

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE CIEGO DE ÁVILA

Evaluar el comportamiento de factores pronósticos en la mortalidad por cáncer de pulmón en el municipio de Ciego de Ávila.

Autor: Dr. Luis Paéz Ojeda.

2014.

*UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE CIEGO
DE ÁVILA*

Evaluar el comportamiento de factores pronósticos en la mortalidad por cáncer de pulmón en el municipio de Ciego de Ávila.

Tesis en opción al título de Especialista de 1er Grado en Medicina Interna.

Autor: Dr. Luis Paéz Ojeda. Residente de 3er Año de Medicina Interna.

Hospital Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola. Ciego de Ávila.

Tutor: Msc. Cristóbal Mayola Alberto. Especialista 2do Grado en Medicina Interna Profesor Auxiliar.

Asesores: Dr. Loisel Bello Ulloa. Especialista de 1er Grado en Neumología. Profesor Asistente.

Msc. José Manuel González Cendán. Especialista 1er Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente.

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	5
MARCO TEÓRICO	6
MATERIAL Y MÉTODO	34
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	42
CONCLUSIONES	50
RECOMENDACIONES	51
BIBLIOGRAFÍA	52
ANEXOS	60

RESUMEN

Se realizó un estudio observacional analítico longitudinal retrospectivo de casos y controles, para evaluar la asociación y comportamiento de factores pronósticos de mortalidad en menos de 12 meses, en pacientes con cáncer de pulmón del municipio de Ciego de Ávila, durante el período de abril del 2011 a diciembre 2013. Se trabajó con una muestra de 90 pacientes fallecidos en menos de 12 meses y se seleccionó un control por caso con el diagnóstico de dicha entidad y supervivencia de más de 1 año. Se empleó la prueba de independencia basada en la distribución de Chi cuadrado para determinar la presencia de asociación estadística entre variables categóricas y se calculó Odd ratio para la cuantificación de riesgo. Se encontraron asociados a la mortalidad en un periodo menor a los 12 meses, los pacientes que presentaron etapa clínica III o IV, antecedentes patológicos familiares de cáncer de pulmón, tamaño del tumor en clasificación (T_3 , T_4) o ganglios regionales distribuidos según clasificación (N_2 , N_3).

Palabras claves: Cáncer de Pulmón, Factores pronósticos de mortalidad en cáncer de pulmón.

Introducción

El cáncer de pulmón, enfermedad casi excepcional al inicio del siglo XX, se ha convertido en un problema sanitario de primer orden. Se trata del cáncer más frecuente que padece la humanidad y se estimó que para el año 2000 se diagnosticarán 2.000.000 de casos anuales, siendo actualmente una de las mayores causas de muerte por cáncer en los países desarrollados. (1-3)

Su incidencia global y su mortalidad han aumentado drásticamente en los últimos 30 años. Así, durante el año 2006 en Europa, el cáncer de pulmón constituyó aproximadamente el 12% de los nuevos casos de cáncer y el 19,7% de las muertes relacionadas con cáncer. Este aumento global en la incidencia, junto con el hecho de que la supervivencia global a 5 años en los pacientes con esta enfermedad es menor del 15%, acentúa la magnitud de la epidemia del cáncer de pulmón. (2,3)

Solamente en Estados Unidos es la principal causa de muerte por cáncer tanto en hombres como en mujeres. En la Unión Europea se diagnostican más de 150.000 nuevos casos anualmente, de los que casi el 90% corresponden a varones, lo que representa que 1 de cada 10-15 varones y 1 de cada 80 mujeres europeas desarrollarán cáncer de pulmón. La incidencia estimada de nuevos casos en España (referida al año 1990) es de 14.000 en varones y 1400 en mujeres, correspondiendo a una tasa ajustada de 51,7 para varones y de 4,0 para mujeres. El promedio para la Unión Europea en ese mismo año fue de 55,6 y 10,3 respectivamente. (3-5)

Se convierte así el cáncer de pulmón en la principal causa de muerte a escala mundial. Más del 70% de las defunciones por cáncer se registraron en países de ingresos bajos y medianos. Se prevé que el número de defunciones por cáncer siga aumentando en todo el mundo y supere los 13,1 millones en 2030. (4,5)

La finalidad actual de la lucha contra el cáncer de pulmón es reducir tanto la incidencia de la enfermedad como la morbilidad y mortalidad resultantes partiendo no solo de factores de riesgo los cuales predisponen el inicio de la enfermedad, sino además de factores pronósticos los cuales nos permiten establecer un diagnostico precoz,

tratamiento adecuado y una asistencia paliativa que permita alargar el tiempo de vida del paciente y mejorar así su estilo de vida (6,7). Sabemos que el cáncer de pulmón es consecuencia de múltiples cambios genéticos en las células epiteliales pulmonares ocasionados, en gran medida, por la exposición al tabaco. Por lo tanto, es imprescindible un buen conocimiento de las bases moleculares y genéticas que conlleva el desarrollo de esta enfermedad, para favorecer las medidas preventivas a tomar. (7)

Algunos factores que determinan la incidencia de la alta mortalidad en el cáncer son, el humo de tabaco que es, con gran diferencia, el principal factor de riesgo para desarrollar cáncer de pulmón. (8) El humo de tabaco contiene 4.000 sustancias químicas diferentes entre las que se incluye un mínimo de 40 componentes con un potencial cancerígeno demostrado, como las nitrosureas y el benzopireno. Una persona de 35 años fumadora de 20 o más cigarrillos al día tiene un riesgo del 13% de morir de un cáncer de pulmón antes de los 75 años de edad y un 28% de posibilidades de fallecer de alguna enfermedad relacionada con el tabaco. La prevalencia de tabaquismo sigue siendo muy alta, y lo que es más preocupante, el sector de población en el cual el tabaquismo está aumentando de manera más significativa es en adolescentes, y estratos sociales más bajos, así como en los países poco desarrollados. Desafortunadamente, ello es debido en gran parte al éxito de campañas publicitarias muy agresivas dirigidas a fomentar el tabaquismo entre estos sectores de población. (7,8)

El envejecimiento es otro factor fundamental en la aparición del cáncer. La incidencia de esta enfermedad aumenta muchísimo con la edad, muy probablemente porque se van acumulando factores de riesgo de determinados tipos de cáncer. La acumulación general de factores de riesgo se combina con la tendencia que tienen los mecanismos de reparación celular a perder eficacia con la edad. Aunque se presenta en cualquier edad el cáncer es una enfermedad del anciano, más del 65 % de todas las enfermedades malignas ocurren en este grupo, lo que se corresponde con nuestros resultados ya que el 65,66% se diagnostica en mayores de 65 años. Decrece en las edades de 80 años por una baja calidad en su diagnóstico y existencia de subregistros

(9). El sexo masculino es el más afectado por la enfermedad con un 66,26% lo que se corresponde con la bibliografía revisada (10).

Sexo la incidencia de cáncer de pulmón ha pasado de una relación varón/mujer de 7:1 hace tan sólo unos años a una relación 2:1 en la actualidad y constituye la causa más frecuente de muerte por cáncer en la mujer por delante del cáncer de mama. (10,11) Existen diferencias respecto al tipo histológico de cáncer de pulmón entre varones y mujeres. En el varón el más frecuente es el carcinoma escamoso y en la mujer el adenocarcinoma. Entre los varones fumadores el riesgo relativo para desarrollar un carcinoma escamoso y un carcinoma de células pequeñas es similar, mientras que en las mujeres el riesgo relativo para desarrollar un carcinoma de células pequeñas es más alto que el que tienen para desarrollar un carcinoma escamoso. La diferente incidencia de los diversos tipos histológicos entre hombres y mujeres sugiere que otros factores además del tabaco podrían influir en su desarrollo. En el desarrollo del cáncer de pulmón en la mujer se ha postulado el efecto hormonal y muy especialmente el de los estrógenos. (10)

Polución atmosférica. Existe una diferencia pequeña pero consistente en la incidencia y mortalidad por cáncer de pulmón entre áreas urbanas y rurales que sugieren que la polución atmosférica podría jugar un papel carcinogénico en zonas urbanas densamente pobladas. (10, 12,13)

Predisposición hereditaria. Está demostrado que las características genéticas del individuo influyen de manera determinante en el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón tras exposición al tabaco o a otros. (10, 12,13)

Los cánceres de pulmón se originan, en su gran mayoría, en las células del epitelio respiratorio. (11) En los últimos años, se han clonado y seleccionado diferentes receptores específicos para factores de crecimiento como el del GRP y el EGF, lo que ha impulsado el desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas (todavía en fase de experimentación) basadas en intentar inhibir el crecimiento autocrino de los tumores mediante fármacos que actúan como antagonistas o compiten con los receptores específicos. En el pulmón puede originarse una serie de tumores benignos y malignos,

pero la inmensa mayoría (90 al 95%) son carcinomas broncogénos. Aproximadamente, el 5% son carcinoides bronquiales y el 2 al 5% son tumores mesenquimales de diversos tipos. El término broncogénico indica que el origen de estos tumores malignos es el epitelio bronquial (y en ocasiones, el bronquiolar). Se han propuestos muchas clasificaciones histológicas del carcinoma broncogénico, pero algunas de las más conocidas, basadas en las clasificaciones de la OMS son las que dividen a estos tumores en cuatro categorías principales: Carcinoma Epidermoide (25 al 40%); Adenocarcinoma (25 al 40%), Carcinoma de Células Pequeñas (20 al 25%) y el Carcinoma de Células Grandes (10 al 15%) (3-4). Su supervivencia global, a los 5 años entre los años 1989 a 1994 fue de 14 %. Aproximadamente del 75 al 80 % son de histología no células pequeñas, y la mayoría de los pacientes se presenta en estadio avanzado de la enfermedad (Estadio III) o en fase de enfermedad metastásica (Estadio IV). (11,12)

Los pacientes que reciben tratamiento quirúrgico con intención curativa presentan una tasa de supervivencia de 50 a 80 %, lo que implica la necesidad de mejores tratamientos sistémicos para curar el micro-metástasis oculto. (12,13) La mayoría de los pacientes que se presentan con enfermedad avanzada requieren quimioterapia y/o radioterapia, lo que hace que el pronóstico global para los pacientes con cáncer pulmonar sea sombrío a pesar de los avances tecnológicos introducidos en la práctica médica actual. El objetivo consiste en curar la enfermedad o prolongar considerablemente la supervivencia y mejorar la calidad de vida del paciente. El diagnóstico y el tratamiento del cáncer se complementan con el apoyo psicológico. (14)

En Cuba el cáncer representa la segunda causa de muerte y entre los tipos de cáncer el de pulmón ocupa el primer lugar, en nuestra provincia Ciego de Ávila el cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer. (9, 10)

Problema: No se conoce los factores pronósticos relacionados a la mortalidad menor de un año de la fecha de diagnóstico en pacientes con cáncer de pulmón en el municipio de Ciego de Ávila.

Objetivo general:

Evaluar la asociación de factores pronósticos en la incidencia de la mortalidad por cáncer de pulmón en menos de un año desde la fecha de diagnóstico en pacientes del municipio de Ciego de Ávila.

Objetivos específicos:

- 1- Caracterizar la muestra según algunas variables sociodemográficas.
- 2- Identificar las etapas clínicas y utilización de tratamiento quirúrgico en los pacientes con cáncer de pulmón.
- 3- Determinar la posible asociación entre presencia de factores pronósticos e incidencia de mortalidad.
- 4- Cuantificar el riesgo de exposición a factores de pronósticos de mortalidad por cáncer de pulmón.

Hipótesis: Existen factores pronósticos que pudieran estar asociados a la mortalidad temprana en pacientes con cáncer de pulmón del municipio Ciego de Ávila.

Marco teórico

1. Aspectos generales

El cáncer de pulmón es un importante problema de salud pública en el mundo. En la actualidad es el tumor más frecuente en varones y es la principal causa de muerte atribuida a cáncer.

A pesar de los avances realizados en el tratamiento a lo largo de las últimas décadas, la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón es todavía pobre. La tasa de supervivencia al año mejoró del 34% en 1975 al 41% en 1996; sin embargo la tasa de supervivencia a los cinco años para todos los estadios combinados es de sólo el 14%. Las tasas de supervivencia a los cinco años están alrededor del 50% para los pacientes con enfermedad localizada, del 20% con enfermedad regional y del 2% para aquellos pacientes con enfermedad metastásica. (12)

Aproximadamente sólo un 15% de los cánceres de pulmón son diagnosticados cuando aún están localizados. La prevención y la detección precoz del cáncer de pulmón han demostrado ser difíciles. Los métodos de cribado poblacional con radiografía de tórax, citología de esputo y fibrobroncoscopia han mostrado una eficacia limitada. En el futuro, estudios radiológicos más sensibles, como la tomografía computerizada helicoidal de dosis bajas, o los marcadores moleculares en materiales de biopsia o en esputo podrían ser de valor en el screening del cáncer de pulmón. (12)

Su principal factor etiológico como ya sabemos, es el tabaco, y su extensión es tan importante, que sitúa a esta enfermedad como uno de los mayores problemas de salud en el futuro (2). Se conocen muchos tipos histológicos de neoplasias pulmonares. La clasificación histopatológica más aceptada del cáncer de pulmón es la de la OMS, cuya última actualización se llevó a cabo en 19992. (11) Este sistema es el resultado del esfuerzo y colaboración de patólogos reconocidos mundialmente, cuyo objetivo ha sido definir criterios para establecer categorías diagnósticas que reflejen el comportamiento biológico de estos tumores. Las categorías con más

relevancia clínica son las de carcinoma de pulmón de células pequeñas (CPCP) y la de carcinoma de pulmón no de células pequeñas (CPNCP).

