



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

El sexo como factor determinante en las características de los pacientes con cáncer de pulmón.

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Autora: M Pilar Liceras Boillos

Tutores: Dr Rafael López Castro
y Dra Patricia Diezhandino

Curso 2021-2022

Facultad de Medicina

Universidad de Valladolid

ÍNDICE

ÍNDICE	2
INTRODUCCIÓN.....	3
OBJETIVOS.....	4
MATERIAL Y MÉTODOS	5
RESULTADOS	6
1. Mayor incidencia de cáncer de pulmón en hombres.....	6
2. Diferencias por sexo en la prevalencia de cáncer de pulmón.	7
3. Diferencias por sexo en la edad de aparición en cáncer de pulmón.	8
4. Menor consumo de tabaco en mujeres con cáncer de pulmón.....	12
5. Estadio de debut en cáncer de pulmón en hombres y mujeres	14
6. Mayor supervivencia asociada al sexo femenino en cáncer de pulmón.	15
7. Calidad de vida en pacientes oncológicos: Análisis ECOG por sexo	18
8. Mayor incidencia de <i>EGFR</i> mutado en mujeres con adenocarcinoma....	19
9. Mayor incidencia translocaciones <i>ALK</i> en mujeres con adenocarcinoma.	20
10. Estudio de la expresión dePD-L1 en adenocarcinoma de pulmón	21
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	21
BIBLIOGRAFÍA	25
ANEXO.....	29

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es un grave problema de salud a nivel mundial. En países desarrollados supone el segundo tumor con mayor incidencia, tanto en hombres como en mujeres, en EEUU y Europa. En España los tumores más prevalentes son el de próstata en hombres y el cáncer de mama en mujeres (1), pero en varones es el de mayor mortalidad y en mujeres ya es también la primera causa de fallecimiento por cáncer. (2).

Se diagnostican al año cerca de 30000 nuevos casos en España (3), con una tasa de supervivencia a los 5 años de aproximadamente el 20% (4), siendo similar a la estimada a nivel mundial (5).

Del mismo modo que ocurre en otras patologías, como la Enfermedad de Parkinson (6), la Enfermedad de Alzheimer (7), el VIH (8), o el COVID-19 (9), se está empezando a estudiar si existen diferencias en el contexto del cáncer de pulmón entre hombres y mujeres en la población española (10, 11).

Se desconoce si el pronóstico de cáncer de pulmón presenta diferentes características o especificidades entre hombres y mujeres. Teniendo en cuenta las diferencias observadas en los tipos histológicos (12,13), edad de aparición y prevalencia (14), en supervivencia (15), etc., nos planteamos si podría haber diferencias en otros ítems.

En un estudio noruego de cohortes se ha sugerido que las mujeres podrían ser más susceptibles a la exposición al tabaco (16), en relación con la aparición del cáncer de pulmón. En otro análisis retrospectivo en Inglaterra se sugiere que los hombres debutan con cáncer de pulmón en estadios más avanzados (17) en comparación con los estadios al diagnóstico en mujeres.

Actualmente apenas hay estudios nacionales comparativos por sexo. El Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP), ha descrito recientemente (10, 11), que la media de edad al diagnóstico es menor en mujeres que en hombres. Además, el análisis estadístico de este estudio confirmó que la prevalencia de cáncer de pulmón en el grupo de no fumadores era mayor en mujeres. Asimismo, en el grupo de exfumadores, la edad de aparición resultó significativamente más temprana en mujeres que en hombres. Estos resultados, se reprodujeron cuando se analizó la media de edad de aparición de cáncer

de pulmón en el grupo de fumadores, resultando una edad de aparición más temprana en el grupo de mujeres. En cuanto a la clínica, la sintomatología general no presentó diferencias por sexo en los diferentes tipos histológicos tumorales.

En los últimos años la incidencia del cáncer de pulmón en mujeres ha ido aumentando de manera gradual a nivel mundial, especialmente en Norteamérica, Europa y otros países industrializados, y el ratio hombre:mujer se ha ido igualando (13, 18, 19). Teniendo en cuenta todo lo anterior, sería tremendamente útil conocer si el sexo femenino podría ser un factor pronóstico en el cáncer de pulmón.

OBJETIVOS

El objetivo de nuestro estudio es comparar diferentes características o rasgos del cáncer de pulmón teniendo en cuenta las características por sexo en los diferentes tipos histológicos tumorales, la edad y estadio tumoral al diagnóstico, el hábito tabáquico, la calidad de vida de los pacientes, el uso de tratamientos dirigidos y la evolución de la enfermedad

Pretendemos, por tanto, analizar las diferencias por sexo de múltiples parámetros de pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón. Los términos analizados han sido:

1. Prevalencia del cáncer de pulmón por sexo.
2. Prevalencia del tipo histológico de cáncer de pulmón por sexo.
3. Edad al diagnóstico por sexo.
4. Consumo de tabaco: hábito tabáquico e IPA por sexo.
5. Estadio tumoral al diagnóstico por sexo.
6. Supervivencia global en hombres y mujeres con cáncer de pulmón.
7. Estatus clínico en hombres y mujeres.
8. Prevalencia mutaciones específicas en cáncer de pulmón por sexo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo es un análisis retrospectivo en el que se han incluido pacientes del Hospital Clínico Universitario de Valladolid que han sido incluidos en el Registro de Tumores Torácicos del GECP. Esta entidad conforma un grupo cooperativo independiente con más de 500 participantes, en su mayoría médicos oncólogos de al menos 63 hospitales españoles (20). Se han publicado ya algunos resultados a partir del análisis estadístico de esta base de datos (10, 11, 20). Este registro de datos cumple con la legislación nacional y con los principios de la Declaración de Helsinki (ClinicalTrials.gov database with the code NCT02941458).

El análisis estadístico realizado incluye los siguientes análisis: Chi-cuadrado, T-Student, y Kaplan-Meier. La muestra de pacientes pertenecientes al área del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, que recopilan datos de pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón desde 2008, fue de 1031 pacientes en el momento de la extracción de datos (1 de noviembre de 2021); se han analizado los tumores de pulmón más frecuentes en la población española (adenocarcinoma, carcinoma escamoso y carcinoma de pulmón de células pequeñas – también denominado microcítico-) por lo que el número de partida de pacientes analizados es de 871.

Todo el análisis estadístico se ha realizado usando el programa SPSS v26.0 y los resultados se han considerado estadísticamente significativos cuando el valor de $P < 0.05$. La representación gráfica de los resultados obtenidos se ha realizado con el programa informático GraphPrism.

RESULTADOS

1. Mayor incidencia de cáncer de pulmón en hombres.

El reparto de cáncer de pulmón en la población de estudio sigue la misma tendencia en cuanto a hombres y mujeres, donde aproximadamente el 70-75% de los casos de cáncer de pulmón se dan en población masculina, mientras que el 25-30% de los mismos, se dan en población femenina (Figura 1). Estos datos son concordantes con estudios previos (17, 20, 21).

El tipo histológico tumoral de pulmón en la población estudiada (871 pacientes) fue adenocarcinoma (ADC) en ambos sexos, encontrando 504 (49,1%) casos totales de adenocarcinoma, 246 (24%) casos de cáncer escamoso y 121 (11,8%) casos de cáncer microcítico. La proporción de toda la muestra en cuanto a la histología muestra que los datos obtenidos son coincidentes con las tendencias mostradas en las guías internacionales (13, 14, 21, 23). Figura 1, Tabla 1 y Tabla 1 del Anexo.

Estos resultados son concordantes con lo observado en otros estudios internacionales (24, 25) y nacionales (10, 11), ya que el reciente estudio del grupo español (11) analizando un total de 13590 pacientes con cáncer de pulmón, estimó que un 25.6% de los casos eran mujeres, encontrando en este trabajo un valor de 24.9%.

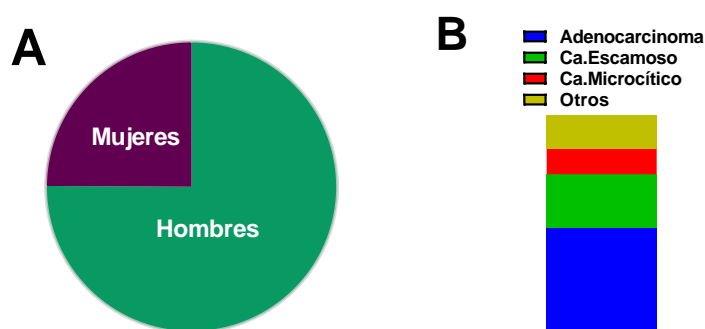


Figura 1: A. Prevalencia de cáncer de pulmón expresada como proporciones (n=871). El porcentaje de hombres con la enfermedad es de 75,08% (654) versus un 24,91% (217) de mujeres. B. Representación de las proporciones de cada tipo tumoral por sexo.

		Histology			Total
		AdenoCa	Escamoso	Microcítico	
sexo	Hombre	340	221	93	654
	Mujer	164	25	28	217
Total		504	246	121	871

Tabla 1. Incidencia de cáncer de pulmón según tipo histológico.

2. Diferencias por sexo en la prevalencia de cáncer de pulmón.

Aunque la incidencia de los 3 tipos histológicos más prevalentes de cáncer de pulmón de la población en estudio siga la tendencia mostrada en las guías internacionales, siendo el adenocarcinoma el más prevalente para ambos sexos (52% en hombres y 75,6% en mujeres), observamos una mayor prevalencia en mujeres que en hombres, con una diferencia significativa de al menos un 20% (Figura 2).

En segundo lugar, observamos que hay una inversión de la prevalencia, ya que, en la población masculina, el cáncer escamoso ocupa el segundo puesto en frecuencia (33,8%) frente a una prevalencia menor en mujeres (11,5%), habiendo una clara diferencia de frecuencia de aparición de histología escamosa por sexo. Lo que conlleva que el segundo tumor más frecuente en mujeres sea el carcinoma microcítico, mostrando un 13% de prevalencia, frente a un 11,5% de escamoso que ocuparía el tercer lugar en frecuencia. Tabla 1 Anexo.

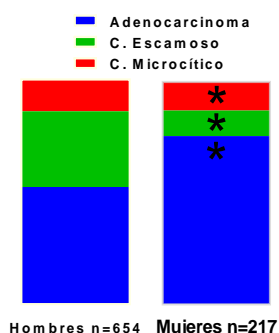


Figura 2. Gráficas de las proporciones de la histología tumoral por sexo. $P < 0.05$ *.

