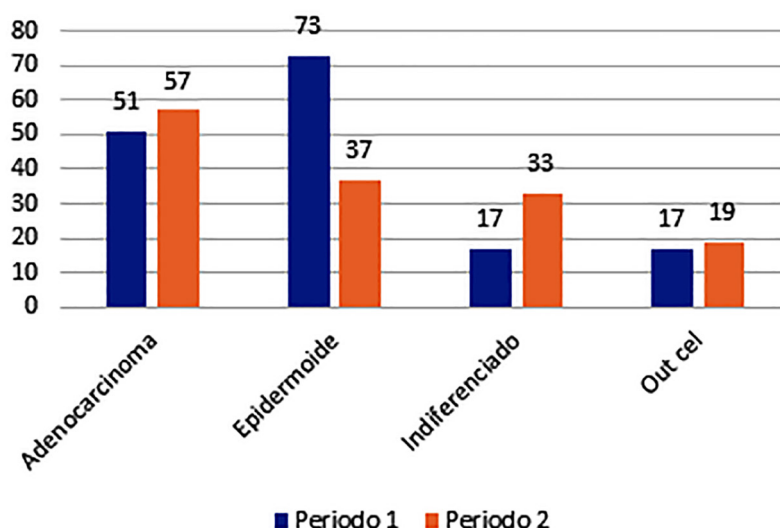
Figura 8. Distribución porcentual de pacientes por hallazgo histológico según sexo ( $n = 416$ )Figura 9. Distribución de frecuencia anual Epidermoide ( $n = 128$ ) y Adenocarcinoma ( $n = 149$ )

fumadores presentaron un crecimiento del 10% al 21,7% en el período 2 (prueba chi cuadrado con 1 grado de libertad arroja  $p = 0,0007$ ) (Figura 10).

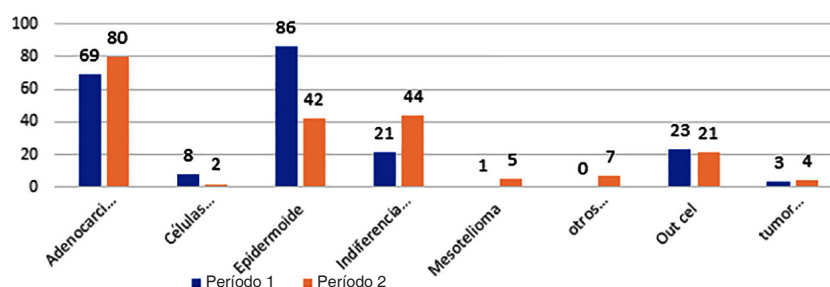
Si se realiza el análisis por períodos el número de adenocarcinomas aumentó del P1 con 69 casos (32,7%), al P2 con 80 (39%) (variación no significativa, valor de chi cuadrado que estableció

$p = 0,17$ ). Los tumores epidermoides descendieron significativamente de 86 a 42 casos (40,7% al 20,4%, respectivamente) ( $p = 0,000007$ ). Los tumores indiferenciados se incrementaron del 9,45% al 21,46% ( $p = 0,002$ ). En los tipos histológicos *oat cell*, no se percibieron cambios (10,9% al 10,2% de los casos en cada período) (Figura 11).