Hasta hoy se han definido múltiples factores implicados en el pronóstico del cáncer de pulmón, algunos de ellos comunes para toda variedad histológica, como son el estadiaje y el estado general del paciente, dentro de los más importantes. Sin embargo, analizaremos por separado los factores pronósticos referentes al grupo de los CPNCP y CPCP, dado que su comportamiento y respuesta terapéutica son muy diferentes. (11)

Sin duda alguna, el conocimiento del estadio de la enfermedad constituye el factor pronóstico (FP) más importante para los CPNCP y uno de los más poderosos para CPCP como veremos más adelante. Se denomina estadiaje a la medida de la extensión del tumor, que permite agrupar a los pacientes con similar enfermedad, con fines pronósticos, analíticos o terapéuticos. No hay duda de que cuanto más precozmente se descubra un cáncer de pulmón, mayor será la posibilidad de supervivencia del paciente. Los pacientes con pequeños tumores (estadio I) descubiertos accidentalmente o por screening presentan las mejores supervivencias. Sin embargo, conforme la extensión de la enfermedad avanza en el momento del diagnóstico, la supervivencia decrece radicalmente. (11)

Resulta decepcionante que los estudios de screening en fumadores, realizados en el ámbito del Instituto Nacional del Cáncer Americano hayan fracasado en su intento de demostrar algún beneficio en la mortalidad específica por cáncer de pulmón desaconsejándose hasta el momento su práctica. Sin embargo, es importante destacar que otros estudios demuestran que los cánceres de pulmón descubiertos por citologías de esputo, sin anomalías radiológicas acompañantes presentan tasas de supervivencia a 5 años superando el 90%. Es probable que los avances conseguidos en los últimos años con tecnología que permite mayor sensibilidad y especificidad de la citología de esputo, mejor localización de lesiones precoces endobronquiales y pulmonares, puedan próximamente demostrar que la detección precoz es útil. Si así fuera, el objetivo fundamental de mejorar la supervivencia en el

cáncer de pulmón sería también posible cuando se consigan detectar y tratar mayor número de lesiones en estadio precoz. (11)

El conocimiento profundo de las características del enfermo y de las variables específicas del tumor nos suministra los principales FP que nos ayudan a predecir correctamente las probabilidades de progresión, supervivencia, complicaciones o respuesta al tratamiento. Desgraciadamente, hoy todavía no podemos decir que el impacto del tratamiento en el pronóstico de la mayor parte de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón sea tan importante como los otros factores mencionados anteriormente. El uso y utilidad de los FP es un tema de intensa investigación en la actualidad, con interés extremo en algunas áreas como el papel de nuevas variables relacionadas con la biología tumoral: protooncogenes, genes supresores de tumores, proteasas de la matriz extracelular o factores angiogénicos entre otros. (13)

La solución para el problema del cáncer de pulmón requiere de los esfuerzos combinados de investigadores y clínicos, así como de la educación social sobre los factores de riesgo, aclarando los mecanismos de la enfermedad y mejorando la atención clínica. Los tratamientos locales y sistémicos (cirugía, radioterapia y quimioterapia) pueden mejorar la supervivencia del cáncer de pulmón. Sin embargo, la opción terapéutica más adecuada depende de una correcta estadificación del tumor previa a la instauración del tratamiento. En los pacientes con enfermedad más avanzada, un abordaje multidisciplinario, con valoraciones y recomendaciones del cirujano, el oncólogo médico y el radioterapeuta, es la mejor manera de alcanzar un tratamiento óptimo. (14)

En el futuro, el conocimiento de los cambios moleculares que predisponen al desarrollo de la enfermedad puede llevar a estrategias de quimioprevención o a tratamientos dirigidos a alteraciones genéticas. En la actualidad, se están llevando a cabo numerosos ensayos clínicos alrededor del mundo, en el intento de entender mejor y evaluar diferentes combinaciones de tratamientos multidisciplinarios.

2. Epidemiología

En 1912, Adler publicó un libro titulado Primary Malignant Growths of the Lungs and Bronchi, donde recogió todos los casos de cáncer de pulmón publicados en la literatura mundial. Sólo pudo verificar 374 casos. (15)

Hace 60 años todavía se estimaba que el carcinoma broncogénico era una enfermedad poco común, pero desde la década de los ochenta se ha convertido en el tumor más frecuente a nivel mundial. Se estima que el cáncer de pulmón constituye el 12.8% de todos los tumores diagnosticados en el mundo, pudiendo ser catalogado como de auténtica epidemia. (16)

La asociación epidemiológica entre tabaco y cáncer de pulmón fue demostrada en los años 50, produciéndose el reconocimiento por las autoridades sanitarias una década después. Debido a la elevada mortalidad de esta enfermedad y a la evidente relación con el consumo de tabaco, el cáncer de pulmón constituye una de las principales causas de muerte evitable a nivel mundial. En el mundo, el cáncer de pulmón presenta una clara distribución geográfica y por sexos en estrecha relación con el consumo de tabaco. De esta forma, en 1990 las mayores tasas de incidencia se registraban en países como Estados Unidos, Canadá y Reino Unido, y las más bajas en India, Uganda y Mali. (16) La incidencia en mujeres es más alta en USA, Canadá, Dinamarca e Inglaterra, mientras que en países como Francia, Japón o España presentan valores más bajos debido al reciente aumento en la prevalencia del hábito tabáquico en el sexo femenino. En 1999 la tasa de incidencia en hombres del cáncer de pulmón en los países en vías de desarrollo era de 14,1 por 100.000 frente a una tasa de 71.4 por 100.000 en los países desarrollados. Para las mujeres la tasa de incidencia es de 5,1 por 100.000 en países en vías de desarrollo y de 21,2 por 100.000 en países desarrollados. (17) Las cifras en los países en vías de desarrollo pueden subestimar las reales ya que muchos casos pueden ser no diagnosticados o no declarados en áreas donde la cobertura sanitaria es precaria. Una excepción a la falta de datos es China, donde se han hecho grandes estudios epidemiológicos en cáncer de pulmón. Liu y colaboradores estimaron que cerca de 800.000 hombres chinos morirían de cáncer de pulmón en 1998. (18) Otros han predicho que en China, donde reside un tercio de la población fumadora del mundo,

habrá millones de muertes anuales por cáncer de pulmón hacia la mitad del siglo XXI. (19)

En España los tumores más frecuentes son el carcinoma broncogénico seguido de lejos por el colorrectal para hombres, y el cáncer de mama y el colorrectal en mujeres. El cáncer de pulmón en España supone 18.500 casos nuevos al año y fue el responsable de 17.000 muertes en el 2003. (20) Es mucho más frecuente entre los hombres españoles que entre las mujeres, como posible reflejo del retraso en la adquisición del hábito de fumar tabaco por parte de las mujeres y por un menor riesgo laboral. Sin embargo la tendencia del consumo de tabaco de las mujeres españolas empieza a mostrar su efecto en la evolución observada en los últimos años.

3. Factores de riesgo

Aunque las causas de cáncer de pulmón son casi exclusivamente ambientales, existe con toda probabilidad una diferencia individual en la susceptibilidad a los agentes carcinógenos respiratorios. El riesgo de desarrollar la enfermedad vendría dado por la relación entre la exposición a agentes etiológicos o protectores y la susceptibilidad individual a esos agentes. La etiología es pues multifactorial y existen interacciones sinérgicas entre los diferentes factores de riesgo como ocurre entre el consumo de tabaco y la exposición al asbesto. Dada la multiplicidad de los factores de riesgo, una pregunta práctica sería cual es la contribución relativa de cada uno de ellos en el desarrollo del cáncer de pulmón, y dada la interacción entre ellos, la suma de riesgos atribuibles puede superar el 100%. En Estados Unidos, el tabaquismo activo sería responsable de un 90% de los carcinomas broncogénicos; la exposición a agentes carcinógenos ocupacionales lo serían en 9 al 15%; el contacto con gas radón estaría relacionado con un 10%, (21) y la polución atmosférica con quizás un 1 o 2%, (22) la contribución de los factores nutricionales no puede ser estimada aún de forma precisa.

3.1. Tabaquismo

En el humo del tabaco hay más de 4000 compuestos de los cuales alrededor de 50 tienen reconocida capacidad para generar cáncer, destacando el benceno, el cloruro de vinilo, el benzopireno, el formaldehído, la hidracina, el nitropropano, las nitrosaminas y el uretano. Los productos de degradación de éstas y otras sustancias derivadas del humo del tabaco se detectan en la orina de los fumadores (23) confirmándose así su absorción por el organismo. Sabemos que los carcinógenos del tabaco poseen la capacidad de ocasionar alteraciones genéticas en humanos, incluso desde fases tempranas de la exposición, y disponemos de las pruebas obtenidas en estudios experimentales sobre modelos animales, que confirman al tabaco como causa de cánceres pulmonares y en otras localizaciones. La nicotina, principal responsable del efecto adictivo del tabaco, podría tener también un cierto efecto carcinogénico.

3.1.1. Tabaquismo activo

Existen suficientes datos epidemiológicos procedentes de estudios prospectivos del tipo casos-contróles y de cohortes, que demuestran en seres humanos el papel fundamental del tabaquismo activo en la génesis del cáncer de pulmón. (24) claramente relacionado con la duración del hábito y la intensidad del consumo, de manera que en fumadores de más de un paquete diario la posibilidad de padecer cáncer de pulmón puede ser hasta 25 veces superior a la de los no fumadores. (25) Por otra parte, sabemos que el abandono del tabaco conlleva una disminución progresiva de dicho riesgo. (24,25)

El riesgo está Sin embargo, incluso en periodos de abstinencia de más de 40 años, el riesgo de padecer un cáncer de pulmón es todavía mayor entre los antiguos fumadores frente a los que nunca han fumado. (26) A un nivel más amplio se ha observado como las curvas de incidencia o mortalidad por cáncer de pulmón han evolucionado en diferentes países de manera paralela a la evolución del hábito tabáquico, pero con varias décadas de retraso. (27)

Se ha establecido una relación clara entre el tabaquismo y todos los tipos histológicos mayores de carcinoma broncogénico. A pesar de la importante

investigación realizada, los mecanismos que llevan al desarrollo de los diferentes tipos de cáncer de pulmón no son bien conocidos. En un metaanálisis realizado sobre 48 estudios se comprobó que el riesgo relativo de fumadores o exfumadores fue 3,22 para el diagnóstico de adenocarcinoma, de 5,64 para el carcinoma de células grandes, de 11,3 para los carcinomas escamosos y de 12,9, para el carcinoma microcítico. (28) En las primeras décadas de la epidemia del cáncer de pulmón, el carcinoma epidermoide era el tipo histológico más frecuente seguido del carcinoma de células pequeñas. A partir del final de la década de los setenta se inició un aumento del adenocarcinoma, siendo en la actualidad el tipo más frecuente en países como USA y Japón. (29) Este cambio se ha relacionado con el uso de cigarrillos con filtro que permiten en las inhalaciones más profundas la llegada de pequeñas partículas a la periferia del pulmón y con el mayor consumo de cigarrillos bajos en alquitrán que tienen una elevada concentración de N-nitrosaminas, capaces de producir adenocarcinomas en animales de experimentación. (24,27)

3.1.2. Tabaquismo pasivo

Se entiende como tal a la exposición de los no fumadores al humo del tabaco del ambiente, que para ser significativa se requiere que tenga lugar en espacios cerrados. Es conocido que las personas fumadoras pasivas presentan alteraciones genéticas similares a las encontradas en fumadores activos, y que los llamados marcadores biológicos de exposición al humo de tabaco ambiental se hallan en estos individuos en concentraciones más altas que en la población no expuesta humo. (30) Además el de tabaco ambiental induce tumores en animales de laboratorio. Se calcula que entre el 40 y el 70% de niños y adultos inhalan involuntariamente humo de tabaco en su domicilio y centro de trabajo. (30,31) Para algunos autores casi la cuarta parte de los casos de carcinoma broncogénico en no fumadores pueden ser atribuidos al tabaquismo pasivo. Diversos metaanálisis han hallado que las parejas no fumadoras de personas fumadoras activas presentan un riesgo relativo de sufrir un cáncer de pulmón entre 1,23 y 1,25, que es significativamente mayor al de los individuos no expuestos. (32,33) Al igual que en los fumadores activos, existe una relación directa entre la duración y la intensidad de la inhalación pasiva del humo del

tabaco y la posibilidad de desarrollar un cáncer de pulmón. (33) También se ha visto que con el paso del tiempo, las personas que dejaron de estar expuestas reducen el riesgo de padecer la enfermedad. Teniendo en cuenta los estudios disponibles tanto la EPA (Environmental Protection Agency) estadounidense en 1992, (34) como la IARC (Internacional Agency for Research on Cancer) en 2002, afirman que la exposición involuntaria al humo del tabaco es causa de cáncer de pulmón en seres humanos.

3.2. Factores ocupacionales

El grupo de agentes cancerígenos que pueden hallarse en el ambiente laboral se considera la segunda causa en importancia del cáncer de pulmón. Entre el 9 y 15% de los tumores diagnosticados en hombres y en torno al 5% de los desarrollados por mujeres, pueden ser atribuidos a la inhalación de agentes cancerígenos en el medio laboral. (24) Existen diversos agentes definitivamente asociados con el cáncer de pulmón reconocidos por la IARC, aunque en la práctica no es sencillo conocer de forma precisa cual es el papel que juegan cada uno de ellos dado que los estudios que lo evalúan presentan con frecuencia limitaciones como la dificultad para diferenciar los efectos de los carcinógenos a los que están expuestos simultáneamente, la combinación de riesgos cuando se añade el consumo de tabaco, el largo periodo que transcurre entre la exposición y la aparición del tumor y la general escasez de información por parte de las empresas de los riesgos a los que los trabajadores están sometidos. (24)

Entre 1990 y 1993, alrededor de 32 millones de trabajadores de la Unión Europea, un 23% del total, y 3 millones de trabajadores en España, un 25,4% de la totalidad, estaban expuestos en su medio laboral a sustancias carcinógenas. En España un 4% de las muertes por cáncer ocurridas en 1991 fueron por inhalación de carcinógenos ocupacionales, correspondiendo un 65% a cáncer de pulmón. (24)

Por la información disponible, parece muy probable que el asbesto, las radiaciones ionizantes y el humo del tabaco ambiental sean los agentes que en mayor medida puedan inducir la aparición de un carcinoma broncogénico en los trabajadores.

3.3. Predisposición genética

Existen diferentes trabajos, fundamentalmente del tipo caso-control, que muestran en el cáncer de pulmón unos incrementos de riesgo, Odds Ratio (OR), en torno a 2-3, y diferencias estadísticamente significativas, cuando existe agregación familiar. (24, 35) La susceptibilidad genética podría explicar, al menos parcialmente, la aparición de algunos casos de enfermedad en no fumadores, y que sólo un 10-15% de las personas expuestas al humo del tabaco desarrollen el tumor.

