

UVa

**TRABAJO DE FIN DE GRADO MEDICINA
CURSO 2022-2023**

**FACTORES PRONÓSTICOS
EN UNA SERIE DE PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN
TRATADOS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA
RADIOTERÁPICA DEL HCUV**



AUTORA: Elena Martín Nieto

TUTORA: Pilar Alonso Martínez.

ÍNDICE

1.	RESUMEN/ABSTRACT	2
2.	INTRODUCCIÓN	
	2.1 Epidemiología	5
	2.2 Sintomatología	5
	2.3 Diagnóstico	6
	2.4 Clasificación	6
	2.5 Tratamiento	7
	2.6 Pronóstico y factores pronósticos	9
3.	OBJETIVOS	
	3.1 Objetivos principales	9
	3.2 Objetivos secundarios	9
4.	MATERIAL Y MÉTODOS	
	4.1 Diseño de estudio	10
	4.2 Las variables estudiadas. Análisis estadístico	10
	4.3 Consideraciones éticas	10
	4.4 Limitaciones del estudio	10
5.	RESULTADOS	
	5.1 Análisis descriptivo.	11
	5.2 Análisis de supervivencia. Factores pronósticos.	15
6.	DISCUSIÓN	19
7.	CONCLUSIONES	21
8.	BIBLIOGRAFÍA	22
9.	ANEXOS	24
10.	PÓSTER	30

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. Distribución de las variables tipo histológico tumoral y sexo y tipo histológico tumoral y edad media.	11
TABLA 2. Patrón de consumo de tabaco de la muestra.	12
TABLA 3. Distribución de variables tipo histológico y estadiaje tumoral.	13
TABLA 4. Distribución de tratamiento radioterápico.	14
*Indica la posibilidad de pequeñas variaciones en número de sesiones o Gy/sesión en función del paciente.	

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. Supervivencia global del cáncer de pulmón en nuestra muestra.	15
FIGURA 2. Supervivencia del cáncer de pulmón en nuestra muestra en función del estado funcional del paciente (ECOG).	15
FIGURA 3. Supervivencia del cáncer de pulmón en nuestra muestra en función de la edad.	16
FIGURA 4. Supervivencia del cáncer de pulmón en nuestra muestra en función del tipo histológico.	17
FIGURA 5. Supervivencia del cáncer de pulmón en nuestra muestra en función de los subtipos histológicos del cáncer de pulmón no microcítico (CPNCP).	17
FIGURA 6. Supervivencia del cáncer de pulmón en nuestra muestra en función del estadiaje del cáncer de pulmón microcítico (CPCP)	18
FIGURA 7. Supervivencia del cáncer de pulmón en nuestra muestra en función del estadiaje del cáncer de pulmón no microcítico (CPNCP).	19

1. RESUMEN

Introducción. El cáncer de pulmón es la principal causa de mortalidad por cáncer en los países desarrollados. Dada la elevada incidencia y el mal pronóstico, muchos estudios se centran en la prevención y el conocimiento de factores pronósticos. Su prevención se basa en el control de los factores de riesgo, especialmente el tabaquismo. El conocimiento de los factores pronósticos es útil a la hora de indicar el tratamiento más apropiado y evaluar su respuesta, para conocer el curso de la enfermedad y de cara a diseñar ensayos clínicos.

Objetivos. Análisis descriptivo de una muestra de 30 pacientes seleccionados de forma aleatoria de entre todos los diagnosticados de cáncer de pulmón y tratados en el servicio de oncología radioterápica del HCUV del año 2020 para determinar factores de riesgo y análisis de los datos de supervivencia según variables diferenciales para determinar el impacto de los factores pronósticos.

Material y métodos. Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo. Se revisaron las historias clínicas informatizadas y a papel y se analizaron las variables a través del programa informático IBM SPSS Statistics 26.

Resultados y discusión. La muestra se compone de 30 pacientes, 70% hombres y 30% de mujeres con una edad media de 65.93 años. Todos los pacientes eran fumadores activos o exfumadores. El 26.6% tenían como antecedentes otros tumores, la gran mayoría de ellos en relación con su estilo de vida. La presencia de síntomas fue la responsable del diagnóstico en el 63.4% de los casos, siendo un 33.3% de CPCP y un 66.7% de CPNCP. En cuanto a los factores pronósticos, el estado funcional del paciente, el tipo histológico tumoral, el estadio tumoral al diagnóstico y la edad avanzada; todos ellos mostraron datos estadísticamente significativos para una disminución clara de la supervivencia.

Pese a ser una muestra limitada y elegida al azar, las características demográficas y los datos obtenidos en el análisis de supervivencia coinciden con los obtenidos en grandes estudios publicados en la literatura.

Conclusión. La muestra de pacientes recogida (n =30) es ciertamente insuficiente de cara a aportar datos estadísticamente significativos. Sin embargo, puede considerarse representativa de la población y los resultados coinciden con los previamente publicados en la literatura.

Este trabajo de revisión de factores de riesgo y factores pronósticos realizado a gran escala supondría un importante interés científico. Conocer y comprender estos factores es crucial para

el diseño de algoritmos de actuación, guías de tratamiento, programas de cribado, planes de prevención y ensayos clínicos orientados según pronóstico en aras de disminuir su incidencia y mortalidad, mejorar la calidad de vida del paciente y poder ofrecer expectativas basadas en una buena evidencia científica.

Palabras clave. Cáncer de pulmón, CPCP, CPCNP, supervivencia.

1. **ABSTRACT**

Introduction. Lung cancer is the leading cause of cancer mortality in developed countries. Due to the high incidence and poor prognosis, many studies are focused on prevention and knowledge of prognostic factors. Its prevention is based on the control of risk factors, especially smoking. Knowledge of prognostic factors is useful when indicating the most appropriate treatment and evaluating its response, in order to know the course of the disease and to design clinical trials.

Objectives. Descriptive analysis of a sample of 30 patients randomly selected from all those diagnosed with lung cancer and treated in the radiotherapy oncology department of the HCUV in 2020 to determine risk factors and analysis of survival data according to differential variables to determine the impact of prognostic factors.

Material and methods. This is a retrospective cohort study. Computerized medical records and paper medical records were reviewed. The variables were analyzed using IBM SPSS Statistics 26 software.

Results and discussion. The sample consisted of 30 patients, 70% men and 30% women with a mean age of 65.93 years. All patients were active smokers or ex smokers. 26.6% had a history of other tumors, the majority related to them lifestyle. The presence of symptoms was responsible for the diagnosis in 63.4% of cases, 33.3% of SCLC and 66.7% of NSCLC. As for prognostic factors, the patient's functional status, pathological anatomy, stage at diagnosis and advanced age; showed statistically significant data for a clear decrease in survival. Despite being a limited and randomly selected sample, the demographic characteristics and the data obtained in the survival analysis are consistent with those obtained in large studies published in the literature.

Conclusions. The sample of patients collected (n=30) is certainly insufficient to provide statistically significant data. However, it can be considered representative of the population and the results are in line with those previously published in the literature.

A large-scale review of risk factors and prognostic factors would offer great scientific interest. Knowing and understanding these factors is crucial for the design of action algorithms, treatment guidelines, screening programmes, prevention plans and prognosis-oriented clinical trials in order to reduce their incidence and mortality, improve the patient's quality of life and be able to offer expectations based on good scientific evidence.

Keywords. Lung cancer, SCLC, NSCLC, survival.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Epidemiología

El cáncer de pulmón es la **principal causa de mortalidad por cáncer** en los países desarrollados. GLOBOCAN estimó durante el año 2020 2.206.771 de casos nuevos (11,4 % del total de cánceres) y 1.796.144 muertes (18% del total de las muertes por cáncer), estableciéndose así como el cáncer **más común en hombres, segundo más común en mujeres** después del cáncer de mama y **más mortal en ambos sexos**.¹

En España, el número nuevo de casos de cáncer de pulmón en el pasado año 2022 fue de 30.948 para ambos sexos, siendo 22.316 hombres y 8.632 mujeres. La mortalidad en el año 2020 se estimó en 21.918, siendo 16.615 hombres y 5.303 mujeres.^{2,3}

La tendencia mundial, especialmente en los países desarrollados, España incluida, es a aumentar la incidencia.³ Las principales causas son el aumento de consumo de tabaco, **factor de riesgo principal** para esta enfermedad y la inhalación de partículas nocivas presentes en el aire ambiente. Por ello, la **prevención** se basa principalmente en campañas antitabaco, protección laboral y medioambiental, modificación del estilo de vida, prevención de infecciones y enfermedades pulmonares crónicas...

2.2 Sintomatología

Los síntomas de debut son principalmente respiratorios: tos, irritación, disnea, compresión, hemoptisis (cuando la lesión central o cavitada), sibilancias (cuando la lesión es endobronquial y obstruye parcialmente) ... Muchas veces vienen acompañados de fiebre o de un síndrome constitucional (anorexia/caquexia, pérdida de peso, fatiga...), aunque estos pueden ser incluso la primera y única presentación.

Sin embargo, en muchas ocasiones, el cáncer se diagnostica cuando está avanzado (localmente o a distancia) generando síntomas más concretos:

- El cáncer **localmente avanzado** se caracteriza por las metástasis linfáticas. Sus síntomas son: ronquera (por parálisis de cuerda vocal), disfagia (por compresión esofágica), dolor torácico (por afectación de la pleura o de la pared torácica), síndrome de vena cava superior (por compresión de esta), derrame pericárdico, taponamiento cardíaco...
- El cáncer **diseminado a distancia** se caracteriza por las metástasis hematógenas a nivel cerebral, meníngeo, óseo, hepático, medular... con su respectiva sintomatología.

