



**Universidad de
Santiago de Compostela
Departamento de Medicina**

***INCIDENCIA DE CÁNCER DE PULMÓN
EN EL ÁREA SANITARIA DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA: CARACTERÍSTICAS
CLÍNICAS, ANATOMOPATOLÓGICAS Y
FACTORES PRONÓSTICOS***

**TESIS DOCTORAL
José María García Prim**

Santiago de Compostela, 2008

CERTIFICACIÓN



Los doctores:

Antonio Pose Reino, Profesor Asociado de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago y Jefe de Sección de Medicina Interna del Complejo Hospitalario de Santiago

Luis Guillermo Valdés Cuadrado, Profesor Asociado de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago y Jefe de Sección del Servicio de Neumología del Complejo Hospitalario de Santiago

Francisco Javier González Barcala, Facultativo Especialista de Área del Servicio de Neumología del Complejo Hospitalario de Santiago

CERTIFICAN:

Que la tesis doctoral con el título de “Incidencia de cáncer de pulmón en el área sanitaria de Santiago de Compostela: características clínicas, anatomopatológicas y factores pronósticos”, realizada por José María García Prim para aspirar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía, está en condiciones de ser presentada y sometida a la aprobación del tribunal convocado.

Lo que hacen constar a todos los efectos en Santiago de Compostela, a 11 de Abril de 2008

A. Pose Reino

L.G. Valdés Cuadrado

F.J. González Barcala

***A mi familia,
con un recuerdo muy especial a mi padre***

AGRADECIMIENTOS



La realización de este trabajo no hubiera sido posible sin el esfuerzo y colaboración de varios profesionales. En estas líneas quiero expresar a todos ellos mi profundo respeto y mi más sincero agradecimiento.

Al Dr. Francisco Javier González Barcala, miembro del Servicio de Neumología del Complejo Hospitalario de Santiago, por su dirección, ayuda y asesoramiento.

Al Dr. Antonio Pose Reino, Profesor Asociado de Medicina y Jefe de Sección de Medicina Interna del Complejo Hospitalario de Santiago, por su dirección, ayuda y asesoramiento.

Al Dr. Luís Guillermo Valdés Cuadrado, Profesor Asociado de Medicina y Jefe de Sección de Neumología del Complejo Hospitalario de Santiago por su dirección, ayuda y asesoramiento.

Al Dr. Javier Paz Esquete, miembro del Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del Complejo Hospitalario de Pontevedra, por el diseño y análisis estadístico y epidemiológico de este trabajo.

Al Dr. Iago Villamil Cajoto, miembro del Servicio de Medicina Interna del Complejo Hospitalario de Santiago por su colaboración en la realización de este estudio.

A los Dres. José Manuel Álvarez Dobaño, neumólogo del Complejo Hospitalario de Santiago; Julio Álvarez Fernández, médico de Familia de Santiago; Uxío Calvo Álvarez, neumólogo del Complejo Hospitalario de Pontevedra y Sonia Paredes Vila, neumóloga del Hospital Comarcal de Burela, por su participación en la recogida de datos.

A la Dra. Amparo Fondevilla López, miembro del Servicio de Admisión y Documentación Clínica del Complejo Hospitalario de Santiago, por su colaboración.

Al personal de los Servicios de Neumología, Cirugía Torácica, Anatomía Patológica, Medicina Interna, Oncología Médica y Oncología Radioterápica del Complejo Hospitalario de Santiago, sin cuyo trabajo clínico diario no hubiera sido posible este estudio.

ACRÓNIMOS



ACTH: Hormona Adenocorticotropa

ADH: Hormona Antidiurética

AE1/AE3: Marcadores Citoqueratínicos de células epiteliales

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ATS: American Thoracic Society

bFGF: basic Fibroblastic Growth Factor

BTS: British Thoracic Society

CB: Carcinoma Broncogénico

CEA: Antígeno Carcinoembrionario

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades

CP: Cáncer de pulmón

CPCP: Cáncer de pulmón de células pequeñas

CPNM: Cáncer de pulmón no microcítico

CO: Monóxido de carbono

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

EGF: Factor de Crecimiento Epidérmico

EGFR: Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico

EMA: Antígeno Epitelial de Membrana

EPA: Environmental Protection Agency

EPO: Eritropoyetina

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

FDG: 18F-deoxi-D-glucosa

GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos

GST: Glutation S-Transferasa

HTA: Hipertensión Arterial

IARC: International Agency for Research Cancer

IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer

IC: Índice de Charlson

IL-1: Interleuquina 1

LACE: Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation

LCSG: Lung Cancer Study Group

LEMS: Síndrome Miasténico de Lambert Eaton

MMPs: Matriz Metalloproteinasas

NPS: Nódulo Pulmonar Solitario

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds Ratio

PD-ECGF: Platelet Derived Endothelial Cell Growth Factor

PET: Tomografía de Emisión de Positrones

PTH-rP: Hormona Paratiroidea-related protein

RNA: Ácido Ribonucleico

RNM: Resonancia Nuclear Magnética

SIADH: Síndrome de Secreción Inapropiada de Hormona Antidiurética

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

TAC: Tomografía Axial Computerizada

TACBR: Tomografía Axial Computerizada de Baja Radiación

TNF alfa: Factor de Necrosis Tumoral alfa

TRIM: Inmunomodulación Asociada a la Transfusión

TTF-1: Factor de transcripción tiroidea 1

UICC: Union Internationale Contre le Cancer

VEGF: Factor de Crecimiento Vascular Endotelial

ÍNDICE



I. INTRODUCCIÓN	1
1. ASPECTOS GENERALES.....	3
2. EPIDEMIOLOGÍA.....	5
3. FACTORES DE RIESGO.....	10
3.1. Agentes carcinógenos.....	10
3.1.1. Tabaquismo.....	10
3.1.1.1. Tabaquismo activo.....	11
3.1.1.2. Tabaquismo pasivo.....	13
3.1.2. Factores ocupacionales.....	14
3.1.3. Radón en el interior de los edificios.....	17
3.2. Predisposición genética.....	17
3.3. Agentes protectores.....	20
4. CLASIFICACIÓN.....	21
5. ASPECTOS CLÍNICOS.....	25
5.1. Síntomas iniciales.....	25
5.2. Síntomas relacionados con el tumor primario.....	26
5.3. Síntomas y signos por diseminación intratorácica.....	27
5.4. Síntomas y datos de laboratorio que indiquen metástasis extratorácicas ...	28
5.5. Síndromes paraneoplásicos.....	29
5.5.1. Síndromes endocrinos.....	30
5.5.2. Osteoartropatía hipertrófica y acropaquias.....	31
5.5.3. Síndromes neurológicos.....	32
6. RADIOLOGÍA.....	34
7. DIAGNÓSTICO.....	36
7.1. Diagnóstico histológico.....	36
7.2. Evaluación del nódulo pulmonar solitario.....	38