Se han investigado activamente los mecanismos de susceptibilidad en que podría estar implicado algún gen poco frecuente pero de alta penetrancia, aún no identificado, y otros de baja penetrancia pero más frecuentes. (35) Los genes que modulan la respuesta del organismo frente a las sustancias cancerígenas (reparación de DNA y activación o inactivación de carcinógenos) se incluyen en este último grupo, y presentan polimorfismos que dan lugar a alteraciones en la estructura, función o niveles de los diferentes enzimas que codifican. De esta manera, tendrían un riesgo más alto de padecer un carcinoma broncogénico, las personas portadoras de ciertas variantes de los enzimas activadores de carcinógenos (enzimas fase I), la ausencia de algunos enzimas detoxificantes de carcinógenos (enzimas fase II) y otros polimorfismos en genes reparadores de DNA.

Entre los enzimas de fase I, los más significativos son los derivados de los polimorfismos de los genes CYP (citocromo P450), que se sabe activan importantes procarcinógenos del humo del tabaco (nitrosaminas, benzopirenos, etc.) de manera que llegan a ser más reactivos y poseen mayor capacidad mutagénica. Existen diferentes variables alélicas del gen CYP, entre las que destacan CYP1A1 y CYP2D6. Respecto a la primera se han publicado metaanálisis que encuentran unas OR entre 1,27 y 2,36, con significación estadística en el límite, (36,37) pero referente a CYP2D6, los datos disponibles no lo asocian a una mayor posibilidad de padecer cáncer de pulmón.

Entre los enzimas fase II, la Glutation S-Transferasa (GST) es el más representativo, con más de 20 isoenzimas (GSTM1, GSTT2, GSTP1, etc.). Generalmente catalizan

reacciones de conjugación, por ejemplo con hidrocarburos aromáticos policíclicos, para formar derivados más hidrosolubles y fácilmente eliminables. Se ha encontrado un modesto aumento del riesgo de cáncer de pulmón en las personas que carecen del enzima GSTM1, OR: 1,17. (38) En los estudios relativos a la ausencia de GSTT1, muestran resultados contradictorios.

La combinación de dos o más polimorfismos genéticos pertenecientes a la misma o distinta familia de enzimas parece asociarse al cáncer de pulmón. Contamos además con un metaanálisis sobre genes reparadores de DNA implicados en la vía de reparación-escisión de nucleótidos que relaciona la presencia de algunos polimorfismos con una pequeña, pero significativa modificación del riesgo de sufrir cáncer de pulmón. (39)

4. Clasificación

Según la clasificación de tumores de pulmón de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicada en el año 2004. (40) De todos ellos, los tipos histológicos más frecuentes son el carcinoma epidermoide, el adenocarcinoma, el carcinoma de células grandes y el carcinoma de células pequeñas, que entre los cuatro suman el 99% de todos los cánceres de pulmón. (41)

Clasificación histológica de los tumores epiteliales malignos de pulmón, según la OMS.

TUMORES EPITELIALES MALIGNOS

CARCINOMA EPIDERMÓIDE

- Papilar
- De células claras
- De células pequeñas
- Basaloide

CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS

- Carcinoma de células pequeñas combinado

ADENOCARCINOMA

- Adenocarcinoma, subtipo mixto
- Adenocarcinoma acinar
- Adenocarcinoma papilar
- Adenocarcinoma bronquioloalveolar
 - No mucinoso
 - Mucinoso
 - Mixto o indeterminado
- Adenocarcinoma sólido con producción de mucina
 - Adenocarcinoma fetal
 - Carcinoma coloide
 - Cistoadenocarcinoma mucinoso
 - Adenocarcinoma de células “en anillo de sello”
 - Adenocarcinoma de células claras

CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES

- Carcinoma de células grandes neuroendocrino
 - Carcinoma de células grandes neuroendocrino combinado
- Carcinoma basaloide
- Carcinoma “linfopitelioma-like”
- Carcinoma de células claras
- Carcinoma de células grandes con fenotipo rabdoide

CARCINOMA ADENOESCAMOSO

CARCINOMA SARCOMATOIDE

- Carcinoma pleomórfico
- Carcinoma de células fusiformes
- Carcinoma de células gigantes
- Carcinosarcoma
- Blastoma pulmonar

TUMOR CARCINOIDE

- Carcinoide típico
- Carcinoide atípico

TUMORES DE GLÁNDULA SALIVAL

- Carcinoma mucoepidermoide
- Carcinoma adenoide quístico
- Carcinoma epitelial-mioepitelial

LESIONES PREINVASIVAS

- Carcinoma epidermoide *in situ*
- Hiperplasia adenomatosa atípica
- Hiperplasia de células neuroendocrinas idiopática difusa

TUMORES MESENQUIMALES

- Hemangioendotelioma epitelioides
- Angiosarcoma
- Blastoma pleura-pulmonar
- Condroma
- Tumor miofibroblástico congénito peribronquial
- Linfangiomatosis pulmonar difusa
- Tumor miofibroblástico inflamatorio
- Linfangioleiomiomatosis
- Sarcoma sinovial
 - Monofásico
 - Bifásico
- Sarcoma de la arteria pulmonar
- Sarcoma de la vena pulmonar

TUMORES EPITELIALES BENIGNOS

PAPILOMAS

- Papiloma de células escamosas (exofítico, invertido)
- Papiloma glandular
- Papiloma mixto escamoso y glandular

ADENOMAS

- Adenoma alveolar
- Adenoma papilar
- Adenoma de tipo glándula salival
 - Adenoma de glándulas mucosas
 - Adenoma pleomórfico
 - Otros
- Cistoadenoma mucinoso

TUMORES LINFOPROLIFERATIVOS

- Linfoma B marginal de tipo MALT
- Linfoma B difuso de células grandes
- Granulomatosis linfomatoide
- Histiocitosis de células de Langerhans

MISCELÁNEA

- Hamartoma
- Hemangioma esclerosante
- Tumor de células claras
- Tumores de células germinales
 - Teratoma maduro
 - Teratoma inmaduro
 - Otros tumores de células germinales
- Timoma intrapulmonar
- Melanoma

TUMORES METASTÁSICOS

El **carcinoma epidermoide** se desarrolla en su gran mayoría en pacientes fumadores y afectan habitualmente a bronquios lobares o segmentarios desarrollándose de forma menos frecuente en la periferia del parénquima. Hasta hace poco tiempo era considerado el tipo histológico más frecuente, representando del 25 al 40% de todos los tumores pulmonares, pero últimamente está siendo

desbancado por el adenocarcinoma que es en la actualidad el tumor de pulmón más habitual en muchos países del mundo. (40,41)

Histológicamente muestra células poligonales con puentes con o sin queratinización, dependiendo del grado de diferenciación. Ultraestructuralmente presentan filamentos intermedios de queratina en el citoplasma. Desde el punto de vista inmunohistoquímico, son reactivos con queratinas de alto peso molecular, citoqueratina 5/6 y CEA.

El **adenocarcinoma** es un tumor epitelial maligno que forma glándulas con o sin producción de mucina. Su incidencia ha aumentado considerablemente en el mundo a lo largo de las dos últimas décadas. Histológicamente pueden seguir cinco patrones diferentes:

1. Acinar. Forma acinos o túbulos de células cuboidales o columnares
2. Papilar. Lo define la formación de papilas, que cuando son micropapilas el pronóstico es más desfavorable. Al igual que el acinar pueden ser bien, moderadamente o pobremente diferenciados.
3. Bronquioloalveolar. Las células revisten los alvéolos sin invasión del estroma, los vasos o la pleura. Son casi siempre neoplasias bien o moderadamente diferenciadas y pueden ser de tipo mucinoso, no mucinoso o mixto.
4. Sólido. Se debe demostrar mucina por técnicas inmunohistoquímicas en al menos cinco células tumorales en dos campos de gran aumento. Son pobremente diferenciados.
5. Mixto. El 80% de los adenocarcinomas presentan varios patrones simultáneamente.

También se han descrito otras variedades menos frecuentes como el adenocarcinoma fetal, coloide, cistoadenocarcinoma, de células en anillo de sello y de células claras. Inmunohistoquímicamente es característica la expresión de marcadores epiteliales (AE1/AE3, CAM 5.2, EMA y CEA), así como de TTF-1.

El **carcinoma de células pequeñas** es un tumor epitelial maligno constituido por pequeñas células con escaso citoplasma y cromatina finamente granular, con nucleolo pequeño o poco aparente. La necrosis es extensa y el conteo mitótico elevado. El subgrupo carcinoma de células pequeñas combinado se refiere al mezclado con cualquier otro grupo histológico que constituya al menos un 10% del tumor. Esta neoplasia es de alto grado por definición y no se reconoce componente in situ. Inmunohistoquímicamente, las células son positivas para CD-56, cromogranina, sinaptofisina y TTF-1. En el estudio ultraestructural se demuestran gránulos neuroendocrinos. El CPCP supone el 20-25% de todos los carcinomas pulmonares. (40,41)

El **carcinoma de células grandes** se trata de un tumor indiferenciado que no cumple los criterios de un epidermoide, de un adenocarcinoma o de un carcinoma de células pequeñas. El diagnóstico es por exclusión e histológicamente consisten en nidos o placas grandes de células poligonales con un núcleo vesiculoso con gran nucléolo. La variante neuroendocrina se caracteriza por un crecimiento en nidos o trabéculas, con empalizada periférica y rosetas. La diferenciación neuroendocrina se confirma inmunohistoquímicamente mediante la positividad a cromogranina, sinaptofisina, CD56, etc. La variante basaloide presenta nódulos o trabéculas con empalizada periférica. El estroma presenta cambios hialinos o mucoides. Son frecuentes los quistes, la necrosis y las rosetas. La variante “linfoepitelioma-like” se caracteriza por un patrón sincitial de crecimiento, rodeado de un denso infiltrado de linfocitos maduros. (40,41)

4.1 Factores pronósticos dependientes del tumor

Se ha convertido en práctica habitual dividir las variables que inciden en el pronóstico de las enfermedades malignas dentro de tres grupos, para mejor interpretación de las mismas:

- Factores dependientes del tumor.
- Factores dependientes del paciente.
- Factores dependientes del tratamiento.

El tipo histológico del tumor es un factor bastante consistente respecto al tiempo libre de enfermedad y supervivencia en estadios precoces. En un análisis de *Lung Cancer Study Group (LCSG)*, publicado en 1987, la supervivencia a los 5 años tras cirugía, en pacientes con tumores T1N0 fue de 83% para carcinomas escamosos y 69% para adenocarcinomas; en pacientes con tumores T2N0 estas proporciones fueron de 64 y 57% respectivamente. 4 En otros estudios también se ha visto que las variedades histológicas diferentes al carcinoma escamoso se asocian a una menor supervivencia debido probablemente a la menor tasa de metástasis a distancia que desarrollan los carcinomas epidermoides. No está claro si esas diferencias se mantienen en estadios más avanzados. (41)

Otros hallazgos histológicos que se han relacionado con aumento en la tasa de metástasis y menor supervivencia han sido la presencia de nódulos satélites dentro del mismo lóbulo, un bajo grado de diferenciación histológica e invasión vascular y linfática. (42)

Sin embargo, el FP más importante y mejor estudiado para el CPNCP es el estadio o extensión de la enfermedad definida en la clasificación TNM realizada por *The American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, cuyo uso es hoy generalizado. La última revisión se realizó en 2010, en una séptima edición, promoviéndose modificaciones que permiten una mejor identificación de grupos de pacientes con pronóstico y opciones de tratamiento similares. (43) En el sistema TNM de estadiaje para el cáncer de pulmón, T indica el tamaño y lugar de asentamiento del tumor primario, N se refiere a la afectación ganglionar de acuerdo con su localización y M indica la presencia o ausencia de metástasis a distancia. La cirugía continúa siendo el mejor método de tratamiento del cáncer de pulmón en estadios precoces (I, II y casos seleccionados de IIIA). Es necesario tener la seguridad de que los beneficios potenciales superan los riesgos conocidos y que por tanto la resección quirúrgica será en cada caso concreto, el tratamiento de elección. Para ello son esenciales estudios preoperatorios exhaustivos que conduzcan a un diagnóstico correcto y a un estadiaje preciso, determinando el pronóstico de los pacientes y permitiendo reconocer a aquellos que más se puedan beneficiar de la resección pulmonar. La

precisión en el estadiaje ha conseguido reducir la tasa de toracotomías exploradoras o resecciones incompletas a menos del 10%. (43)

Sistema de estadiaje TNM⁰, para el cáncer de pulmón, según la OMS.

T (Tumor Primario)

- TX:** Tumor primario que no puede ser evaluado, o tumor probado por la existencia de células tumorales malignas en esputo o lavados bronquiales pero no visualizado por métodos de imagen o broncoscopía.
- T0:** Sin evidencia de tumor primario.
- Tis:** Carcinoma in situ.
- T1:** Tumor ≤ 3 cm en su mayor diámetro, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal del bronquio lobar (es decir: no hay invasión en el bronquio principal).
- T1a:** Tumor ≤ 2 cm en su mayor diámetro.
- T1b:** Tumor >2 cm pero ≤ 3 cm en su mayor diámetro.
- T2:** Tumor >3 cm pero ≤ 7 cm en su mayor diámetro o tumor con cualquiera de las siguientes características (Los tumores T2 con estas características se clasificarán como T2a si su diámetro es ≤ 5 cm): afecta al bronquio principal, distante 2 cm o más de la carina principal; invade la pleura visceral; asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la región hiliar pero no afecta al pulmón entero.
- T2a:** Tumor >3 cm pero ≤ 5 cm en su mayor diámetro.
- T2b:** Tumor >5 cm pero ≤ 7 cm en su mayor diámetro.
- T3:** Tumor >7 cm o de cualquier tamaño que invada directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo los tumores del sulcus superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal; o un tumor a menos de 2 cm de la carina principal pero sin invadirla; o asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva del pulmón entero o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en su mismo lóbulo.
- T4:** Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpo vertebral, carina; o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en un lóbulo diferente del pulmón homolateral.