Asimismo, es posible la existencia de **síndromes paraneoplásicos**: endocrinos (SIADH, Síndrome de Cushing, alteraciones hidroelectrolíticas...), neurológicos (Síndrome de Eaton-Lambert, neuropatía sensorial, degeneración cerebelosa...), hematológicos (anemia crónica, reacción leucemoide, Síndrome de Trousseau con tromboflebitis migratoria...). El tipo celular que los presenta con mayor frecuencia es el cáncer de célula pequeña (CPCP).

2.3 Diagnóstico

La **sospecha diagnóstica** se asienta o bien en la clínica que presenta el paciente o, en muchas ocasiones, en un hallazgo radiológico de un nódulo o masa pulmonar en una prueba solicitada por otro motivo. El **diagnóstico** es histológico y debe seguir la clasificación de la OMS de 2004, modificada en 2015. (*Anexo 2*)

En tumores **centrales**, la **broncoscopia** es la técnica de elección (rentabilidad del 90%). En tumores **periféricos** la rentabilidad de esta técnica es menor por su dificultad para llegar a la zona a biopsiar y, por ello, se realiza una punción aspiración con aguja fina (**PAAF**), preferiblemente guiada por imagen (rentabilidad del 90%). En caso de pacientes que rechacen o no toleren estas pruebas, puede realizarse una técnica no invasiva como la **citología de esputo**.

En caso de enfermedad diseminada puede realizarse **PAAF o biopsia** de las lesiones metastásicas extratorácicas si son más accesibles que el tumor primario o **toracocentesis o biopsia** en caso de derrame pleural. Se reserva la **biopsia quirúrgica, mediastinoscopia, mediastinotomía, toracoscopia o toracotomía** cuando excepcionalmente no se alcance el diagnóstico por ninguno de los métodos anteriores.

2.4 Clasificación

La clasificación del cáncer de pulmón se realiza, fundamentalmente, en base al tipo de célula presente: **célula pequeña, CPCP (15%) o célula grande, CPNCP (85%)**, ya que el tratamiento, pronóstico y supervivencia en ambas es distinto.

A esta se añade la clasificación TNM, cuya 8ª edición fue propuesta durante el **16º Congreso Mundial de Cáncer de Pulmón** por la **Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC)**. Fue aceptada por la Unión Internacional para el Control del Cáncer (UICC) y el Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC) y finalmente entró en vigor en enero de 2017. (*Anexo 3*)

CÁNCER DE PULMÓN CÉLULA PEQUEÑA, MICROCÍTICO, "OAT CELL" (CPCP)

Se clasifica en:

- **Enfermedad limitada:** Estadios I-III (cualquier T, cualquier N, M0) que puedan tratarse de forma segura con dosis de radiación definitivas.
- **Enfermedad avanzada:** Estadio IV (cualquier T, cualquier N, M1 a/b/c), o T3-4 con nódulos pulmonares múltiples o volúmenes tumorales demasiado grandes para poder tratarlo con un plan de radiación tolerable.

CÁNCER DE PULMÓN CÉLULA GRANDE, CÉLULA NO PEQUEÑA (CPNCP)

Se clasifican en diferentes estadios de 0-IV según la clasificación TNM. (*Anexo 3*)

2.5 Tratamiento

Existen grandes diferencias en cuanto a tratamiento según el tipo histológico. Según las guías de la CDC⁴ NCCN⁵ y la SEOM^{6,7,8} pueden resumirse en lo siguiente.

El **tratamiento quirúrgico** en el CPCP consiste mayoritariamente en lobectomía y disección de ganglios mediastínicos y siempre será necesaria terapia adyuvante (quimioterapia, radioterapia o ambas) según análisis patológico final de los ganglios. Queda restringido solo a estadios I y IIA (T1-2, N0) o pacientes T3 seleccionados. Sin embargo, en el CPNCP, el criterio es más laxo, siendo quirúrgicos los estadios I, II y IIA, excepto N2T3. En ambos se deben valorar **operabilidad** (capacidad del paciente para tolerar una cirugía de resección) mediante espirometría, estudio de difusión pulmonar (DLCO), gasometría arterial y evaluación por Cardiología y estudios cardiovasculares si precisa; y **resecabilidad** (si el tejido tumoral podrá ser extirpado en su totalidad y con beneficio).

El **tratamiento quimioterápico/sistémico (QT)** en el CPCP está indicado de forma primaria en estadios avanzados, en los limitados en los que no está indicado el tratamiento quirúrgico y de forma adyuvante en los quirúrgicos. El esquema más empleado está basado en cuatro ciclos (aunque puede ampliarse a seis según respuesta y tolerabilidad) de **cisplatino/etopósido** principalmente, cada 21-28 días. Se recomienda evaluación de la respuesta durante y después del tratamiento. En caso de **recidiva sensible** (Intervalo libre

de progresión > 4-6 meses) son candidatos a regímenes similares a la primera línea. En caso de **recidiva refractaria** el tratamiento se basará en otros esquemas.

En el CPNCP está indicado de forma primaria en pacientes con buen estado funcional y diagnosticados de estadios metastásicos sin mutaciones ni sobreexpresión PDL1, junto con RT en los localmente avanzados no subsidiarios de cirugía y de forma adyuvante en los quirúrgicos seleccionados. Hay varios esquemas disponibles.

En el **tratamiento con radioterapia (RT)** la simulación, definición y el contorneo debe ser muy precisos y la administración cautelosa, respetando las dosis tolerables en el tejido sano. En ambos se debe valorar la **viabilidad** según riesgo de neumonitis. El **parámetro v20** indica el porcentaje de volumen de ambos pulmones que va a recibir una dosis igual o superior a 2000 cGy y cuando este porcentaje es **igual o superior al 35%** el riesgo es muy elevado, no debiéndose realizar tratamiento con RT.

En el CPCP tiene un importante papel como tratamiento **radical y/o paliativo** en todos los estadios, tanto de forma concurrente a la quimioterapia (preferida) como secuencial. En estadios limitados operables el esquema se define según el estadiaje, en estadios limitados inoperables se realiza RT ablativa estereotáctica (SABR) del tumor primario y en estadios avanzados se realiza RT torácica consolidativa. Las **metástasis cerebrales** (si son pocas) pueden tratarse de forma radical **SBRT o radiocirugía**. Además, existe la posibilidad de realizar una **irradiación craneal profiláctica (ICP)** en pacientes con remisión completa, muy buena respuesta parcial tras el tratamiento primario o en los que se descarte afectación cerebral al diagnóstico.

En el CPNCP está indicado de forma paliativa en estadios metastásicos, junto con QT en los localmente avanzados no subsidiarios de cirugía y de forma adyuvante en los quirúrgicos seleccionados. Además, en enfermedad **oligometastásica** (aquella que comprende lesiones metastásicas limitadas en número y ubicación) son susceptibles de terapia radical local (**cirugía o SART**).

El principal inconveniente del tratamiento radioterápico craneal en cualquiera de sus versiones es la neurotoxicidad. Por ello, no se recomienda en pacientes con mal estado funcional y, en caso de estar indicado, se debe administrar memantina durante y después. Actualmente existen ICP con evitación del hipocampo mediante IMRT, estrategia potencial para mejorar la preservación cognitiva.⁹

Por último, el CPNCP permite el empleo de **inmunoterapia** en estadios IV con buen estado funcional. Para ello, se valoran las mutaciones en ciertos genes diana y/o la expresión de la proteína PD-L1.

- **tumor CON mutaciones:** está indicada la **terapia dirigida o inmunoterapia** como tratamiento de elección. Se realiza FISH en ROS-1, ALK y EGFR o

inmunohistoquímica como alternativa para ALK y/o ROS1. Las nuevas técnicas de secuenciación de nueva generación han provocado la inclusión de otros genes adicionales como BRAF, MET, HER2, KRAS y RET.

- **tumor SIN mutaciones, pero con expresión PD-L1** en IHQ en niveles mayores al 50%: se recomienda el uso de inmunoterapia, concretamente **Pembrolizumab**.

2.6 Pronóstico y factores pronóstico

Es uno de los tumores con peor pronóstico, dada su agresividad y su diagnóstico mayoritariamente en fases avanzadas de la enfermedad. El proyecto **EUROCARE-4** realiza el seguimiento de la supervivencia del cáncer en Europa (incluyendo países adicionales) en pacientes diagnosticados entre 1978 y 2002 con seguimiento hasta finales de 2003. Incluye más de 13 millones de diagnósticos de cáncer procedentes de 93 registros de cáncer de base poblacional de 23 países europeos. Define la supervivencia global del cáncer de pulmón (sin tener en cuenta edad, sexo, tipo histológico...) a 5 años del **10,7%**.¹⁰

Hay numerosos factores pronósticos, algunos ya estudiados y conocidos, y otros actualmente en estudio. Existen factores relacionados con el paciente: edad, sexo, estado funcional, exposición a cancerígenos, síntomas, comorbilidades... y otros relacionados con la histopatología del tumor: tipo y subtipo histológico, TNM, marcadores moleculares (EGFR, ALK, BRAF, KRAS, MET, RET, ROS1, ERBB2...), marcadores inflamatorios... Deben ser, en la medida de lo posible, con altos valores predictivos, rentables, reproducibles y asequibles.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivos principales.

- **Análisis descriptivo** de la muestra de pacientes para determinar **factores de riesgo**.
- **Análisis** de los datos de **supervivencia** de la muestra según variables diferenciales para **determinar factores pronósticos**.

3.2 Objetivos secundarios.

- **Comparativa** de los datos obtenidos con otros estudios observacionales sobre cáncer de pulmón a gran escala.
- **Revisión de las nuevas guías** de tratamiento de cáncer de pulmón célula pequeña y cáncer de pulmón no célula pequeña.