Tabla cruzada sexo*Histology

sexo			Histology			Total
			AdenoCa	Escamoso	Microcítico	
Hombre	Recuento		340	221	93	654
		% dentro de sexo	52,0%	33,8%	14,2%	100,0%
		% dentro de Histology	67,5%	89,8%	76,9%	75,1%
	Mujer	Recuento	164	25	28	217
		% dentro de sexo	75,6%	11,5%	12,9%	100,0%
		% dentro de Histology	32,5%	10,2%	23,1%	24,9%
Total	Recuento	504	246	121	871	
	% dentro de sexo	57,9%	28,2%	13,9%	100,0%	
	% dentro de Histology	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 2. Porcentajes de cada tipo histológico según sexo.

3. Diferencias por sexo en la edad de aparición en cáncer de pulmón.

El análisis de datos realizado sobre los 13590 pacientes con cáncer de pulmón por el GECP (11) estimó que la media de edad al diagnóstico era 4 años menor en mujeres comparado con hombres (64 vs 69 años). Cuando analizamos nuestro grupo de pacientes, observamos una tendencia similar en cuanto a la edad de aparición más temprana de carcinoma broncogénico en mujeres, siendo la media de edad de las mujeres 65.6 años y de 67.9 años en hombres (Figura 3, Tabla 3 y Anexo Tabla 2).

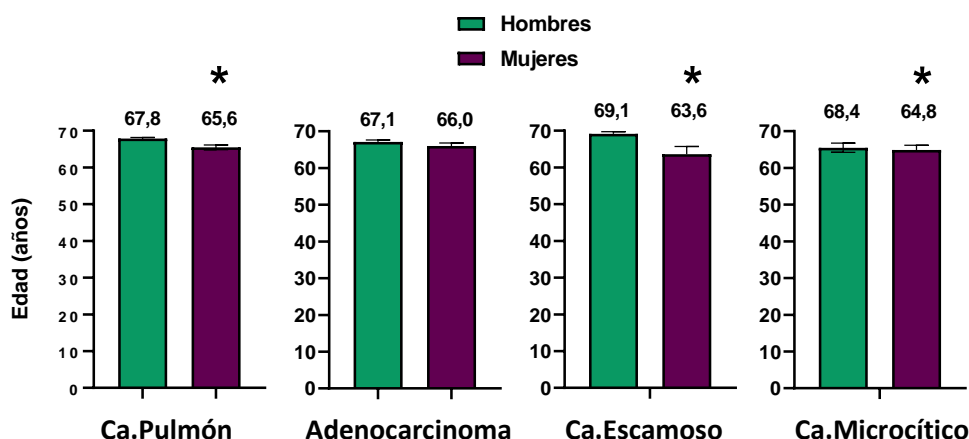


Figura 3. Representación de la edad media global al diagnóstico de cáncer de pulmón y de la edad media de debut en cada tipo histológico. Valor $P < 0.05$ *.

	SexoHistología1_2_3	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
EdadHistología1_2_3	Hombres	653	67,9832	9,12547	,35711
	Mujeres	216	65,6204	9,86817	,67144

Tabla 3: Número total de mujeres y hombres analizados y edad media de diagnóstico de cáncer de pulmón.

Cuando analizamos la edad al diagnóstico en hombres y mujeres en cada tipo histológico. Observamos que en los pacientes con adenocarcinoma la edad de aparición en hombres es ligeramente superior a la de mujeres, siendo 67.1 vs 66 años, siendo ésta una diferencia no significativa. (Figura 3, Tabla 4 y Anexo Tabla 3).

	SexoAdenoCa	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
EdadDxAdenoCa	Hombres	340	67,1324	9,33529	,50628
	Mujeres	163	66,0491	10,24020	,80207

Tabla 4: Edad media de hombres y mujeres con adenocarcinoma de pulmón.

En segundo lugar, cuando evaluamos la edad al diagnóstico en pacientes con tumor escamoso de pulmón, observamos que la edad al diagnóstico en hombres es

significativamente superior al de mujeres, siendo 69.1 años la edad media de diagnóstico en hombres y 63.6 años en mujeres. (Figura 3, Tabla 5 y Anexo Tabla 4).

	SexoEscamoso	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
EdadDxCaEscamoso	Hombres	221	69,1176	8,94146	,60147
	Mujeres	25	63,6400	10,27083	2,05417

Tabla 5: Edad media de hombres y mujeres con tumor escamoso de pulmón.

En tercer lugar, el análisis de la edad de diagnóstico de cáncer microcítico resultó 68.4 años en varones y 64.8 años en mujeres, por lo que la edad de aparición por sexo es significativamente inferior en mujeres (Figura 3, Tabla 6 y Anexo Tabla 5).

	SexoMicrocítico	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
EdadDxCaMicrocítico	Hombres	92	68,4022	8,52670	,88897
	Mujeres	28	64,8929	6,87098	1,29849

Tabla 6: Edad media de hombres y mujeres con cáncer microcítico de pulmón.

Con estos datos, concluimos que el sexo femenino está ligado a una aparición precoz de cáncer de pulmón, especialmente en carcinoma escamoso y carcinoma microcítico, donde el diagnóstico se adelanta de promedio 6 años y 4 años respectivamente, en comparación con los hombres.

Basándonos en estudios previos (11) en los que se demostró que el hábito tabáquico supone un desarrollo precoz de cáncer de pulmón, hemos analizado las diferencias por sexo, tipo histológico tumoral (adenocarcinoma, tumor escamoso y cáncer microcítico de pulmón) y hábito tabáquico (Fumadores, Exfumadores y Nunca fumadores).

En primer lugar, los pacientes con histología de adenocarcinoma y además fumadores, se observó que la edad de aparición en mujeres era de 60,4 años, mientras que, en hombres era de 64,4 años (Figura 4, Tabla 7 y Anexo Tabla 7). Podemos concluir, por tanto, que el hábito tabáquico supone un factor de riesgo para la aparición temprana de adenocarcinoma de pulmón, y, en segundo lugar, podemos afirmar que el tabaquismo afecta en mayor medida a las mujeres en cuanto a la precocidad de aparición de adenocarcinoma en comparación con hombres con el mismo diagnóstico y hábito tabáquico.

	SexoAdenoCaFumadores	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
EdadAdenoCaFumadores	1,00	132	64,4470	8,88202	,77308
	2,00	43	60,3721	7,45789	1,13732

Tabla 7: Edad media de aparición de adenocarcinoma en pacientes fumadores en función del sexo. Siendo 1 la nominación para hombres y 2 para mujeres.

Cuando realizamos el mismo análisis en el grupo de pacientes exfumadores, observamos una concordancia con el patrón de aparición en población fumadora, observando una misma tendencia a la publicada por el grupo nacional (11) y lo observado en nuestro análisis en población fumadora diagnosticada de adenocarcinoma de pulmón. En población exfumadora con adenocarcinoma es de 63,9 años en mujeres vs 68,9 años en hombres. Concluimos, que la asociación de sexo femenino y hábito tabáquico, actual o anterior, suponen un desarrollo de adenocarcinoma a edad más temprana (Tabla 8 y Anexo Tabla 7).

	SexoAdenoCaExfumadores	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
EdadAdenoCaExfumadores	1,00	191	68,9529	8,56141	,61948
	2,00	44	63,9318	8,50006	1,28143

Tabla 8: Edad media de debut en adenocarcinoma por sexo en exfumadores. Siendo 1 la nominación para hombres y 2 para mujeres.

Finalmente, analizamos la edad de diagnóstico por sexo de adenocarcinoma en pacientes nunca fumadores. Aunque no encontramos diferencias significativas, observamos que el orden se invierte con respecto a población fumadora. Siendo la edad media de aparición en mujeres de 70.4 años y en hombres 67.5 años. Este resultado, parece indicar que, en población no fumadora, los hombres presentan una edad de aparición de adenocarcinoma más temprana que las mujeres, lo que podría sugerir que, en población no fumadora, los hombres desarrollan antes adenocarcinoma de pulmón (Tabla 9 y Anexo Tabla 8).

	SexoAdenoCaNuncaFumadores	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
EdadAdenoCaNuncaFumadores	1,00	17	67,5294	15,19506	3,68534
	2,00	75	70,4000	10,66821	1,23186

Tabla 9: Edad media de aparición de adenocarcinoma por sexo en población nunca fumadora. Siendo 1 la nominación para designar hombres y 2 para mujeres.

De manera análoga a la edad media de diagnóstico de adenocarcinoma en fumadores, la edad media al diagnóstico en carcinoma escamoso resulta precoz en mujeres vs hombres (65.5 vs 60.4 años) (Tabla 10 y Anexo Tabla 9).

Al analizar, los pacientes exfumadores con esta histología, aunque no hay diferencia significativa, parece que se repite la precocidad en mujeres (Tabla 11 y Anexo Tabla 10). No podemos analizar la edad de debut en población no fumadora por falta de pacientes (n=2).

	SexoEscamosoFumadores	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
EdadEscamosoFumadores	1,00	89	65,5056	8,10320	,85894
	2,00	17	60,4118	8,92370	2,16431

Tabla 10: Edad media de pacientes con Ca.escamoso y fumadores. Siendo 1 la nominación para designar hombres y 2 para mujeres.

	SexoEscamosoExfumadores	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
EdadEscamosoExfumadores	1,00	132	71,5530	8,67858	,75537
	2,00	6	68,6667	8,18942	3,34332

Tabla 11: Edad media de pacientes con ca.escamoso y exfumadores. Siendo 1 la nominación para designar hombres y 2 para mujeres.

Finalmente, analizamos la edad por sexo de los pacientes fumadores con carcinoma microcítico, que resultó equivalente (Tabla 12 y Anexo Tabla 11), y de manera análoga en exfumadores y nunca fumadores (datos no mostrados n=2), pero el tamaño muestral fue insuficiente (Tabla 13). Por lo tanto, no encontramos que el hábito tabáquico genere diferencias en la edad de diagnóstico en carcinoma microcítico de pulmón.

	SexoMicrocíticoFumadores	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
EdadMicrocíticoFumadores	1,00	48	64,9375	7,06627	1,01993
	2,00	23	64,0435	7,02255	1,46430

Tabla 12: Edad media de pacientes con ca.microcítico fumadores por sexo. 1 la nominación para designar hombres y 2 para mujeres.

	SexoMicrocíticoExfumadores	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
EdadMicrocíticoExfumadores	1,00	43	72,3488	8,46810	1,29137
	2,00	4	66,7500	2,06155	1,03078

Tabla 13: Edad media de pacientes con ca.microcítico y exfumadores. Siendo 1 la nominación para designar hombres y 2 para mujeres.

