

> ORIGINAL

Estudio de las características clínicas y epidemiológicas del cáncer broncogénico en adultos jóvenes

Mariluz Santalla-Martínez, José Abal-Arca, Isaura Parente Lamelas, María Jesús García-García, María Gabriela Cortez-Montero, Raquel Dacal-Quintas, Hugo Gómez-Márquez, Pedro Marcos-Velázquez

Complejo Hospitalario de Ourense

RESUMEN

OBJETIVOS: Analizar las características clínicopatológicas, el tratamiento y supervivencia de los pacientes de edad igual o menor de 50 años con cáncer broncogénico (CB), comparándolas con los pacientes de mayor edad.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados de CB mediante citohistología, desde 1999 hasta 2006, en el Complejo Hospitalario Ourense. Para estimar la relación entre las variables se utilizó la prueba del χ^2 . Se estimó la supervivencia por el método de Kaplan-Meier.

RESULTADOS: Se diagnosticaron 1.290 pacientes, 102 (7,9%) de edad \leq 50 años. Eran hombres 74,5% y mujeres 25,5%. La edad media (\pm desviación estándar) fue 45 ± 4 años. Tenían antecedente de tabaquismo el 91,9%. Presentaban alguna comorbilidad el 55%, más frecuente la EPOC. La estirpe histológica más frecuente fue adenocarcinoma en 37,3%. Se realizó tratamiento quirúrgico en 24,5%, quimioterapia 78,2%, radioterapia 48% y paliativo 10,5%. Comparado con el grupo de mayor edad, se observaron diferencias significativas en el porcentaje de mujeres, comorbilidad, histología epidermoide y adenocarcinoma, y tratamiento activo. La supervivencia fue del 19%, mejor que en el grupo de mayor edad.

CONCLUSIONES:

Se observa que el 7,9% de los pacientes con CB tenían 50 años o menos, con una más alta proporción de mujeres. La estirpe histológica más frecuente es adenocarcinoma. Se realizó tratamiento activo en mayor proporción, lo que condiciona que la supervivencia sea mayor que en el grupo de mayor edad.

Correspondencia: Mariluz Santalla-Martínez. Complejo Hospitalario de Ourense
Ramón Puga 52-56, 32005 Ourense
Tel (+34) 988 385 500
Fax (+34) 988 385 551
Correo electrónico: marussantalla@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El carcinoma broncogénico (CB) es la neoplasia más prevalente en los países desarrollados. Se calcula que ocupará el tercer puesto como causa de mortalidad global en las próximas décadas, y actualmente constituye en Europa la primera causa de mortalidad por cáncer en varones y la tercera en mujeres, por detrás del cáncer de colon y de mama¹.

Aunque se considera una enfermedad propia de edades avanzadas, con una edad media próxima a los 69 años²⁻⁴, hasta un 5-10% de los CB son diagnosticados en pacientes menores de 50 años⁵⁻⁷. Diversos estudios han sugerido un curso clínico más agresivo, y en consecuencia un peor pronóstico en este subgrupo de población^{5,8}, aunque otros autores no han encontrado diferencias en la supervivencia de pacientes jóvenes con respecto a pacientes mayores^{9,10}.

El objetivo de nuestro estudio es analizar las características clinicopatológicas, el tratamiento y la supervivencia de los pacientes de edad igual o menor de 50 años con CB, comparándolas con los pacientes de mayor edad.

PACIENTES Y MÉTODO

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, de una cohorte de pacientes diagnosticados de CB desde el 1 de Enero de 1999 hasta el 31 de Diciembre de 2006 en el Complejo Hospitalario de Ourense (CHOU). Se incluyó a todos los pacientes diagnosticados de CB mediante citología y/o histología. La recogida de casos se realizó consultando la base de datos del Servicio de Documentación Clínica, el archivo de Broncoscopias y de Anatomía Patológica.