**Figura 10.** Distribución de frecuencia de pacientes tabaquistas por período según estirpe histológica

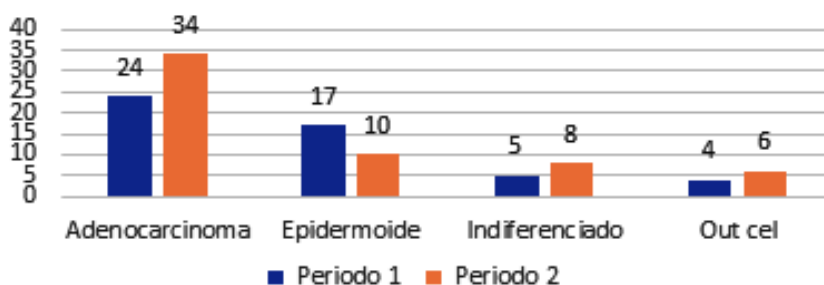


**Figura 11.** Distribución de frecuencia de resultados histológicos por período ( $n_{p1} = 211$  y  $n_{p2} = 205$ )

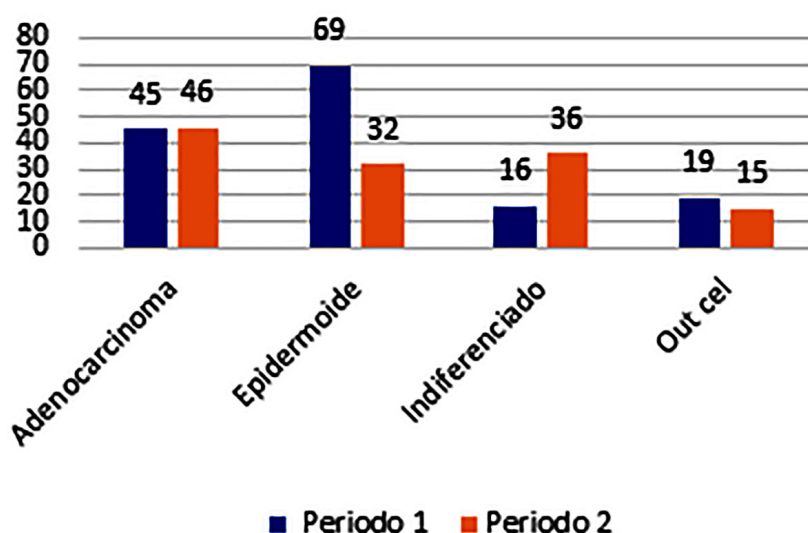
El incremento observado de adenocarcinomas lo relacionamos aparentemente con el mayor diagnóstico en mujeres que del P1 con 24 casos se incrementó en P2 a 34 casos (42% al 51%), pero no obtuvimos relación estadística ( $p = 0,33$ ), siempre considerando el bajo número de pacientes (Figura 12). En el caso de los hombres, se visibiliza claramente la variación negativa en la estirpe epidermoide de 69 a 32 casos en ambos períodos (lo que representa una variación porcentual del 44,5% al 23%, respectivamente,  $p = 0,0001$ ) (Figura 13).

En cuanto a la estirpe de tipo indiferenciado, se observa una aparente relación con el incremento en hombres que de 16 casos en el P1 aumenta a

36 casos en el P2 (de 10,3% al 25,9% de los casos) ( $p = 0,50$ ). En el segundo período, a un total de 79 carcinomas indiferenciados por la morfología se aplicaron métodos de inmunohistoquímica, con lo que se definió que el 38% de estos tumores (30 casos) eran adenocarcinomas mientras el 34,18% (27 casos) permanecieron como indiferenciados. Si nos concentramos en los últimos 3 años se diagnosticaron 28 tumores indiferenciados de los cuales a 26 se les realizó técnicas de inmunohistoquímica, con lo que se logró diferenciar la morfología en 10 casos a epidermoide; 7 casos a adenocarcinoma; 2 casos permanecieron indiferenciados. En 2 pacientes, se diagnosticaron



**Figura 12.** Distribución de frecuencia de principales estirpes histológicas en mujeres por período ( $nF = 122$ )



**Figura 13.** Distribución de frecuencia de estirpes histológicas en hombres por períodos ( $nM = 294$ )

tumores extrapulmonares; 4 casos, sin documentación; y en 2 casos no se le realizaron las técnicas por deceso de los pacientes.

Para la distribución por estadios, se utilizó la edición TNM al momento del diagnóstico del paciente. Los pacientes a los que se les determinó TNM sumaron 330 (234 hombres y 96 mujeres) distribuidos en estadios EI: 12,4%, EII: 7,58%, EIIIA: 17,88%, EIIB: 23,33% y EIV: 38,8% (Figura 14, Tabla 2).

La mayoría de los pacientes de ambos sexos se encontraban en estadios avanzados no quirúrgicos al momento del diagnóstico.