Podemos ultimar, por tanto, que el hábito tabáquico supone un factor de riesgo para la aparición temprana de carcinoma escamoso en fumadores y exfumadores, sin embargo, no hay diferencias relevantes en la edad de aparición de carcinoma microcítico por sexo y hábito tabáquico.

4. Menor consumo de tabaco en mujeres con cáncer de pulmón.

Para tener una visión global del hábito tabáquico en nuestro grupo de estudio, cuantificamos los porcentajes de hombres y mujeres fumadores activos, exfumadores y nunca fumadores. Observamos, en concordancia con multitud de estudios nacionales e internacionales (11, 13, 14, 16, 19, 24, 25, 26, 27) que existe una tendencia clara a la equivalencia en el hábito tabáquico entre hombres y mujeres en la actualidad, lo que se ve reflejado en nuestros datos (Tabla 14).

Observamos que el 40.9% de los hombres de nuestro estudio eran fumadores activos en el momento del diagnóstico, de manera similar, un 37.6% de las mujeres lo eran (Tabla 14). Sin embargo, encontramos diferencias sustanciales en los grupos de exfumadores y nunca fumadores. Vemos que el 59,6% (40.9% fumadores, por lo tanto: $100\% - 40.9\% = 59.6\%$) de hombres no fumadores activos (exfumadores y nunca fumadores), el 55,2% pertenecen al grupo de exfumadores y tan solo un 3,9% son hombres eran nunca fumadores. En cambio, cuando cuantificamos el 62,4% ($100\% - 37.6\%$ fumadoras = 62.4%) de las no fumadoras activas, vemos que el 23,3% son exfumadoras, pero que casi el 40% (39,2%) de ellas nunca habían sido fumadoras (Tabla 14).

Tabla cruzada Tabaquismo*sexo

		sexo		Total	
		Hombre	Mujer		
Tabaquismo	Fumador	Recuento	319	92	411
		% dentro de Tabaquismo	77,6%	22,4%	100,0%
		% dentro de sexo	40,9%	37,6%	40,1%
	Ex fumador	Recuento	430	57	487
		% dentro de Tabaquismo	88,3%	11,7%	100,0%
		% dentro de sexo	55,2%	23,3%	47,6%
	Nunca fumador	Recuento	30	96	126
		% dentro de Tabaquismo	23,8%	76,2%	100,0%
		% dentro de sexo	3,9%	39,2%	12,3%
Total	Recuento	779	245	1024	
	% dentro de Tabaquismo	76,1%	23,9%	100,0%	
	% dentro de sexo	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 14: Porcentajes de mujeres y hombres en función del hábito tabáquico: fumadores, exfumadores y nunca fumadores

En paralelo, hemos analizado si dentro de los grupos de población fumadora y exfumadora, hay diferencias por sexo en el Índice paquete año (IPA). Hemos dividido a los grupos por sexo y hábito tabáquico en cada tipo histológico tumoral. El resultado que hemos obtenido es que las mujeres con carcinoma de pulmón consumen menos tabaco que los hombres (Tabla 15 y Anexo Tabla 12).

	Sexo1_2_3_	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
IPA1_2_3_	Hombres	613	54,6966	27,38713	1,10616
	Mujeres	133	38,7744	19,66947	1,70556

Tabla 15: Media del consumo de tabaco cuantificado como el número de paquetes por año, o índice IPA.

Mientras que las mujeres fumadoras con adenocarcinoma, carcinoma escamoso y carcinoma microcítico tenían valores de IPA de 42,2, 46,7 y 43,9, respectivamente. En cambio, los hombres de grupos equivalentes mostraron unos valores IPA de 49,9, 60,6 y 63,1, respectivamente (Tablas 16, 18 y 19 y Anexo Tablas 13, 15 y 16).

Los datos en exfumadores con carcinoma escamoso y microcítico no pudieron evaluarse por insuficiente tamaño muestral de mujeres. No obstante, en el caso de pacientes con adenocarcinoma, de nuevo los hombres resultaron mayores consumidores de tabaco con respecto a las mujeres (IPA 48,9 vs 28,9) (Tabla 17 y Anexo Tabla 14).

Cuando analizamos los grupos por sexo, las mujeres fumadoras tienen un IPA muy semejante en los tres tipos de tumores analizados, mientras que los hombres fumadores, tienen un mayor IPA asociado a los tumores escamoso y microcítico. Estos datos de la población masculina en estudio estarían en concordancia con la estrecha asociación entre los tipos tumorales escamoso y microcítico y el hábito tabáquico (28, 29).

	SexoAdenocaFum	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
IPA_AdenoCaFum	Hombres	128	49,9844	24,06127	2,12674
	Mujeres	43	42,1860	21,09418	3,21683

Tabla 16: Análisis del IPA por sexo en pacientes fumadores con adenocarcinoma.

	SexoAdenoExfum	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
IPA_AdenoExfum	Hombres	182	48,9341	25,96334	1,92453
	Mujeres	42	28,8810	20,03680	3,09175

Tabla 17: Análisis del IPA por sexo en pacientes exfumadores con adenocarcinoma.

	SexoEscamosoFum	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
IPA_EscamosoFum	Hombres	85	60,6471	29,66066	3,21715
	Mujeres	16	46,6875	14,51307	3,62827

Tabla 18: Análisis del IPA por sexo en pacientes fumadores con ca.escamoso.

	SexoMicrocíticoFum	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
IPA_MicrocíticoFum	Hombres	49	63,1429	25,69452	3,67065
	Mujeres	23	43,9130	14,85663	3,09782

Tabla 19: Análisis del IPA por sexo en pacientes fumadores con cáncer microcítico.

5. Estadio de debut en cáncer de pulmón en hombres y mujeres

Analizamos las diferencias por sexo en el estadio tumoral en nuestra muestra de pacientes. Observamos que no existen diferencias en el estadio tumoral al diagnóstico (Tabla 20). Estos resultados son concordantes con otros trabajos publicados (30).

Estudiamos el estadio tumoral en base a la clasificación TNM en adenocarcinomas y carcinoma escamoso, como observamos, aproximadamente la mitad de los pacientes (49.7% de los hombres y el 56.1 % de las mujeres) debutó con estadio IV (Tabla 20: nominación nominal (4), no romana (IV)). (Tabla 21 y Anexo Tablas 17)

Tabla cruzada Sexo12*TumorStage12

		TumorStage12				Total	
		1	2	3	4		
Sexo12	Hombre	Recuento	76	42	163	278	559
		% dentro de Sexo12	13,6%	7,5%	29,2%	49,7%	100,0%
		% dentro de TumorStage12	73,1%	75,0%	79,9%	72,4%	74,7%
		% del total	10,2%	5,6%	21,8%	37,2%	74,7%
Sexo12	Mujer	Recuento	28	14	41	106	189
		% dentro de Sexo12	14,8%	7,4%	21,7%	56,1%	100,0%
		% dentro de TumorStage12	26,9%	25,0%	20,1%	27,6%	25,3%
		% del total	3,7%	1,9%	5,5%	14,2%	25,3%
Total	Recuento	104	56	204	384	748	
	% dentro de Sexo12	13,9%	7,5%	27,3%	51,3%	100,0%	
	% dentro de TumorStage12	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	13,9%	7,5%	27,3%	51,3%	100,0%	

Tabla 20: Estadio tumoral por sexo en cáncer de pulmón. Estadio tumoral I-IV expresado como 1-4.

Debemos tener en cuenta que los datos con los que trabajamos son datos de pacientes que llegan a consulta de Oncología Médica, no casos totales diagnosticados en el centro. Por lo tanto, es esperable, que gran parte de los pacientes del estudio sean aquellos con estadios avanzados de la enfermedad, subsidiarios de tratamientos de quimioterapia, inmunoterapia y radioterapia, y no aquellos con tumores broncogénicos in situ o en estadios tempranos, que, al estar limitados y localizados, son subsidiarios de intervención quirúrgica y no llegan a ser valorados en oncología.

En el caso de carcinoma microcítico, se describen dos estadios, Limitado (denominado 5 en la tabla) y Extendido (denominado 6). Observamos que el estadio tumoral con el que debutan hombres y mujeres es equivalente, no encontrando diferencias significativas por sexo (Tabla 21 y Anexo Tabla 18).

Tabla cruzada Sexo3*TumorStage3

		TumorStage3		Total	
		Limitado	Extendido		
Sexo3	Hombre	Recuento	30	63	93
		% dentro de Sexo3	32,3%	67,7%	100,0%
		% dentro de TumorStage3	73,2%	78,8%	76,9%
		% del total	24,8%	52,1%	76,9%
Sexo3	Mujer	Recuento	11	17	28
		% dentro de Sexo3	39,3%	60,7%	100,0%
		% dentro de TumorStage3	26,8%	21,3%	23,1%
		% del total	9,1%	14,0%	23,1%
Total	Recuento	41	80	121	
	% dentro de Sexo3	33,9%	66,1%	100,0%	
	% dentro de TumorStage3	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	33,9%	66,1%	100,0%	

Tabla 21: Estadio tumoral por sexo en adenocarcinoma y cáncer escamoso de pulmón.

6. Mayor supervivencia asociada al sexo femenino en cáncer de pulmón

Varios estudios han encontrado tasas de supervivencia similares en cáncer de pulmón en ambos sexos (17), sin embargo, el trabajo recientemente publicado del GECP (11) muestra que la supervivencia a 5 años para el estadio IV (adenocarcinoma y cáncer escamoso de pulmón) era algo superior en hombres que en mujeres.

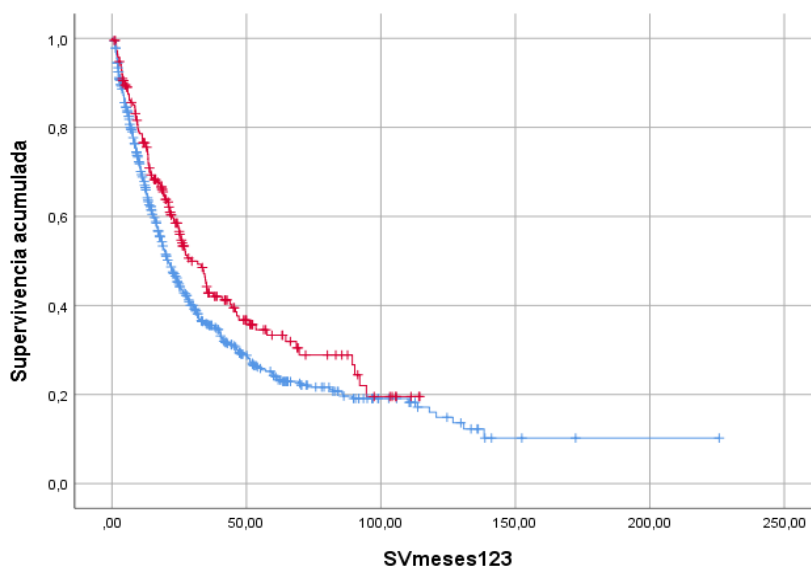
El análisis de la supervivencia en nuestro estudio reveló mayor supervivencia en mujeres. Para interpretar este resultado, debemos tener en cuenta que en los últimos años ha habido un aumento significativo de diagnóstico de cáncer de pulmón en mujeres, con respecto a décadas anteriores. Teniendo en cuenta que la población del estudio recoge datos de pacientes desde 2008, junto con la tendencia de aumento de nuevos casos en mujeres de los últimos años, la menor supervivencia global en hombres podría estar sesgada por un mayor número de pacientes varones fallecidos en los primeros años de recopilación de datos.