Diseñamos una base de datos mediante el programa SPSS 15.0, estableciendo un protocolo de recogida de datos que incluía: identificación, edad, sexo, hábito tabáquico, síntomas, comorbilidad, pruebas diagnósticas, estadificación, diagnóstico definitivo, tratamiento y fecha de fallecimiento. Para la clasificación histológica se siguió la Cla-

sificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹¹. Para el estudio de extensión tumoral se siguió la Clasificación de Mountain¹². La fecha de fallecimiento la tomamos de la historia clínica, y si en ésta no constaba, mediante llamada telefónica al domicilio o bien en el Registro de Mortalidad de Galicia. Establecimos el censor (último día de estudio) el 30 de Septiembre de 2009. Como nunca fumadores se definieron aquellos pacientes que habían fumado menos de 100 cigarrillos durante su vida, y los ex fumadores como aquellos que habían dejado el hábito 6 o más meses antes.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante análisis descriptivo, donde los resultados de las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar o como mediana e intervalo de confianza (IC) del 95%, según el caso. Las variables cualitativas se expresan como frecuencias absolutas y porcentajes. Para determinar la asociación entre sí se empleó la prueba de la χ^2 . Estimamos la supervivencia por el método de Kaplan-Meier y las curvas obtenidas se compararon mediante la prueba de Mantel - Haenszel (rangos logarítmicos). Se realizaron análisis multivariados para identificar factores relacionados con la muerte de los pacientes menores de 50 años con CB, basados en el modelo de estimación de riesgos proporcionales de Cox (las variables incluidas fueron edad, tabaquismo, tipo histológico, estadio y tratamiento recibido). El nivel de significación estadística (p) se estableció en 0,05. El programa estadístico utilizado fue el SPSS 15.0.

RESULTADOS

Características demográficas

Se diagnosticaron un total de 1.290 pacientes, de los cuales 102 (7,9%) tenían 50 años o menos. En el grupo de pacientes \leq 50 años, eran hombres 76 (74,5%) y mujeres 26 (25,5%) con una proporción hombres/mujeres de 2,9:1. La edad media (\pm desviación estándar) al diagnóstico fue de 45 ± 4 años. Tenían antecedente de tabaquismo 91 pacientes (91,9%), con una media de índice acumulado de $41,46 \pm 20,12$ paquetes/año.

Características clínicas

Presentaban alguna comorbilidad 56 pacientes (54,9%), siendo la más frecuente la EPOC (tabla

1). La clínica de presentación más frecuente fue tos y pérdida de peso (tabla 2), y los hallazgos radiológicos más comunes fueron masa pulmonar y atelectasia y/o neumonitis obstructiva (tabla 3). Se diagnosticaron en estadio precoz (I, II) 21 (20,6%) pacientes, regional (IIIA, IIIB) 44 (43,1%) y avanzado (IV) 37 (36,3%). La estirpe histológica más frecuente fue el adenocarcinoma en el 37,3% de casos (Figura 1). Recibieron tratamiento quimioterápico (QT) 79 (78,2%) pacientes, radioterapia (RT) 49 (48%) [26 (53,1%) RT con intención curativa y 23 (46,9%) paliativa], cirugía 25 (24,5%) y tratamiento únicamente paliativo 10 (9,8%).

La tabla 4 muestra el análisis comparativo con los pacientes mayores de 50 años.

Supervivencia

La supervivencia al final del estudio para el conjunto de pacientes fue del 9,6% (mediana 255 días; IC del 95%, 231 - 279). La supervivencia al final del estudio en el grupo de ≤ 50 años fue del 19% (mediana de 317 ± 56,30 días, IC 95%, 206 - 427). En

Tabla 1: Comorbilidades asociadas en pacientes ≤ 50 años.

| Comorbilidad | n | % |
|--------------|----|------|
| EPOC | 16 | 15,7 |
| Neumonía | 9 | 8,8 |
| Diabetes | 9 | 8,8 |
| Neoplasia | 8 | 7,8 |
| Digestiva | 8 | 7,8 |
| HTA | 5 | 4,9 |
| Neurológica | 5 | 4,9 |
| Cardiopatía | 4 | 3,9 |