7.2.1. Diferencias entre nódulos malignos y benignos	39
7.2.2. Técnicas diagnósticas del NPS	40
7.2.3. Algoritmos diagnósticos del NPS	41
7.3. Cribado poblacional	42
7.3.1. Recomendaciones de cribado	45
7.4. Estadificación.....	46
8. TRATAMIENTO	51
8.1. Enfermedad precoz	52
8.2. Enfermedad localmente avanzada	55
8.3. Enfermedad avanzada	56
8.3.1. Nuevas estrategias terapéuticas diana	57
8.4. Carcinoma broncogénico microcítico	60
9. COMBATE A LA EPIDEMIA DEL CÁNCER DE PULMÓN.....	62
10. BIBLIOGRAFÍA.....	63

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS..... 79

III. CANCER DE PULMON EN EL ÁREA SANITARIA

DE SANTIAGO DE COMPOSTELA:

INCIDENCIA, CARACTERÍSTICAS Y SUPERVIVENCIA 83

1. RESUMEN.....	85
2. INTRODUCCIÓN.....	87
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	88
3.1. Análisis estadístico.....	89
4. RESULTADOS	90
5. DISCUSIÓN.....	92

6. BIBLIOGRAFÍA.....	97
7. TABLAS	101
8. FIGURAS.....	106
IV. MOTIVO DE CONSULTA DEL CANCER DE PULMÓN	113
1. RESUMEN.....	115
2. INTRODUCCIÓN.....	116
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	118
3.1. Análisis estadístico.....	119
4. RESULTADOS	120
5. DISCUSIÓN.....	121
6. BIBLIOGRAFÍA.....	125
7. TABLAS	129
V. EFECTO DE LAS DEMORAS EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN.....	133
1. RESUMEN.....	135
2. INTRODUCCIÓN.....	136
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	137
3.1. Análisis estadístico.....	138
4. RESULTADOS	139
5. DISCUSIÓN.....	141
6. BIBLIOGRAFÍA.....	148
7. TABLAS	152

VI. EFECTO DE LA PÉRDIDA DE PESO AL DIAGNÓSTICO

COMO FACTOR PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE PULMÓN..... 159

1. RESUMEN.....	161
2. INTRODUCCIÓN.....	162
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	164
3.1. Análisis estadístico.....	165
4. RESULTADOS.....	166
5. DISCUSIÓN.....	168
6. BIBLIOGRAFÍA.....	172
7. TABLA.....	176
8. FIGURA.....	177

VII. EFECTO DEL VALOR DE LA HEMOGLOBINA SOBRE

LA SUPERVIVENCIA EN CÁNCER DE PULMÓN..... 179

1. RESUMEN.....	181
2. INTRODUCCIÓN.....	183
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	184
3.1. Análisis estadístico.....	185
4. RESULTADOS.....	186
5. DISCUSIÓN.....	187
6. BIBLIOGRAFÍA.....	191
7. TABLAS.....	196
8. FIGURA.....	198

VIII. ASOCIACIÓN DEL RECuento PLAQUETARIO CON EL PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE PULMÓN.....	199
1. RESUMEN.....	201
2. INTRODUCCIÓN.....	202
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	203
3.1. Análisis estadístico.....	205
4. RESULTADOS.....	206
5. DISCUSIÓN.....	207
6. BIBLIOGRAFÍA.....	211
7. TABLAS.....	216
8. FIGURA.....	220
IX. CONCLUSIONES.....	221
X. ADENDUM.....	225

I. INTRODUCCIÓN

1. Aspectos generales

El cáncer de pulmón es un importante problema de salud pública en España y en el mundo. En nuestro país es en la actualidad el tumor mas 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.

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.

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 mas adecuada depende de una correcta estadificación del tumor previa a la instauración del tratamiento. En los pacientes con enfermedad mas 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.

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 casos¹.

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 mundo², pudiendo ser catalogado como de auténtica epidemia.

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 Mali² (Figura 1). 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 (Figura 2). 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 desarrollados³. Las cifras en los países en vías de desarrollo pueden subestimar las reales ya que muchos casos pueden ser no

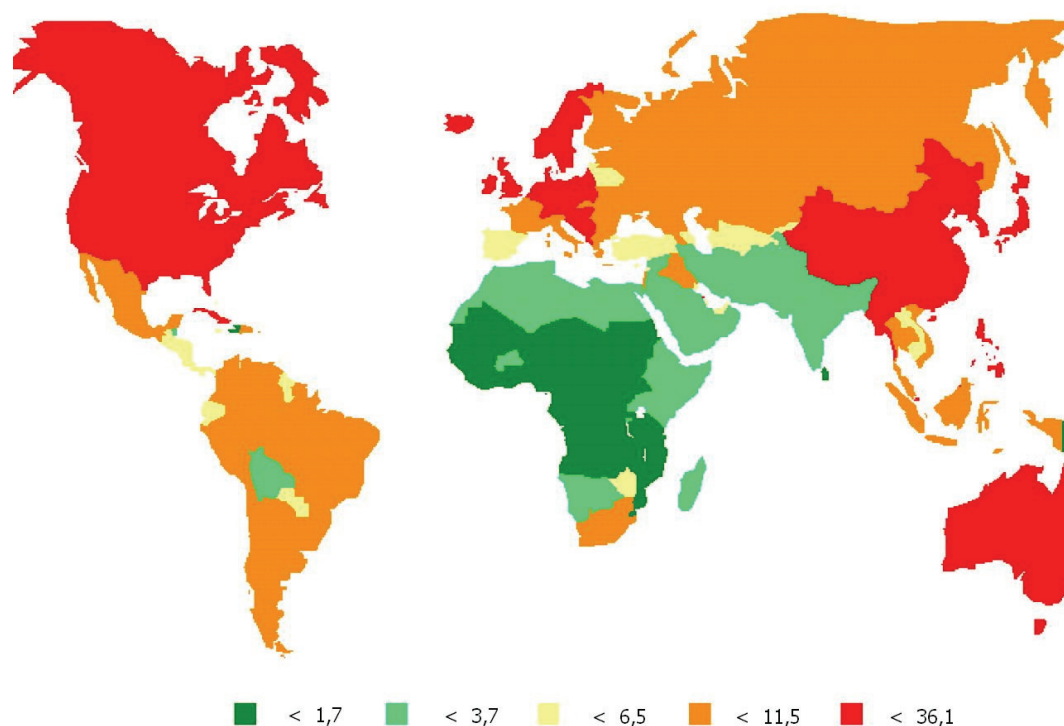


Figura 2. Distribución mundial de la tasa de incidencia de cáncer de pulmón ajustada para la edad en mujeres (tomada de la IARC, GLOBOCAN 2002)

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 (tabla 1). El cáncer de pulmón en España supone 18.500 casos nuevos al año y fue el responsable de 17.000 muertes en el 2003⁶. 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.