Tabla cruzada SexoSV123*SVSINO123

		SVSINO123		Total	
		Fallecidos	Vivos		
SexoSV123	Hombres	Recuento	430	211	641
		% dentro de SexoSV123	67,1%	32,9%	100,0%
		% dentro de SVSINO123	78,0%	69,4%	75,0%
Mujeres	Recuento	121	93	214	
	% dentro de SexoSV123	56,5%	43,5%	100,0%	
	% dentro de SVSINO123	22,0%	30,6%	25,0%	
Total	Recuento	551	304	855	
	% dentro de SexoSV123	64,4%	35,6%	100,0%	
	% dentro de SVSINO123	100,0%	100,0%	100,0%	

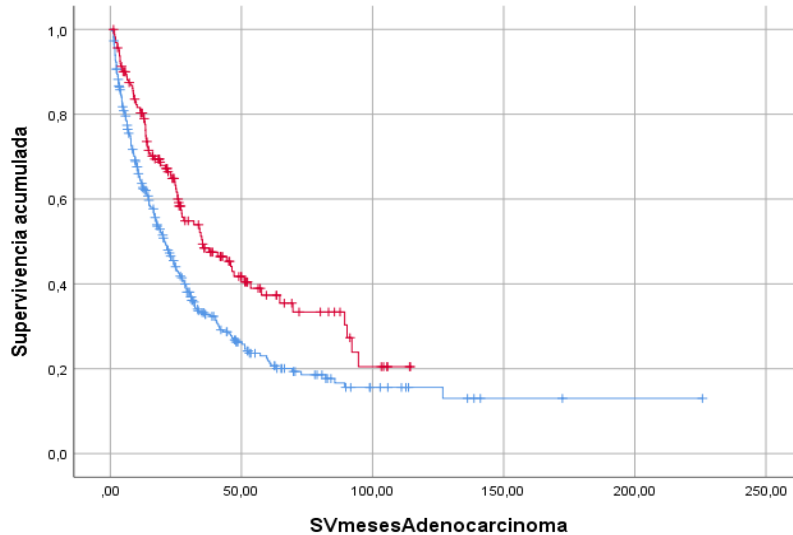
Tabla 22: Supervivencia global por sexo en cáncer de pulmón.

Para evaluar si realmente existen significativas en la supervivencia por sexo en cáncer de pulmón, evaluamos la supervivencia cuantificada en meses de los pacientes. Observamos que la mediana de supervivencia es mayor en mujeres que en hombres. Podemos definir que las mujeres con cáncer de pulmón tienen mayor supervivencia global que los hombres con el mismo diagnóstico (Gráfica 1 y Anexo Tablas 19 y 20).



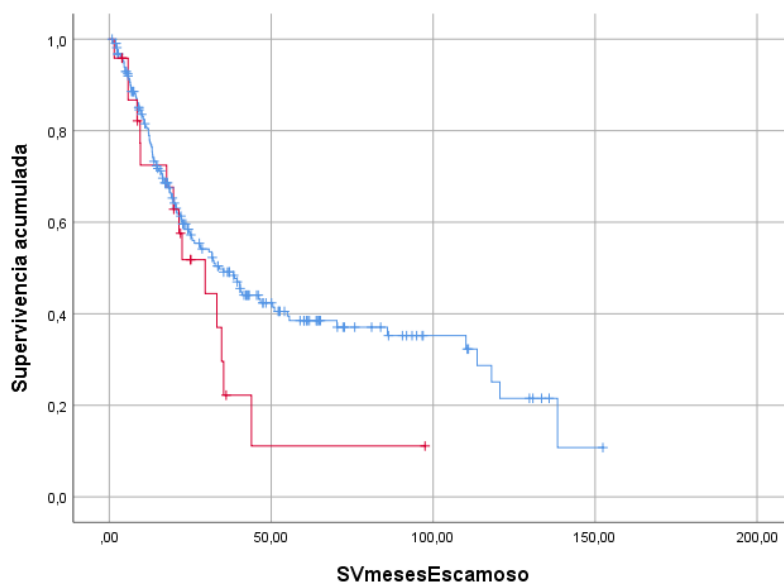
Gráfica 1: Mediana de supervivencia medida en meses de hombres y mujeres con cáncer de pulmón. Las mujeres se representan en rojo y los hombres en azul.

Para conocer si hay diferencias de supervivencia por sexo asociadas al tipo tumoral, analizamos la supervivencia de cada histología. Observamos que la supervivencia global en diagnosticados de adenocarcinoma resulta mayor en mujeres que en hombres. Gráfica 2 y Anexo Tablas 21, 22 y 23.



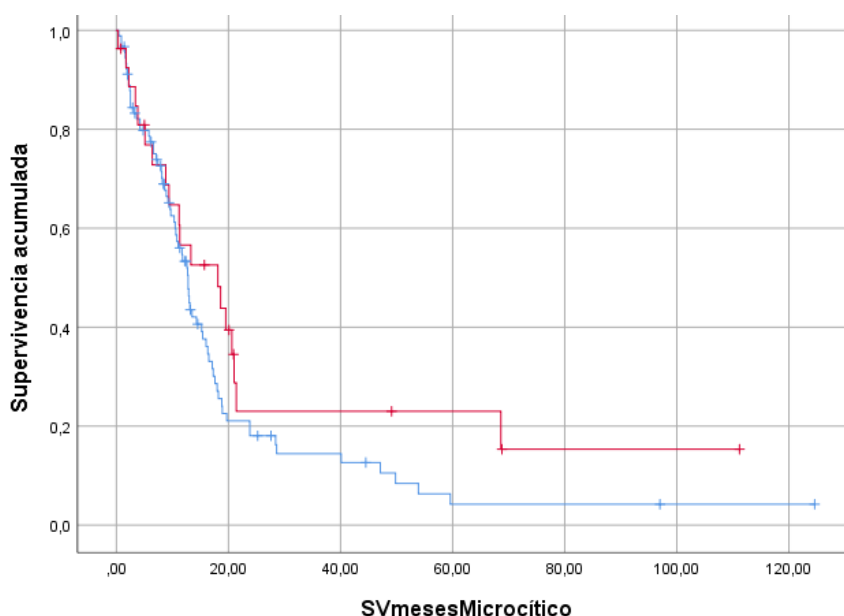
Gráfica 2: Supervivencia en meses en hombres y mujeres con adenocarcinoma. Mujeres representado en rojo y hombres en azul.

Análogamente, analizamos la supervivencia por sexo en carcinoma escamoso de pulmón. El análisis de la supervivencia por sexo en pacientes con cáncer escamoso revela que no hay diferencias ligadas al sexo en este tipo tumoral, aunque debemos tener en cuenta, que la muestra de mujeres con carcinoma escamoso resulta diez veces menor (en números totales) con respecto a hombres (Gráfica 3 y Anexo Tablas 24, 25 y 26).



Gráfica 3: Supervivencia en meses en hombres y mujeres con ca.escamoso. Mujeres representado en rojo y hombres en azul.

Finalmente, el análisis de la supervivencia por sexo en carcinoma microcítico mostró un solapamiento de la supervivencia en hombres y mujeres a corto plazo (12 meses), no obstante, cuando se trata de supervivencias superiores al año, parece que la población femenina tiende a una mayor supervivencia que la masculina. Es importante, en este punto, detallar, que, aunque el tumor microcítico de pulmón parece más incidente en mujeres, parece ser también más prevalente dentro del total de mujeres (29.6% vs un 23.1% en hombres), lo que sugiere una mayor supervivencia en mujeres (Gráfica 4 y Anexo Tablas 27, 28 y 29).



Gráfica 4: Supervivencia en hombres y mujeres diagnosticados de cáncer microcítico de pulmón. Mujeres representado en rojo y hombres en azul.

7. Calidad de vida en pacientes oncológicos: Análisis ECOG por sexo

Cuando analizamos el estado funcional en la práctica clínica de pacientes con cáncer de pulmón mediante la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), vimos que no existen diferencias por sexo. Aunque parece verse un porcentaje de mujeres valoradas con ECOG 2 (20.4%), que hombres (13.2%).

Por otro lado, parece haber un mayor porcentaje de hombres valorados con ECOG 3 y ECOG 4 con respecto al grupo de mujeres (6.6% y 3.7%, y, 4.6% y 1,9% respectivamente). Aunque numéricamente no existe diferencia significativa, el P valor se aproxima mucho a la significación estadística (Tabla 23 y Anexo Tabla 30 y 31) Este resultado iría en consonancia con la mayor supervivencia observada en mujeres versus hombres.

Tabla cruzada SexoCaPulm*ECOG

			ECOG					
			,00	1,00	2,00	3,00	4,00	Total
SexoCaPulm	Hombres	Recuento	271	226	86	43	24	650
		% dentro de SexoCaPulm	41,7%	34,8%	13,2%	6,6%	3,7%	100,0%
		% dentro de ECOG	74,9%	77,1%	66,2%	81,1%	85,7%	75,1%
	Mujeres	Recuento	91	67	44	10	4	216
		% dentro de SexoCaPulm	42,1%	31,0%	20,4%	4,6%	1,9%	100,0%
		% dentro de ECOG	25,1%	22,9%	33,8%	18,9%	14,3%	24,9%
Total	Recuento	362	293	130	53	28	866	
	% dentro de SexoCaPulm	41,8%	33,8%	15,0%	6,1%	3,2%	100,0%	
	% dentro de ECOG	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 23: Reparto de los pacientes por sexo analizando el estado funcional (ECOG).