N (ganglios linfáticos regionales)

- NX:** Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
- N0:** No existen metástasis ganglionares linfáticas regionales.
- N1:** Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales homolaterales y/o hiliares homolaterales e intrapulmonares, incluyendo la afectación por extensión directa.
- N2:** Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos homolaterales y/o subcarinales.
- N3:** Metástasis ganglionares linfáticas mediastínicas contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicas homolaterales o contralaterales, o supraclaviculares.

M (metástasis a distancia)

- MX**: Las metástasis a distancia no pueden ser evaluadas.
- M0**: No existen metástasis a distancia.
- M1**: Existen metástasis a distancia.
- M1a**: Existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en un lóbulo del pulmón contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural (o pericárdico) maligno.
- M1b**: Existen metástasis a distancia.

Sistema Internacional de Estadificación TNM para Cáncer de Pulmón

Estadio 0	Carcinoma "in situ"
Estadio IA	T1N0M0
Estadio IB	T2N0M0
Estadio IIA	T1N1M0
Estadio IIB	T2N1M0
	T3N0M0
Estadio IIIA	T3N1M0
	T1N2M0
	T2N2M0
	T3N2M0
Estadio IIIB	T4N0M0
	T4N1M0
	T4N2M0
	T4N3M0
	T1N3M0
	T2N3M0
	T3N3M0
Estadio IV	Cualquier T
	Cualquier N M1

Citado: Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest. 1997.

En 1997, la Asociación Internacional para el estudio del cáncer de pulmón realizó las siguientes recomendaciones para el estadiaje mínimo pretratamiento del CPNCP. (44) Cualquier protocolo de estadiaje debería ser sencillo y aplicable. Debería ser secuencial y lógico, evitando test innecesarios que resulten caros e invasivos. Debería identificar pacientes candidatos a tratamiento con intento curativo, y debería estar basado en la clasificación TNM.

El estadiaje clínico del factor T, se inicia a partir de una historia clínica y una exploración física cuidadosa. Estos métodos continúan demostrando una alta efectividad en relación al coste, especialmente en tumores del sulcus superior o en aquellos que invaden la pared torácica o el mediastino. (44)

La broncoscopia se realiza de forma habitual, no sólo para determinar el estadio endobronquial de los tumores localizados centralmente, sino para descartar también otros tumores sincrónicos. (44)

Aunque la radiografía de tórax puede suministrar datos pronósticos útiles como signos de derrame pleural o de invasión de la pared costal, la valoración de la extensión intratorácica se realiza generalmente por medio de tomografía

computarizada (TC) y ocasionalmente resonancia magnética (RM). Pero incluso con estas técnicas de imagen, el estadiaje de los tumores que invaden el mediastino o la pared torácica sigue siendo difícil. La invasión directa del mediastino por el tumor constituye una variable pronóstica importante, ya que los tumores que lo invaden superficialmente (T3) pueden ser resecados, mientras que los que lo invaden profundamente afectando corazón, tráquea, esófago (T4), contraindican la intervención. Según datos publicados por *The Radiology Diagnostic Oncology Group*, la RM es significativamente más precisa en detectar invasión mediastínica y estudiar los tumores del sulcus superior que la TC. (44)

Aunque la TC es muy útil para diagnosticar derrame pleural, sin embargo la verdadera naturaleza del mismo y por lo tanto su influencia sobre la posibilidad de tratamiento quirúrgico, sólo se puede conocer tras realizar toracocentesis, biopsia pleural percutánea o toracoscopia vídeoasistida. (44)

La importancia del tamaño del tumor primario aumenta, cuanto más precoz es el estadio, condicionando diferencias significativas de supervivencia entre pacientes con tumores T1 y T2, tanto en series de pacientes tratados con cirugía o radioterapia. La supervivencia de pacientes con tumores de 2 cm de diámetro es mejor que la de los pacientes con tumores mayores de 5 cm. Sin embargo, no se conoce con exactitud cuál es el tamaño a partir del cual, el pronóstico empeora. (44)

El estadiaje clínico del factor N es esencial. La presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales influye profundamente en el pronóstico y tratamiento de los pacientes con CPNCP. La presencia de adenopatías N1 conlleva una resección más extensa, con mayor riesgo y con menores perspectivas de supervivencia, pero no contraindica habitualmente la intervención. Los pacientes con estadio II que presentan un solo ganglio N1 o su localización es lobar, muestran mejor evolución que los que albergan múltiples adenopatías o localización hiliar. (44)

La existencia de adenopatías mediastínicas N2 afecta gravemente el pronóstico, pero algunos pacientes con mínima enfermedad ganglionar pueden beneficiarse de la resección. Los pacientes con afectación N3 tienen un pronóstico ominoso y son

inoperables de entrada. La TC es útil para demostrar aumento del tamaño de los ganglios regionales, pero al no ser ese un criterio específico de malignidad, su precisión diagnóstica es sólo del 56-89%, (45) similar a la de la RM. Por ello con frecuencia se requieren pruebas invasivas como la mediastinoscopia (o más raramente mediastinostomía anterior, toracoscopia o toracotomía), para confirmar histológicamente la afectación ganglionar del mediastino. Estudios recientes indican que la tomografía por emisión de positrones (PET) es más precisa que la TC, pero su papel en el estadiaje del CPNCP no está todavía bien definido.

Es importante resaltar que aunque el estadio es el FP más importante en esta enfermedad, el factor que domina la elección del tratamiento es el estudio de los ganglios linfáticos, confirmado con mediastinoscopia.

La supervivencia a los 5 años después de resección quirúrgica en pacientes con metástasis ganglionares confirmadas por mediastinoscopia es sólo del 9% y la mayoría de los centros consideran inadecuada la intervención, recomendando tratamiento con radioterapia, generalmente con quimioterapia asociada. También es interesante que los pacientes con mediastinoscopia negativa, pero que después de la resección resultan ser N2 patológicos, con enfermedad mínima tengan una supervivencia del 24% a 5 años, un dato que reitera la importancia del estado de los ganglios mediastínicos. (45)

Cuando la enfermedad resulta irresecable por su extensión locorregional, se denomina localmente avanzada. El tratamiento de estos pacientes consiste en la combinación de radioterapia y quimioterapia. Existen muchos FP identificados en este subgrupo, aunque sólo algunos predicen la evolución a largo plazo, de una forma consistente y reproducible: el estado general es el más importante de ellos, reflejando medianas de supervivencias significativamente diferentes entre pacientes con distintos niveles de capacidad funcional. La presencia de derrame pleural conlleva un pronóstico ominoso. La mayoría de los derrames pleurales asociados a CPNCP son malignos, especialmente si son exudados, aunque en varios estudios la presencia de derrame pleural supone una pésima evolución, independientemente de la citología resultante del líquido. Los pacientes con adenopatías supraclaviculares,

sin evidencia de enfermedad metastásica a distancia, generalmente se consideran incurables, ofreciéndoseles tratamiento sólo paliativo. Sin embargo, una amplia revisión efectuada en 1999 concluía que la afectación supraclavicular no se asociaba a tasas inferiores de supervivencia o supervivencia libre de enfermedad estadísticamente significativas en análisis multivariantes, y que esos pacientes no deberían excluirse de esquemas con radioterapia y quimioterapia con intento curativo. (46)

Para establecer el factor M, son muy útiles la historia detallada y el examen físico. La debilidad y la pérdida de peso son síntomas indicativos de enfermedad diseminada, pero con frecuencia la clínica aparece más focalizada como por ejemplo dolor óseo, cefalea o alteraciones bioquímicas que requieren investigación con pruebas específicas. A pesar de que otras localizaciones, que son asentamiento frecuente de metástasis puedan no dar síntomas, como las glándulas suprarrenales o el hígado, no existe indicación aceptada para investigar enfermedad metastásica oculta, incluso en pacientes con un estadio potencialmente resecable, dado su escasísimo rendimiento. (47) La presencia de metástasis a distancia siempre se asocia a enfermedad incurable, con perspectivas de supervivencia corta. Sin embargo, hay localizaciones metastásicas que predicen una evolución peor, tales como las metástasis en huesos o hígado. Las metástasis cerebrales son frecuentes, pero si la lesión es única, su control con radioterapia o cirugía puede suponer una supervivencia más prolongada.

En algunos estudios, la pérdida de peso es un FP desfavorable independientemente del estadio. (48) La edad avanzada como FP ha sido objeto de controversia. Algunos estudios sugieren que la supervivencia es menor en estos pacientes, probablemente en relación a una peor tolerancia y mayor toxicidad derivada de un tratamiento quimioterápico radical

Otros estudios no encuentran esa diferencia. (49) En cuanto al sexo, en algunos grandes ensayos cooperativos se detecta una mayor supervivencia en mujeres respecto a los varones, sobre todo si tienen EL. Wolf y col (50), en un estudio de 766 pacientes concluye que el sexo tiene un papel predictivo en la supervivencia, siendo

favorable para el sexo femenino quizás porque las mujeres muestran mejor tolerancia al tratamiento que los varones, y por razones hormonales. También ha quedado establecido que la presencia de síntomas precediendo al diagnóstico, se asocia a menor supervivencia.

Es bien conocida la mayor sensibilidad del CPCP a la quimioterapia y radioterapia respecto de otros tipos de carcinomas pulmonares. Sin embargo, a pesar de la introducción de nuevos esquemas de tratamientos combinados que han logrado aumentar la supervivencia, el pronóstico todavía sigue siendo pobre, sobreviviendo a los 5 años desde el momento del diagnóstico, únicamente un 5-10% de los pacientes. Sin tratamiento, la mediana de supervivencia es inferior a 3 meses; aproximadamente de 5 a 7 semanas para pacientes con EE y de unas 12 semanas para los que se presentan con EL.

El papel de la cirugía ha sido muy controvertido; la afectación de ganglios regionales y diseminación hematógena precoz al diagnóstico, han contribuido a que menos de un 5% de los pacientes con CPCP sean candidatos de resección quirúrgica. Los resultados obtenidos hasta ahora muestran un escaso beneficio en el control local de la enfermedad, únicamente en pacientes sin ganglios afectados al diagnóstico. (51) Sin embargo, no se encuentra tal beneficio en otros estudios. Así, un estudio prospectivo randomizado del ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) analizó 328 pacientes con EL y concluyó que la resección pulmonar no parecía ser útil en el tratamiento del CPCP, no mejoraba la supervivencia en enfermos cuya enfermedad respondía a quimioterapia, y tampoco afectaba al patrón de recaída. (52)

La quimioterapia es el tratamiento fundamental de los pacientes con CPCP. La combinación de distintas drogas como ciclofosfamida (C), adriamicina (A), vincristina (V), cisplatino (P) y etopósido (E) entre otros, ha ofrecido mejores resultados en cuanto a supervivencia que el uso de un único agente, alcanzando respuestas globales del 50 al 90% en todos los estadios, con respuestas completas superiores al 50% en EL y hasta el 30% en el EE.

Con la intención de vencer las resistencias a fármacos y obtener mejores resultados se han utilizado esquemas, combinando un mayor número de drogas, sin obtener un impacto significativo en la supervivencia, pero sí un aumento importante de toxicidad. (53) El empleo de esquemas de quimioterapia alternante como por ejemplo CAV/EP, tampoco ha logrado un beneficio significativo en la supervivencia; si bien algún estudio ha demostrado una discreta mejoría únicamente en pacientes con EL. (54)

Una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con CPCP es la presencia de metástasis cerebrales, por ello pacientes con respuesta completa y algunos con respuesta parcial, son candidatos a recibir irradiación craneal profiláctica (ICP), observándose un incremento en la supervivencia global en un 5,4% a los 3 años. (55)

5. Aspectos clínicos

La manifestación clínica inicial del cáncer de pulmón puede ser de tipo respiratorio, pero frecuentemente es constitucional o atribuible a enfermedad metastásica.

Síntomas y signos de inicio de acuerdo a su frecuencia de presentación.

	Porcentaje
Tos	17-21
Hemoptisis	12-21
Dolor torácico	16-20
Disnea	2-12
Disfonia	3-5
Síndrome de vena cava	1-3
Anorexia y pérdida de peso	5-7
Dolor extratorácico	6-10
Síntomas neurológicos	3
Asintomáticos	2-5

La tos es el síntoma más frecuente de presentación del cáncer de pulmón. Otros síntomas respiratorios incluyen la disnea, el dolor torácico y la hemoptisis. (56) Los pacientes habitualmente presentan múltiples síntomas, tanto de tipo respiratorio como constitucional. En una larga serie de enfermos se vio que el 27% tenían síntomas en relación con el tumor primario, el 34% presentaban síntomas sistémicos no específicos sugestivos de metástasis y el 32% debutaban con síntomas específicos al sitio de metástasis. El pronóstico en cáncer de pulmón ha sido

relacionado claramente con la clase de síntomas de inicio. La supervivencia a los 5 años es superior en los pacientes asintomáticos (18%) que en aquellos con síntomas relacionados con el tumor primario (12%). Los pacientes con síntomas inespecíficos tienen una tasa de supervivencia a los 5 años del 6%, y aquellos con síntomas indicativos de enfermedad metastásica no viven ninguno a los 5 años. (56)

Además del retraso ocasionado por la aparición de los primeros síntomas, puede haber otras demoras en el reconocimiento de un cáncer de pulmón. A veces el paciente retrasa la consulta a su médico tras el primer aviso provocando demoras de 43 días de media (de 0 a 256 días). (56) En otras ocasiones es el médico general el que no relaciona el síntoma inicial con el cáncer de pulmón provocando retrasos de 56 días de media (de 0 a 477 días). Por último el médico especialista puede tardar una media de 33 días en establecer un diagnóstico en un enfermo con cáncer de pulmón. Como afectan estas demoras al pronóstico de la enfermedad no está claramente determinado. Diversos estudios no han encontrado relación entre los retrasos diagnósticos y terapéuticos y una peor supervivencia. (56)

La tos, la disnea, el dolor torácico y la hemoptisis pueden ser síntomas relacionados con el tumor primario. La tos es el síntoma más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón, siendo más común en tumores de localización central. La disnea puede relacionarse a obstrucción de vía aérea con atelectasia, neumonía asociada, etc.