Tabla 2: Síntomas a la presentación en pacientes ≤ 50 años.

| Síntomas | n | % |
|-----------------------|----|------|
| Tos | 52 | 51 |
| Pérdida de peso | 44 | 43,1 |
| Dolor torácico | 40 | 39,2 |
| Hemoptisis | 20 | 19,6 |
| Expectoración | 18 | 17,6 |
| Disnea | 17 | 16,7 |
| Fiebre | 14 | 13,7 |
| Dolor extratorácico | 9 | 8,8 |
| Síntomas neurológicos | 9 | 8,8 |
| Asintomático | 8 | 7,8 |

Tabla 3: Manifestaciones radiográficas en pacientes ≤ 50 años.

| Radiología | n | % |
|--|----|------|
| Masa | 31 | 30,4 |
| Atelectasia y/o neumonitis postobstructiva | 29 | 28,4 |
| Masa hilar | 16 | 15,7 |
| Nódulo | 12 | 11,8 |
| Derrame pleural | 11 | 10,8 |
| Patrón intersticial | 5 | 4,9 |
| Nódulos múltiples | 2 | 2 |

Tabla 4: Análisis comparativo entre pacientes ≤ de 50 años y > de 50 años.

| | ≤ 50 años (%) | > 50 años (%) | p |
|----------------|---------------|---------------|-------|
| Mujeres | 25,5 | 13,8 | 0,001 |
| Consumo tabaco | 41,5 | 62,8 | 0,001 |
| Comorbilidad | 54,9 | 83,1 | 0,001 |
| EPOC | 15,7 | 41,6 | 0,001 |
| Cardiopatía | 3,9 | 19,1 | 0,001 |
| HTA | 4,9 | 23,4 | 0,001 |
| Adenocarcinoma | 37,3 | 27,5 | 0,027 |
| Epidermoide | 29,4 | 41,9 | 0,027 |
| Cirugía | 24,5 | 14,5 | 0,01 |
| QT | 78,2 | 55,6 | 0,001 |
| RT | 48,5 | 33,0 | 0,003 |
| Paliativo | 10,5 | 28,4 | 0,001 |

el grupo de mayores de 50 años la supervivencia fue del 8,6% (mediana de 252 ± 13,06 días, IC del 95%, 226 - 277). No hubo diferencias significativas en la supervivencia según el sexo (log-rank, 1,01; p = 0,315) ni la histología (log-rank, 1,88; p = 0,597). Hubo diferencias significativas en la supervivencia en los pacientes intervenidos quirúrgicamente (log-rank, 10,54; p = 0,001) y según el estadio (log-rank, 24,10; p = 0,0001). La supervivencia fue mayor en el grupo de pacientes ≤ 50 años (log-rank 4,27; p = 0,04) (Figura 2), y en el análisis de Cox se vio influenciada de forma significativa por el estadio al diagnóstico.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, un 7,9% de los pacientes diagnosticados de CB tenían 50 años o menos. Este porcentaje es similar al descrito en la literatura, que oscila entre un 5-12%, según la serie⁵⁻⁷. El

problema fundamental a la hora de comparar los resultados es la falta de un criterio universal para definir a los pacientes jóvenes. Nosotros establecimos el punto de corte en los 50 años, con el fin de obtener una muestra lo suficientemente amplia como para que el análisis fuese estadísticamente significativo, y porque la incidencia del CB aumenta rápidamente a partir de esta edad.

La proporción entre hombres y mujeres fue significativamente menor en el grupo de edad menor de 50 años (2,9:1) en comparación con el grupo de mayor edad (6,2:1). Esta proporción coincide con la descrita en otros estudios^{6,7,13,14}, y podría explicarse por la mayor proporción de mujeres jóvenes fumadoras. Sin embargo, el consumo acumulado de tabaco fue significativamente menor en el grupo más joven, y dado que existe una clara relación dosis-respuesta entre el índice acumulado y el riesgo de desarrollar CB, esto podría sugerir una mayor

susceptibilidad de las mujeres a los carcinógenos pulmonares, con un riesgo mayor para desarrollar cáncer pulmonar¹⁵.