Analizamos si las diferencias en supervivencia podían relacionarse con el valor ECOG. El análisis estadístico reveló que no hay diferencias significativas, pero que un mayor porcentaje de hombres presentan una ECOG 3 y ECOG 4 que su grupo equivalente de mujeres. Es probable, que esta tendencia no llegue a la significación estadística por el tamaño muestral de mujeres diagnosticadas de adenocarcinoma de pulmón y valoradas con ECOG 3 o ECOG 4 (n=6 y n=2 respectivamente) (Anexo Tablas 32, 33 y 34).

El análisis de los valores de ECOG por sexo en carcinoma escamoso reveló que no hay diferencias (Anexo Tablas 35, 36 y 37). Este resultado tiene sentido si lo relacionamos con una curva de supervivencia con diferente patrón que las curvas de supervivencia de pacientes con adenocarcinoma y carcinoma microcítico (Gráfica 2).

Finalmente, al evaluar el valor ECOG por sexo en pacientes con carcinoma microcítico, vimos que no había tampoco diferencias significativas (Anexo Tablas 38, 39 y 40).

8. Mayor incidencia de *EGFR* mutado en mujeres con adenocarcinoma.

El análisis molecular de la mutación en los exones 19 y 21 del gen *EGFR* se realizó en un total de 429 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma, 281 hombres y 148 mujeres. De los cuales, el 11.4% de las muestras tumorales de hombres resultaron *EGFR* mutadas, mientras que en mujeres resultó un 35.1%, prácticamente triplicando la tasa mutacional de *EGFR* con respecto a los hombres (Figura 4 y Anexo Tabla 41).

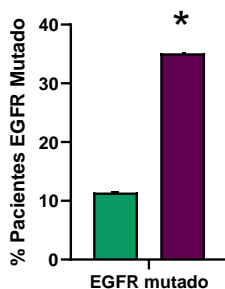


Figura 4: Porcentaje de muestras con *EGFR* mutado en pacientes con adenocarcinoma. Hombres representados en verde y mujeres en morado.

Cuando dividimos el estudio de *EGFR* mutado en las mutaciones del exón 19 y 21, vemos, que hay una tendencia por sexo ligadas a una u otra mutación. En hombres, la mutación del exon19 es más prevalente (aproximadamente 65%) vs exón 21 mutado de alrededor de un 35%. Sin embargo, en mujeres la frecuencia de mutación del exón 19 resultó ser del 75% y la del exón 21 del 25% (Datos no mostrados).

Tabla cruzada Sexo1_2_3*EGFRMUT

		EGFRMUT		Total	
		EGFR Mutado	EGFR WT		
Sexo1_2_3	Hombres	Recuento	32	249	281
		% dentro de Sexo1_2_3	11,4%	88,6%	100,0%
		% dentro de EGFRMUT	38,1%	72,2%	65,5%
	Mujeres	Recuento	52	96	148
		% dentro de Sexo1_2_3	35,1%	64,9%	100,0%
		% dentro de EGFRMUT	61,9%	27,8%	34,5%
Total	Recuento	84	345	429	
	% dentro de Sexo1_2_3	19,6%	80,4%	100,0%	
	% dentro de EGFRMUT	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 24: Prevalencia de *EGFR* mutado por sexo en adenocarcinoma de pulmón.

9. Mayor incidencia translocaciones *ALK* en mujeres con adenocarcinoma.

El análisis de la frecuencia de translocaciones de *ALK* reveló que el 4% de los pacientes analizamos presentaban alteración en *ALK*, este resultado es consonante con numerosos artículos publicados (31). Al analizar la prevalencia de la alteración *ALK* por sexo, vemos que la translocación *ALK* es más prevalente en mujeres vs hombres, presentando el 7,1% y el 2.4% respectivamente. Tabla 25 y Anexo Tabla 42.

En este caso, no parece haber estudios específicos que hayan evaluado la diferencia por sexo en la incidencia de las alteraciones de *ALK* en adenocarcinoma de pulmón. Por lo que nuestro análisis podría describir, al igual que en el caso de *EGFR*, que la quinasa *ALK* se encuentra más frecuentemente alterada en mujeres diagnosticadas de adenocarcinoma, que en hombres con el mismo diagnóstico.

Tabla cruzada Sexo1_2_3*ALKMutado

Sexo1_2_3			ALKMutado		Total
			ALK mutado	ALK Wt	
Sexo1_2_3	Hombres	Recuento	6	243	249
		% dentro de Sexo1_2_3	2,4%	97,6%	100,0%
		% dentro de ALKMutado	40,0%	67,3%	66,2%
	Mujeres	Recuento	9	118	127
		% dentro de Sexo1_2_3	7,1%	92,9%	100,0%
		% dentro de ALKMutado	60,0%	32,7%	33,8%
Total	Recuento	15	361	376	
	% dentro de Sexo1_2_3	4,0%	96,0%	100,0%	
	% dentro de ALKMutado	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 25: Prevalencia de *ALK* translocado por sexo en adenocarcinoma de pulmón.

10. Estudio de la expresión de PD-L1 en adenocarcinoma de pulmón

La expresión de la proteína PD-L1 se efectúa como factor predictivo de respuesta a la inmunoterapia con fármacos inhibidores del punto de control inmune (*checkpoint inhibitors*).

Tras analizar la expresión de PDL1 por sexos en pacientes con adenocarcinoma, concluimos que no hay diferencias significativas entre hombres y mujeres en la población estudiada sin tener en cuenta el porcentaje de expresión de PD-L1 de las muestras tumorales (Anexo Tablas 43 y 44).

El resultado anterior no tuvo en cuenta el porcentaje de expresión de PD-L1 en las muestras estudiadas. Por lo que estudiamos la tasa de expresión de PD-L1 por sexo, y observamos que no hay diferencias entre hombres y mujeres, siendo aproximadamente en ambos un 45% de expresión (Anexo Tablas 45 y 46).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El análisis comparativo entre hombres y mujeres enfocado en las características al diagnóstico (edad, tipo histológico, hábito tabáquico, ECOG, firma molecular, etc) nos ha permitido cumplir el objetivo principal de este estudio, que era encontrar diferencias ligadas al sexo en cáncer de pulmón.

La edad al diagnóstico es probablemente una de las diferencias por sexo más importantes encontradas, siendo el diagnóstico aproximadamente 2 años más temprano en mujeres. Este resultado es acorde con otros estudios anteriores (30). Este patrón de edad temprana al diagnóstico se ve aumentado si analizamos el grupo de pacientes diagnosticados de carcinoma escamoso de pulmón, donde las mujeres son

diagnosticadas unos 6 años antes que los hombres del grupo equivalente. Siguiendo esta línea de resultados, la diferencia de edad al diagnóstico en mujeres con adenocarcinoma fumadoras activas y exfumadoras aumenta, ya que se diagnostica 4 años antes en mujeres que en hombres.

Encontramos, por tanto, una correlación entre ser mujer y fumadora (activa o pasada) para desarrollar de manera precoz adenocarcinoma de. Ambas características podrían ser factores de vulnerabilidad para una aparición temprana de adenocarcinoma.

Teniendo en cuenta la importancia descrita en el párrafo anterior del tabaco en la edad de aparición de cáncer de pulmón, evaluamos el consumo de tabaco por sexo y concluimos que las mujeres, independientemente del tipo histológico, y de un hábito tabáquico activo o pasado, consumen menos tabaco que los hombres. Por otro lado, los hombres con carcinoma escamoso y microcítico mostraron mayores tasas tabáquicas vs aquellos diagnosticados de adenocarcinoma. Estos datos estarían en concordancia con la correlación más fuerte entre los tipos tumorales escamoso y microcítico y el hábito tabáquico (28, 29).

El análisis del estadio tumoral por sexo reveló que no hay diferencias, sin embargo, pero cuando analizamos el estado funcional de estos pacientes, valorado mediante ECOG, encontramos que los hombres presentan con mayor frecuencia valores de ECOG 3 y ECOG 4, lo que podría dar una explicación factible de la mayor supervivencia encontrada en mujeres con respecto a hombres. Estos resultados concuerdan con la percepción general de que las mujeres presentan una sutil mayor supervivencia (33).

Investigamos la importancia de las mutaciones drivers por sexo en adenocarcinoma, en relación con su asociación con las propiedades, roles o especificidades de cada una de ellas. Hemos demostrado una mayor prevalencia de las mutaciones encontradas en *EGFR* en comparación con hombres con adenocarcinoma, estos datos son consonantes con otros trabajos publicados (34).

Dado que el hábito tabáquico cuantificado con el valor IPA es mayor en hombres que en mujeres, parece que el hábito tabáquico podría ser un factor de confusión en el perfil mutacional de *EGFR*, y que las mutaciones en *EGFR* puedan estar ligadas al sexo femenino, tal y como se ha descrito una mayor prevalencia en esta y otras quinasas en trabajos de otros grupos de investigación (35). Algunas posibles explicaciones podrían ser la mayor exposición a hormonas esteroideas femeninas, un aumento de los radicales

libres, o defectos en la reparación del ADN, en relación con el sexo femenino (36, 37). Se han estudiado otras alteraciones moleculares tales como *HER2*, *BRAF*, y *PIK3CA*, que en su conjunto han concluido que el conocimiento del perfil molecular de los adenocarcinomas de pulmón mejoraría la supervivencia de aproximadamente el 50% de los pacientes con este diagnóstico (38).

En lo referente a la terapia dirigida, los fármacos Erlotinib y Gefitinib fueron aprobados entre 2013 y 2015 para aquellos pacientes con adenocarcinoma con mutación en *EGFR* (39), siendo en la actualidad superados por Osimertinib como fármaco de elección por su mejora en la supervivencia. De manera análoga, en los tumores que presentaban translocación en la quinasa *ALK* se han empleado fármacos inhibidores específicos, siendo el primero de ellos en probarse el Crizotinib (31); en el momento actual éste también se encuentra superado por fármacos de segunda y tercera generación por mejores tasas de supervivencia.

En conjunto, una mayor prevalencia de mutaciones en las quinasas *EGFR* y *ALK* en mujeres, podrían suponer un mayor beneficio y una mejor remisión de su enfermedad en comparación con los hombres.

En resumen, nuestros resultados demuestran que varias características o especificidades por sexo en nuestros pacientes, tales como histología, hábito tabáquico, ECOG, supervivencia global, prevalencia de mutaciones drivers, entre otras, se asociarían una evolución diferente de la enfermedad oncológica. Estos datos podrían ser de ayuda para generar modelos demográficos predictores de resultados beneficiosos en terapias dirigidas en cáncer de pulmón.