El dolor torácico suele sordo, intermitente, de localización mal definida o de tipo pleurítico y bien localizado cuando el tumor invade la superficie pleural. La hemoptisis rara vez es severa y habitualmente consiste en un esputo manchado con sangre, siendo la radiografía de tórax anormal de forma usual en estos casos. Hay un 5% de pacientes con hemoptisis y radiografía normal que tienen un cáncer de pulmón, por ello a todos los enfermos con hemoptisis, mayores de 40 años y con hábito tabáquico, cuando tengan una radiografía normal se deberá continuar el estudio con un TAC o una fibrobroncoscopia. (56)

6. Radiología

La radiografía simple de tórax juega un papel determinante a la hora de descubrir un cáncer de pulmón. En el paciente asintomático una alteración en la radiografía torácica puede dar la primera pista de la existencia de un cáncer pulmonar. En pacientes con síntomas relacionados con el tumor primitivo, la radiografía de tórax puede apoyar fuertemente la sospecha de un carcinoma pulmonar. Por último, en pacientes que debutan con síntomas sistémicos no específicos o síntomas sugestivos de enfermedad metastásica, la radiografía torácica ayudará a centrar rápidamente la atención en el tórax como el sitio más probable de tumor primario. La apariencia radiológica del cáncer de pulmón en su presentación inicial puede ser variable. En general, los carcinomas broncogénicos aparecen de forma ligeramente más frecuente en el lado derecho frente al izquierdo, y en lóbulos superiores frente a inferiores. (57) Los tumores pueden aparecer centrales o periféricos, con un predominio de las localizaciones centrales en la presentación inicial. Se ha observado que hasta un 40% de los hallazgos radiológicos asociados a cáncer de pulmón están relacionados con tumores centrales que producen obstrucción de vía aérea con atelectasia secundaria y consolidación parenquimatosa. (58) Los tumores periféricos se pueden presentar como un nódulo pulmonar solitario, como una masa pulmonar o como opacidades peor definidas.

La radiología torácica puede ser muy sugestiva de cáncer pulmonar, pero puede no serlo para la identificación de un tipo histológico concreto. Aunque tradicionalmente se ha pensado que el adenocarcinoma aparece habitualmente en localizaciones periféricas, también puede desarrollarse centralmente. Los carcinomas epidermoides afloran habitualmente en bronquios centrales y se extienden hacia el hilio y el mediastino, pero también se desarrollan en seno del parénquima pulmonar donde pueden llegar a cavitarse. (58) El carcinoma de células grandes se ve más habitualmente en localizaciones periféricas. Respecto al carcinoma de células pequeñas, se desarrolla habitualmente a nivel central e invade el hilio y el mediastino al igual que el carcinoma epidermoide, pero a diferencia de este, la presencia de enfermedad metastásica regional o a distancia es la norma en el momento del diagnóstico inicial.

7. Diagnóstico

Existen variedad de técnicas para obtener una cantidad de tejido tumoral adecuada para establecer un diagnóstico. La elección de la más apropiada requiere habitualmente la opinión de neumólogos, radiólogos intervencionistas y cirujanos torácicos. En enfermos con tumores sugestivos de carcinoma no microcítico, en aparente estadio inicial y sin contraindicación quirúrgica, la toracotomía con finalidad diagnóstica y terapéutica puede ser una opción recomendable. En pacientes con probables carcinomas microcíticos o con carcinomas no microcíticos con posible enfermedad metastásica, el diagnóstico debe hacerse con el método menos invasivo disponible (toracocentesis en un derrame pleural, biopsia excisional de un ganglio periférico, broncoscopia, punción transtorácica con aguja, etc.). (59)

Hay diversas posibilidades disponibles cuando el tipo y el estadio tumoral son menos evidentes, que incluyen, la citología de esputo, la fibrobroncoscopia y la punción transtorácica. La **citología de esputo** es una técnica no invasiva que puede llegar a diagnosticar al 71% de los tumores centrales, pero a menos del 50% de los tumores periféricos. Además, se puede repetir de forma fácil tras un resultado negativo.

La **fibrobroncoscopia** (empleando lavados bronquiales, cepillados y biopsias) es con frecuencia la técnica de elección en pacientes con tumores centrales, presentando una sensibilidad del 88% en estos casos. (59,60) A pesar del empleo de la punción transbronquial guiada por radioscopia y por tomografía computerizada (TAC), la sensibilidad de la fibrobroncoscopia desciende a un 70% en pacientes con lesiones periféricas de un diámetro inferior a 2 cms. El neumotórax y la hemorragia son complicaciones serias pero poco frecuentes de la punción transbronquial. (60)

La **punción transtorácica con aguja** ha demostrado ser más sensible que la fibrobroncoscopia en pacientes con tumores periféricos y puede ser empleada cuando la punción transbronquial no es concluyente en enfermos no candidatos para cirugía. (59) De forma habitual, la punción transtorácica es guiada por TAC o radioscopia, y la asistencia de un patólogo aumenta el rendimiento diagnóstico. La complicación más habitual es el neumotórax, que aparece entre el 25 y el 30% de los

casos aunque rara vez requiere de la colocación de un drenaje torácico. La toracosopia video-asistida es la técnica más novedosa. Puede ser usada para biopsiar pequeños tumores periféricos, tumores pleurales o derrames pleurales con fines diagnósticos o de estadificación. (60)

8. Tratamiento

Los principios del tratamiento del cáncer de pulmón han variado poco en los últimos 50 años, y se basa en cirugía, radioterapia, quimioterapia o en una combinación de alguna o todas ellas. En la primera mitad del siglo XX, no existía un tratamiento efectivo para el cáncer de pulmón. Durante los últimos 50 años, las técnicas quirúrgicas y anestésicas han mejorado convirtiendo a la cirugía en procedimiento seguro. La radioterapia se ha sofisticado, permitiendo tratamientos con dosis más altas gracias a la mejor planificación y focalización de los procedimientos. La quimioterapia también ha progresado muy notablemente, no utilizándose prácticamente hoy en día, ninguno de los agentes empleados entre las décadas de los 50 y los 70, disminuyendo los efectos secundarios y mejorando la calidad de vida. (61)

A pesar de estas mejoras, las cifras de supervivencia al año y a los 5 años, de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón no se han modificado en gran medida a lo largo de los últimos 30 años.

En general, el tipo de tratamiento que va a recibir cada paciente, se plantea en función al tipo histológico del tumor, el estadio tumoral en el momento del diagnóstico y el estado funcional del enfermo. A efectos de manejo terapéutico podemos dividir al carcinoma broncogénico no microcítico en tres grupos: enfermedad en estadio precoz (cirugía/tratamiento adyuvante), enfermedad localmente avanzada (quimioterapia y radioterapia combinadas) y enfermedad avanzada (tratamiento sistémico). Los cambios terapéuticos más significativos en los dos últimos años se han producido en la enfermedad precoz y en la avanzada. El carcinoma

broncogénico microcítico presenta una biología y curso clínico especial y su manejo se basa en protocolos de quimioterapia con o sin radioterapia. (61)

El objetivo del tratamiento adyuvante después de una resección quirúrgica es reducir las recurrencias y aumentar las tasas de curación. Después de varios estudios y un extenso metaanálisis, ha sido aceptado que la **radioterapia postoperatoria** es perjudicial en los estadios I y II. En la enfermedad N2 disminuye el índice de recurrencias locales pero tampoco ejerce ningún beneficio sobre la supervivencia. (61,62) Un metaanálisis reciente, ha confirmado el efecto perjudicial de la radioterapia adyuvante en estadios N0-N1, pero sorprendentemente ha encontrado un beneficio en la supervivencia en el subgrupo de enfermedad N2 con o sin radioterapia. Quimioterapia con o sin radioterapia. (62) La diferencia en los resultados puede deberse a las mejoras técnicas en los equipos de radioterapia, aceleradores lineales y a la planificación tridimensional. La radioterapia postoperatoria debería, por tanto, ser considerada para pacientes seleccionados con enfermedad en estadio III y un alto riesgo de recurrencia (por ejemplo enfermedad N2 en varios niveles).

Datos recientes que provienen de estudios en fase III, han confirmado un beneficio en la supervivencia en tratamientos con **quimioterapia adyuvante** en estadios II y IIIA basados en el platino, después de una resección completa y en pacientes con un buen “performance status” y una rápida recuperación postoperatoria. (63) En contraste con estos datos el Cancer and Leucemia Group B no demostró un beneficio similar en un estudio basado en carboplatino para estadio IB, quizás en relación con la inclusión única de estadios IB, el uso de carboplatino y el cierre prematuro del estudio. LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) es un reciente metaanálisis que engloba a cinco grandes estudios y demuestra que la quimioterapia adyuvante produjo una ventaja en la tasa de supervivencia a los 5 años del 5,3%. Además, LACE clarificó algunos puntos clave sobre aspectos relacionados con el paciente y la selección del agente quimioterápico. LACE demostró un beneficio no significativo en la quimioterapia adyuvante para el estadio IB, y sugirió un efecto perjudicial en el estadio IA, a la vez que confirmaba el beneficio en los estadios II y

IIIA. El estudio sugiere que la quimioterapia adyuvante debe ser considerada y discutida en el estadio IB en pacientes con grandes tumores y alto riesgo de recidiva. (63,64)

Debido a que el cáncer es una enfermedad heterogénea, la evolución de los pacientes y la respuesta al tratamiento son igualmente heterogéneas y difíciles de predecir usando una estadificación convencional. Esto es un aspecto importante, porque aunque los estudios sobre adyuvancia no apoyan el uso de quimioterapia a todos los estadios IA y IB, cuya tasa de supervivencia oscila entre el 60 y el 85%, está claro que algunos pacientes se beneficiarían de la misma. Estudios novedosos sugieren que la expresión genética de tumores resecados proporcionan importante información sobre la probabilidad de recurrencia postoperatoria y supervivencia, y que los análisis inmunohistoquímicos suministrarían información sobre la probabilidad de respuesta a agentes quimioterápicos. (64) Si estos análisis moleculares sustituirán al tradicional sistema de estadificación o proporcionarán información adicional todavía está por determinar. Podemos concluir que la quimioterapia adyuvante es una modalidad terapéutica establecida en carcinoma broncogénicos no microcíticos resecados en estadios II y IIIA. Debería consistir en regímenes basados en el cisplatino a menos que las comorbilidades del paciente lo contraindiquen. Debería ofrecerse este tratamiento a personas mayores de 65 años y con un buen performance status. Todavía no hay suficiente información sobre el manejo de pacientes en estadio IB y en aquellos mayores de 75 años. Entender mejor la biología tumoral y los marcadores de predicción molecular aumentará el beneficio de los tratamientos adyuvantes. (64,65)

Metodología

Se realizó un estudio observacional analítico longitudinal retrospectivo de casos y controles, el cual tuvo como evaluar la asociación de factores pronósticos en la incidencia de mortalidad menor de un año de la fecha de diagnóstico por cáncer de pulmón en pacientes del municipio de Ciego de Ávila, durante el período de abril del 2011 a diciembre 2013.

Universo y muestra

El universo de trabajo quedó conformado por la totalidad de pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón desde abril 2011 hasta diciembre de 2013 fallecidos por cáncer de pulmón como causa de muerte según protocolo de necropsia a partir de la recopilación de información de una base de datos recogida de historias clínicas en el departamento de estadística del Hospital Provincial “Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila.

Para la selección del grupo casos de estudio se seleccionará una muestra de 90 pacientes fallecidos con un tiempo de sobrevida menor o igual a los 12 meses (evolución tórpidas) desde su diagnóstico, a través de un muestreo simple aleatorio, basándose en los criterios seleccionados para la investigación.

Criterio de exclusión.

- Paciente fallecido al que no se le realice necropsia.

Criterios de salida.

- Pacientes con cáncer de pulmón diagnósticos en la provincia y que *continuaron tratamiento* en otra provincia.
- Pacientes que decidieron abandonar el estudio por cualquier causa.

Para la selección del grupo de control se seleccionó un control por caso, teniendo en cuenta para el mismo como criterio de pareo la selección de pacientes con

diagnóstico de cáncer de pulmón que mantengan un tiempo de supervivencia superior a los 12 meses desde su diagnóstico.

En correspondencia al problema de investigación, se estructuró la presente investigación desde una perspectiva cuantitativa. Se procesaron estadísticamente los datos obtenidos buscando generalizar la información que describe las manifestaciones de cáncer de pulmón en pacientes enfermos.

Se procedió a recoger los datos de interés y variables de estudio a través de una planilla asociada a los factores pronósticos de cáncer de pulmón (ver anexo 1), construido al efecto, la cual fue aprobada por criterio de expertos del servicio de oncología y por el consejo científico del Hospital Provincial “Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila.

Definición operacional de las variables.

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Escala	Descripción	
Edad	Cuantitativa continua	De 40 a 49 años De 50 a 59 años De 60 a 69 años 70 o más años	Según años cumplidos	Número y por ciento según grupos de edades
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino	Según sexo biológico	Número y por ciento según grupos de edades
Hábito tabáquico	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si No	Según el consumo o no de tabaco	Número y por ciento según grupos de pertenencia
Antecedentes familiares de cáncer de pulmón	Cualitativa nominal dicotómica.	Si No	Según diagnóstico reflejado en la historia clínica.	Número y por ciento según grupos de pertenencia
Tratamiento quirúrgico.	Cualitativa nominal dicotómica.	Si no	Según la aplicación de este tipo de tratamiento.	Número y por ciento según grupos de pertenencia
Tiempo sobrevivida	Cuantitativa continua.	≤12 meses >12 meses	Ver planilla de factores pronósticos de cáncer de pulmón (anexo 1)	Número y por ciento según grupos de pertenencia
Tiempo sobrevivida en pacientes con Tratamiento de células no Pequeñas	Cuantitativa continua	≤12 meses >12 meses	Según diagnóstico reflejado en la historia clínica	Número y por ciento según grupos de pertenencia
Tiempo sobrevivida en pacientes con Tratamiento de células pequeñas	Cuantitativa continua.	≤12 meses >12 meses	Según diagnóstico reflejado en la historia clínica	Número y por ciento según grupos de pertenencia
Ganglios regionales	Cualitativa Ordinal.	N0 Nx N1 N2 N3	Según diagnóstico reflejado en la historia clínica	Número y por ciento según grupos de pertenencia
Tamaño del tumor	Cualitativa Ordinal	T1a T1b T2a T2b T3 T4	Ver planilla de factores pronósticos de cáncer de pulmón (anexo 1)	Número y por ciento según grupos de pertenencia
Subtipo histológico y	Cualitativa ordinal.	Ia Ib	Según diagnóstico	Número y por ciento según

(estadiamiento)		IIa IIb IIIa IIIb IV	reflejado en la historia clínica	grupos de pertenencia
-----------------	--	----------------------------------	----------------------------------	-----------------------

Plan de análisis de los resultados

Se confeccionó una base de datos en el programa Excel para sintetizar toda la información y será resumida en frecuencias absolutas y porcentajes.