4. **MATERIAL Y MÉTODOS**

4.1 **Diseño de estudio.**

Para la realización de este estudio se revisaron una serie de 30 pacientes del total de los diagnosticados de cáncer de pulmón y tratados por el servicio de oncología radioterápica del HCUV durante el año 2020. Se realizó un estudio observacional de **cohortes retrospectivo** para estudiar los factores de riesgo y factores pronósticos de la enfermedad. La elección de los pacientes se realizó de manera aleatoria y, tras esto, se crearon dos cohortes en función de diagnóstico histológico tumoral: cáncer de pulmón microcítico (n=10, 33,3%) y cáncer de pulmón no microcítico (n=20, 66,6%).

La recogida de datos y su análisis posterior fueron realizados entre el 1 de septiembre de 2022 y 1 de marzo de 2023.

4.2 **Las variables estudiadas. Análisis estadístico.**

Se recogieron y analizaron distintas variables obtenidas de la revisión de historias clínicas tanto a papel como informatizadas. (*Anexo 4*)

La mayoría de las variables fueron definidas al comienzo del estudio, ampliándose en caso de encontrar variables de interés durante la fase de recogida y/o análisis de datos.

La base de datos fue estructurada en el programa informático estadístico IBM SPSS Statistics 26 con la licencia facilitada por la Universidad de Valladolid.

Las variables cualitativas se definieron según su distribución de frecuencias tanto absolutas como relativas y, respecto a las variables cuantitativas, los promedios se acompañan de una estimación de su variabilidad (media \pm desviación estándar, mediana \pm rango intercuartílico). Se ha considerado estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$.

4.3 **Consideraciones éticas.**

Todos los datos recogidos en este trabajo son tratados bajo todas las garantías de confidencialidad, reguladas por la *Ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica*¹¹, la *Ley Orgánica sobre la protección de datos de carácter personal*¹² y la *Ley Orgánica de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales*¹³.

Así mismo, este estudio ha sido aprobado por el comité ético de investigación del Área de Salud de Valladolid, con informe favorable el 24 de septiembre de 2022.

4.4 **Limitaciones del estudio.**

La muestra de pacientes recogida (n =30) es ciertamente insuficiente de cara a aportar datos estadísticamente significativos.

5. RESULTADOS

5.1 Análisis descriptivo.

La distribución de la muestra de los 30 casos por tipo histológico tumoral y sexo y tipo histológico tumoral y edad se describe en la *tabla 1*.

Conforme a nuestra base de datos, 10 pacientes (33,3%) fueron diagnosticados de CPCP, de los cuales 5 (50%) eran hombres y 5 (50%) eran mujeres. Los 20 pacientes restantes (66,7%) fueron diagnosticados de CPNCP, siendo 16 (80%) hombres y 4 (20%) mujeres. Esto supone una muestra compuesta por 21 **hombres** (70%) y 9 **mujeres** (30%).

En cuanto a la **edad de diagnóstico**, 9 pacientes fueron diagnosticados con edad comprendida entre 50-60 años (tramo 1), 3 con edad comprendida entre 60-70 años (tramo 2), 4 con edad comprendida entre 70-80 años (tramo 3) y 5 con edad mayor a 80 años (tramo 4). La **media de edad** total fue de $65,93 \pm 9,384$, siendo el valor mínimo 50 años y valor máximo 82 años. Por grupos, la media de edad en pacientes con CPCP fue de $62,80 \pm 9,578$ años y la de pacientes con CPNCP $67,50 \pm 9,122$ sin diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

		Edad media	Sexo	
			HOMBRE	MUJER
CPCP	10 (33,3%)	$62,80 \pm 9,578$	5 (50%)	5 (50%)
CPNCP	20 (66,7%)	$67,50 \pm 9,122$	16 (80%)	4 (20%)
TOTAL	30 (100%)	$65,93 \pm 9,384$	21 (70%)	9 (30%)

Tabla 1. Distribución de variables tipo histológico tumoral y sexo y tipo histológico tumoral y edad media.

En relación con **factores de riesgo** se recogieron los siguientes datos:

En cuanto a los **antecedentes personales** de mayor interés en cada paciente, la EPOC está presente en 11 pacientes (36,6%) y otro tipo de tumores malignos en 8 pacientes (26,6%) entre los que se encuentran: cáncer de mama, cáncer MALT + cáncer de laringe, cáncer epidermoide supraglótico, cáncer de colon, cáncer amigdalino epidermoide + adenocarcinoma de la unión esofagogástrica, adenocarcinoma de próstata, liposarcoma y carcinoma basocelular + cáncer células claras renal.

Asimismo, se recogieron datos sobre los **antecedentes familiares** de cada paciente, registrándose 14 pacientes (46,6%) con antecedentes de cáncer, siendo de pulmón en 5 pacientes (16,5%).

Se encontraron otros posibles factores de riesgo relacionados con el **ámbito laboral** en 7 pacientes (23,3%): 2 trabajadores de la construcción, 1 mecánico, 2 chapista-pintor de automóviles, 1 trabajador de la fundición y 1 peluquero.

Por último, la *tabla 2* recoge la distribución del **mayor factor de riesgo conocido: el tabaco**. Actualmente, el patrón de consumo se registra con el índice de paquetes por año (IPA).

La muestra contó con un total de 15 (50%) fumadores y 15 exfumadores (50%) con diversos patrones de consumo.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) en relación con el tipo histológico.

IPA (número de paquetes/año)	Número de pacientes por tramo de consumo.
20-30	3 (10%)
30-40	5 (16,5%)
40-50	6 (20%)
50-60	5 (16,7%)
60-70	3 (10%)
70-80	2 (6,7%)
80-90	2 (6,7%)
90-100 o mayor	4 (13,3%)
TOTAL	30 (100%)

Tabla 2. Patrón de consumo de la muestra.

El **diagnóstico** de la enfermedad supuso un **hallazgo** en 11 casos (36,6%). Se debieron a descompensación de insuficiencia cardiaca (2 casos), reagudización de EPOC (1 caso), por estudios de extensión de otros tumores (3 casos: ORL, mama y linfoma), estudios complementarios de otras enfermedades (2 casos: artritis reumatoide y edema de Reinke) y seguimiento por nódulo pulmonar solitario (3 casos).

En los 19 casos restantes (63,4%), la **sospecha diagnóstica** se fundamentó en la **clínica** del paciente que fue predominantemente respiratoria en 14 casos (7 por tos, 4 por disnea y 3 por esputo hemoptoico). El resto de los diagnósticos se realizaron en base a síndrome constitucional (7 casos), clínica neurológica (4 casos), acropaquias (2 casos), síndrome de Claude-Bernard-Horner (1 caso) y síndrome de vena cava superior (1 caso) como síntomas o signos predominantes.

Respecto al estado funcional mediante la escala **ECOG** (*Anexo 5*), **en el momento de diagnóstico**, 13 pacientes (43,3%) presentaron un ECOG 0, 4 pacientes (13,3%) ECOG 1, 7 pacientes (23,3%) ECOG 2 y 6 pacientes (20%) ECOG 3. Ningún paciente fue considerado ECOG 4.

La **localización** más frecuente fue el lóbulo superior izquierdo con 11 casos (36,7%), seguido del lóbulo superior derecho con 7 casos (23,3%), lóbulo inferior derecho con 5 casos (16,7%) y lóbulo inferior izquierdo con 4 casos (13,3%). Dos pacientes presentaron tumor localizado en bronquio principal derecho (6,7%) y otro presentó tumor localizado en dos zonas, lóbulo superior derecho y lóbulo inferior derecho (3,3%).

Para la **obtención de muestra de tejido tumoral**, los tumores centrales (17 casos, 56,6%) se abordaron por broncoscopia y los periféricos (13 casos, 43,3%) con punción aspiración con aguja fina (PAAF).

El estudio de las muestras por **Anatomía Patológica** permitió un recuento de 10 pacientes (33,3%) diagnosticados de CPCP y 20 pacientes (66,7%) diagnosticados de CPNCP, de los cuales 11 (55%) fueron caracterizados como adenocarcinoma, 7 (35%) como carcinoma células escamosas o epidermoide y 2 (10%) no pudieron ser filiados.

A nivel **molecular** se describió lo siguiente:

Del total de diagnósticos de CPNCP, 5 pacientes (25%) presentaron **expresión de PDL1 > 50%** y 1 paciente (5%) presentó **mutación** del gen EGFR en su exón 19. Los 14 pacientes restantes (70%) no presentaron ni mutaciones ni expresión suficientemente elevada de PDL1. Del total de diagnósticos de CPCP, 7 (70%) presentaron un **índice de replicación Ki67** entre 80-90%, 1 (10%) del 40% y de los otros 2 (20%) restantes no se obtuvo o no se registró esta información.

Según el **estadiaje tumoral**, los 30 pacientes se distribuyeron según la *tabla 3*. El número de casos de CPCP diagnosticado en estadio avanzado fueron 7 (23,3% del total, 70% para este estrato) frente a los 3 pacientes (10% del total, 30% para este estrato) diagnosticados en estado limitado. El estadiaje en los pacientes diagnosticados de CPNCP fue más uniforme: 7 (23,3% del total) para estadio I, 5 (16,6% del total) para estadio II (20% del total), 6 para estadio III y 2 (6,6% del total) para estadio IV.

Tipo histológico	Estadio	Frecuencias
CPCP	ESTADIO LIMITADO	3 (10%)
	ESTADIO AVANZADO	7 (23,3%)
CPNCP	ESTADIO I	7 (23,3%)
	ESTADIO II	5 (16,6%)
	ESTADIO III	6 (20%)
	ESTADIO IV	2 (6,6%)
TOTAL		30

Tabla 3. Distribución de variables tipo histológico tumoral y estadio.