Sería interesante estudiar si las mutaciones drivers en adenocarcinoma se correlacionan por sexo y hábito tabáquico (41), ya que, en estudios previos, se ha demostrado que mutaciones de *EGFR* son más prevalentes en población femenina nunca fumadora al igual que las translocaciones en *ALK*.

Hay que tener en cuenta que las mutaciones en *KRAS* se encuentran presentes en un 35% de adenocarcinoma. Hasta la actualidad, no ha sido farmacológicamente relevante conocer el *status* de *KRAS* en cáncer de pulmón, ya que los fármacos inhibidores de Ras habían resultado no eficaces hasta la fecha. Sin embargo, en los últimos meses se ha publicado un trabajo que recoge información sobre inhibidores directos de *KRAS* mutado (*KRAS* G12C) como Sotorasib y Adagrasib, que, habiendo sido utilizados en

ensayos clínicos, han demostrado ser eficaces en pacientes en una primera aproximación terapéutica (42). De manera análoga un grupo nacional está trabajando conjuntamente con varios laboratorios farmacéuticos en el desarrollo y evaluación de inhibidores SOS, activador directo de *RAS* (43).

Por todo ello, sería útil, conocer la firma molecular completa de los adenocarcinomas de pulmón, incluyendo *KRAS*, para, en un futuro próximo conocer si son candidatos a nuevas terapias dirigidas (41).

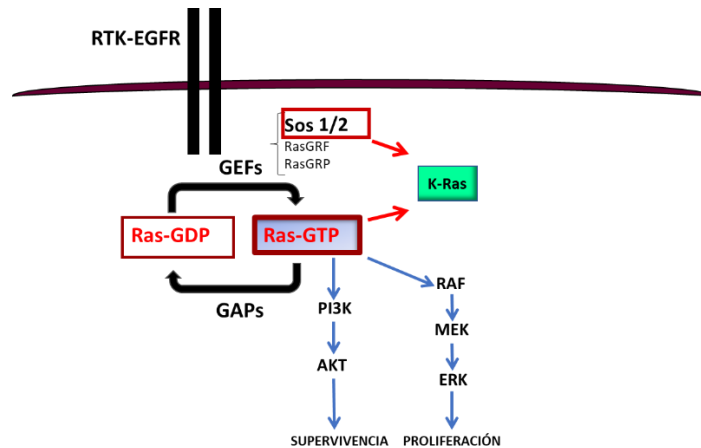


Figura 6: Proteínas/Genes drivers en la ruta de señalización de las *MAPK*.

La ausencia de diferencias en la tasa de expresión de PD-L1 en las muestras estudiadas, no concuerda con otros estudios publicados donde la de expresión de PD-L1 parece ser mayor en el sexo femenino (44). Por lo que el uso de la terapia dirigida con anticuerpos monoclonales contra PD-1 o PD-L1 debería tener la misma eficacia en hombres y mujeres. Gracias a la identificación de los pacientes candidatos a esta terapia, ha aumentado la supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón.

Nuestro objetivo era determinar el impacto del sexo en las características de pacientes con cáncer de pulmón, y hemos encontrado la asociación entre el sexo femenino y una mayor supervivencia global, un mejor status clínico al diagnóstico, un menor consumo de tabaco, una mayor incidencia de las mutaciones *EGFR* y *ALK*. Todas estas especificidades ligadas al sexo podrían ser ítems para la realización de una estratificación de los pacientes con cáncer de pulmón (46, 47).

A pesar del carácter retrospectivo de nuestro estudio, nuestros datos apoyan la idea de que existen diferencias por sexo en cáncer de pulmón, y estas diferencias se asocian con factores clínicos y biológicos. Pensamos que estos resultados aportan ideas sobre la diferente patogénesis, carcinomatosis y evolución clínica de la enfermedad dependiendo del sexo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:7-30.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-49.
3. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), 2021. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2021. [Internet]. Available online: https://redecn.org/redecn.org/es/Informe_incidencia_REDECAN_2021.pdf
4. SEER database, Surveillance, Epidemiology and End Results database. Cancer Stats Facts: Lung and Bronchus Cancer. [Internet]. [Accessed 13/10/2019]. Available online: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
5. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018;391:1023-75.
6. Cerri S, Mus L, Blandini F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference?. *J Parkinsons Dis*. 2019;9(3):501-515.
7. Nebel RA, Aggarwal NT, Barnes LL, Gallagher A, Goldstein JM, Kantarci K, Mallampalli MP, Mormino EC, Scott L, Yu WH, Maki PM, Mielke MM. Understanding the impact of sex and gender in Alzheimer's disease: A call to action. *Alzheimers Dement*. 2018 Sep;14(9):1171-1183.
8. Griesbeck M, Scully E, Altfeld M. Sex and gender differences in HIV-1 infection. *Clin Sci (Lond)*. 2016 Aug 1;130(16):1435-51.
9. Haitao T, Vermunt JV, Abeykoon J, Ghamrawi R, Gunaratne M, Jayachandran M, Narang K, Parashuram S, Suvakov S, Garovic VD. COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers. *Mayo Clin Proc*. 2020 Oct;95(10):2189-2203.
10. Ruano-Raviña A, Provencio M, Calvo de Juan V, et al. Lung cancer symptoms at diagnosis: results of a nationwide registry study. *ESMO Open* 2020;5:e001021
11. Ruano-Ravina A, et al. Are there differences by sex in lung cancer characteristics at diagnosis? A nationwide study. *Transl Lung Cancer Res*. 2021 Oct; 10(10): 3902–3911
12. Rivera MP Lung cancer in women: differences in epidemiology, biology, histology, and treatment outcomes. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013 Dec;34(6):792-801

13. Zhang X, Wu L, Xu Y, Zhang B, Wu X, Wang Y, Pang Z. Trends in the incidence rate of lung cancer by histological type and gender in Sichuan, China, 1995–2015: A single-center retrospective study. *Thorac Cancer*. 2018 May; 9(5): 532–541. Published online 2018 Mar 5.
14. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health*. 2019; 85(1): 8.
15. Barquin M, Garcia-Garcia, F, Romero A. Sex is a strong prognostic factor for overall survival in advanced non-small cell lung cancer patients and should be considered for survival rates estimations. *Am J Clin Oncol* 2019
16. Hansen MS, Licaj I, Braaten T, et al. Sex Differences in Risk of Smoking-Associated Lung Cancer: Results From a Cohort of 600,000 Norwegians. *Am J Epidemiol* 2018;187:971-81.
17. Lyratzopoulos G, Abel GA, Brown CH, et al. Socio-demographic inequalities in stage of cancer diagnosis: evidence from patients with female breast, lung, colon, rectal, prostate, renal, bladder, melanoma, ovarian and endometrial cancer. *Ann Oncol* 2013;24:843-50.
18. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA. Cancer J Clin* 2016; 66:7.
19. Kligerman S, White C. Epidemiology of lung cancer in women: Risk factors, survival, and screening. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: 287–95.
20. Provencio M, Carcereny E, Rodríguez-Abreu D, et al. Lung cancer in Spain: information from the Thoracic Tumors Registry (TTR study). *Transl Lung Cancer Res* 2019;8:461-75.
21. Tolwin Y, Gillis R, Peled N. Gender and lung cancer SEER-based analysis. *Ann Epidemiol* 2020;46:14-9.
22. Barquín M, Calvo V, García-García F, et al. Sex is a strong prognostic factor in stage IV non-small-cell lung cancer patients and should be considered in survival rate estimation. *Cancer Epidemiol* 2020 ;67:101737.
23. Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Author manuscript; available in PMC 2020 Apr 1. Published in final edited form as: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019 Oct; 28(10): 1563–1579.
24. Mederos N, Friedlaender A, Peters S, Addeo A. Gender-specific aspects of epidemiology, molecular genetics and outcome: lung cancer. *ESMO Open*. 2020 Nov;5(Suppl 4):e000796.
25. Stapelfeld C, Dammann C, Maser E. Sex-specificity in lung cancer risk. *Int J Cancer* 2020;146:2376-82

26. MacRosty CR, Rivera MP. Lung Cancer in Women: A Modern Epidemic. *Clin Chest Med.* 2020 Mar;41(1):53-65.
27. Rivera MP. Lung cancer in women: differences in epidemiology, biology, histology, and treatment outcomes. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013 Dec;34(6):792-801
28. Rudin C M, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2021 Jan 14;7(1):3.
29. Li J, Li H, Zhang C, Zhang C, Wang H. Integrative analysis of genomic alteration, immune cells infiltration and prognosis of lung squamous cell carcinoma (LUSC) to identify smoking-related biomarkers. *Int Immunopharmacol.* 2020 Dec;89(Pt A):107053.
30. Visbal AL, Williams BA, Nichols FC 3rd, et al. Gender differences in non-small-cell lung cancer survival: an analysis of 4,618 patients diagnosed between 1997 and 2002. *Ann Thorac Surg* 2004;78:209-15; discussion 215.
31. Lindeman, N.I., et al., Molecular Testing Guideline for Selection of Lung Cancer Patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors. *Journal of Thoracic Oncology*, 2013. 8(7): p. 823-859).
32. Bugge A, Kongerud J, Brunborg C, et al. Gender-specific survival after surgical resection for early stage non-small cell lung cancer. *Acta Oncol* 2017;56:448-54.
33. Rana RH, Alam F, Alam K, et al. Gender-specific differences in care-seeking behaviour among lung cancer patients: a systematic review. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020;146:1169-96.
34. Hidefumi Sasaki H, Shimizu S ,Endo K , Takada M , Kawahara M , Tanaka H , Matsumura A , Iuchi K , Haneda H , Suzuki E , Kobayashi Y , Yano M, Fujii Y. EGFR and ErbB2 mutation status in Japanese lung cancer patients *Int. J. Cancer*: 118, 180–184 (2006).
35. Choi, Y.H., et al., Association between age at diagnosis and the presence of EGFR mutations in female patients with resected non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 2010. 5(12): p. 1949-1952.
36. Paez JG et al (2004) EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 304:1497–1500.
37. Gallagher EJ, LeRoith D (2013) Epidemiology and molecular mechanisms tying obesity, diabetes, and the metabolic syndrome with cancer. *Diabetes Care* 36(Suppl 2):S233–S239.
38. Barlesi, F., et al., Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French

- Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *The Lancet*, 2016. 387(10026): p. 1415-1426).
39. Rosell, R., et al., Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The lancet oncology*, 2012. 13(3): p. 239-246. 38.)
 40. Koga T, Suda K, Fujino T, Ohara S, Hamada A, Nishino M, Chiba M, Shimoji M, Takemoto T, Arita T, Gmachl M, Hofmann MH, Soh J, Mitsudomi T. KRAS Secondary Mutations That Confer Acquired Resistance to KRAS G12C Inhibitors, Sotorasib and Adagrasib, and Overcoming Strategies: Insights From In Vitro Experiments. *J Thorac Oncol*. 2021 Aug;16(8):1321-1332.
 41. Aaron M. Chapman, Kathie Y. Sun, Peter Ruestow, Dallas M. Cowan, Amy K. Mad. Lung cancer mutation profile of EGFR, ALK, and KRAS: Meta-analysis and comparison of never and ever smokers. (2016) Vol 102, P122-134.
 42. Reck M, Carbone DP, Garassino M, Barlesi F. Targeting KRAS in non-small-cell lung cancer: recent progress and new approaches. *Ann Oncol* 2021 Sep;32(9):1101-1110.
 43. Fernández-Medarde A, Fuentes-Mateos R, García-Navas R, Juan AO, Sánchez-López JM, Fernández-Medarde A, Santos E. Anthraquinones as Inhibitors of SOS RAS-GEF Activity. *Biomolecules*. 2021 Jul 30;11(8):1128.
 44. Fernandez-Bussy S, Pires Y, Labarca G, Vial M. PD-L1 Expression in a Non-Small Cell Lung Cancer Specimen obtained by EBUS-TBNA, rch *Bronconeumol*. 2018;54(5):284–296
 45. Imyanitov EN, Iyevleva AG, Levchenko EV. Molecular testing and targeted therapy for non-small cell lung cancer: Current status and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 Jan;157:103194.
 46. Harichand-Herdt S, Ramalingam SS. Gender-associated differences in lung cancer: clinical characteristics and treatment outcomes in women. *Semin Oncol*. 2009 Dec;36(6):572-80.
 47. Pinto JA, et al. Gender and outcomes in non-small cell lung cancer: an old prognostic variable comes back for targeted therapy and immunotherapy?. *ESMO Open*. 2018 Apr 13;3(3):e000344.

ANEXO

Tabla 1: Análisis estadístico Histología. Significación estadística de las diferencias en histología de cáncer de pulmón analizadas por sexo.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	44,486 ^a	2	,000
Razón de verosimilitud	49,413	2	,000
Asociación lineal por lineal	19,257	1	,000
N de casos válidos	871		

a. 0 casillas (,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 30,15.

Tabla 2: Análisis estadístico Edad al diagnóstico. Significación estadística de las diferencias por edad al diagnóstico analizadas por sexo.

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
EdadHistologia1_2_3	Se asumen varianzas iguales	1,578	,209	3,232	867	,001	2,36278	,73117	,92772	3,79785
	No se asumen varianzas iguales			3,107	344,739	,002	2,36278	,76050	,86698	3,85859

Tabla 3: Análisis estadístico de la edad al diagnóstico de hombres y mujeres con adenocarcinoma de pulmón

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
EdadDxAdenoCa	Se asumen varianzas iguales	2,429	,120	1,180	501	,239	1,08327	,91812	-,72057	2,88712
	No se asumen varianzas iguales			1,142	294,468	,254	1,08327	,94849	-,78341	2,94996

Tabla 4: Análisis estadístico de la edad al diagnóstico de hombres y mujeres con Cáncer escamoso de pulmón.

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
EdadDxCaEscamoso	Se asumen varianzas iguales	,203	,652	2,859	244	,005	5,47765	1,91614	1,70335	9,25194
	No se asumen varianzas iguales			2,559	28,269	,016	5,47765	2,14041	1,09509	9,86020

Tabla 5: Análisis estadístico de la edad de debut por sexo en pacientes con Cáncer microcítico.

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas				prueba t para la igualdad de medias				
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
EdadDxCaMicrocítico	Se asumen varianzas iguales	2,883	,092	1,988	118	,049	3,50932	1,76497	,01420	7,00444
	No se asumen varianzas iguales			2,230	54,677	,030	3,50932	1,57364	,35525	6,66338

Tabla 6: Análisis estadístico de la edad al diagnóstico por sexo en pacientes fumadores con adenocarcinoma de pulmón.

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas				prueba t para la igualdad de medias				
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
EdadAdenoCaFumadores	Se asumen varianzas iguales	3,761	,054	2,712	173	,007	4,07488	1,50271	1,10887	7,04088
	No se asumen varianzas iguales			2,963	84,027	,004	4,07488	1,37519	1,34017	6,80958

Tabla 7: Análisis estadístico de la edad de debut de Adenocarcinoma en población exfumadora.

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas				prueba t para la igualdad de medias				
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
EdadAdenoCaExfumadores	Se asumen varianzas iguales	,132	,717	3,512	233	,001	5,02106	1,42976	2,20415	7,83797
	No se asumen varianzas iguales			3,528	64,648	,001	5,02106	1,42332	2,17821	7,86391

Tabla 8: Análisis estadístico de la edad de aparición de adenocarcinoma en población nunca fumadora.

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas				prueba t para la igualdad de medias				
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
EdadAdenoCaNuncaFumadores	Se asumen varianzas iguales	5,562	,021	-,921	90	,360	-2,87059	3,11675	-9,06255	3,32137
	No se asumen varianzas iguales			-,739	19,722	,469	-2,87059	3,88577	-10,98350	5,24233

Tabla 9: Análisis estadístico de la edad de pacientes con Ca.escamoso fumadores.

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas				prueba t para la igualdad de medias				
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
EdadEscamosoFumadores	Se asumen varianzas iguales	,298	,586	2,337	104	,021	5,09385	2,17964	,77155	9,41616
	No se asumen varianzas iguales			2,188	21,341	,040	5,09385	2,32853	,25612	9,93158

Tabla 10: Análisis estadístico de la edad de pacientes con Ca.escamoso exfumadores.

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas				prueba t para la igualdad de medias				
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
EdadEscamosoExfumadores	Se asumen varianzas iguales	,083	,774	,798	136	,426	2,88636	3,61534	-4,26319	10,03592
	No se asumen varianzas iguales			,842	5,523	,435	2,88636	3,42759	-5,67942	11,45215

Tabla 11: Análisis estadístico de la edad de pacientes con Ca.microcítico fumadores.

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas				prueba t para la igualdad de medias				
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
EdadMicrocíticoFumadores	Se asumen varianzas iguales	,025	,875	,500	69	,619	,89402	1,78846	-2,67386	4,46190
	No se asumen varianzas iguales			,501	43,709	,619	,89402	1,78450	-2,70308	4,49112

Tabla 12: Análisis del consumo de tabaco por sexo medido con el IPA en pacientes con cáncer de pulmón.

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas				prueba t para la igualdad de medias				
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
IPA1_2_3_	Se asumen varianzas iguales	10,876	,001	6,357	744	,000	15,92214	2,50470	11,00502	20,83926
	No se asumen varianzas iguales			7,832	256,608	,000	15,92214	2,03286	11,91893	19,92535

Tabla 13: Análisis estadístico del valor IPA por sexo en pacientes con adenocarcinoma de pulmón fumadores.

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas				prueba t para la igualdad de medias				
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
IPA_AdenoCaFum	Se asumen varianzas iguales	,212	,646	1,894	169	,060	7,79833	4,11732	-,32968	15,92634
	No se asumen varianzas iguales			2,022	81,585	,046	7,79833	3,85630	,12634	15,47031

Tabla 14: Análisis estadístico del valor IPA por sexo en pacientes con adenocarcinoma de pulmón exfumadores

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas				prueba t para la igualdad de medias				
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
IPA_AdenoExtum	Se asumen varianzas iguales	2,927	,088	4,690	222	,000	20,05311	4,27531	11,62773	28,47850
	No se asumen varianzas iguales			5,506	76,332	,000	20,05311	3,64180	12,80035	27,30588

Tabla 15: Análisis estadístico del valor IPA por sexo en pacientes fumadores con Ca.escamoso.

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
IPA_EscamosoFum	Se asumen varianzas iguales	5,453	,022	1,836	99	,069	13,95956	7,60300	-1,12644	29,04556
	No se asumen varianzas iguales			2,879	43,101	,006	13,95956	4,84916	4,18095	23,73816

Tabla 16: Análisis estadístico del valor IPA por sexo en pacientes fumadores con Ca.microcítico

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
IPA_MicrocíticoFum	Se asumen varianzas iguales	6,951	,010	3,330	70	,001	19,22981	5,77529	7,71135	30,74828
	No se asumen varianzas iguales			4,004	66,795	,000	19,22981	4,80314	9,64217	28,81746

Tabla 17: Análisis estadístico del estadio tumoral por sexo en adenocarcinoma y Ca.escamoso.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,150 ^a	3	,246
Razón de verosimilitud	4,275	3	,233
Asociación lineal por lineal	,204	1	,652
N de casos válidos	748		

a. 0 casillas (,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 14,15.

Tabla 18: Análisis estadístico del estadio tumoral por sexo en Ca.microcítico.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,885 ^a	5	,430
Razón de verosimilitud	4,997	5	,416
Asociación lineal por lineal	,007	1	,935
N de casos válidos	869		

a. 0 casillas (,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 10,24.

Tabla 19: Valores de la media y mediana medidas en meses, en la supervivencia global en Cáncer de pulmón diferenciado por sexo.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

SexoSV123	Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Intervalo de confianza de 95 % Límite inferior	Límite superior			Intervalo de confianza de 95 % Límite inferior	Límite superior
Hombres	52,094	4,046	44,165	60,023	20,800	1,328	18,198	23,402
Mujeres	47,672	3,411	40,987	54,358	29,600	3,376	22,983	36,217
Global	54,447	3,848	46,905	61,989	23,200	1,340	20,573	25,827

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Tabla 20: Análisis estadístico de la Supervivencia Global por sexo en Cáncer de pulmón.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6,367	1	,012

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de SexoSV123.

Tabla 21: Valores de la media y la mediana expresadas en meses en la supervivencia en pacientes con adenocarcinoma de pulmón analizadas por sexo.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

SexoSVAdenocarcinoma	Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Hombres	51,487	5,325	41,049	61,924	20,700	1,917	16,943	24,457
Mujeres	51,695	3,948	43,957	59,433	35,200	7,017	21,446	48,954
Global	58,021	5,064	48,095	67,946	25,100	1,644	21,878	28,322

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Tabla 22: Resumen de los datos de supervivencia en pacientes con adenocarcinoma de pulmón.

Resumen de procesamiento de casos

SexoSVAdenocarcinoma	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Hombres	332	234	98	29,5%
Mujeres	162	87	75	46,3%
Global	494	321	173	35,0%

Tabla 23: Análisis estadístico de la Supervivencia Global por sexo en pacientes con adenocarcinoma de pulmón.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	13,581	1	,000

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de SexoSVAdenocarcinoma.