La clínica de presentación más frecuente fue la tos y pérdida de peso, al igual que en otras series publicadas^{3,16}. La clínica en el momento del diagnóstico se ha asociado con diferencias en la supervivencia, siendo mejor para aquellos pacientes que se encontraban asintomáticos¹⁷. En nuestro trabajo observamos un 7,8% de pacientes asintomáticos, porcentaje similar al de otras series nacionales³ e internacionales¹⁶. Parece existir en los últimos años una tendencia creciente en el porcentaje de pacientes asintomáticos, lo cual probablemente refleja una actitud diagnóstica más activa.

Dentro de los factores pronósticos en el CB, es de vital importancia el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Estudios previos muestran diferencias según la edad, con estadios más avanzados al diagnóstico en pacientes jóvenes, lo cual se ha achacado a un retraso diagnóstico, quizás debido a la menor sospecha clínica^{5,8,18}. En nuestra serie no se observaron diferencias significativas con el grupo de mayor edad en el porcentaje de diagnóstico tanto en estadio precoz como en avanzado, cifras que concuerdan con las obtenidas en el estudio EPICLICP³.

La mayoría de estudios han observado que el adenocarcinoma es el subtipo más común de CB en los pacientes más jóvenes^{5,7,8,13}. Esta mayor incidencia se puede explicar parcialmente por su mayor frecuencia en mujeres, y por los cambios de hábito tabáquicos, con un mayor consumo de cigarrillos con filtro y bajos en nicotina y alquitrán. En nuestro país, estos cambios se han producido de forma más tardía, lo que ya se refleja en nuestra población de jóvenes donde el adenocarcinoma es el subtipo más frecuente con un 37,3%, mientras que en los mayores todavía predomina el carcinoma epidermoide en un 41,9%. Una de las limitaciones de nuestro estudio, es que al tratarse de un análisis retrospectivo no se pudo evaluar la influencia del tabaquismo pasivo y la exposición ocupacional

Figura 1: Subtipos histológicos en pacientes ≤ 50 años.

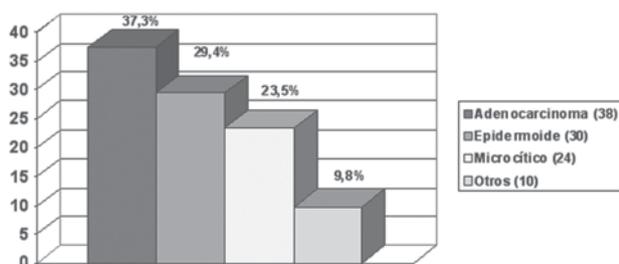
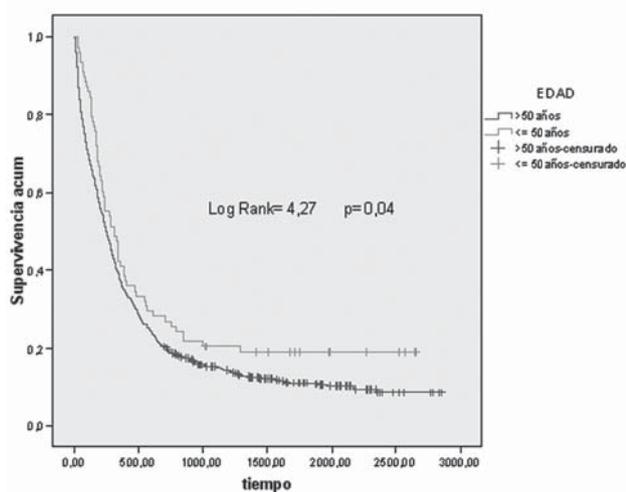


Figura 2: Curvas de estimación de supervivencia según la edad.



a determinados carcinógenos, que podría explicar parcialmente la alta prevalencia de adenocarcinoma en mujeres jóvenes¹⁹.