El **tratamiento** fue adaptado según la indicación por estadiaje tumoral, estado funcional del paciente y su decisión.

Se indicó **tratamiento quirúrgico** en un total de 17 pacientes (56,6%). Hubo un total de 7 casos resecables, pero inoperables por mala función (41,2%) y 2 casos (11,8%) en los que el paciente rechazó la cirugía. Se realizó cirugía en 8 pacientes (47%): 6 radicales y 2 metastásicas.

Se indicó **tratamiento quimioterápico** en 21 pacientes (70%), siendo descartada finalmente en 3 de ellos (14,3%) por mal estado general.

La **radioterapia** fue indicada en todos los pacientes. La distribución de los tratamientos se organizó en torno a lo mostrado en la *tabla 4*. Los 10 casos diagnosticados CPCP (100% para este estrato) fueron tratados con radioterapia torácica convencional (esquema 60 Gy, 30 sesiones), 3 (30%) fueron candidatos a radioterapia holocraneal profiláctica (esquema 15 Gy, 2 sesiones) y 2 de ellos (20%) recibieron tratamiento paliativo con RT cerebral (esquema 30 Gy, 10 sesiones). De los 20 casos diagnosticados CPNCP, 13 (65%) fueron tratados con radioterapia torácica tipo SBRT (esquema 60 Gy, 10 sesiones), 4 (20%) con radioterapia torácica convencional (esquema 60 Gy, 30 sesiones) y 1 (5%) con un esquema diferente por no ser candidato a radioterapia convencional ni SBRT pura. Además, 1 (5%) fue candidato a radioterapia holocraneal profiláctica (esquema 15 Gy, 2 sesiones) y 3 de ellos (15%) recibieron tratamiento paliativo con RT cerebral (esquema 30 Gy, 10 sesiones). Se utilizó la **escala RTOG** (*Anexo 6*) para evaluar la toxicidad del tratamiento radioterápico dado su cercanía a órganos de riesgo: esófago, el corazón, la médula espinal y pulmón sano. Se definieron como RTOG 0 a 26 pacientes (86,7%), RTOG 1 a 1 paciente (3,3%), RTOG 2 a 1 paciente (3,3%) y RTOG 3 a 2 pacientes (6,7%). Las toxicidades encontradas fueron: mucositis oral y laríngea (5 pacientes, 16,6%), disfagia (3 pacientes, 10%), edema (3,3%) y toxicidad hematológica y renal (1 paciente, 3,3%).

Tipo histológico	Radical (60 Gy, 30 sesiones) o variaciones*		Paliativo (30 Gy,10 sesiones)	Profiláctico holocraneal (15 Gy, 2 sesiones)
CPCP n= 10	10 (100%)		2 (20%)	3 (30%)
Tipo histológico	Radical		Paliativo (30 Gy, 10 sesiones)	Profiláctico holocraneal (15 Gy, 2 sesiones)
CPNCP n= 20	SBRT (60 Gy, 10 sesiones) o variaciones*	13 (65%)	3 (15%)	1 (5%)
	(60 Gy, 30 sesiones) o variaciones*	4 (20%)		
	No candidato a anteriores.	1 (5%)		
	TOTAL	18 (90%)		
TOTAL n= 30	28 (93,3%)		5 (16,6%)	4 (13,3%)

*Tabla 4. Distribución de tratamiento radioterápico. *Indica la posibilidad de pequeñas variaciones en número de sesiones o Gy/sesión en función del paciente.*

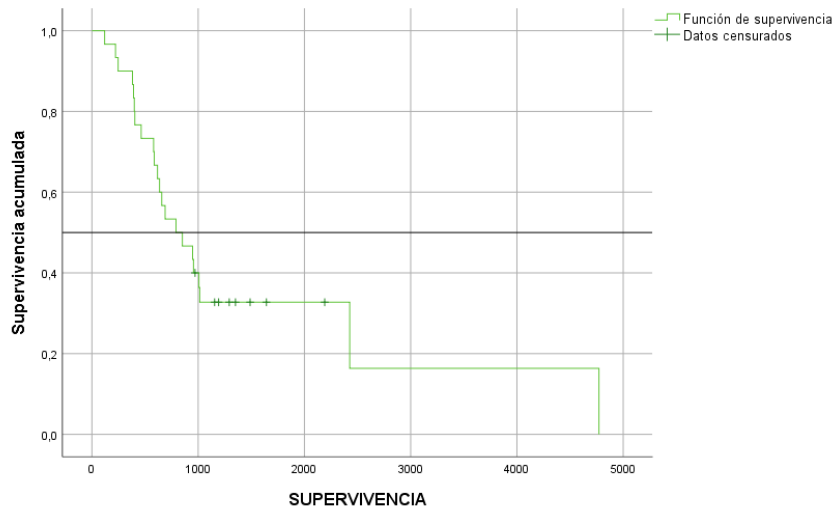
En cuanto al tratamiento con **inmunoterapia**, sólo 4 pacientes fueron candidatos (13,3% del total, 20% para los casos CPNCP): 3 por alta expresión de PDL1 y 1 por mutación del gen EGFR en su exón 19.

5.2 Análisis de supervivencia. Factores pronósticos.

Se ha empleado el estimador Kaplan-Meier para evaluar la influencia de las distintas variables consideradas. Los pacientes no fallecidos a 01/03/2023 se registran como datos censurados y se representan con una cruz en la gráfica.

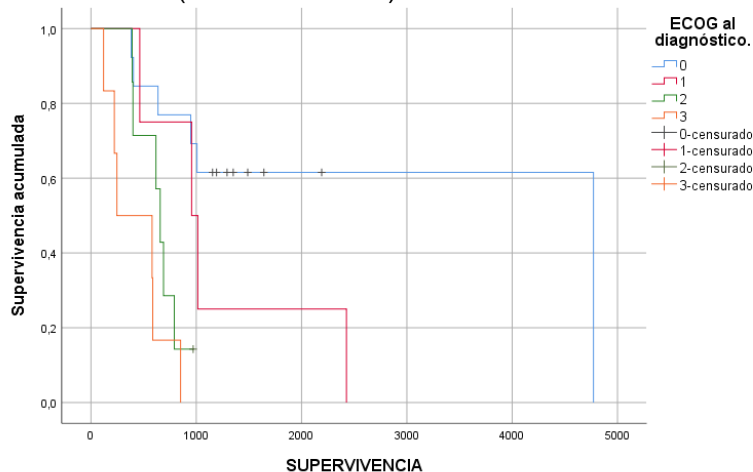
1. Mediana de supervivencia global (SG).

Con fecha 01/03/2023 se produjeron un total de 22 fallecimientos (73,3%). Como se muestra en la *figura 1*, la probabilidad de supervivencia disminuye con el tiempo. La mediana de supervivencia es de 792 días ($792 \pm 198,549$), es decir, se espera que la mitad de los pacientes sobrevivan al menos algo más de dos años.



2. Análisis de supervivencia por ECOG al diagnóstico.

La mortalidad fue del 46,2% para el ECOG 0 (6 fallecimientos), del 100% para el ECOG 1 (4 fallecimientos), 85,7% para el ECOG 2 (6 fallecimientos) y del 100% para el ECOG 3 (6 fallecimientos).



Las medianas de supervivencia para cada grupo llevan a que el **test Log-Rank** rechace la hipótesis nula de igualdad de funciones de supervivencia entre diferentes grados ECOG ($p < 0.05$). Podemos afirmar que el estado funcional es un factor pronóstico de esta enfermedad en nuestra muestra, con peor pronóstico a mayor grado ECOG.

El riesgo de muerte para los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón con ECOG 1 es dos veces mayor que para aquellos con ECOG 0 (HR = 2,426; IC95%: 0,637-9,312). En aquellos con ECOG 2, el riesgo es cinco veces mayor que para aquellos con ECOG 0 (HR = 5,483; IC95%: 1,483-20,269). y en aquellos con ECOG 3, el riesgo es más de doce veces mayor que para aquellos con ECOG 0 (HR = 12,581; IC95%: 3,259-48,569).

3. Análisis de supervivencia por tramo de edad.

La mortalidad por tramos de edad fue la siguiente: del 88,9% para el tramo 1 (8 fallecimientos), de 58,3% para el tramo 2 (7 fallecimientos), 50% para el tramo 3 (2 fallecimientos) y del 100% para el tramo 4 (5 fallecimientos).

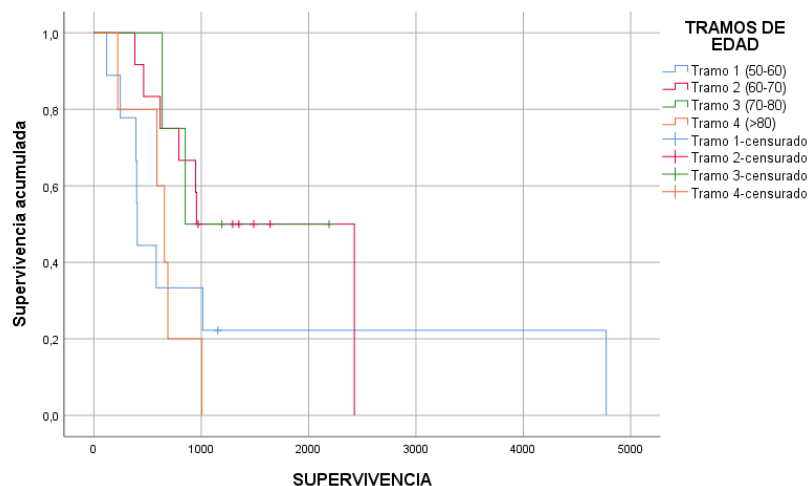


Figura 3. Supervivencia del cáncer de pulmón en nuestra muestra en función de la edad.