Para el análisis de las variables demográficas se utilizó estadística descriptiva de mediana y desviación estándar

Para describir la relación factores pronósticos y cáncer de pulmón se realizó una tabla de contingencia de todos los factores pronósticos que incidieron o no en la mortalidad de la patología estudiada. Para el análisis de los datos se utilizará el programa SPS versión 15.0, para determinar si es significativa cada variable con un nivel de significación de $\leq 0,05$, para esto se utilizará la técnica de independencia basada en la distribución de Chi cuadrado para determinar la presencia de asociación estadística entre variables cualitativas y se realizará el cálculo del Odd ratio para la cuantificación de riesgo.

Esquema básico de información en un estudio de casos y controles

Variable independiente	Variable dependiente		
	Presente	Ausente	TOTAL
Presente	a	b	F1 (a+b)
Ausente	c	d	F2 (c+d)
Total	C1 (a+c)	C2 (b+d)	n

En este caso, cada celda corresponde a:

Celda a: Sujetos enfermos con antecedente de exposición

Celda b: Sujetos sanos con antecedente de exposición

Celda c: Sujetos enfermos sin antecedente de exposición

Celda d: Sujetos sanos sin antecedente de exposición.

Celda C1: Total de casos

Celda C2: Total de controles

Celda F1: Total de sujetos expuestos

Celda F2: Total de sujetos no expuestos.

La estructura de la base de datos, las tablas de distribución de frecuencias, así como las tablas de contingencia (que sólo es de 2 x 2 para el caso de matching 1: 1), varían en su estructura general. Se presentan figuras con la apariencia en casos de matching 1: 1 o sea un control por cada caso como se observa a continuación:

Caso pareado, relación 1:1 casos-contrroles

	Casos-Contrroles
1	E-N (Caso Expuesto; Control No expuesto)
2	E-N
3	N-N (Caso y control No expuestos)
4	N-N
5	E-E (Caso y Control expuestos)

Originando la siguiente tabla tetracórica:

		Contrroles		
		Exp +	Exp -	
Casos	Exp +	1	5	6
	Exp -	1	3	4
		2	8	10*

(*): 10 pares de comparaciones, equivalentes a 20 sujetos

Establecimiento de asociación entre las variables en estudio

Luego del paso anterior se procede a establecer la existencia de asociación utilizando el test de independencia basado en la distribución de chi cuadrado.

$$\chi^2 = \frac{(|ad - bc|)^2}{n}$$

$$\frac{C1 \cdot C2 \cdot F1 \cdot F2}{n}$$

El valor obtenido tiene un grado de libertad:

$$(gl = [columnas - 1] \times [filas - 1])$$

Teniendo como punto de corte 5,991 para este valor, con un 95% de confianza. Vale decir, si el valor de Chi cuadrado calculado excede este valor, se está en condiciones de poder rechazar la hipótesis de nulidad H_0 (las variables son independientes) en favor de H_1 (las variables están asociadas), con 95% de confianza.

Habitualmente en todo caso, la hipótesis de asociación suele haber sido comprobada previamente al desarrollo del protocolo. El paso siguiente es el cálculo del odds ratio. El odds ratio tiene la característica de *cuantificar la magnitud de riesgo*.

Elaboración de los componentes de esta razón (*magnitud de riesgo*):

La "chance" (odds) de tener la enfermedad (Odds1), según se esté o no expuesto al factor corresponde a:

$$\text{Odds1} = \frac{a}{C1} \text{ (enfermos expuestos en relación con el total de enfermos)}$$

$$\frac{c}{C1} \text{ (enfermos no expuestos en relación con el total de enfermos)}$$

Lo que equivale a:

$$\text{Odds1} = \frac{a}{a+c}$$

$$\frac{c}{a+c}$$

Equivalentemente la "chance" de no tener la enfermedad, según se esté o no expuesto al factor (Odds2) corresponde a:

Odds1 = $b / C2$ (sanos expuestos en relación con el total de sanos).

$d / C2$ (sanos no expuestos en relación con el total de sanos)

Equivalente a:

Odds2 = $b / (b+d)$

$d / (b+d)$

Por tanto, el valor del odds ratio, que corresponde al cociente (razón) entre estas dos "chances (u Odds), corresponde a:

$OR = a \times d$

$a \times c$

Este indicador de riesgo es llamado también "razón de productos cruzados", aludiendo así a la distribución que adoptan en la tabla 2 x 2 los términos del numerador y denominador. El valor calculado carece de unidades de medidas.

Interpretación del valor de OR calculado

Estrictamente hablando el odds ratio indica la magnitud de asociación entre exposición y outcome (en otras palabras, el riesgo de haber estado expuesto dada la enfermedad). Esta interpretación es compleja y difícil de entender, por lo que se permite su interpretación considerando el riesgo asociado o no a la exposición.

Como el odds ratio es un buen estimador del riesgo relativo (calculado en estudios prospectivos), se utiliza esta propiedad para facilitar la comprensión del indicador.

Si el cociente calculado determina un valor de 1, esto significa que no hay asociación entre las variables analizadas (la exposición positiva o negativa no hace diferencia respecto al riesgo de enfermar).

Un valor mayor que 1 indica una mayor frecuencia de exposición de la variable independiente entre los enfermos (casos). Por tanto, el factor actúa asociándose con un mayor riesgo de enfermar.

Finalmente, si el valor del OR calculado es inferior a 1, esto indica mayor frecuencia de exposición entre los sujetos sanos (controles). En este caso, la presencia del factor se asocia reduce el riesgo de enfermar (actuando como un factor de protección).

La valoración estadística de las asociaciones encontradas debe realizarse mediante el cálculo de los correspondientes intervalos de confianza. De acuerdo con esto, la interpretación final del OR queda dada por el siguiente esquema:

Interpretación del valor de odds ratio

Valor odds ratio	Intervalo de confianza		Tipo de asociación
	Inferior	Superior	
1			No evidencia de asociación
Mayor de 1	>1	>1	Significativa, riesgo
Mayor de 1	< 1	> 1	No significativa
Menor de 1	< de 1	< de 1	Significativa, protección
Menor de 1	< de 1	> de 1	No significativa

Es decir que, para definir una exposición determinada como factor de riesgo de una respuesta de interés es necesario que el valor del límite inferior del intervalo de confianza sea mayor que 1.

Aspectos Éticos

Para la realización de este estudio se tuvieron en cuenta los principios éticos que rigen las investigaciones biomédicas (Declaración de Helsinki) y que se aplican en

nuestro país (Autonomía, Beneficencia, No Maleficencia y Justicia). El protocolo de investigación fue presentado, revisado y aprobado por el Comité Ético del Hospital Provincial “Antonio Luaces Iraola”. Para la participación de los grupos controles en el estudio resultaba obligatoria la obtención del consentimiento informado de los mismos (ver anexo 2).

La fuente de las tablas fue primaria por lo que fue innecesario repetir debajo en cada una de ellas.

Análisis y discusión de los resultados.

Se estudiaron un total de 180 (casos y controles) pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón que cumplieron los requisitos de la investigación.

Tabla 1. Pacientes según edad y sexo. Ciego de Ávila 2013.

Grupos de edades	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino			
	No.	%	No.	%	No.	%
De 40 a 49 años	12	9,1	3	6,3	15	8,3
De 50 a 59 años	29	22,0	8	16,7	37	20,6
De 60 a 69 años	56	42,4	22	45,8	78	43,3
70 o más años	35	26,5	15	31,3	50	27,8
Total	132	100,0	48	100,0	180	100,0

La tabla 1 muestra la distribución de pacientes según grupos de edades y sexo. Se puede observar un gran predominio del sexo masculino y de los pacientes entre 60 y 69 años para ambos sexos con 78 para un 43,3% del total.

Rodríguez Cascaret y col. en un estudio publicado en Santiago de Cuba en el año 2011, reporta un 67,3% de pacientes del sexo masculino, mientras que el grupo de edades más representado por dichos pacientes fue el de 60 a 69 años con el 38,2% seguido por el grupo de 70 y más con el 29,1%, hecho este que coincide con los resultados de la presente investigación. Por su parte, Costa Montané y col. en su estudio realizado en la misma provincia y publicado en el mismo año, refiere porcentajes de sexo para los pacientes, similares a los ya mencionados, pero reporta una mayor presencia de la enfermedad en pacientes entre los 56 y 65 años con un 37,8% del total, seguido por los de 66 a 75 años con el 24,2% (66,67).

Tabla 2. Pacientes según etapa clínica y tratamiento quirúrgico. Ciego de Ávila 2013.

Etapa clínica	Tratamiento quirúrgico				Total	
	Si		No			
	No.	%	No.	%	No.	%
Ia	10	71,4	0	0,0	10	5,6
Ib	4	28,6	7	4,2	11	6,1
IIa	0	0,0	14	8,4	14	7,8
IIb	0	0,0	16	9,6	16	8,9
IIIa	0	0,0	17	10,2	17	9,4
IIIb	0	0,0	50	30,1	50	27,8
IV	0	0,0	62	37,3	62	34,4
Total	14	100,0	166	100,0	180	100,0

La tabla 2 muestra la distribución de pacientes según la etapa clínica al momento del diagnóstico y la aplicación de tratamiento quirúrgico. Como puede observarse los porcentajes de las etapas clínicas mantienen un aumento continuo, presentando más del 60% de los pacientes en las dos últimas, solo se le aplicó tratamiento quirúrgico a 14 (7,8%) de los 180 pacientes y todos estaban en las etapas Ia o Ib.

Esto coincide con el estudio de Costa Montané en el cual recibieron tratamiento quirúrgico el 6,3% de los pacientes. A pesar de la elevada incidencia del cáncer de pulmón, y los innumerables ensayos clínicos realizados, no se han obtenido progresos espectaculares en su tratamiento. Así, salvo la pequeña proporción de pacientes diagnosticados en etapas tempranas, en las cuales los tumores son operables y resecables, la mortalidad a corto plazo es aún muy alta. En el estudio de Orellana Meneses, realizado en Holguín en el año 2011, se le realizó tratamiento quirúrgico al 14 % de los pacientes, todos en estadios I o II de la enfermedad (67, 68).

Tabla 3. Pacientes según diagnóstico de células no pequeñas y fallecidos. Ciego de Ávila 2013.

Diagnóstico de células no pequeñas	Fallecido < 12 meses		No fallecido < 12 meses		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Si	70	77,8	61	67,8	131	72,8
No	20	22,2	29	32,2	49	27,2
Total	90	100,0	90	100,0	180	100,0

Chi cuadrado de pearson (corrección de Yates): 1,794
 $p = 0,180$ ($p > 0,05$)

La tabla 3 presenta la relación entre el diagnóstico de células no pequeñas y la muerte de los pacientes en un periodo menor a los 12 meses de la fecha de diagnóstico. Predominó el diagnóstico de células no pequeñas de forma general (72,8%) y para cada uno de los grupos ya sean fallecidos o no en el periodo estudiado (77,8% y 67,8% respectivamente), hecho este por el que no se presentó relación estadística entre la exposición al diagnóstico mencionado y el suceso fatal.

Esto se acerca a lo reportado en el estudio de Rodríguez Cascaret, en el que refieren el diagnóstico de células no pequeñas para el 87,3% de los pacientes, mientras que Ileana Palma y col. en un estudio publicado en Buenos Aires, Argentina en el año 2010, reportan un riesgo de fallecer un 30% mayor para pacientes con diagnóstico de células no pequeñas (66, 69).

Tabla 4. Pacientes según hábito tabáquico y fallecidos. Ciego de Ávila 2013.

Hábito tabáquico	Fallecido < 12 meses		No fallecido < 12 meses		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Si	85	94,4	77	85,6	162	90,0
No	5	5,6	13	14,4	18	10,0
Total	90	100,0	90	100,0	180	100,0

Chi cuadrado de pearson (corrección de Yates): 3,024
 $p = 0,082$ ($p > 0,05$)

La relación entre la presencia de hábito de fumar y la muerte de los pacientes en un periodo menor a los 12 meses de la fecha de diagnóstico, se muestra en la tabla 4, 162 pacientes para un 90,0%, presentaron hábito de fumar, por todos es conocido la relación existente entre esta exposición y el cáncer de pulmón, la alta frecuencia de este hábito en los dos grupos de estudio (94,4% para fallecidos y 85,6% para no fallecidos), propició que no se encontrara relación estadística del tabaquismo como factor pronóstico de mortalidad en los pacientes con cáncer de pulmón del presente estudio.

En el estudio de Ileana Palma se hace referencia a una mayor supervivencia de pacientes no fumadores comparados con pacientes fumadores y en un estudio sobre pacientes con cáncer primario de pulmón de células no pequeñas en estadios potencialmente quirúrgicos (I, II y IIIA), publicado en el 2012 en La Habana, Lima Guerra y col. refieren, al igual que en el presente estudio, cifras cercanas de fallecidos y no fallecidos para los pacientes fumadores (75,0% y 62,1% respectivamente) (69, 70).

Tabla 5. Pacientes según etapa clínica y fallecidos. Ciego de Ávila 2013.