Entre los hallazgos significativos que pudimos aportar fue que los pacientes diagnosticados en estadio IV aumentaron de un 30,8% en P1 a 47,7% en P2 ( $p = 0,001$ ). Mientras que los casos en estadio IIIA descendieron de 44 a 15 en los períodos, respectivamente (25,1% al 9,6%,  $p = 0,002$ ) (Figura 15).

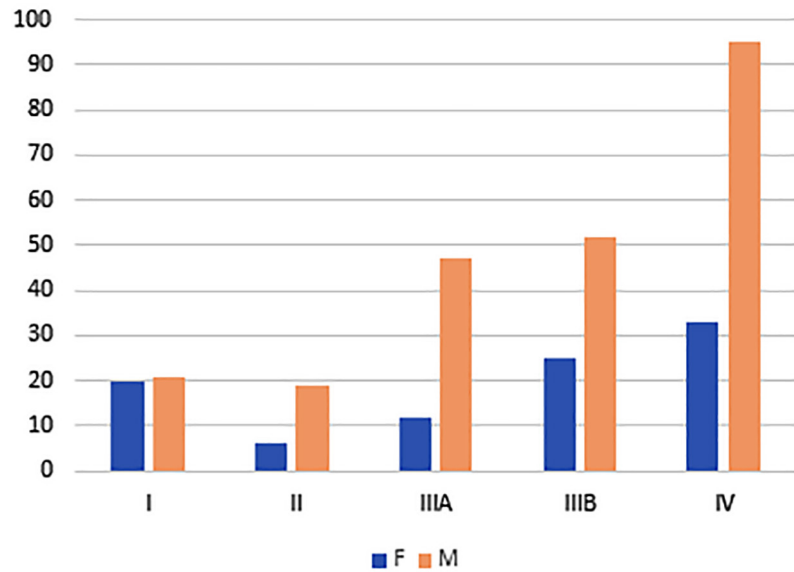


Figura 14. Distribución de frecuencia por estadios según sexo ( $n = 330$ )

TABLA 2. Estadios relacionados con el sexo

ESTADIOS	F	M	Total	%
IA	11	6	17	5,15 %
IB	9	15	24	7,27 %
Total estadio I	20	21	41	12,42 %
IIA	4	8	12	3,64 %
IIB	2	11	13	3,94 %
Total estadio II	6	19	25	7,58 %
IIIA	12	47	59	17,88 %
IIIB	25	52	77	23,33 %
Total est III	37	99	136	41,21 %
Total est IV	33	95	128	38,79 %
Total general	96	234	330	100,00 %

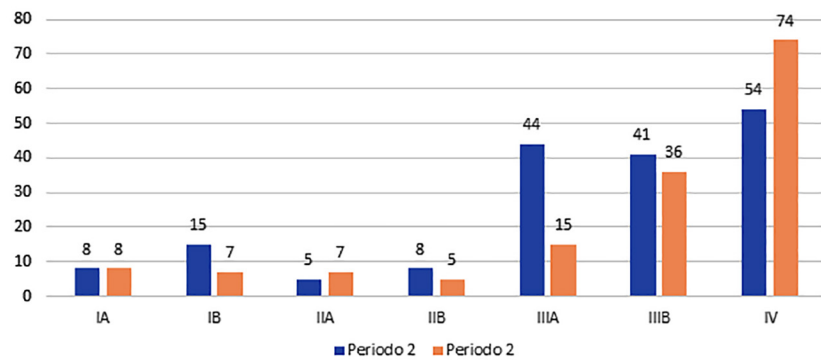


Figura 15. Distribución de frecuencia de casos por estadio histológico según período ( $nE1$ : 175 y  $nE2$ : 155)

Los pacientes en estadios I registrados a los que se les realizó cirugía con fin curativo fueron 16 y los tipos histológicos fueron en su mayoría adenocarcinomas.

En cuanto a los tres tipos histológicos analizados también se evaluó que se encontraban en estadios avanzados no quirúrgicos (Figura 16 a 18).