Las medianas de supervivencia para cada grupo llevan a que el **test Log-Rank** rechace la hipótesis nula de igualdad de funciones de supervivencia entre los diferentes tramos de edad ($p < 0.05$), sin embargo, el bajo número de sujetos de la muestra no permite obtener una potencia suficiente como para afirmar que la edad al diagnóstico sea un factor pronóstico de esta enfermedad en nuestra muestra, con peor pronóstico a mayor edad.

4. Análisis de supervivencia por histología (CPCP vs CPNCP):

La supervivencia mediana para el CPCP fue de 484 días ($484 \pm 139,931$) y para el

CPNCP fue de 1007 días ($1007 \pm 548,635$).

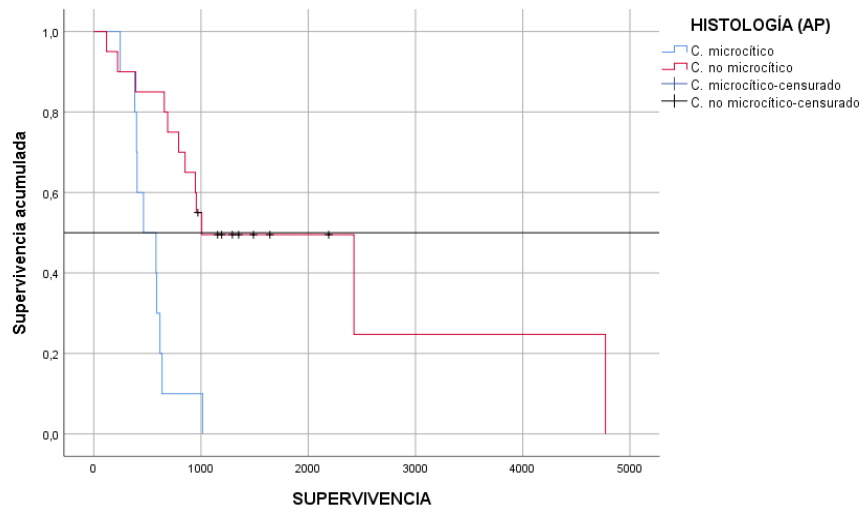


Figura 4. Supervivencia del cáncer de pulmón en nuestra muestra en función del tipo histológico.

Las medianas de supervivencia para cada grupo llevan a que el **test Log-Rank** rechace la hipótesis nula de igualdad de funciones de supervivencia entre los diferentes tipos histológicos ($p < 0.05$). Podemos afirmar que el tipo histológico es un factor pronóstico de esta enfermedad en nuestra muestra, con peor pronóstico para el CPCP.

El riesgo de muerte para los pacientes diagnosticados de CPCP es cinco veces mayor que para aquellos diagnosticados de CPNCP (HR = 5,232; IC95%: 2,232-13,544)

5. Análisis de supervivencia por histología (AP) del cáncer de pulmón no microcítico (CPNCP).

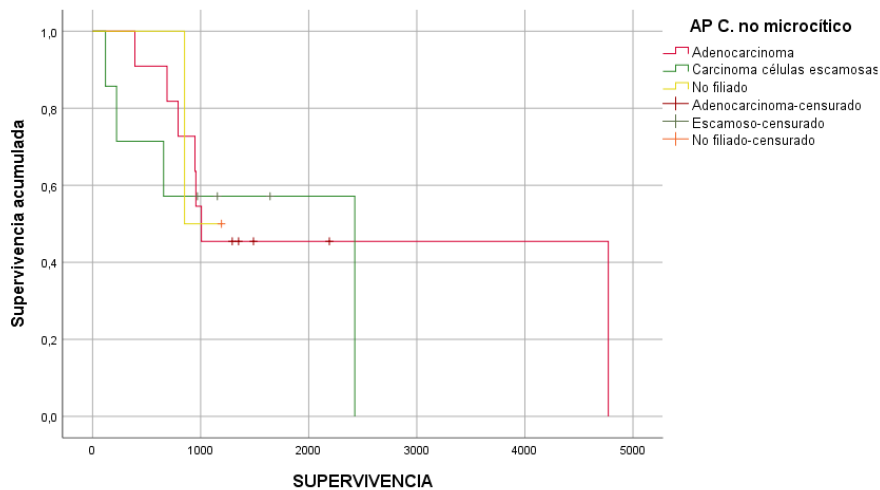


Figura 5. Supervivencia del cáncer de pulmón en nuestra muestra en función de los subtipos histológicos del cáncer de pulmón no microcítico (CPNCP)

Las medianas de supervivencia para cada grupo llevan a que el **test Log-Rank** rechace la hipótesis nula de igualdad de funciones de supervivencia entre los diferentes tipos histológicos ($p < 0.05$). Podemos afirmar que el tipo histológico es un factor pronóstico de esta enfermedad en nuestra muestra, con peor pronóstico para el adenocarcinoma.

El riesgo de muerte para los pacientes diagnosticados de adenocarcinoma es cinco veces mayor que para aquellos diagnosticados de carcinoma de células escamosas (HR = 5,232; IC95%: 2,232-13,544)

6. Análisis de supervivencia por estadiaje del cáncer de pulmón microcítico (CPCP)

El número de casos de CPCP diagnosticado en estadio avanzado fueron 7 (23,3% del total, 70% para este estrato) frente a los 3 pacientes (10% del total, 30% para este estrato) diagnosticados en estado limitado.

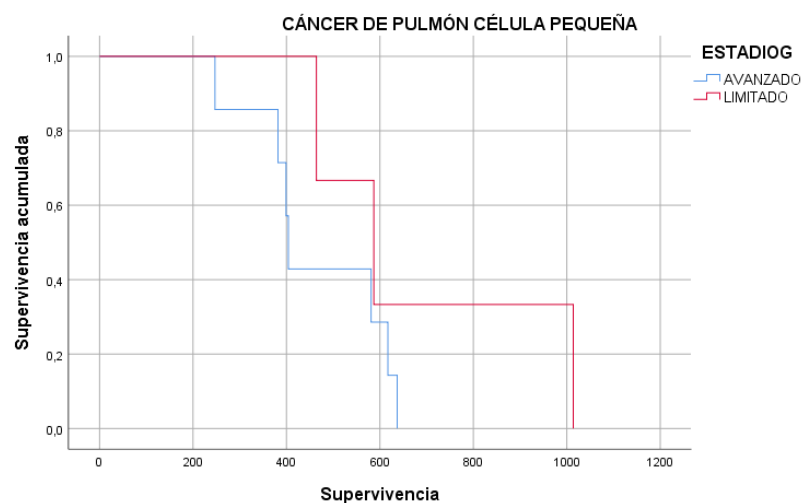


Figura 6. Supervivencia del cáncer de pulmón en nuestra muestra en función del estadiaje del cáncer de pulmón microcítico (CPCP)

Las medianas de supervivencia para cada grupo llevan a que el **test Log-Rank** rechace la hipótesis nula de igualdad de funciones de supervivencia entre los diferentes estadios ($p < 0.05$). Podemos afirmar que el estadio es un factor pronóstico de esta enfermedad en nuestra muestra, con peor pronóstico a mayor estadio.

El riesgo de muerte para los pacientes diagnosticados de CPCP con estadio avanzado es el triple que para aquellos diagnosticados con estadio limitado (HR = 2,454 X; IC95%:0,503 -11,967)

7. Análisis de supervivencia por estadije del cáncer de pulmón no microcítico (CPNCP)

El estadije en los pacientes diagnosticados de CPNCP fue de 7 (23,3% del total) para estadio I, 5 (16,6% del total) para estadio II (20% del total), 6 para estadio III y 2 (6,6% del total) para estadio IV.

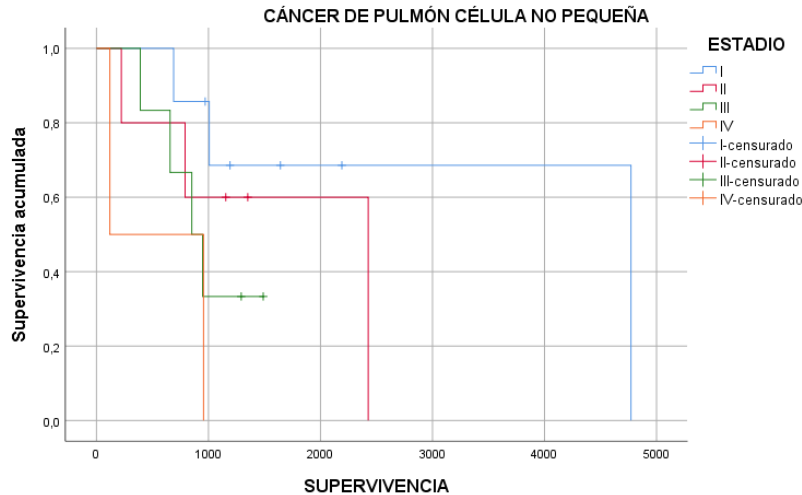


Figura 7. Supervivencia del cáncer de pulmón en nuestra muestra en función del estadije del cáncer de pulmón no microcítico (CPNCP).

Las medianas de supervivencia para cada grupo llevan a que el **test Log-Rank** rechace la hipótesis nula de igualdad de funciones de supervivencia entre los diferentes estadios ($p < 0.05$). Podemos afirmar que el estadijo es un factor pronóstico de esta enfermedad en nuestra muestra, con peor pronóstico a mayor estadijo.

El riesgo de muerte para los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón con estadijo 2 es dos veces mayor que para aquellos con estadijo 1 (HR = 2,323; IC95%: 0,384-14,048). En aquellos con estadijo 3, el riesgo es tres veces mayor que para aquellos con estadijo 1 (HR = 3,868 IC95%: 0,679-22,037). y en aquellos con estadijo 4, el riesgo es más de ocho veces mayor que para aquellos con estadijo 1 (HR = 8,320; IC95%: 1,107-62,507).