Todas las edades				
Hombres			Mujeres	
1º	Pulmón	15.432	Mama	5.663
2º	Colorrectal	6.448	Colorrectal	5.184
3º	Próstata	5.448	Tum. mal definidos	2.629
4º	Estómago	3.741	Estómago	2.340
5º	Tum. mal definidos	3.300	Páncreas	1.920
6º	Vejiga	3.189	Pulmón	1.876
7º	Páncreas	2.069	Útero	1.800
8º	Cav. bucal y faringe	1.833	Ovario	1.755
9º	Laringe	1.768	Leucemias	1.255
10º	Hígado primario	1.722	LNH	1.101
11º	Leucemias	1.608	Encéfalo	959
12º	Esófago	1.553	Vesícula	904
13º	LNH	1.234	Mieloma	784
14º	Encéfalo	1.224	Vejiga	720
15º	Riñón	1.097	Hígado primario	649

Tabla 1. Cifras de defunciones según localización tumoral y por sexo en el año 2000 (tomado de López-Abente et al., 2003)

La mortalidad por cáncer de pulmón en nuestro país muestra una mayor heterogeneidad en hombres que en mujeres. Las tasas más altas se concentran en el suroeste (Cádiz y Sevilla) y en provincias del norte (Asturias y Vizcaya). Sorprende la alta mortalidad femenina en Canarias. En el análisis de la evolución de la mortalidad se observa que experimentó una ralentización en el ritmo de crecimiento a partir de 1988, y en 1994 comenzó a descender un 0,35% anual. Sin embargo existen comunidades autónomas en las que no se ha interrumpido el ascenso como son Aragón, Castilla y León, Murcia, Navarra y La Rioja. Es destacable el fuerte descenso sufrido en el País Vasco (un 2% anual). En las mujeres se está produciendo un aumento de la mortalidad a un ritmo anual del 2,4% desde 1990, especialmente en Aragón, Castilla y León, País Vasco y la Comunidad valenciana⁷ (figuras 3 y 4).

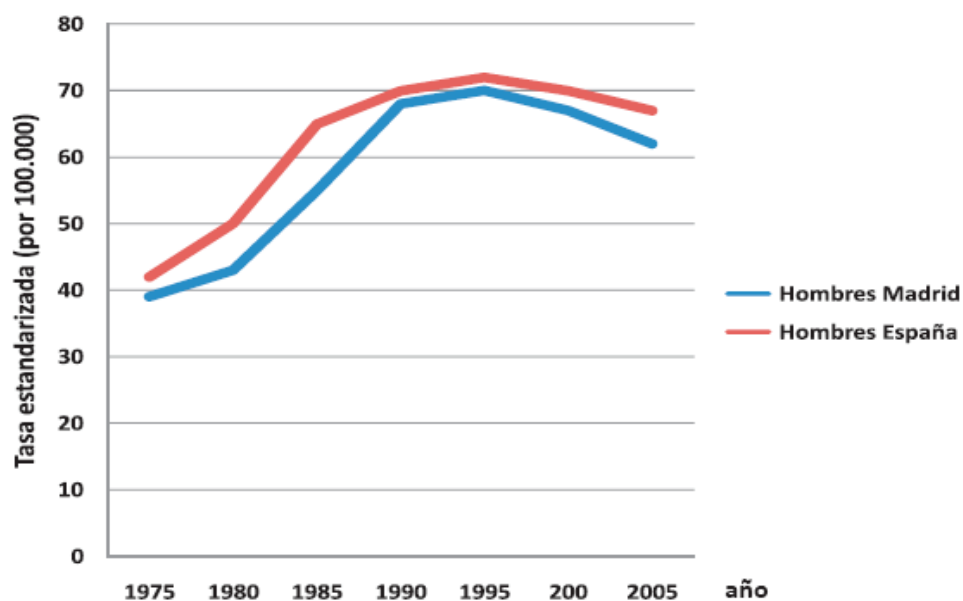


Figura 3. Evolución de la mortalidad masculina por cáncer de pulmón en la Comunidad de Madrid en relación con el resto de España (tomado del Informe del Estado de Salud de la Comunidad de Madrid).

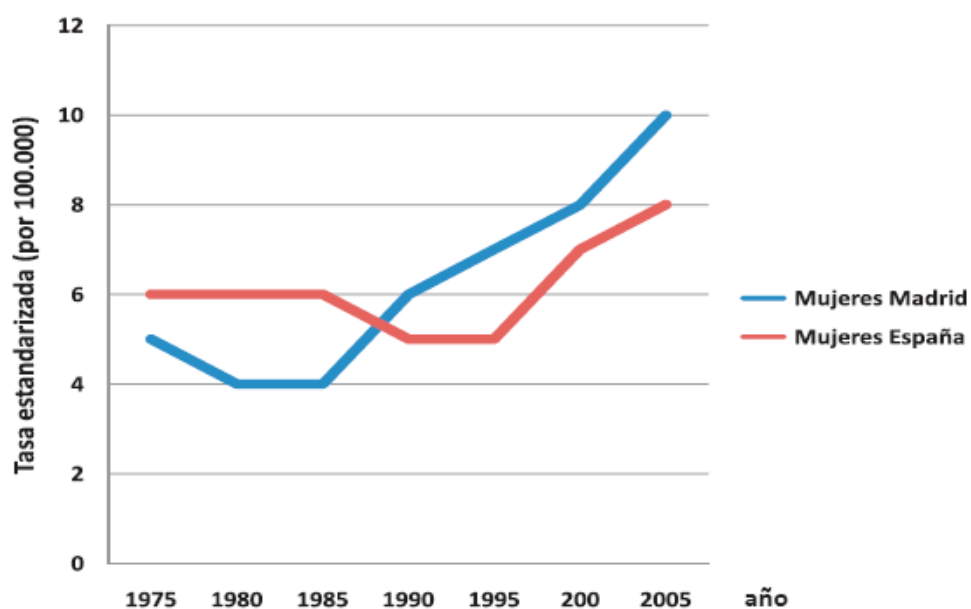


Figura 4. Evolución de la mortalidad femenina por cáncer de pulmón en la Comunidad de Madrid en relación con el resto de España (tomado del Informe del Estado de Salud de la Comunidad de Madrid).