En los 65 pacientes con diagnóstico clínico radiológico, la mitad se encontraba en estadio IV avanzado, con mal rendimiento (*performance*) y no accedieron a métodos diagnósticos ni tratamiento. En los demás, no se logró rescatar los datos de la

histología, por lo que se decidió excluirlos del grupo de pacientes.

Los métodos diagnósticos más utilizados en nuestra práctica para arribar a la estirpe histológica fueron la broncofibroscopia y la punción guiada por TAC, seguidos de métodos quirúrgicos (Figura 19). Otros métodos pocos frecuentes a lo largo de los años que se realizaron fueron 9 punciones bajo radioscopia y 11 citologías de esputo, hoy ya en desuso. Se realizaron 172 broncofibroscopias y 110 punciones bajo TAC. Si englobamos los distintos métodos quirúrgicos

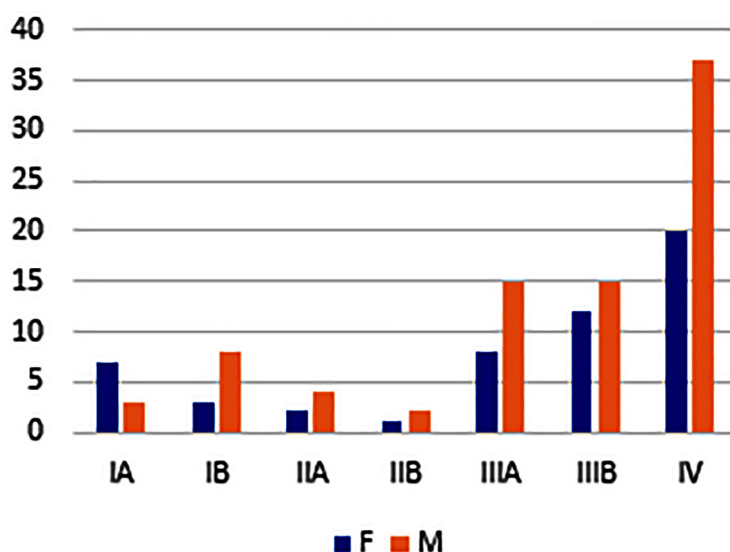


Figura 16. Distribución de adenocarcinomas por estadio y por sexo ( $n = 140$ )

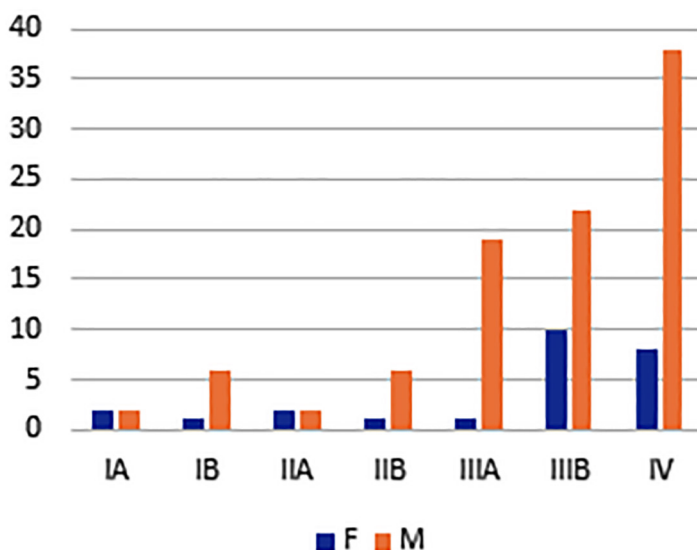


Figura 17. Distribución de epidermoides por estadio según sexo ( $n = 120$ )

utilizados para arribar al diagnóstico histológico, el más frecuente fue la cirugía de resección pulmonar (para diagnóstico/tratamiento en estadios precoces) en 39 ocasiones; 21 estudios de pleura y 3 de pericardio (sin especificar el método) y 17 mediastinoscopias.

Relacionados con la ubicación de las diferentes estirpes se observa que en el adenocarcinoma se utilizó con más frecuencia la punción bajo TAC y

en el carcinoma epidermoide la broncofibroscopia (Tabla 3).