6. DISCUSIÓN

Se ha realizado un análisis comparativo entre lo encontrado en nuestra muestra y lo encontrado en estudios a mayor escala para determinar la representatividad de la muestra obtenida.

El **sexo** puede considerarse factor de riesgo y factor pronóstico. Es una variable que destacar por su superior incidencia en el sexo masculino. En este aspecto nuestra muestra es muy representativa de la población, aunque por esta razón pierda potencia en la valoración de otros aspectos en cuanto al sexo, por ejemplo, el sexo como factor pronóstico. A pesar de no haber podido ser evaluado dado el bajo número de sujetos femeninos, en varios estudios revisados se considera el sexo femenino como factor de buen pronóstico.^{14,15} La razón no está clara, pero podría deberse a un comportamiento biológico tumoral diferente en las mujeres, relacionado con los receptores de estrógenos.¹⁶ En cuanto al sexo como factor de riesgo, podría tratarse de un factor de confusión dado el “**efecto histórico**” del consumo de tabaco. Durante el siglo XX, la exposición laboral o el consumo de tabaco quedaban prácticamente restringidas al sexo masculino. Esta situación ha ido cambiando con el tiempo, incrementándose en el sexo femenino a la par que se ha ido incrementando su incidencia en este grupo.

La **raza**, aunque no fue valorable en nuestra muestra, ha sido definida como factor de mal pronóstico para la raza negra en múltiples estudios.¹⁷

En cuanto a la **edad de diagnóstico** de los pacientes, la incidencia aumenta con la edad, siendo la edad promedio de diagnóstico entre los 65 y 70 años¹⁸, lo cual concuerda con el resultado obtenido en nuestra muestra. Se han planteado diversas causas de este aumento de incidencia, pero hay bastante consenso entre expertos en cuanto a que la exposición a sustancias cancerígenas a lo largo del tiempo, especialmente el **tabaco**, es la más determinante.^{19,20} Estos resultados son concordantes a los referidos en nuestra muestra, donde todos los pacientes habían sido fumadores o lo seguían siendo en el momento diagnóstico.

Muchos otros factores tanto ambientales, como genéticos, dietéticos o analíticos están siendo estudiados actualmente por su posibilidad de ser factor de riesgo para la enfermedad, aunque aún no podemos afirmarlo con rotundidad en base a los estudios de los que disponemos hasta la fecha.²⁰

La **estadificación** y la **histología** del tumor son los factores más importantes que determinan la estrategia de tratamiento y, por consiguiente, son importantes factores pronósticos. Al igual que en nuestra muestra, otros estudios determinan peor pronóstico a mayor estadio tumoral, así como peor pronóstico en función del tipo histológico, con resultados poco alentadores para el CACP.¹⁵ Además de estos, otra concordancia con nuestra muestra es que el **estado funcional** del paciente también ha demostrado ser

factor pronóstico en análisis multivariantes.^{14,21}

7. **CONCLUSIONES.**

La muestra de pacientes recogida (n =30) es ciertamente **insuficiente de cara a aportar datos estadísticamente significativos**. Sin embargo, tras el análisis de los datos y la comparativa con estudios a gran escala, podemos afirmar que siendo una muestra pequeña y seleccionada de forma aleatoria, puede considerarse **representativa** de la población.

El aumento en la incidencia, la alta mortalidad del cáncer de pulmón y el alto gasto sanitario derivado de sus tratamientos plantean la necesidad de poner en marcha campañas de prevención y la posibilidad de poner en marcha algún tipo de cribado, aunque esto aún supone ser objeto de controversia. Por ello, este trabajo de revisión de factores de riesgo y factores pronóstico realizado a gran escala supondría un importante interés científico. Conocer y comprender estos factores es crucial para el diseño de algoritmos de actuación, guías de tratamiento, programas de cribado, planes de prevención y ensayos clínicos orientados según pronóstico en aras de disminuir su incidencia y mortalidad, mejorar la calidad de vida del paciente y poder ofrecer expectativas basadas en una buena evidencia científica.

Como conclusiones finales:

- El cáncer de pulmón tiene **mayor incidencia** en el **sexo masculino**.
- El cáncer de pulmón tiene **mayor incidencia** a partir de la **sexta década de la vida**.
- El **tabaco** es el **principal factor de riesgo** del cáncer de pulmón.
- El cáncer de pulmón tiene **alta mortalidad**.
- El **estado funcional del paciente, el tipo histológico tumoral, la edad y el estadio tumoral** son **importantes factores pronósticos** en cáncer de pulmón.
 - La **supervivencia** es mayor a mejor estado funcional del paciente.
 - La **supervivencia** es mayor a menor edad del paciente.
 - La **supervivencia** es mayor en el CPNCP que en el CPCP.
 - La **supervivencia** de los casos CPNCP por subtipos sigue el siguiente orden de mayor a menor: **adenocarcinoma > escamoso > célula grande**.
 - La **supervivencia** de los casos CPNCP es mayor en aquellos con **mutaciones específicas o expresión de PDL-1**.
 - La **supervivencia** del cáncer de pulmón es menor a mayor estadiaje en ambos tipos histológicos.

8. **BIBLIOGRAFÍA**

1. Cancer over time [Internet]. Global Cancer Observatory [cited 2023 May 23]; Available from: <https://gco.iarc.fr/overtime/en>
2. Las Cifras del Cáncer en España 2022 [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica, SEOM [cited 2023 May 23]; Available from: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
3. Proyectos. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España 2023 [Internet]. Redecan [cited 2023 May 23]; Available from: <https://redecan.org/es/proyectos/15/estimaciones-de-la-incidencia-del-cancer-en-espana-2023>
4. Cáncer de Pulmón [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention, CDC [cited 2023 May 23]; Available from: <https://www.cdc.gov/spanish/cancer/lung/>
5. Treatment by cancer type. Lung cancer. [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [cited 2023 May 23]; Available from: https://www.nccn.org/guidelines/category_1
6. Cáncer de Pulmón [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica, SEOM [cited 2023 May 23]; Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-pulmon>
7. Dómine M, Moran T, Isla D, Martí JL, Sullivan I, Provencio M, et al. Seom clinical guidelines for the treatment of small-cell lung cancer (SCLC) (2019). *Clinical and Translational Oncology* 2020; 22:245–55.
8. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. Seom clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clinical and Translational Oncology* 2018; 21:3–17.
9. Rodríguez de Dios N, Couñago F, Murcia-Mejía M, Rico-Oses M, Calvo-Crespo P, Samper P, et al. Randomized phase III trial of prophylactic cranial irradiation with or without hippocampal avoidance for small-cell lung cancer (Premer): A GICOR-GOECF-SEOR study. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39:3118–27.
10. Eurocare-4 Project. Database. [Internet]. Istituto Superiore di Sanità [cited 2023 May 23]; Available from: <https://www.eurocare.it/Database/tabid/77/Default.aspx>
11. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. *Boletín Oficial del Estado* número 274, 2002.
12. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. *Boletín Oficial del Estado* número 298. 1999.

13. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Boletín Oficial del Estado número 294. 2018.
14. Siegfried JM. Sex and gender differences in lung cancer and chronic obstructive lung disease. *Endocrinology* 2021;163.
15. Paesmans M. Prognostic and predictive factors for lung cancer. *Breathe* 2012; 9:112–21.
16. Nakamura H, Ando K, Shinmyo T, Morita K, Mochizuki A, Kurimoto N, et al. Female gender is an independent prognostic factor in non-small-cell lung cancer: A meta-analysis. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2011; 17:469–80.
17. Meza R, Meernik C, Jeon J, Cote ML. Lung cancer incidence trends by gender, race and histology in the United States, 1973–2010. *PLOS ONE* 2015;10.
18. Lung cancer non-small cell. Statistics. [Internet]. Cancer.Net2022 [cited 2023 May 23]; Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-non-small-cell/statistics>
19. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 1999; 91:1194–210.
20. Sculier J-P, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th edition of the TNM classification of malignant tumors and the proposals for the 7th edition. *Journal of Thoracic Oncology* 2008; 3:457–66.
21. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, Matsumura A, Fukai S, Tamura A, et al. Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: A comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 2010; 5:620–30.
22. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors. *Journal of Thoracic Oncology* 2015; 10:1243–60.
23. Lababede O, Meziane MA. The eighth edition of TNM staging of lung cancer: Reference Chart and diagrams. *The Oncologist* 2018; 23:844–8.

9. ANEXOS

ANEXO 1. Siglas empleadas por orden de aparición en el texto.