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%⁸, y la polución atmosférica con quizás un 1 o 2%⁹. La contribución de los factores nutricionales no puede ser estimada aún de forma precisa.

3.1. Agentes carcinógenos

3.1.1. 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 fumadores¹⁰, 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.

3.1.1.1. 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 pulmón¹¹. El riesgo está 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 fumadores¹². Por otra parte, sabemos que el abandono del tabaco conlleva una disminución progresiva de dicho riesgo^{11,12}. 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 fumado¹³. 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 (figura 5)¹⁴.

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 (IC:2,62-3,98)

para el diagnóstico de adenocarcinoma, de 5,64 (IC:4,15-7,67) para el carcinoma de células grandes, de 11,3 (IC:9,93-13,5) para los carcinomas escamosos y de 12,9 (IC: 9,79-17,1) para el carcinoma microcítico¹⁵. 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 Japón¹⁶. 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^{11,14}.

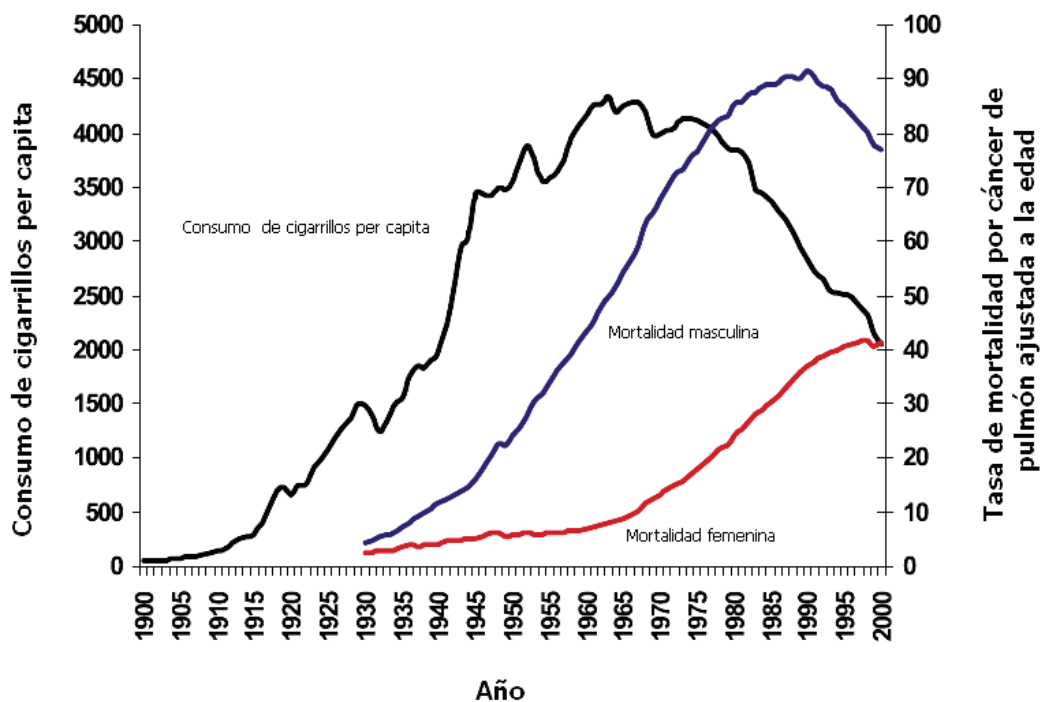


Figura 5. Relación entre el consumo de cigarrillos y mortalidad por cáncer de pulmón en hombres y mujeres en USA (tomado de la American Cancer Society)

En España, según los datos de la encuesta Nacional de Salud, se está produciendo una disminución de los hombres fumadores y una estabilización de la tasa de fumadoras en cifras que en el 2001 eran del 42,1% y del 27,2% en hombres y mujeres respectivamente.

3.1.1.2. 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 expuesta¹⁷. Además el humo 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^{17,18}. 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^{19,20}. 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 pulmón¹⁹. 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 1992²¹ como la IARC (Internacional Agency for

Research on Cancer) en 2002²², afirman que la exposición involuntaria al humo del tabaco es causa de cáncer de pulmón en seres humanos.

3.1.2. 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 laboral¹¹. Existen diversos agentes definitivamente asociados con el cáncer de pulmón reconocidos por la IARC (tabla 2), 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.

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 cancer ocurridas en 1991 fueron por inhalación de carcinógenos ocupacionales, correspondiendo un 65% a cáncer de pulmón.

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.

Arsénico
Asbesto
Berilio
Eter clorometílico
Eter bisclorometílico
Cadmio
Cromo
Gas mostaza
Humo de tabaco ambiental
Níquel
Radón
Sílice cristalina
2,3,7,8-Tetraclorodibenzo- para-diosina
Carbón bitumoso, alquitranes
Aceites minerales
Hollín
Acidos inorgánicos fuertes conteniendo ácido sulfúrico

Tabla 2. Carcinógenos humanos relacionados con cáncer de pulmón que pueden hallarse en el medio laboral

El **asbesto** es considerado como el carcinógeno ocupacional más importante, habiéndose relacionado un 4% de los cánceres de pulmón en España con este mineral²⁴, que actúa de manera sinérgica con el consumo de tabaco. El tumor es más frecuente tanto en los trabajadores expuestos directamente en minas e industrias (textiles, talleres de automóviles, cementos, aislantes, astilleros, etc.), como en las personas que han

tenido un contacto directo con el asbesto en el domicilio. Estudios realizados exclusivamente en trabajadores no fumadores indican un riesgo relativo de padecer cáncer de pulmón entre 1,1 y 15,0²⁵. La posibilidad de desarrollar el tumor está relacionada con el empleo de fibras anfíbolos (crocidolita, amosita, y antrofilita) y con la intensidad y duración de la exposición al mineral²⁶, apareciendo la enfermedad de 30 a 40 años después del contacto inicial¹¹.