En cuanto al tratamiento, 92 pacientes (22%) recibieron tratamiento quirúrgico con intención curativa; 292 pacientes (70%) recibieron tratamiento oncológico a base de quimioterapia o radioterapia; y 33 pacientes (8%) solo tratamiento paliativo dado el cuadro avanzado y un pobre *performance status* (PS) (Figuras 20 y 21).

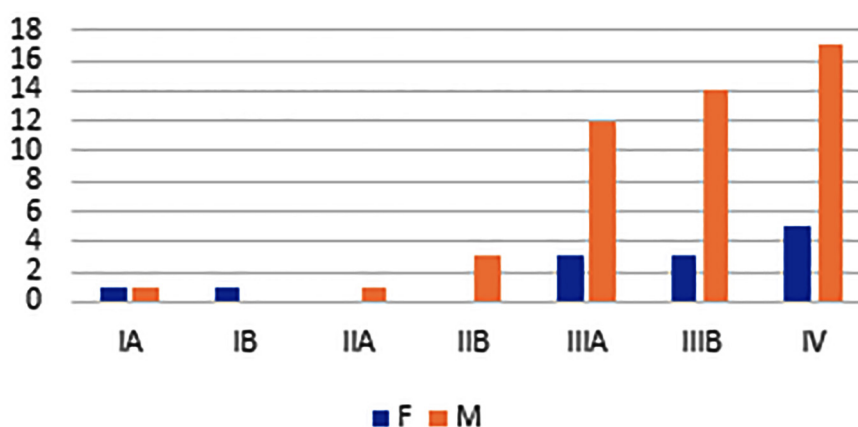


Figura 18. Distribución de indiferenciados por estadio según sexo ( $n = 61$ )

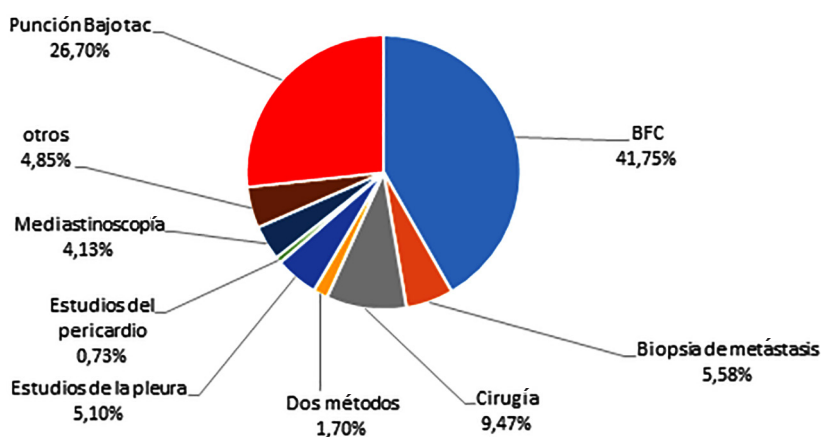
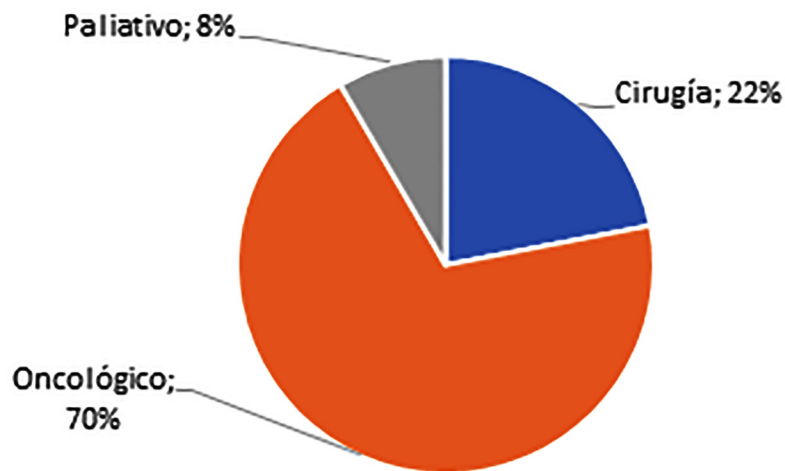
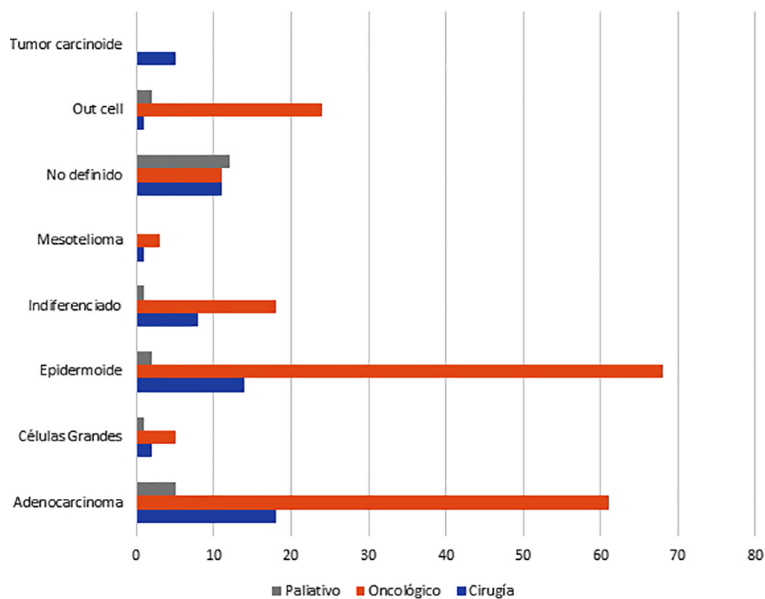