CPCP	Cáncer de pulmón de célula pequeña.
CPNCP	Cáncer de pulmón de célula no pequeña.
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
PAAF	Punción aspiración con aguja fina.
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer.
UICC	Union for International Cancer Control.
AJCC	American Joint Committee of Cancer.
TNM	Sistema de estadificación por tamaño del tumor, ganglio linfático, metástasis.
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades).
NCCN	National Comprehensive Cancer Network.
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica.
QT	Quimioterapia.
RT	Radioterapia.
DLCO	Diffusing capacity for lung carbon monoxide (Capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono).
PS	Performance Status.
PDL1	Programmed Death-ligand 1 (Ligando 1 de muerte programada)
SBRT	Stereotaxic body radiotherapy (Radioterapia estereotáxica corporal).
ICP	Irradiación craneal profiláctica.
SART	Stereotaxic ablative radiotherapy (Radioterapia ablativa estereotáctica)
IMRT	Intensity modulated radiation therapy (Radioterapia de intensidad moderada).
FISH	Fluorescent in situ hybridization (Hibridación in situ con fluorescencia)
ROS-1	Gen que codifica un receptor tirosina quinasa. Oncogén.
ALK	Gen que codifica una proteína tipo quinasa del linfoma anaplásico. Oncogén.
EGFR	Gen que codifica el receptor del factor de crecimiento epidérmico. Oncogén.
BRAF	Gen que codifica la proteína BRAF, señala EGFR. Oncogén.
MET	Gen que codifica un receptor tirosina quinasa. Oncogén.
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (Receptor 2 de crecimiento epidérmico humano). Oncogén.
KRAS	Kristen Rat Sarcoma Virus (Virus del Sarcoma Murino de Kristen). Gen que codifica una proteína de la familia RAS. Oncogén.
RET	Gen que codifica un receptor tirosina quinasa. Oncogén.
HCUV	Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
MALT	Mucosa-associated lymphoid tissue (Tejido linfoide asociado a las mucosas)
IPA	Índice paquetes-año.
ORL	Otorrinolaringología.
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group.
KI67	Proteína nuclear indicativa de índice de replicación celular.
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group.
SG	Supervivencia global
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza

ANEXO 2: Clasificación histológica de tumores pulmonares de la OMS (2004, modificado en 2015)²²

HISTOLOGIC TYPE AND SUBTYPES	ICDO CODE
EPITHELIAL TUMORS	
Adenocarcinoma	8140/3
Lepidic adenocarcinomae	8250/3 ^d
Acinar adenocarcinoma	8551/3 ^d
Papillary adenocarcinoma	8260/3
Micropapillary adenocarcinomae	8265/3
Solid adenocarcinoma	8230/3
Invasive mucinous adenocarcinomae	8253/3 ^d

Mixed invasive mucinous and nonmucinous adenocarcinoma	8254/3 ^d
Colloid adenocarcinoma	8480/3
Fetal adenocarcinoma	8333/3
Enteric adenocarcinomae	8144/3
Minimally invasive adenocarcinomae	
Nonmucinous	8256/3 ^d
Mucinous	8257/3 ^d
Preinvasive lesions	
Atypical adenomatous hyperplasia	8250/0 ^d
Adenocarcinoma in situ	
Nonmucinous	8250/2 ^d
Mucinous	8253/2 ^d
Squamous cell carcinoma	
Keratinizing squamous cell carcinoma ^e	8070/3
Nonkeratinizing squamous cell carcinomae	8071/3
Basaloid squamous cell carcinomae	8072/3
Preinvasive lesion	8083/3
Squamous cell carcinoma in situ	8070/2
Neuroendocrine tumors	
Small cell carcinoma	8041/3
Combined small cell carcinoma	8045/3
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Combined large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Carcinoid tumors	
Typical carcinoid tumor	8240/3
Atypical carcinoid tumor	8249/3
Preinvasive lesion	
Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia	8040/0 ^d
Large cell carcinoma	8012/3
Adenosquamous carcinoma	8560/
Sarcomatoid carcinomas	
Pleomorphic carcinoma	8022/3
Spindle cell carcinoma	8032/3
Giant cell carcinoma	8031/3
Carcinosarcoma	8980/3
Pulmonary blastoma	8972/3
Other and Unclassified carcinomas	
Lymphoepithelioma-like carcinoma ^{8082/3}	8082/3
NUT carcinomae	8023/3 ^d
Salivary gland-type tumors	
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3
Adenoid cystic carcinoma	8200/3
Epithelial-myoepithelial carcinoma	8562/3
Pleomorphic adenoma	8940/0
Papillomas	
Squamous cell papilloma	8052/0
Exophytic	8052/0
Inverted	8053/0
Glandular papilloma	
Mixed squamous and glandular papilloma	8560/0
Adenomas	
Sclerosing pneumocytomae	8832/0
Alveolar adenoma	
Papillary adenoma	8260/0
Mucinous cystadenoma	8470/0
Mucous gland adenoma	8480/0
MESENCHYMAL TUMORS	
Pulmonary hamartom	8992/0 ^d
Chondroma	9220/0
PEComatous tumors	
Lymphangioliomyomatosis	9174/1
PEComa, benigne	8714/0
Clear cell tumor	8005/0
PEComa, malignante	8714/3
Congenital peribronchial myofibroblastic tumor	8827/1

Diffuse pulmonary lymphangiomatosis	
Inflammatory myofibroblastic tumor	8825/1
Epithelioid hemangioendothelioma	9133/3
Pleuropulmonary blastoma	8973/3
Synovial sarcoma	9040/3
Pulmonary artery intimal sarcoma	9137/3
Pulmonary myxoid sarcoma with EWSR1–CREB1 translocation	8842/3 ^d
Myoepithelial tumorse	
Myoepithelioma	8982/0
Myoepithelial carcinoma	8982/3
LYMPHOHISTIOCYTIC TUMORS	
Extranodal marginal zone lymphomas of mucosa-associated	9699/3
Diffuse large cell lymphoma	9680/3
Lymphomatoid granulomatosis	9766/1
Intravascular large B cell lymphomae	9712/3
Pulmonary Langerhans cell histiocytosis	9751/1
Erdheim–Chester disease	9750/1
TUMORS OF ECTOPIC ORIGIN	
Germ cell tumors	
Teratoma, mature	9080/0
Teratoma, immature	9080/1
Intrapulmonary thymoma	8580/3
Melanoma	8270/3
Meningioma, NOS	9530/0
METASTASTATIC TUMORS	

ANEXO 3: Clasificación cáncer de pulmón, octava edición TNM. (2017)²³

T CATHEGORY	DEFINITION
TX	Tumor that is proven histopathologically (malignant cells in bronchopulmonary secretions/washings) but cannot be assessed or is not demonstrable radiologically or bronchoscopically.
T0	No evidence of primary tumor.
Tis	Carcinoma in situ: <ul style="list-style-type: none"> • Squamous cell carcinoma in situ. • Adenocarcinoma in situ (pure lepidic pattern and ≤3 cm in greatest dimension).
T1	<ul style="list-style-type: none"> • Size ≤3 cm. • Airway location: in or distal to the lobar bronchus. • Local invasion: none (surrounded by lung or visceral pleura)
SUBDIVISIONS	T1mi: Minimally invasive adenocarcinoma (pure lepidic pattern, ≤3 cm in greatest dimension and ≤5 mm invasion)—T1a (size ≤1 cm) —T1b (1 cm < size ≤2 cm)—T1c (2 cm < size ≤3 cm).
T2	Any of the following characteristics: <ul style="list-style-type: none"> • Size: >3 cm but ≤5 cm. • Airway location: invasion of the main bronchus (regardless the distance to the carina) or presence of atelectasis or obstructive. • Pneumonitis that extends to hilar region (whether it is involving part or the entire lung). • Local invasion: visceral pleura (PL1 or PL2).
SUBDIVISIONS	Subdivisions: T2a (3 cm < size ≤4 cm or cannot be determined) and T2b (4 cm < size ≤5 cm).
T3	Any of the following characteristics: <ul style="list-style-type: none"> • Size: >5 cm but ≤7 cm. • Local invasion: direct invasion of chest wall (including superior sulcus tumors), parietal pleura (PL3), phrenic nerve, or parietal pericardium. • Separate tumor nodule(s) in the same lobe of the primary tumor.

T4	Any of the following characteristics: <ul style="list-style-type: none"> • Size >7 cm. • Airway location: invasion of the carina or trachea. • Local invasion: diaphragm, mediastinum, heart, great vessels, recurrent laryngeal nerve, esophagus or vertebral body. • Separate tumor nodule(s) in an ipsilateral different lobe of the primary tumor.
N CATEGORY	
NX	Regional lymph nodes cannot be evaluated.
N0	No regional lymph nodes involvement.
N1	Involvement of ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes (includes direct extension to intrapulmonary nodes).
N2	Involvement of the ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph nodes.
M CATEGORY	
M0	No distant metastasis.
M1	Presence of distant metastasis.
SUBDIVISIONS	Subdivisions: M1a (separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe to that of the primary tumor or tumors with pleural or pericardial nodules or malignant effusion); M1b (single extrathoracic metastasis); M1c (multiple extrathoracic metastases to one or more organs).

STAGE GROUPING	
Occult carcinoma	(TxN0M0)
Stage 0	(TisN0M0)
Stage IA1	(T1aN0M0) (T1(mi)N0M0)
Stage IA2	(T1bN0M0)
Stage IA3	(T1cN0M0)
Stage IB	(T2aN0M0)
Stage IIA	(T2bN0M0)
Stage IIB	(T (1-2) N1M0) (T3N0M0)
Stage IIIA	(T (1-2) N2M0) (T3N1M0) (T4N (0-1)M0).
Stage IIIB	(T (1-2) N3M0) (T (3-4) N2M0)
Stage IIIC	(T (3-4) N3M0)
Stage IVA	(Any T, Any N, M1a, b)
Stage IVB	(Any T, Any N, M1c)

ANEXO 4: Variables a estudio y sus valores resultados.

VARIABLE A ESTUDIO	RESULTADO
NHC	Número de historia clínica otorgado por el hospital.
SEXO	H =hombre, M= mujer.
FECHA NACIMIENTO	día/mes/año.
EDAD AL DIAGNÓSTICO	Fecha de diagnóstico - fecha de nacimiento (expresado en años)
TRAMO DE EDAD	1= < 50 años, 2=50-60 años, 3=60-70 años, 4= 70-80 años, 5= > 80 años.