El **radón** es un gas inerte que procede de la desintegración del radio, el cual a su vez es producto de la desintegración del uranio 238. Se encuentra en la mayoría de los suelos y son los trabajadores de minas subterráneas, bodegas, cuevas, túneles, etc., los que inhalan una mayor cantidad. Estudios realizados en mineros no fumadores constatan un incremento del riesgo de sufrir cáncer de pulmón entre 1,9 y 29,2, en relación directa con la intensidad de la exposición²⁵, y un descenso del mismo cuando se abandona el trabajo. Se conoce también que existe un efecto sinérgico con el consumo de tabaco²⁶.

El **tabaquismo pasivo** es probablemente el carcinógeno del medio laboral con el que tienen contacto una mayor cantidad de trabajadores, alrededor de un 60%²⁷, en especial los empleados de hostelería. Según estudios realizados exclusivamente en el mundo laboral, se ha estimado que los trabajadores no fumadores expuestos al humo del tabaco tienen un riesgo relativo de padecer cáncer de pulmón entre 1,16 y 1,39²⁸. El incremento del riesgo es pequeño, pero relevante dada la elevada población que fuma pasivamente en su trabajo.

La exposición laboral a diversos metales, especialmente arsénico inorgánico, níquel, cromo y berilio incrementan la posibilidad de padecer cáncer de pulmón dependiendo de la intensidad del contacto. En el caso del **arsénico**, en estudios realizados en personas no fumadoras, el riesgo relativo sería de 1,2 a 4,4²⁵.

La exposición a **sílice cristalina** puede tener lugar en minas, túneles, trabajos con chorros de arena, etc. La IARC lo considera un agente cancerígeno y cuantifica el

riesgo relativo en 2,2 (IC: 2,1-2,4)²⁹. Sin embargo los problemas metodológicos encontrados en algunos estudios incluidos y el papel jugado simultáneamente por otros cancerígenos (tabaco, radiación, fibrosis secundaria a la inhalación de sílice), mantienen algunos interrogantes sobre la carcinogenicidad de la sílice.

3.1.3. Radón en el interior de los edificios

El gas radón se encuentra ampliamente distribuido en la corteza terrestre y, como ocurría en las minas, puede detectarse en el interior de las viviendas, aunque en una cuantía 50-100 veces inferior¹¹. La posibilidad de sufrir cáncer de pulmón parece estar directamente relacionada con los niveles del gas y el tiempo de exposición, considerándose actualmente que, en base a datos biológicos y epidemiológicos, el modelo de riesgo por inhalación de radón es lineal, sin que exista un umbral de seguridad³⁰. En Europa se ha estimado que el radón puede ser la causa de un 9% de los casos de cáncer de pulmón³¹.

3.2. 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^{11,32}. 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 están investigando 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 frecuentes³². 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^{33,34}, 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 (IC: 1,07-1,27)³⁵. 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 pulmón³⁶.

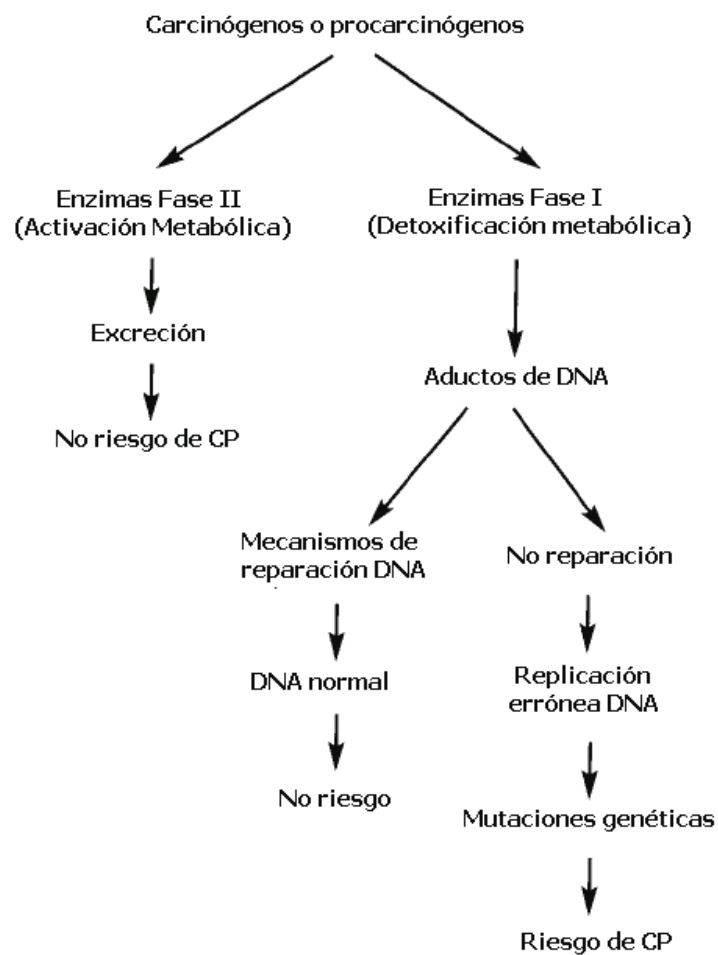


Figura 6. Papel de enzimas y mecanismos de reparación del DNA ligados a la susceptibilidad genética en el cáncer de pulmón.

3.3. Agentes protectores

Diversos estudios epidemiológicos sugieren que la ingesta habitual de ciertos alimentos (frutas y verduras) pueden reducir la posibilidad de sufrir cáncer de pulmón entre el 20 y 33%³⁷, apoyados en las propiedades antioxidantes y antiproliferativas diversas sustancias y micronutrientes asociados a estas dietas (carotenos, retinoides, etc.). en otros trabajos tal disminución de riesgo no ha alcanzado diferencia significativa o simplemente no se ha observado¹¹.

En la actualidad, la Organización Mundial de la Salud, no considera que dispongamos de evidencias suficientes a favor del papel protector que pudiera jugar la dieta en la génesis del cáncer de pulmón³⁸.

4. Clasificación

La última clasificación de tumores de pulmón de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha sido publicada en el año 2004, después de una conferencia de consenso celebrada en marzo de 2003 (tabla 3)³⁹. 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 pulmón⁴⁰.

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. 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.