Etapa clínica	Fallecido < 12 meses		No fallecido < 12 meses		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Etapa clínica III o IV	87	96,7	39	43,3	126	70,0
Etapa clínica I o II	3	3,3	51	56,7	54	30,0
Total	90	100,0	90	100,0	180	100,0

Chi cuadrado de pearson (corrección de Yates): 58,439

p = 0,000 ($p \leq 0,05$)

Odd Ratio: 37,923 IC Inf.: 11,150 IC Sup.:121,110

La tabla 5 muestra la relación existente entre la etapa clínica al momento del diagnóstico y la muerte de los pacientes en un periodo menor a los 12 meses de la fecha de diagnóstico. Del total de pacientes del estudio, 126 para un 70,0% presentaron etapa clínica III o IV, al momento del diagnóstico y el 96,7% de los fallecidos se encontraba en alguna de estas etapas por el 43,3% de los no fallecidos; lo anterior se traduce en una relación significativa entre la exposición evaluada y la muerte temprana por cáncer de pulmón con un riesgo 37,9 veces mayor de fallecer en un periodo menor a los 12 meses para los pacientes que debutan en etapa clínica III o IV que los que lo hacen en etapa clínica I o II.

En el estudio de Lima Guerra, encuentran también correlación entre los estadios clínicos y la mortalidad, sin embargo, tanto en el citado estudio, como en el de Orellana Meneses, se reporta una mayoría de pacientes diagnosticados en estadios I o II de la enfermedad en cuestión (68, 70).

Tabla 6. Pacientes según antecedentes patológicos familiares y fallecidos. Ciego de Ávila 2013.

Antecedentes patológicos familiares	Fallecido < 12 meses		No fallecido < 12 meses		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Si	27	30,0	11	12,2	38	21,1
No	63	70,0	79	87,8	142	78,9
Total	90	100,0	90	100,0	180	100,0

Chi cuadrado de pearson (corrección de Yates): 7,505

p = 0,006 ($p \leq 0,05$)

Odd Ratio: 3,077 IC Inf.: 1,417 IC Sup.:6,682

La tabla 6 muestra la distribución de pacientes por antecedentes patológicos familiares y la muerte de los pacientes en un periodo menor a los 12 meses de la fecha de diagnóstico. Se puede observar que 38 (21,1%) del total, presentaron antecedentes de familiares con cáncer de pulmón. En el grupo de fallecidos < 12 meses, tuvieron estos antecedentes 27 pacientes (30,0%), mientras que en el grupo contrario solo 11 (12,2%), eran familiares de pacientes con dicho antecedente. Las variables se encontraron relacionadas a nivel estadístico según la prueba de independencia basada en chi cuadrado y la interpretación del Odd Ratio confirma que tienen 3 veces más riesgo de fallecer en menos de 12 meses, los pacientes con cáncer de pulmón que tienen antecedentes familiares de la mencionada entidad, que los que no presentan dicho antecedente.

Ileana Palma, en su estudio en Buenos Aires, refiere un aumento de mortalidad por cáncer de pulmón en familiares de pacientes con dicho diagnóstico (69).

Tabla 7. Pacientes según tamaño del tumor y fallecidos. Ciego de Ávila 2013.

Tamaño del tumor	Fallecido < 12 meses		No fallecido < 12 meses		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Tamaño del tumor (T ₃ , T ₄)	78	86,7	9	10,0	87	48,3
Tamaño del tumor (T _{1a} , T _{1b} , T _{2a} , T _{2b})	12	13,3	81	90,0	93	51,7
Total	90	100,0	90	100,0	180	100,0

Chi cuadrado de pearson (corrección de Yates): 105,917

p = 0,000 (p ≤ 0,05)

Odd Ratio: 58,500 IC Inf.: 23,348 IC Sup.:146,572

La distribución de pacientes según tamaño del tumor y fallecido < 12 meses, se muestra en la tabla 7, 87 pacientes (48,3%) del total, presentaron un tamaño del tumor entre las clasificaciones de T₃ y T₄ y 78 de ellos se presentaron en el grupo de fallecidos en menos de 12 meses de la fecha de diagnóstico, lo que representó el 86,7% de este último grupo, mientras que solo 9 de estas clasificaciones aparecieron en el grupo que no falleció en menos de 12 meses. La técnica aplicada, arrojó un resultado significativo, por lo que las variables en la población estudiada, se encuentran relacionadas entre sí, teniendo 58 veces más riesgo de fallecer en menos de 12 meses, para los pacientes que presenten las mencionadas clasificaciones de tamaño de tumor.

En un estudio publicado por M: Marcos y col. en el año 2001 en Navarra, España, sobre pacientes en estadios precoces tratados quirúrgicamente, se refiere una supervivencia al año entre el 61% al 91%, según diferentes estadios clínicos de pacientes con clasificaciones de tamaño de tumor de T₁ a T₂ (71).

Tabla 8. Pacientes según presencia de ganglios regionales y fallecidos. Ciego de Ávila 2013.

Presencia de ganglios regionales	Fallecido < 12 meses		No fallecido < 12 meses		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Ganglios regionales (N ₂ , N ₃)	81	90,0	26	28,9	107	59,4
Ganglios regionales (N ₀ , N _x , N ₁)	9	10,0	64	71,1	73	40,6
Total	90	100,0	90	100,0	180	100,0

Chi cuadrado de pearson (corrección de Yates): 67,197

p = 0,000 (p ≤ 0,05)

Odd Ratio: 22,153 IC Inf.: 9,700 IC Sup.:50,595

La tabla 8 presenta la distribución de pacientes según presencia de ganglios regionales y la muerte de los pacientes en un periodo menor a los 12 meses de la fecha de diagnóstico. Las clasificaciones N₂ y N₃ se encontraron en un total de 107 pacientes para un 59,4%, de los cuales 81, pertenecieron al grupo de fallecidos < 12 meses, para un muy alto 90,0% de este último grupo en el que solo 9 pacientes, presentaron clasificaciones de N₀, N_x o N₁, esto se traduce en un resultado significativo de la prueba estadística aplicada que confirma la asociación existente entre las variables analizadas, con un valor de Odd Ratio evaluado, que permite afirmar que existe 22 veces más riesgo de fallecer en menos de 12 meses para los pacientes con presencia ganglionar según las clasificaciones N₂ y N₃, que en los pacientes que presentan las demás clasificaciones.

En el estudio de M. Marcos se reporta, para diversos estadios clínicos de los pacientes y diferentes tamaños del tumor, una supervivencia al año entre el 55% y el 91%, para pacientes con presencia de ganglios regionales según clasificaciones de N₀ y N₁. (71)

Conclusiones

Predominó el sexo masculino y los pacientes entre los 60 a 69 años. Solo un pequeño porcentaje recibió tratamiento quirúrgico y todos presentaban etapa clínica I. El diagnóstico de células no pequeñas y el hábito tabáquico, no se encontraron asociados a la mortalidad temprana de los pacientes con cáncer, por el contrario los pacientes que presentaron etapa clínica III o IV, antecedentes patológicos familiares de cáncer de pulmón, tamaño del tumor en clasificación (T_3 , T_4) o ganglios regionales distribuidos según clasificación (N_2 , N_3), presentaron mayor riesgo de fallecer en un periodo menor a los 12 meses de la fecha de diagnóstico, que aquellos que no presentaron estos parámetros.

Recomendaciones

Se recomienda, tomando como base los factores de pronósticos confirmados en el presente estudio, implementar un enfoque longitudinal prospectivo, que permita realizar análisis de supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón, en el hospital provincial de Ciego de Ávila.

Bibliografía

1. Instituto Nacional del Cáncer (NCI).Control de los efectos psicológicos [Internet]. 2011[citado 12 Ene 2012].Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/sobrellevar/efectospsicologicos>
2. Organización Mundial de la Salud. Datos y cifras sobre el cáncer [Internet]. © OMS; 2012[citado 12 de Ene 2012].[aprox. 1 pantallas]. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/about/facts/es/>
3. Organización Mundial de la Salud. Centro de prensa. La OMS y la OIEA aúnan esfuerzos para luchar contra el cáncer en los países en desarrollo[Internet].2009[citado 12 Ene 2012].[aprox. 1 pantalla]. Disponible en:http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2009/who_iaea_cancer_programme_20090526/es/
4. Astudillo Alarcón W, Díaz Albo E, García Calleja JM, mendinueta C, Granja P, De la Fuente Hontañón C. Cuidados paliativos y tratamiento del dolor en la solidaridad internacional. Rev Soc Esp Dolor[Internet]2009[citado 12 Ene 2012]; 16(04) :246-55. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es/revistas/revista-sociedad-espa%C3%B1ola-dolor-289/cuidados-paliativos-tratamiento-dolor-solidaridad-internacional-13139789-colaboracion-especial-2009>
5. Organización Mundial de la Salud. Prevención del cáncer[Internet].© OMS;2012[citado 12 Ene 2012].[aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/prevention/es/>
6. Organización Mundial de la Salud. Tratamiento del cáncerr[Internet].© OMS;2012[citado 12 Ene 2012].[aprox. 2 pantallas].Disponible en: <http://www.who.int/cancer/treatment/es/>
7. Instituto Nacional del Cáncer (NCI). Control del cáncer y salud mundial: noticia del Instituto Nacional del Cáncer (NCI)[Internet]. 2011[citado 12 Ene 2012].[aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/noticias/GlobalHealthNewsNoteSept21Spanish>
8. Organización Mundial de la Salud. Día Mundial del Cáncer 2012[Internet]. © OMS;2012[citado 12 Feb 2012].[aprox. 1 pantalla]. Disponible en:

<http://www.who.int/cancer/es/>

9. Sansó Soberats FJ, Alonso Galbán P, Torres Vidal RM. Mortalidad por cáncer en Cuba. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2010 [citado 12 Mar 2012]; 36(1):78-94. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662010000100009&lng=es.
10. República de Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Estadísticas. Anuario Estadístico de Salud 2010 [Internet]. © 1999-2012 [citado 12 Feb 2012]. [aprox. 87 pantallas]. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2011/04/anuario-2010-e-sin-graficos1.pdf>
11. Organización Mundial de la Salud. Cribado y detección precoz del cáncer [Internet]. © OMS; 2012 [citado 21 Feb 2012]. [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/detection/es/>
12. Organización Mundial de la Salud. La Asamblea Mundial de la Salud adopta una resolución sobre prevención y control del cáncer [Internet]. © OMS; 2012 [citado 12 Feb 2012]. [aprox. 28 pantallas]. Disponible en: http://www.who.int/entity/cancer/media/news/WHA58_22-sp.pdf
13. Organización Mundial de la Salud,. Política y abogacía. (Control del cáncer: aplicación de los conocimientos; guía de la OMS para desarrollar programas eficaces; módulo 6 [Internet]. 2009 [citado 12 Feb 2012]. [aprox. 56 pantallas]. Disponible en: http://www.who.int/entity/cancer/publications/cancer_control_planning/es/
14. Wiesner Ceballos C, Cortés García CM, Donoso Suárez IA. Guía para la comunicación educativa en el marco del control del cáncer [Internet]. 2008 [citado 21 Feb 2011]; serie No.3 [aprox. 48 pantallas]. Disponible en: www.incancerologia.gov.co/documentos/12_31_2008_9_30_42_AM_GuiaComunicacion.pdf
15. Undurraga P Alvaro. Conferencia Dr. Hernán Alessandri R. 2011: Historia del Cáncer Pulmonar: otro monstruo creado por el hombre. Rev Chil Enferm Respir [Internet]. 2012 Mar [citado 7 Feb 2013]; 28(1):35-50. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-

73482012000100006&lng=es

16. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM, American College of Chest Physicians. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):29S-55S.
17. Black WC. Computed tomography screening for lung cancer: Review of screening principles and update on current status. Cancer. 2007;110(11):2370-84.
18. Gallardo Martín E. Importancia clínica de los micrnas de la vía de p53 en cáncer de pulmón no microcítico: miR-34a y miR-16[Internet].2011[citado 12 Jul 2013]. [æprox. 7 pantallas]. Dispònible en:http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/34703/2/EGM_TESI.pdf
19. Maraz A, Furak J, Varga Z, Kahan Z, Tiszlavicz L, Hideghety K. Thrombocytosis Has a Negative Prognostic Value in Lung Cancer. Anticancer Research. 2013; 33(4): 1725-1729.
20. Hernández-Hernández JR, Heras-Gómez F, Cordovilla-Pérez MR, Antolín-García T, Bollo De Miguel E. [Incidencia del carcinoma broncopulmonar en Castilla y León y en Cantabria durante el año 2007. Estudio de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria \(SOCALPAR\).](#) Arch Bronconeumol[Internet].2010[citado 12 Jul 2013];46:7-14. Disponible en: <http://www.archbronconeumol.org/es/incidencia-del-carcinoma-broncopulmonar-castilla/articulo/13146308/>
21. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C, et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. J Clin Oncol. 2010;23(10):2123-9.
22. Haas SK, Freund M, Heigener D, Heilmann L, Kemkes-Matthes B, von Tempelhoff GF, et al. Low-molecular-weight heparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer. Clin Applied Thrombosis/Hemostasis[Internet].2012[citado 7 Jul 2013]; 18(2): 159-165. Disponible en: <http://cat.sagepub.com/content/18/2/159.short>

23. World Health Organization. The World Health Organization histological typing of lung tumors. 2nd ed. Am J Clin Pathol. 1982;77:123-136.
24. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83.
25. Wan S, Lai Y, Myers RE, Li B, Hyslop T, London J, et al. Preoperative Platelet Count Associates with Survival and Distant Metastasis in Surgically Resected Colorectal Cancer Patients. J Gastrointestinal Cancer[Internet]. 2013[citado 7 Jul 2013]; 44(3):293-304. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s12029-013-9491-9>
26. Gong L, Mi H., Zhu H, Zhou X, Yang, H. P-selectin-mediated platelet activation promotes adhesion of non-small cell lung carcinoma cells on vascular endothelial cells under flow. Molecular Med Reports[Internet]. 2012[citado 1 Jul 2013]; 5(4): 935-942. Disponible en: <http://www.spandidos-publications.com/mmr/5/4/935?text=fulltext>
27. Qayyum R, Snively BM, Ziv E, Nalls MA, Liu Y, Tang W, Reiner AP. A meta-analysis and genome-wide association study of platelet count and mean platelet volume in african americans. PLoS genetics[Internet]. 2012[citado 9 jul 2013]; 8(3):e1002491. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pgen.1002491.g002>
28. Rausch SM, Clark MM, Patten C, Liu H, Felten S, Li Y, et al. Relationship between cytokine gene single nucleotide polymorphisms and symptom burden and quality of life in lung cancer survivors. Cancer[Internet]. 2010[citado 12 Jul 2014]; 116(17): 4103-4113. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.25255/full>
29. Takaishi K, Komohara Y, Tashiro H, Ohtake H, Nakagawa T, Katabuchi H, Takeya M. Involvement of M2- polarized macrophages in the ascites from advanced epithelial ovarian carcinoma in tumor progression via Stat3 activation. Cancer Science[Internet]. 2010[citado 9 Jul 2013]; 101(10): 2128-2136. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1349-7006.2010.01652.x/full>