Figura 19. Distribución porcentual de métodos diagnósticos empleados ( $n = 412$ )

**TABLA 3.** Métodos diagnósticos relacionados con tipos histológicos

Métodos diagnóstico	Tipos histológicos								Total
	Adeno.	C. gran	Epiderm.	Indifere	Mesot.	Otro	Oat cell	Carcin.	
BFC	41	4	61	33	0	2	27	4	172
B. de mts	5	1	11	2	0	0	4	0	23
Cirugía	22	0	4	3	4	2	1	3	39
Dos métodos.	3	0	1	1	0	0	2	0	7
E. pleura	15	0	3	0	2	0	1	0	21
E. pericardio	3	0	0	0	0	0	0	0	3
Mediastinos.	7	0	2	4	0	2	2	0	17
Otros	4	0	12	3	0	0	1	0	20
Punc. TAC	47	5	33	18	0	1	6	0	110
TOTAL	147	10	127	64	6	7	44	7	412

**Figura 20.** Distribución porcentual por tipo de tratamiento**Figura 21.** Frecuencia de tipos de tratamientos empleados en diferentes histologías



## DISCUSIÓN

En nuestro trabajo, observamos que los 416 pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón a lo largo de estos 21 años en el CMCP fueron 71% hombres y 29% mujeres. Comparando las dos décadas observamos un descenso del número de casos en hombres y un aumento en mujeres, pero sin jerarquía estadística.

La edad media de 60 años es menor que la registrada en la bibliografía y no varió a lo largo de los años.<sup>1,3</sup>

Tanto hombres como mujeres presentaban comorbilidades en el 80% de los casos. La EPOC es la más prevalente, pero no jerarquizamos la estadificación.

El tabaquismo es la mayor causa relacionada con el cáncer de pulmón. En nuestros pacientes, el 81% eran fumadores, predomina en ambos sexos aunque mayor en hombres, lo que coincide con la literatura.<sup>10</sup> La media de paquetes/año alcanzó 51. El tabaquismo en sí disminuyó a lo largo de los años a expensas de los hombres, ya que en mujeres aumentó significativamente el índice.

No jerarquizamos el registro de la exposición laboral, consideradas potencialmente de riesgo para el desarrollo de cáncer de pulmón, por lo que no podemos describir relación.