En nuestro estudio se constata que los pacientes más jóvenes reciben tratamiento activo en mayor frecuencia que los mayores. Llama especialmente la atención el mayor porcentaje de pacientes jóvenes que recibieron cirugía, un 24,5% frente al 14,5% de los pacientes de mayor edad. Este porcentaje aumenta a un 32,5% en los cánceres no microcíticos, claramente superior al observado en otras series publicadas.^{3,4,8,13,18,20,21} Sin embargo, la realidad es que la mayoría de los pacientes no son candidatos a cirugía en el momento del diagnóstico, por lo que un porcentaje considerable son sometidos a tratamientos alternativos como la QT y/o RT. Los datos publicados en España sobre la aplicación de QT varían, según las series, entre un 32 y un 63%^{3,4,20,21}, cifras muy inferiores al 78.2% de nuestro grupo de jóvenes. No habiendo diferencias en el porcentaje de diagnóstico en estadios precoces ni avanzados, una posible explicación sería que los pacientes más jóvenes tienen una menor comorbilidad asociada, lo que permitiría la cirugía o bien un tratamiento más agresivo, con intención de prolongar la supervivencia.

La supervivencia en nuestro trabajo fue de un 19%, pero al no abarcar un período de 5 años, no se puede comparar con la de otros estudios epidemiológicos publicados, tanto nacionales como internacionales, que han comunicado una supervivencia que varía del 7 al 15%^{20,22-24}. Por otra parte, en los pacientes jóvenes se ha documentado un peor pronóstico que en los pacientes mayores en algunas series^{5,6,8,25}, mientras que en otras no se observaron diferencias significativas^{9,10}. Sin embargo, en nuestro estudio observamos una mejor supervivencia en el grupo de pacientes jóvenes que en los de mayor edad al igual que en los trabajos de Ramalingam et al²⁶ y Subramanian et al²⁷. Esto, pensamos, podría deberse a que nuestros pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente en mayor porcentaje, y recibieron otros tratamientos activos, como la QT y RT más frecuentemente que los pacientes mayores.

En conclusión, en nuestro estudio observamos que el 7.9% de CB correspondía a pacientes jóvenes, y confirma los hallazgos descritos en estudios previos de mayor proporción de mujeres y adenocarcinoma que en pacientes mayores. Por otra parte, se realiza un tratamiento activo más frecuentemente, lo que condiciona una mayor supervivencia que en el grupo de mayor edad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. Trends in incidence and prognosis of the histological subtypes of lung cancer in North America, Australia, New Zealand and Europe. *Lung Cancer*. 2001; 31: 123 - 137.
2. Abal J, Blanco MA, Marcos P, Firvida JL, López MD, Gil S, et al. Cáncer de pulmón en la provincia de Ourense: epidemiología, demoras y supervivencia. *Pneuma*. 2007; 8: 15 - 24.
3. Sánchez de Cos J, Miravet L, Abal J, Núñez A, Hernández J, Castañar AM, et al. Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de cáncer de pulmón en España (estudio EPICLI-CP-2003). *Arch Bronconeumol*. 2006; 42(9): 446 - 452.
4. Hernández J, Tapias JA, Moreno P, Rodríguez A, Paniagua S, Sánchez JC. Incidencia del cáncer de pulmón en la provincia de Ávila. Año 2002 y tendencia en una década. *Arch Bronconeumol*. 2004; 40: 304 - 310.
5. Bourke W, Milstein D, Giura R, Donghi M, Luisetti M, Rubin AH, et al. Lung cancer in young adults. *Chest*. 1992; 102: 1723 - 1729.
6. Gadgeel SM, Ramalingam S, Cummings G, Kraut MJ, Wozniak AJ, GasparbLE, et al. Lung cancer in patients < 50 years of age. *Chest*. 1999; 115: 1232 - 1236.
7. McDuffie HH, Klaasen DJ, Dosman JA. Characteristics of patients with primary lung cancer diagnosed at age of 50 years or younger. *Chest*. 1989; 96:1298 - 1301.
8. Antkowiak JG, Regal A, Hiroshi T. Bronchogenic carcinoma in patients under age 40. *Ann Thorac Surg*. 1989; 47: 391 - 393.
9. Icard P, Regnard JF, deNapoli S, Rojas-Miranda A, Dartevelle P, Levasseur P, et al. Primary lung cancer in young patients: a study of 82 surgically treated patients. *Ann Thorac Surg*. 1992; 54: 99 - 103.
10. Capewell S, Wathen CG, Sankaran R, Sudlow MF. Lung cancer in young patients. *Respir Med*. 1992; 86: 499 - 502.
11. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J*. 2001; 18: 1059 - 1068.
12. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*. 1997; 111: 1710 - 1717.