<p>TUMORES EPITELIALES MALIGNOS</p> <p>CARCINOMA EPIDERMÓIDE</p> <ul style="list-style-type: none"> – Papilar – De células claras – De células pequeñas – Basaloide <p>CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS</p> <ul style="list-style-type: none"> – Carcinoma de células pequeñas combinado <p>ADENOCARCINOMA</p> <ul style="list-style-type: none"> – Adenocarcinoma, subtipo mixto – Adenocarcinoma acinar – Adenocarcinoma papilar – Adenocarcinoma bronquioloalveolar <ul style="list-style-type: none"> • No mucinoso • Mucinoso • Mixto o indeterminado – Adenocarcinoma sólido con producción de mucina <ul style="list-style-type: none"> • Adenocarcinoma fetal • Carcinoma coloide • Cistoadenocarcinoma mucinoso • Adenocarcinoma de células “en anillo de sello” • Adenocarcinoma de células claras <p>CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES</p> <ul style="list-style-type: none"> – Carcinoma de células grandes neuroendocrino <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma de células grandes neuroendocrino combinado – Carcinoma basaloide – Carcinoma “linfoepitelioma-like” – Carcinoma de células claras – Carcinoma de células grandes con fenotipo rabdoide <p>CARCINOMA ADENOESCAMOSO</p> <p>CARCINOMA SARCOMATOIDE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma pleomórfico • Carcinoma de células fusiformes • Carcinoma de células gigantes • Carcinosarcoma • Blastoma pulmonar <p>TUMOR CARCINOIDE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoide típico • Carcinoide atípico <p>TUMORES DE GLÁNDULA SALIVAL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma mucoepidermoide • Carcinoma adenoide quístico • Carcinoma epitelial-mioepitelial <p>LESIONES PREINVASIVAS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma epidermoide <i>in situ</i> • Hiperplasia adenomatosa atípica • Hiperplasia de células neuroendocrinas idiopática difusa 	<p>TUMORES MESENQUIMALES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemangioendotelioma epitelioide • Angiosarcoma • Blastoma pleura-pulmonar • Condroma • Tumor miofibroblástico congénito peribronquial • Linfangiomatosis pulmonar difusa • Tumor miofibroblástico inflamatorio • Linfangioleiomiomatosis • Sarcoma sinovial <ul style="list-style-type: none"> • Monofásico • Bifásico • Sarcoma de la arteria pulmonar • Sarcoma de la vena pulmonar <p>TUMORES EPITELIALES BENIGNOS</p> <p>PAPILOMAS</p> <ul style="list-style-type: none"> – Papiloma de células escamosas (exofítico, invertido) – Papiloma glandular – Papiloma mixto escamoso y glandular <p>ADENOMAS</p> <ul style="list-style-type: none"> – Adenoma alveolar – Adenoma papilar – Adenoma de tipo glándula salival <ul style="list-style-type: none"> • Adenoma de glándulas mucosas • Adenoma pleomórfico • Otros – Cistoadenoma mucinoso <p>TUMORES LINFOPROLIFERATIVOS</p> <ul style="list-style-type: none"> – Linfoma B marginal de tipo MALT – Linfoma B difuso de células grandes – Granulomatosis linfomatoide – Histiocitosis de células de Langerhans <p>MISCELÁNEA</p> <ul style="list-style-type: none"> – Hamartoma – Hemangioma esclerosante – Tumor de células claras – Tumores de células germinales <ul style="list-style-type: none"> • Teratoma maduro • Teratoma inmaduro • Otros tumores de células germinales – Timoma intrapulmonar – Melanoma <p>TUMORES METASTÁSICOS</p>
---	---

Tabla 3. Clasificación de la OMS de los tumores pulmonares

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 contaje 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 **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 nucleolo. 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.

5. Aspectos clínicos

El cáncer de pulmón es, desafortunadamente, descubierto tarde en su historia natural. En gran parte, esto refleja las peculiaridades de la anatomía pulmonar. Un nódulo pulmonar puede crecer durante un considerable periodo de tiempo y tener la posibilidad de producir metástasis a distancia, antes de producir algún síntoma.

5.1. Síntomas iniciales

La manifestación clínica inicial del cáncer de pulmón puede ser de tipo respiratorio, pero frecuentemente es constitucional o atribuible a enfermedad metastásica. En la tabla 4 se muestran los 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
Disfonía	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

Tabla 4. Porcentajes de frecuencia de síntomas y signos iniciales en el cáncer de pulmón.

La tos es el síntoma más frecuente de presentación del cáncer de pulmón. Otros síntomas respiratorios incluyen la disnea, el dolor torácico y la hemoptisis⁴¹⁻⁴³. Los pacientes habitualmente presentan múltiples síntomas, tanto de tipo respiratorio como constitucional^{41,42}. 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 metástasis⁴⁴. 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 años⁴⁴.

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)⁴⁵. 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)⁴⁵. Por último el médico especialista puede tardar una media de 33 días en establecer un diagnóstico en un enfermo con cáncer de pulmón⁴⁵. 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^{46,47}.

5.2. Síntomas relacionados con el tumor primario

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 pulmón⁴⁸, 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 fibrobroncoscopia⁴⁹.

5.3. Síntomas y signos por diseminación intratorácica

La diseminación tumoral intratorácica produce una variedad de síntomas y signos por extensión directa o por diseminación linfática, en relación a la invasión de nervios, pared torácica, estructuras vasculares y vísceras adyacentes.

La lesión del **nervio laríngeo recurrente**, que produce disfonía, ocurre entre el 2 y el 18% de los casos. Es más frecuente en el lado izquierdo por razones anatómicas. La disfunción del **nervio frénico** puede detectarse en la radiografía de tórax por la elevación del hemidiafragma correspondiente y puede producir disnea. Los tumores en el vértice pulmonar pueden afectar al **plexo braquial**, habitualmente infiltrando la octava raíz cervical y la primera y segunda raíces torácicas produciendo dolor de localización específica. La lesión del **ganglio estrellado** de la cadena simpática produce el síndrome de Horner caracterizado por la típica triada de miosis, ptosis y anhidrosis facial.

La afectación de la **pleura** ocurre del 8 al 15% de los cánceres pulmonares. Produce dolor intenso de tipo pleurítico y en ocasiones derrame pleural.

El cáncer de pulmón produce del 46 al 75% de todos los casos de **síndrome de vena cava superior**, siendo el tipo histológico más frecuentemente involucrado, el carcinoma de células pequeñas⁵⁰. Alrededor de un 15% de los pacientes con cáncer de pulmón tienen afectación **cardíaca** en la autopsia, siendo el pericardio la estructura más frecuentemente infiltrada, causando derrame pericárdico o arritmias supraventriculares⁵¹.