TABACO	F=fumador, NF=no fumador, EX= ex-fumador.
IPA	Índice paquete año (número cigarrillos días x años fumador / 20)
FECHA DIAGNÓSTICO	día/mes/año
ECOG DIAGNÓSTICO	1, 2, 3, 4, 5
A. PERSONALES	SI, NO (se recoge información para análisis descriptivo)
A. FAMILIARES	SI, NO (se recoge información para análisis descriptivo)
A. LABORALES	SI, NO (se recoge información para análisis descriptivo)
¿HALLAZGO?	SI, NO (se recoge información para análisis descriptivo)
SÍNTOMAS	R = Respiratorio, SC=síndrome constitucional, SNC= neurológico, SPN= síndrome paraneoplásico, SVCS=síndrome de vena cava superior. (se recoge información para análisis descriptivo)
HISTOLOGÍA	CPCP= célula pequeña, CPNCP = célula no pequeña.
HISTOLOGÍA CPNCP	A= Adenocarcinoma, E= Escamoso, G= Grande, NE= Neuroendocrino.
MOLECULAR CPNCP	EGFR, ALK, BRAF, KRAS, MET, PDL1.
LOCALIZACIÓN	LSD=superior derecho, LPD=posterior derecho, LID=inferior derecho, LSI=superior izquierdo, LII=inferior izquierdo, L=língula.
T (tamaño tumoral)	Tx, T1, T2, T3, T4 (se recoge información para análisis descriptivo)
N (ganglios afectos)	Nx, N1, N2, N3 (se recoge información para análisis descriptivo)
M (metástasis)	Mx, M1 (se recoge información para análisis descriptivo)
ESTADIO (escala TNM)	L=limitado, A= avanzado para CPCP. IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IVA, IVB para CPNCP.
Cirugía (QX)	SI, NO (se recoge información para análisis descriptivo)
Quimioterapia (QT)	SI, NO (se recoge información para análisis descriptivo)
Inmunoterapia (IT)	SI, NO (se recoge información para análisis descriptivo)
Radioterapia (RT)	SI, NO (se recoge información para análisis descriptivo)
TOXICIDAD RT	0, 1, 2, 3, 4 (se recoge información para análisis descriptivo)
¿ÉXITUS?	SI, NO
FECHA ÉXITUS	día/mes/año
SUPERVIVENCIA	Fecha de éxitus - fecha de diagnóstico (expresado en días)

Nota: Para aquellas en las que se indica "se recoge información para análisis descriptivo" se reservó un apartado de libre configuración para añadir sin codificar los datos correspondientes a la variable a estudio que fueran de interés de cara al análisis descriptivo.

ANEXO 5. Escala funcional o de desempeño físico según ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

Validada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para evaluar la calidad de vida del paciente con cáncer o "performance status" en función de las capacidades del paciente en su vida diaria al máximo de su autonomía.

ECOG 0	Asintomático. Activo para el trabajo y actividades normales de la vida diaria.
ECOG 1	Sintomático. Restricción en actividad física exigente. Sí trabajo.
ECOG 2	Sintomático. El paciente permanece en la cama < 50% del día. No trabajo. Satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
ECOG 3	Sintomático. El paciente permanece en la cama > 50% del día. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria.
ECOG 4	Postrado. El paciente permanece en la cama el 100% del día. Necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria.
ECOG 5	Paciente fallecido.

ANEXO 6. Escala de toxicidad de la radioterapia elaborada por la RTOG (Radiation Therapy Oncology Group).

Evalúa toxicidades individuales que pueden darse de forma habitual en los tratamientos por cáncer.

G° 0	Ausencia de toxicidad.
G° 1	Toxicidad leve.
G° 2	Toxicidad moderada.
G° 3	Toxicidad severa e indeseable.
G° 4	Toxicidad que amenaza la vida o incapacita de forma importante.
G° 5	Muerte tóxica.

10. PÓSTER

FACTORES PRONÓSTICO EN UNA SERIE DE PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN TRATADOS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA DEL HCUV

TRABAJO DE FIN DE GRADO MEDICINA CURSO 2022-2022

UVa



AUTORA: Elena Martín Nieto
TUTORA: Pilar Alonso Martínez.



INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la principal causa de mortalidad por cáncer en los países desarrollados.

Dada la elevada incidencia y el mal pronóstico, muchos estudios se centran en la prevención y el conocimiento de factores pronósticos. Su prevención se basa en el control de los factores de riesgo, especialmente el tabaquismo. El conocimiento de los factores pronósticos es útil a la hora de indicar el tratamiento más apropiado y evaluar su respuesta, conocer el curso de la enfermedad y de cara a diseñar ensayos clínicos.

OBJETIVOS

Objetivo principal.

- **Análisis descriptivo** de la muestra de pacientes para determinar **factores de riesgo**.
- **Análisis** de los datos de **supervivencia** de la muestra según variables diferenciales para **determinar factores pronósticos**.

Objetivos secundarios.

- **Comparativa** de los datos obtenidos con otros estudios observacionales sobre cáncer de pulmón a gran escala.
- **Revisión de las nuevas guías** de tratamiento de cáncer de pulmón célula pequeña y cáncer de pulmón no célula pequeña.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un **estudio de cohortes retrospectivo** compuesto por una muestra de **30 pacientes** seleccionados de forma **aleatoria** elegidos de manera aleatoria entre los diagnosticados de cáncer de pulmón y tratados por el servicio de oncología radioterápica del HCUV durante el año 2020.

Se revisaron las historias clínicas informatizadas y a papel y se analizaron los datos a través del programa informático **IBM SPSS Statistics 26**.

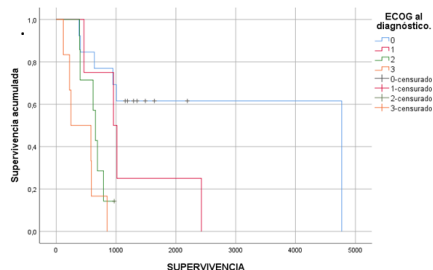
Las variables cualitativas se definieron según su distribución de frecuencias tanto absolutas como relativas. Las variables cuantitativas se presentan con la media y la desviación típica.

Se ha considerado estadísticamente significativo valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Con fecha 01/03/2023 se produjeron un total de 22 fallecimientos (73,3%). La probabilidad de supervivencia disminuye con el tiempo.

En el análisis de supervivencia según estado funcional del paciente mediante escala ECOG al diagnóstico, tipo histológico y estadiaje; las medianas de supervivencia llevan a que el **test Log-Rank** rechace la hipótesis nula de igualdad de funciones de supervivencia entre los diferentes grupos ($p < 0,05$). Podemos afirmar que son factores pronóstico de esta enfermedad en nuestra muestra, con peor pronóstico a mayor grado ECOG, tipo histológico célula pequeña y mayor estadio.

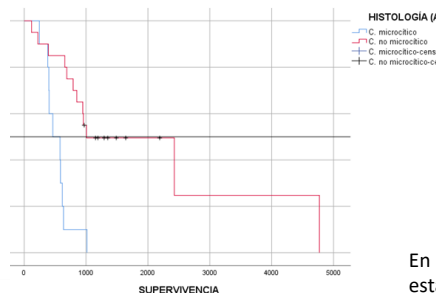


Comparado con los pacientes ECOG 0, el riesgo de muerte para...

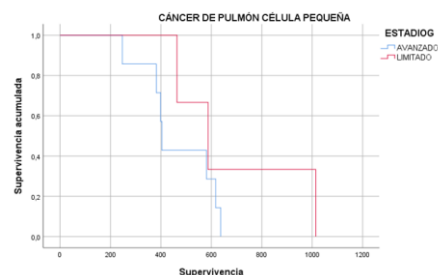
ECOG 1 → **2 veces mayor**.

ECOG 2 → **5 veces mayor**.

ECOG 3 → **12 veces mayor**.



La supervivencia mediana para el CPCP fue claramente inferior al CPNCP, con un riesgo de muerte **5 veces mayor**.



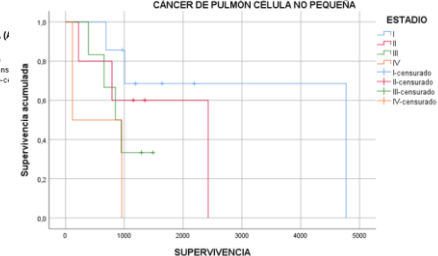
En el CPCP el riesgo de muerte para los pacientes con estadio avanzado es el **triple** que para estadio limitado.

En el CPNCP, comparado con los pacientes estadio 1, el riesgo para...

Estadio 2 → **2 veces mayor**.

Estadio 3 → **3 veces mayor**.

Estadio 4 → **8 veces mayor**.



CONCLUSIONES

La muestra de pacientes recogida ($n = 30$) es ciertamente **insuficiente de cara a aportar datos estadísticamente significativos**. Sin embargo, tras el análisis de los datos y la comparativa con estudios a gran escala, podemos afirmar que siendo una muestra pequeña y seleccionada de forma aleatoria, puede considerarse **representativa** de la población.

Este trabajo de revisión de factores de riesgo y factores pronóstico realizado a gran escala supondría un importante interés científico. Conocer y comprender estos factores es crucial para el diseño de algoritmos de actuación, guías de tratamiento, programas de cribado, planes de prevención y ensayos clínicos orientados según pronóstico en aras de disminuir su incidencia y mortalidad, mejorar la calidad de vida del paciente y poder ofrecer expectativas basadas en una buena evidencia científica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Paesmans M. Prognostic and predictive factors for lung cancer. *Breathe* 2012; 9:112–21
2. Sculier J-P, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th edition of the TNM classification of malignant tumors and the proposals for the 7th edition. *Journal of Thoracic Oncology* 2008; 3:457–66.
3. Meza R, Meernik C, Jeon J, Cote ML. Lung cancer incidence trends by gender, race and histology in the United States, 1973–2010. *PLOS ONE* 2015;10.