El análisis comparativo entre las dos décadas nos permite confirmar un cambio en la distribución de las estirpes histológicas del cáncer de pulmón, con un incremento del porcentaje de adenocarcinoma y una disminución del carcinoma escamoso. En nuestra serie, el aumento del adenocarcinoma se relaciona con el sexo femenino, ya que en hombres se mantuvo estable. Al contrario con los indiferenciados, que aumentaron en ambos sexos, pero significativamente en hombres, no pudimos realizar un análisis completo de estos subtipos con el diagnóstico posinmunohistoquímica, ya que tenemos registros a partir de la segunda década; posiblemente, en gran parte de este grupo, el diagnóstico resulte adenocarcinoma. Mientras que el epidermoide descendió en ambos sexos, pero significativamente en hombres. Los *oat cell* no mostraron cambios.

La incidencia de cáncer de pulmón viene en descenso para todos los subtipos en el hombre, excepto en el adenocarcinoma. Las tasas de incidencia en las mujeres continúan en incremento, particularmente para el adenocarcinoma, dato

que se viene observando en la bibliografía a partir del siglo actual.<sup>11-13</sup> Esta variante histológica es actualmente la más común en el mundo, particularmente en mujeres. Este hecho podría explicarse por varios motivos: el aumento del número de mujeres fumadoras, la disminución de la población general masculina que fuma y las modificaciones en el hábito tabáquico, es decir, el consumo de cigarrillos con filtro y bajos en nicotina, con los consiguientes cambios en la forma de inhalar el humo del tabaco. Por otro lado, el elevado porcentaje de adenocarcinoma entre las mujeres no fumadoras obliga a seguir profundizando en el papel de otros carcinógenos, además de los contenidos en el humo del tabaco. Se plantean varios factores para el desarrollo de este subtipo, como la exposición a humos de cocina, contaminación ambiental y radiación, así como susceptibilidad genética, estado nutricional, disfunción inmunológica, TBC, asma y HPV; sin embargo, se necesita más investigación para aclarar la etiología principal.<sup>9</sup>

El método diagnóstico con más rédito en adenocarcinoma fue la punción bajo TAC y, en los epidermoides, la broncofibroscopia, lo que está relacionado con la ubicación anatómica de cada estirpe. La evolución de los métodos diagnósticos en estos años desde la citología de esputo hasta la incorporación del PET-TAC, EBUS y la disponibilidad de mediastinoscopias ha permitido el diagnóstico más certero y la indicación de tratamientos dirigidos.<sup>14</sup>

Al momento del diagnóstico, el 62% de los pacientes se encontraban en estadios avanzados no quirúrgicos (IIIB y IV), tanto hombres como mujeres, al igual que en los tres tipos histológicos más frecuentes analizados. Incluso en la segunda década, se evaluó el aumento de los estadios IV. Esto definió que el principal tratamiento instaurado fuera el oncológico y contribuye a explicar el escaso número de pacientes potencialmente curables.

En cuanto al diagnóstico de seguridad, el porcentaje de pacientes que padecen cáncer de pulmón y no se llega la confirmación histológica oscila entre el 4% y el 26% según las series.<sup>10</sup> En la nuestra, fueron 65 pacientes (13%) con diagnóstico clínico radiológico. La mitad de los pacientes se encontraban en estadio IV y solo accedió a tratamiento paliativo.

En cuanto a los estadios I, representaron el 12%, de estos 41 casos solo se registró que a 16 pacientes

se les realizó cirugía con fin curativa. No podemos aportar datos del seguimiento de los pacientes con estadios I y II operados en los dos primeros años para evaluar recaída.<sup>11,12</sup>

La mejoría de la sobrevida en el adenocarcinoma con las nuevas terapias moleculares dirigidas descritas en la bibliografía es un dato que no podemos aportar en nuestro trabajo dado la falta de continuidad en el seguimiento de nuestros pacientes.

Entre los tumores poco frecuentes, los pacientes con tumores carcinoides, que fueron todos sometidos a cirugía, resultaron con las mejores cifras de sobrevida.