30. Kaser A, Brandacher G, Steurer W, Kaser S, Offner FA, Zoller H, et al. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood*. 2001;98(9):2720-5.
31. Mulligan CR, Meram AD, Proctor CD, Wu H, Zhu K, Marrogi AJ. Unlimited access to care: effect on racial disparity and prognostic factors in lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(1):25-31.
32. Boxer MM, Vinod SK, Shafiq J, Duggan KJ. Do multidisciplinary team meetings make a difference in the management of lung cancer?. *Cancer[Internet]*.2011[citado 12 Jul 2013]; 117(22): 5112-5120. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.26149/full>
33. Dickmann B, Ahlbrecht , Ay C, Dunkler D, Thaler J, Scheithauer W, et al. Regional lymph node metastases are a strong risk factor for venous thromboembolism: results from the Vienna Cancer Thrombosis Study. *Haematologica[Internet]*.2013[citado 4 Mar 2014]; 98(8): 1309-1314. Disponible en: <http://haematologica-thj.org/content/98/8/1309.short>
34. Zakai NA, Wright J, Cushman M. Risk factors for venous thrombosis in medical inpatients: validation of a thrombosis risk score. *J Thromb Haemost*. 2004;2(12):2156-61.
35. Semrad TJ, Mack PC. Fibroblast growth factor signaling in non–small-cell lung cancer. *Clin Lung cancer[Internet]*.2012[citado 1 Jul 2013]; 13(2): 90-95. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525730411001677>
36. Saintigny P, Kambouchner M, Ly M, Gomes N, Sainte-Catherine O, Vassy R, et al. Vascular endothelial growth factor-C and its receptor VEGFR-3 in non-small-cell lung cancer: Concurrent expression in cancer cells from primary tumour and metastatic lymph node. *Lung Cancer*. 2007;58(2):205-213.
37. Donnem T, Al-Saad S, Al-Shibli K, Busund LT, Bremnes RM. Co-expression of PDGF-B and VEGFR-3 strongly correlates with lymph node metastasis and poor survival in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol[Internet]*.2010[citado 8 Jul 2013]; 21(2): 223-231. Disponible en:<http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/2/223.short>

38. Cao R, Eriksson A, Kubo H, Alitalo K, Cao Y, Thyberg J. Comparative evaluation of FGF-2-, VEGF-A-, and VEGF-C-induced angiogenesis, lymphangiogenesis, vascular fenestrations, and permeability. *Circ Res*. 2008;94(5): 644-70.
39. Alitalo A, Detmar M. Interaction of tumor cells and lymphatic vessels in cancer progression. *Oncogene*[Internet].2012[citado 12 Feb 2013]; 31(42): 4499-4508. Disponible en: <http://www.nature.com/onc/journal/v31/n42/abs/onc2011602a.html>
40. Brattström D, Bergqvist M, Larsson A, Holmertz J, Hesselius P, Rosenberg L, et al. Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in sera from non-small cell lung cancer patients. *Anticancer Res*. 2008;18(2A):1123-7.
41. Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV, La Jeunesse CM, Flick MJ, Kombrinck KW, et al. Platelets and fibrinogen increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells. *Blood*. 2005;105(1):178-85.
42. Franklin wa. Pathology of lung cancer. *J Thorac Imaging*. 2000; 15: 3-12.
43. Fibla JJ, Cassivi SD, Decker PA, Allen MS, Darling GE, Landreneau RJ, et al. Validation of the lung cancer staging system revisions using a large prospective clinical trial database (ACOSOG Z0030). *Eur J Cardio-Thoracic Surg*[Internet].2013[citado 12 Mar 2014]; 43(5):911-914. Disponible en: <http://ejcts.oxfordjournals.org/content/43/5/911.short>
44. Krebs MG, Sloane R, Priest L, Lancashire L, Hou JM, Greystoke A, et al. Evaluation and prognostic significance of circulating tumor cells in patients with non–small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*[Internet].2011[citado 1 Jul 2013]; 29(12): 1556-1563. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/29/12/1556.short>
45. Singh N, Bal A. Lung cyst caused by centrally located bronchogenic carcinoma. *Arch Bronconeumol*[Internet].2012[citado 12 Feb 2013]; 48(3): 99-101. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21930334>
46. Shien K, Toyooka S, Kiura K, Matsuo K, Soh J, Yamane M, et al. Induction

- Chemoradiotherapy Followed by Surgical Resection for Clinical T3 or T4 Locally Advanced Non–Small Cell Lung Cancer. *Ann Surg Oncol*[Internet].2012[citado 1 Jul 2013]; 19(8): 2685-2692. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1245/s10434-012-2302-x>
47. Deslauriers J, Gregoire J. Clinical and surgical staging of non-small cell lung cancer. *Chest* 2000; 117(4 Suppl 1): 96S-103S.
 48. Zhu D, Ma T, Niu Z, Zheng J, Han A, Zhao S, Yu J. Prognostic significance of metabolic parameters measured by ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer*[Internet].2011[citado 12 Feb 2013]; 73(3): 332-337.Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016950021100033X>
 49. Rawson N, Peto J. An overview of prognostic factors in small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 1991; 61: 597-604.31.
 50. Liu S, Zhang G, Li C, Chen X, Wang S, Wang M,et al. Prognostic factors and survival of patients with small cell lung cancer in a northeastern Chinese population. *Thoracic Cancer*[Internet].2013[citado 12 Feb 2014];4(2):143-152. Disponible en:<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1759-7714.2012.00149.x/full>
 51. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, Chmielewski G, McInerney E, Martin S,et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non–small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*[Internet].2010[citado 12 Feb 2013]; 28(6): 928-935. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/28/6/928.short>
 52. Van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruysscher DK. Small-cell lung cancer.*Lancet*[Internet].2011[citado 12 Feb 2013]; 378(9804): 1741-1755. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673611601657>
 53. Früh M, De Ruysscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals Oncol*[Internet].2013[citado 12 Feb 2014]; 24(suppl 6): vi99-vi105. Disponible en:

http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/suppl_6/vi99.short

54. Spigel DR, Townley PM, Waterhouse DM, Fang L, Adiguzel I, Huang JE, et al. Randomized phase II study of bevacizumab in combination with chemotherapy in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer: results from the SALUTE trial. *J Clin Oncol*[Internet]. 2011[citado 12 Feb 2013];29(16): 2215-2222. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/29/16/2215.short>
55. Naidoo J, Kehoe M, Sasiadek W, Hacking D, Calvert P. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a single institution experience. *Irish J Med Scien*[Internet]. 2014[citado 2 Mar 2014];183(1):129-132. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s11845-013-0977-z>
56. Placke T, Örgel M, Schaller M, Jung G, Rammensee HG, Kopp HG, et al. Platelet-derived MHC class I confers a pseudonormal phenotype to cancer cells that subverts the antitumor reactivity of natural killer immune cells. *Cáncer Research*[Internet]. 2012[citado 12 Feb 2013]; 72(2): 440-448. Disponible en: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/72/2/440.short>
57. Parente Lamelas I, Abal Arca J, Blanco Cid N, Alves Pérez MT, Dacal Quintas R, Gómez Márquez H, et al. Características clínicas y supervivencia de los pacientes nunca fumadores con cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol*[Internet]. 2013[citado 12 Feb 2014];50(2): 62-66. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300289613003074>
58. Morales Sánchez L, Gassiot Nuño C, Nenínger Vinageras E, Prior García A, Rodríguez Vázquez JC. Supervivencia de pacientes con carcinoma broncogénico en el Hospital "Hermanos Ameijeiras" de 1997-2002. *Rev Cubana Med*[Internet]. 2009[citado 10 Nov 2012];48(3):15-27. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475232009000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
59. Cañizares MÁ, Rivo JE, Blanco M, Toscano A, García EM, Purriños MJ. Influencia de la demora quirúrgica en la supervivencia de los pacientes intervenidos por carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:165-70.
60. Herrera Villalobo C, Rodríguez Vázquez JC, Gassiot Nuño C, Pino Alfonso PP,

Cid Guedes A. Influencia de la demora en el diagnóstico y el tratamiento en la supervivencia de pacientes con cáncer pulmonar. Rev Cubana Med[Internet]. 2007 [citado 15 Oct 2012];46 (1): [aprox. 8 pantallas]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475232007000100008&lng=es&nrm=iso&tlng=es

61. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2012. Annals Oncol[Internet].2012[citado 12 Feb 2014]; 23(4): 1044-1052.
62. Sánchez De Cos J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales. Arch Bronconeumol. 2009;45(07):341-8.
63. Serrano-Olvera A, Gerson R. Supervivencia en relación con la edad en cáncer pulmonar de células no pequeñas. Gac Méd Méx. 2009;145(1):27-35.
64. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. Ann Intern Med. 2006; 105:5037.
65. Abal Arca J, Parente Lamelas I, Almazán Ortega R, Blanco Pérez J, Toubes Navarro ME, Marcos Velázquez P. Cáncer de pulmón y EPOC: una asociación frecuente. Arch Bronconeumol. 2009; 45:502-7.
66. Rodríguez Cascaret. A, Martín Rodríguez. A, Hernández Castellanos. K. Concordancia clínica, tomográfica y anatomopatológica en el cáncer de pulmón Clinical, tomographic and pathological consistency in lung cancer. MEDISAN. 2011; 15(5):650.
67. Costa Montané. DM, Prado Lage. Y, Lozano Salazar. JL, Plasencia Asorey. CC, Riesgo Cosme. YC. Principales aspectos clinicoepidemiológicos del cáncer de pulmón. Main clinical epidemiological features of lung cancer. MEDISAN. 2011; 15 (8):1098.
68. Orellana Meneses GA, Carpio Muñoz EL, Otero Echemendía Y, Domínguez Nieto Y, Lorenzo Rubio JL. Características clínicas de pacientes con cáncer primario de pulmón en la provincia Sancti Spíritus. Cuba. Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Faustino Pérez Hernández" Sancti Spíritus, Cuba. Gaceta Méd Espirituana[Internet]. 2011[citado 12 Feb 2013];13(3):[aprox.8 p.].

Disponible en:[http://www.bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.13.\(3\)_04/p4.html](http://www.bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.13.(3)_04/p4.html)

69. Palma I, Quadrelli S, Lamot S, Hernández M, Vendit J. Cáncer de pulmón en no fumadores. Centro de Oncología Torácica del Hospital Británico de Buenos Aires. Rev Am Med Resp. 2010; 3: 121-131.
70. Lima Guerra A. Conducta diagnóstica y pronóstico en pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas en estadios quirúrgicos. Rev Cubana Med[Internet]. 2012[citado 12 Jul 2013];51(1):15-24. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232012000100003
71. Marcos M, Martínez E, Meiriño R, Villafranca E. Factores pronósticos del cáncer de pulmón. An Sis San Navarra. 2000; 24 (Supl. 1): 83-97.

Anexos

Anexo 1.

Planilla de recogida de datos de factores pronósticos en la evolución del cáncer de pulmón

Fecha: _____

Datos Generales:

Nombre: _____ **1er apellido:** _____ **2do Apellido:** _____

Edad: _____

Teléfono: _____

Dirección Particular: _____

Municipio: _____ **Provincia:** _____

Caso _____ **control** _____

FACTORES PRONÓSTICOS

Antecedentes patológicos familiares:	Variables sociodemográficas:
☐ Antecedentes familiares de cáncer pulmón: ☐ Sí ☐ No	☐ Edad: ☐ 40-49 ☐ 50-59 ☐ 60-69 ☐ 70 y más
Antecedentes patológicos personales: ☐ Tratamiento iniciado después de las 2 semanas de diagnóstico: ☐ Sí ☐ No ☐ Tratamiento quirúrgico: ☐ Sí ☐ No	☐ Sexo: ☐ Masculino ☐ Femenino
 ☐ Tiempo sobrevivida no menor de 12 meses: ☐ <12 meses ☐ > 12 meses ☐ Pacientes con Tratamiento de no células Pequeñas: ☐ Sí ☐ No ☐ Pacientes perdidos de seguimiento: ☐ Sí ☐ No ☐ Ganglios regionales: ☐ Sí ☐ No ☐ Invasión vascular: ☐ Sí ☐ No	 ☐ Hábito tabáquico: ☐ Sí ☐ No ☐ Subtipo histológico y grado de diferenciación (estadiamiento): ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV (global) ☐ Tamaño del tumor: ☐ T1a (< 2cm) ☐ T1b 2-3cm ☐ T2a 3.1-5cm ☐ T2b 5.1-7cm ☐ T3 >7 cm

Anexo 2.

Carta de Consentimiento Informado de participación en el estudio de factores pronósticos en la evolución del cáncer de pulmón

Programa de cáncer

El (la) que suscribe _____ estoy de acuerdo con participar en el estudio de referencia. De manera que autorizo a que me las preguntas necesarias. Para dar este consentimiento he recibido una explicación amplia del Dr. Luis Páez Ojeda, quien me ha informado que:

Esta aprobación es totalmente voluntaria, y no representa ningún compromiso, pues estoy en plena libertad de no aceptarla o de retirarme cuando lo desee, con la garantía de recibir la atención médica adecuada.

En el estudio se le realizarán los siguientes procedimientos: entrevista, recogida de datos personales y examen físico.

Estos procedimientos no constituyen una agresión a su persona y no le ocasionarán ningún daño. Se mantendrá la confidencialidad de los datos personales.

Por tanto al firmar este documento, autorizo a que se me incluya en el estudio.

Consentimiento que doy a los ____ días, del mes de _____ del año ____.

Firma sujeto control: _____

Firma del médico: _____