El agrandamiento de los ganglios subcarinales por diseminación tumoral linfática, puede ocasionar compresión del tercio medio del **esófago** produciendo disfagia. Ocasionalmente tumores primarios de tráquea pueden producir también una compresión esofágica.

5.4. Síntomas y datos de laboratorio que indiquen metástasis extratorácicas

Alrededor de un tercio de los pacientes se presentan con síntomas causados por metástasis a distancia. Los órganos más frecuentes de metástasis son los huesos, el hígado, las glándulas suprarrenales, el cerebro, la médula espinal, los ganglios linfáticos y la piel.

El cáncer de pulmón puede metastatizar en cualquier **hueso**, aunque el esqueleto axial y los huesos largos proximales son los más afectados. El síntoma que producen es el dolor que puede estar presente hasta en el 25% de los pacientes al inicio.

Las **metástasis hepáticas** aparecen con frecuencia en el cáncer de pulmón, aunque los test de función hepática no se alteran hasta que son muy numerosas y grandes. Generalmente producen síntomas como debilidad y pérdida de peso.

La diseminación tumoral a **glándulas suprarrenales** y **ganglios linfáticos paraórticos** ocurre más frecuentemente en los carcinomas de células pequeñas. Suelen

ser descubiertas durante la estadificación y rara vez producen una insuficiencia suprarrenal.

Las **metástasis intracraneales** aparecen en el 10% de los cánceres de pulmón en su inicio. Menos frecuentes son las metástasis en la médula espinal. Las metástasis cerebrales producen dolor de cabeza, náuseas y vómitos, síntomas de focalidad neurológica, estados confusionales y alteración de la personalidad. El pulmón es el órgano de tumor primario en el 70% de las metástasis cerebrales sintomáticas⁵².

El sitio más común de **linfadenopatía** palpable es la fosa supraclavicular, que puede estar afectada del 15 al 20% durante el curso de la enfermedad. La identificación de un ganglio palpable es de gran utilidad para el diagnóstico y estadificación del tumor de una forma tan sencilla como la punción y aspiración con aguja fina, procedimiento de baja morbilidad y alta sensibilidad⁵³.

5.5. Síndromes paraneoplásicos

Los síndromes paraneoplásicos son un grupo de alteraciones clínicas asociadas con enfermedades malignas que no están directamente relacionadas con efectos físicos del tumor primario o metastático⁵⁴. Pueden aparecer en el 10% de los carcinomas broncogénicos⁵⁵. La intensidad de los síntomas paraneoplásicos no está relacionada con el tamaño del tumor primitivo y en algunos casos pueden preceder al diagnóstico del mismo. Otras veces pueden aparecer en los estadios finales de la enfermedad o presentarse como el primer signo de una recurrencia tumoral. El mecanismo exacto por el que ocurren los síndromes paraneoplásicos no se conoce completamente en todos los casos, pero en muchas ocasiones parecen estar relacionados con la producción de sustancias biológicamente activas, bien por el propio tumor, o bien en respuesta al tumor (por ejemplo, anticuerpos). Aunque hay infinidad de síndromes asociados a cáncer de

pulmón, los más comunes se han agrupado en síndromes de tipo endocrino, osteoartropatía hipertrófica pulmonar y síndromes neurológicos.

5.5.1. Síndromes endocrinos

La incidencia de **hipercalcemia** en enfermos con cáncer de pulmón varía desde el 2 al 6% en el momento de la presentación, hasta del 8 al 12% durante el curso de la enfermedad. Produce síntomas como náuseas y vómitos, dolor abdominal, poliuria, sed, deshidratación, confusión e irritabilidad. El carcinoma epidermoide es el tipo histológico más frecuentemente asociado a hipercalcemia. Aunque pueden existir metástasis óseas, habitualmente se ha implicado como causa de la hipercalcemia a factores circulantes⁵⁶, en especial, se ha aislado de líneas celulares una proteína con actividad similar a la hormona paratiroidea⁵⁷. Esta hormona “paratiroidea-related protein” (PTH-rP) aumenta la reabsorción ósea y explicaría la hipercalcemia. Los niveles séricos de PTH-rP pueden ser un indicador pronóstico válido y su elevación puede favorecer la aparición de metástasis óseas⁵⁸.

El síndrome de la secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) se produce por un aumento en los niveles de hormona antidiurética (ADH) que da lugar a una pérdida continua de sodio por la orina, lo cual provoca una hiponatremia y una disminución de la osmolaridad plasmática. Aunque niveles elevados de ADH se han podido encontrar en el 30 al 70%⁵⁶ de cánceres de pulmón, sólo produce síntomas en el 1 al 5% de los casos⁵⁹. Estos síntomas incluyen confusión, disminución del nivel de conciencia y coma. Está habitualmente asociado al carcinoma de células pequeñas, aunque otros tumores pulmonares pueden producirlo. La elevación de la ADH puede provenir de una producción ectópica por las células tumorales⁵⁹ o de un estímulo inadecuado del barorreceptor periférico que provoca una exagerada liberación de ADH por el hipotálamo⁶⁰. El síndrome se resuelve rápidamente en el 80% de los pacientes

con carcinoma microcítico tras tratamiento quimioterápico, pero con frecuencia recurre con la progresión tumoral⁶¹.

El **síndrome de Cushing** se explica por una producción ectópica de hormona adrenocorticotropa (ACTH) por las células tumorales⁵⁶. Hasta en el 50% de los pacientes con cáncer de pulmón se puede detectar niveles elevados de ACTH⁶², aunque puede haber pacientes con síndrome de Cushing y niveles normales de ACTH, lo cual se explica por la elevación de precursores de la ACTH como la proopiomelanocortina⁶³. Las manifestaciones clínicas del síndrome, que consisten en debilidad, atrofia muscular, somnolencia, confusión, psicosis, cara de luna llena, alcalosis hipopotasémica e hiperglucemia, son encontradas en un número muy bajo de pacientes. Se ha descrito el síndrome en un 1 a un 5% de los enfermos con carcinoma de células pequeñas⁶⁴, pero ocurre con más frecuencia en pacientes con carcinoides pulmonares, habiéndose diagnosticado hasta en un tercio de los mismos. La resección del tumor, si es posible, es el tratamiento más eficaz. La mayoría de los pacientes con carcinoma de células pequeñas y síndrome de Cushing se presentan en estadio de enfermedad extendida y tienen una pobre respuesta al tratamiento quimioterápico⁵⁶.