13. Blanco M, García-Fontán E, Rivo JE, Repáraz JR, Obeso GA, Cañizares MA. Bronchogenic carcinoma in patients under 50 years old. *Clin Transl Oncol*. 2009; 11: 322 - 325.
14. Prasad R, Verma SK, Sanjay. Comparison between young and old patients with bronchogenic carcinoma. *J Cancer Res Ther*. 2009; 5 (1): 31- 35.
15. Zang EA, Wynder EL. Differences in lung cancer risk between men and women: Examination of the evidence. *J Natl Cancer Inst*. 1996; 88: 183 - 92.
16. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer. *Chest*. 2003; 123: 97S - 104S.
17. Scagliotti GV. Symptoms and signs and staging of lung cancer. *Eur Respir Mon*. 1995; 1: 91 - 136.
18. Green LS, Fortoul TI, Ponciano G, Robles C, Rivero O. Bronchogenic cancer in patients under 40 years old: the experience of a Latin American country. *Chest*. 1993; 104: 1477 - 1481.
19. Kreuzer M, Kreienbrock L, Gerken M, Heinrich J, Bruske-Hohlfeld I, Muller KM, et al. Risk factors for lung cancer in young adults. *Am J Epidemiol*. 1998; 147: 1028 - 37.
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 - 557.
21. Alonso MA, García M, Escudero C, en representación del grupo ASTURPAR (Sociedad Asturiana de Patología del Aparato Respiratorio) del cáncer de pulmón (GACP). Características del carcinoma broncopulmonar en una región del norte de España. *Arch Bronconeumología*. 2005; 41(9): 478 - 483.
22. Sánchez de Cos J, Disdier C, Corral J, Riesco JA, Sojo MA, Masa JF. Supervivencia global a largo plazo en el cáncer de pulmón. Análisis de una serie de 610 pacientes no seleccionados. *Arch Bronconeumol*. 2004; 40: 268 - 274.
23. Sánchez de Cos J, Miravet L, Abal J, Núñez A, Muñoz FJ, García L, et al. Lung cancer survival in Spain and prognostic factors: a prospective, multiregional study. *Lung Cancer*. 2008; 59: 246 - 274.
24. Janssen-Heijnen MLG, Gatte G, Forman D, Capocceccia R, Coebergh JWW. Variation in survival of patients with lung cancer in Europe 1985-1989. EUROCARE Working Group. *Eur J Cancer*. 1998; 34: 2191 - 2196.
25. Bryant AS and Cerfolio RJ. Differences in outcomes between younger and older patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2008; 85: 1735 - 1739.
26. Ramalingam S, Pawlish K, Gadgeel S, et al. Lung cancer in young patients: analysis of a SEER database. *J Clin Oncol*. 1998; 16: 651 - 657.
27. Subramanian J, Morgensztren D, Goodgame B, Baggstrom MQ, Gao F, Piccirillo J, et al. Distinctive characteristics of non-small cell lung cancer (NSCLC) in the young. A surveillance, epidemiology and end results (SEER) analysis. *J Thorac Oncol*. 2010; 5: 23 - 28.