Tabla 24: Valores de la media y mediana expresadas en meses en la supervivencia de pacientes con tumor escamoso de pulmón analizadas por sexo.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

SexoSVEscamoso	Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Hombres	62,424	4,765	53,085	71,763	34,000	4,983	24,234	43,766
Mujeres	31,674	6,944	18,063	45,284	29,600	7,251	15,389	43,811
Global	60,298	4,501	51,476	69,120	32,700	4,580	23,723	41,677

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Tabla 25: Resumen de los datos de supervivencia en pacientes con Cáncer escamoso de pulmón.

Resumen de procesamiento de casos

SexoSVEscamoso	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Hombres	217	116	101	46,5%
Mujeres	24	15	9	37,5%
Global	241	131	110	45,6%

Tabla 26: Análisis estadístico de la Supervivencia Global por sexo en pacientes con Cáncer escamoso de pulmón.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,301	1	,129

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de SexoSVEscamoso.

Tabla 27: Valores de la media y mediana expresadas en meses en la supervivencia de pacientes con cáncer microcítico de pulmón analizadas por sexo.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

SexoSVMicrocítico	Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Hombres	20,018	3,250	13,648	26,389	12,800	1,013	10,814	14,786
Mujeres	31,317	8,350	14,951	47,683	18,100	5,732	6,865	29,335
Global	23,414	3,443	16,666	30,161	12,800	,844	11,146	14,454

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Tabla 28: Resumen de los datos de supervivencia en pacientes con cáncer microcítico de pulmón.

Resumen de procesamiento de casos

SexoSVMicrocítico	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Hombres	91	70	21	23,1%
Mujeres	27	19	8	29,6%
Global	118	89	29	24,6%

Tabla 29: Análisis estadístico de la Supervivencia Global por sexo en pacientes con cáncer microcítico de pulmón.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,159	1	,142

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de SexoSVMicrocítico.

Tabla 40: Análisis estadístico en los valores de ECOG de pacientes con Cáncer microcítico de pulmón.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,824 ^a	4	,935
Razón de verosimilitud	,871	4	,929
Asociación lineal por lineal	,451	1	,502
N de casos válidos	121		

a. 3 casillas (30,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,62.

Tabla 41: Análisis estadístico de la frecuencia de mutación del EGFR en pacientes con adenocarcinoma de pulmón.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	34,718 ^a	1	,000		
Corrección de continuidad ^b	33,226	1	,000		
Razón de verosimilitud	33,160	1	,000		
Prueba exacta de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	34,637	1	,000		
N de casos válidos	429				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 28,98.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 42: Análisis estadístico de la frecuencia de mutación de ALK en pacientes con adenocarcinoma de pulmón.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,803 ^a	1	,028		
Corrección de continuidad ^b	3,660	1	,056		
Razón de verosimilitud	4,485	1	,034		
Prueba exacta de Fisher				,047	,031
Asociación lineal por lineal	4,790	1	,029		
N de casos válidos	376				

a. 0 casillas (,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 5,07.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 43: Resumen de los pacientes que expresan PDL1 por sexo.

Tabla cruzada Sexo1_2_3*PDL1Expresado

Recuento		PDL1Expresado			Total
		PDL1 expresión	No PDL1 expresión	Desconocido	
Sexo1_2_3	Hombres	98	75	45	218
	Mujeres	29	32	24	85
Total		127	107	69	303

Tabla 44: Análisis estadístico de la frecuencia de expresión de PDL1 en pacientes con cáncer de pulmón.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,444 ^a	2	,179
Razón de verosimilitud	3,449	2	,178
Asociación lineal por lineal	3,393	1	,065
N de casos válidos	303		

a. 0 casillas (,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 19,36.

Tabla 45: Porcentaje de expresión de PDL1 por sexo en pacientes con cáncer de pulmón.

Estadísticas de grupo

	Sexo1_2_3	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
PDL1PorcentExpress1_2_3	Hombres	96	46,5417	33,24294	3,39284
	Mujeres	29	45,3448	26,44303	4,91035

Tabla 46: Análisis estadístico T Student de la expresión de PDL1 por sexo.

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
PDL1PorcentExpress1_2_3	Se asumen varianzas iguales	5,933	,016	,177	123	,859	1,19684	6,74313	-12,15077	14,54444
	No se asumen varianzas iguales			,201	57,270	,842	1,19684	5,96849	-10,75364	13,14732

EL SEXO COMO FACTOR DETERMINANTE EN LAS CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES ONCOLÓGICOS EN CÁNCER DE PULMÓN.

Autora: M Pilar Licerias Boillos
Tutores: Dr Rafael López Castro y Patricia Diezhandino

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es el segundo tumor con mayor incidencia a nivel mundial. En España, el cáncer de pulmón es el tumor que mayor número de muertes produce. Se diagnostican al año cerca de 30000 casos en España, con una tasa de supervivencia alrededor del 20%, generando un importantísimo problema de salud. Del mismo modo que ocurre en otras patologías, como la Enfermedad de Parkinson, Alzheimer, VIH, o COVID-19, donde la fisiopatología difiere según el sexo, se han estudiado diferencias por sexo en el contexto del cáncer de pulmón. Por lo tanto, sería interesante conocer las diferencias por sexo de las características de la enfermedad tumoral, teniendo en cuenta la edad, la clínica, el hábito tabáquico, el estadio tumoral, la calidad de vida de los pacientes o la evolución del proceso tumoral.

OBJETIVOS

Conocer si el Cáncer de pulmón presenta diferentes especificidades por sexo utilizando el Registro Nacional de Tumores Torácicos, teniendo en cuenta las en cada sexo la histología tumoral, la edad de diagnóstico, el hábito tabáquico, el estadio tumoral, la evolución de la enfermedad, la calidad de vida y la firma molecular tumoral.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han analizado datos clínicos de pacientes (871) del área sanitaria del Hospital Clínico Univ. de Valladolid incluidos en el Registro Nacional de Tumores Torácicos. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v26.0 y los test estadísticos aplicados fueron: Chi-cuadrado, T-Student y Kaplan-Meier ($P < 0.05$). La representación gráfica se realizó con GraphPrism®.

RESULTADOS

1. Mayor incidencia de cáncer de pulmón en hombres
2. Diferencias por sexo en la prevalencia de ca.pulmón
3. Diferencias por sexo en la edad de debut de ca.pulmón
4. Menor hábito tabáquico en mujeres con ca.pulmón

Fig 1.



Fig 2.

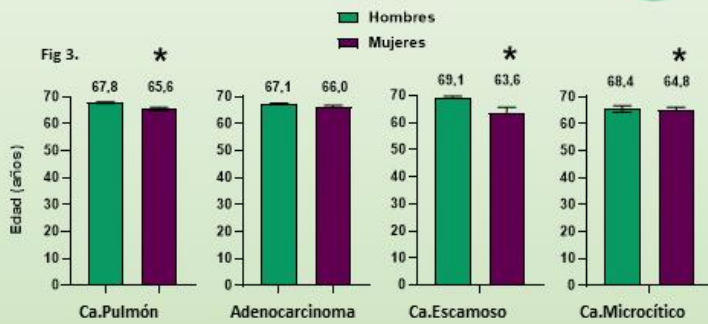
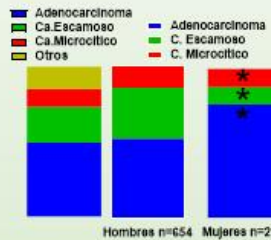


Fig 4.

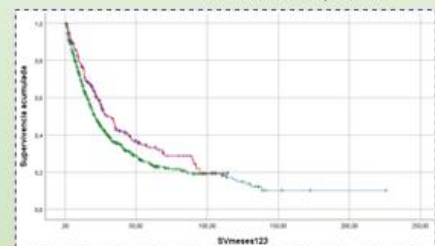


Fig 5.

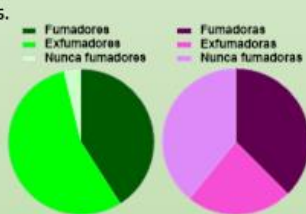


Fig 6.

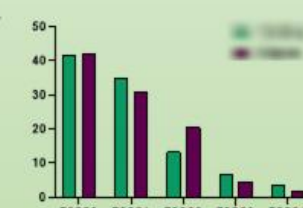
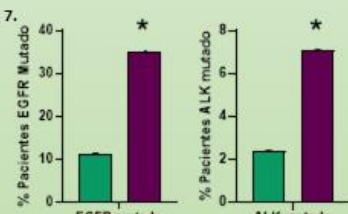


Fig 7.

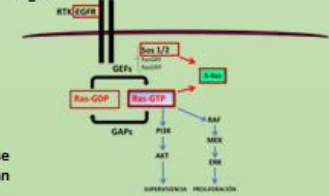


5. Mayor supervivencia global asociada al sexo femenino en Ca.pulmón
6. Mejor calidad de vida en mujeres diagnosticadas de Ca.pulmón
7. Mayor incidencia en mujeres de las mutaciones EGFR y ALK.

CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

- El tumor más prevalente fue adenocarcinoma en ambos sexos, con una mayor incidencia en mujeres. En cambio, el segundo tumor más frecuente en hombres es el ca.escamoso y en mujeres el ca.microcítico.
 - El hábito tabáquico y el sexo femenino son factores de riesgo para el desarrollo precoz de adenocarcinoma.
 - Las mujeres tienen una mayor supervivencia global con respecto a los hombres que podría relacionarse con un mejor estado clínico al diagnóstico.
 - Existe una mayor tasa de mutación en EGFR y ALK en mujeres con adenocarcinoma con respecto a hombres.
- ❖ Nuestros datos apoyan la idea de que existen diferencias relevantes por sexo en cáncer de pulmón y que éstas se asocian a factores clínicos y biológicos. Por lo que el conocimiento de éstas especificidades ligadas al sexo podrían generar una estratificación de los pacientes en relación con una mejor evolución de su enfermedad.

Fig 8.



AGRADECIMIENTOS

Agradecer en primer lugar al Dr López Castro por su buena disposición para tutorizar este trabajo, en segundo lugar, por realizar labores investigadoras constantes para conocer en profundidad el Cáncer de pulmón, y en tercer lugar, pero igual de importante, por su excepcional trato humano con los pacientes de Cáncer de pulmón. Mostrar también mi agradecimiento al Dr Soto por abrirme las puertas hacia la oncología y por su disponibilidad siempre.