Este trabajo cuenta con varias limitaciones, como el subregistro de datos y la falta de seguimiento de los pacientes, lo que nos impide aportar conclusiones.

En las últimas décadas, hemos asistido a una progresiva mejoría de la asistencia sanitaria en nuestro país, en los avances en los procedimientos diagnósticos y de estadificación. Los avances en los métodos de estadificación pueden haber desplazado el porcentaje de pacientes antiguamente clasificados en estadio localizado a estadios no localizados.<sup>7</sup> En nuestra serie, no se evidenció un aumento de pacientes diagnosticados en estadios regionales. Poner énfasis en incrementar el diagnóstico temprano para mejorar el pronóstico sigue siendo una de las asignaturas pendientes en el manejo del paciente con cáncer de pulmón.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

#### Fuente de financiación

Ninguna.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Consenso Nacional Intersociedades sobre Carcinoma de Pulmón Células No Pequeñas. *Rev Am Med Resp* 2019 Mar; Vol 19 (Supl 1): 1-108.
2. González, M Calvo, V; Barletta, P; Abriata. M. Boletín vigilancia epidemiológica: Situación de salud por cáncer de pulmón y tabaquismo en Argentina. Un aporte para la toma de decisiones en salud pública basadas en información 2019. [https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-03/0000001441cnt-boletin\\_epidemiologia\\_situacion\\_salud\\_cancer\\_pulmon\\_y\\_tabaquismo\\_argentina\\_2019.pdf](https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-03/0000001441cnt-boletin_epidemiologia_situacion_salud_cancer_pulmon_y_tabaquismo_argentina_2019.pdf)
3. Bade BC, De la Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med*. 2020;41:1-24. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.10.001>
4. McErlean A, Ginsberg MS. Epidemiología del cáncer de pulmón. *Seminarios de Roentgenología*. 2011;46:173-7.
5. Ileri Thirion-Romero, Rogelio Pérez-Padilla, Cecilia García-Sancho, Luis Torre-Bouscoulet. Tabaquismo y cáncer de pulmón. Cincuenta años de evidencia. *Neumol Cir Tórax*. 2018; abril-junio:Vol. 77(No. 2)
6. Tasas de Incidencia y mortalidad en Cancer en Argentina, The Global Cancer Observatory, 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/32-argentina-fact-sheets.pdf>
7. Arrieta O, Lazcano E. Cáncer de pulmón. El peso de la enfermedad y avances en el diagnóstico y tratamiento. *Salud Pública Mex*. 2019;61:217-8. <https://doi.org/10.21149/10660>
8. Chang JS, Chen LT, Shan YS, et al. Comprehensive Analysis of the Incidence and Survival Patterns of Lung Cancer by Histologies, Including Rare Subtypes, in the Era of Molecular Medicine and Targeted Therapy: A Nation-Wide Cancer Registry-Based Study From Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e969. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000969>
9. De Sousa VML, Carvalho L. Heterogeneity in Lung Cancer. *Pathobiology*. 2018;85:96-107. <https://doi.org/10.1159/000487440>
10. Santos-Martínez MJ, Curull V, Blanco ML, y col. Características del cáncer de pulmón en un hospital universitario. Cambios epidemiológicos e histológicos en relación con una serie histórica. *Arch Bronconeumol*. 2005 Jun;41:307-12. <https://doi.org/10.1157/13075998>
11. Cilleruelo Ramos A, Figueroa Almánzar S, López Castro R. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cirugía Torácica. Seguimiento a largo plazo de los pacientes operados de cáncer de pulmón. *Cirugía Española*. 2022;100:320-8. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2021.08.003>
12. Lung Cancer in Adults. Quality standard [QS17]: published March, 26 2012 <https://www.nice.org.uk/guidance/qs17>
13. Schneider BJ, Ismaila N, Aerts J, et al. Lung Cancer Surveillance After Definitive Curative-Intent Therapy: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020 Mar 1;38(7) <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02748>
14. Lung Cancer: Diagnosis and Management. NICE guideline [NG122] : published March 28 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122>