5.5.2. Osteoartropatía hipertrófica y acropaquias

Las **acropaquias** son un alargamiento de las falanges terminales de los dedos de las manos y/o de los pies debido a la proliferación del tejido conectivo situado debajo de la matriz ungueal. La **osteoartropatía hipertrófica** es una alteración sistémica que produce una artropatía simétrica dolorosa que afecta normalmente a codos, muñecas y rodillas y una hipertrofia del periostio de los huesos largos distales de los miembros. Las alteraciones histológicas de esta osteoartropatía consisten en hiperplasia vascular, edema y proliferación de fibroblastos y osteoblastos⁶⁵. Tanto las acropaquias como la

osteoartrópata hipertrófica se pueden presentar en cualquier tipo histológico de cáncer de pulmón, pero aparecen con más frecuencia en el carcinoma epidermoide y adenocarcinoma, y de forma menos habitual en el carcinoma de células pequeñas. El mecanismo exacto de producción de estas patologías no se conoce, habiendo surgido explicaciones por mecanismos neurogénicos, hormonales o vasculares⁶⁶. Recientemente, se ha implicado en la patogénesis de estas entidades a la sobreexpresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), habiéndose detectado en estudios histoquímicos de tumores resecados un aumento de la expresión del RNA mensajero para el VEGF que sugiere una producción ectópica de las células tumorales⁶⁵.

Las acropaquias son mucho más frecuentes que la osteoartrópata hipertrófica, presentándose las primeras en la tercera parte de los pacientes⁶⁷. Las acropaquias son además más frecuentes en mujeres que en hombres (40% frente al 19% respectivamente) y en pacientes con carcinomas no microcíticos respecto a los microcíticos (35% y 4% respectivamente)⁶⁷. La osteoartrópata hipertrófica aparece en menos del 5% de los carcinomas no microcíticos⁶⁸ y es excepcional en los microcíticos⁶⁹.

Ambos fenómenos pueden remitir tras un tratamiento curativo del cáncer de pulmón, en especial tras el tratamiento quirúrgico del carcinoma no microcítico.

5.5.3. Síndromes neurológicos

El diagnóstico de un síndrome neurológico paraneoplásico se realiza cuando se han descartado otras causas como alteraciones electrolíticas, enfermedad metastásica, infecciones y toxicidad secundaria al tratamiento. Incluyen entidades como el síndrome miasténico de Lambert-Eaton (LEMS), la encefalopatía límbica, la polineuropatía, la degeneración cerebelar, la retinopatía y la neuropatía autonómica⁷⁰.

El **LEMS** es el síndrome neurológico más conocido, y en él los pacientes presentan de forma progresiva una debilidad de la musculatura proximal de las

extremidades inferiores y en menor medida de las extremidades superiores. Los síntomas son más intensos por la mañana y mejoran a lo largo de día. Aunque la afección de la musculatura extraocular es rara, la ptosis palpebral se ve con frecuencia⁷¹.

Los síndromes neurológicos se asocian casi exclusivamente con el carcinoma microcítico y afectan a no más del 5% de los pacientes⁷⁰. Su severidad no se relaciona con el tamaño tumoral, de hecho son más frecuentes en enfermedad limitada⁷².

El mecanismo de producción es autoinmune, debido a la presencia de anticuerpos antinúcleo neuronal tipo 1 (también conocidos como anticuerpos anti-Hu)⁷³. El 20% de los carcinomas microcíticos presentan niveles circulantes de estos anticuerpos, aunque sólo una minoría desarrollará el síndrome.

La respuesta de los síndromes neurológicos al tratamiento es variable⁷⁴. En pequeñas series de pacientes con carcinoma microcítico, el pronóstico general era mejor en aquellos enfermos que presentaban LEMS frente a los que no lo hacían⁷⁵.

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^{76,77}. 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 parenquimatosa⁷⁸. 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 cavitarse⁷⁹. 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

7.1. Diagnóstico histológico

Existen variedad de técnicas para obtener una cantidad de tejido tumoral adecuada para establecer un diagnóstico (tabla 5). 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.)⁸⁰.

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 negativo⁸⁰.

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 casos⁸¹. 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^{81,82}. El neumotórax y la hemorragia son complicaciones serias pero poco frecuentes de la punción transbronquial⁸³.

Métodos para diagnóstico histológico de cáncer de pulmón

<i>Método Diagnóst.</i>	<i>Sensibilidad (%)</i>	<i>Especificidad (%)</i>	<i>Indicación</i>	<i>Comentarios</i>
Citología de esputo (al menos tres muestras)	Tumor central: 71 Tumor periférico: < 50	99	Tumor central y hemoptisis	No invasivo; repetible tras un resultado negativo
Toracocentesis	80	> 90	Derrame pleural	-
Biopsia de un ganglio accesible	-	-	Linfadenopatía palpable	-
Fibrobroncoscopia flexible con o sin punción transbronquial	Tumor central: 88 Tumor periférico: 60 a 70	90	Tumor central o periférico y linfadenopatía mediastínica	Guiada por radioscopia o TAC; punción transbronquial aumenta sensibilidad en tumores periféricos
Punción transtorácica	Tumor periférico: 90	97	Tumor periférico en candidatos no quirúrgicos o cuando punción transbronquial no es concluyente	Guiada por fluoroscopia o TC; la asistencia de un patólogo mejora el rendimiento diagnóstico
Toracoscopia video-asistida	-	-	Tumor pequeño periférico (< 2 cm de diámetro), tumor pleural, o derrame pleural	Puede evitar la necesidad de toracotomía
Toracotomía	-	-	Sólo en tumores claramente resecables	Recomendada para diagnóstico y tratamiento de carcinoma no microcítico

TAC = tomografía computerizada.

Tabla 5. Técnicas para diagnóstico histológico de cáncer de pulmón

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 cirugía⁸¹. 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 torácico⁸².

La toracoscopia 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 estadificación⁸³.

7.2. Evaluación del nódulo pulmonar solitario

El nódulo pulmonar solitario (NPS) es una opacidad radiográfica, única, esférica, bien circunscrita que mide igual o menos de 3 cm de diámetro y está rodeada completamente por pulmón aireado, sin presencia de atelectasia, agrandamiento hilar o derrame pleural^{84,95}. Además, dentro del NPS hay que distinguir a los nódulos subcentimétricos, que son aquellos que miden menos de 8 o 10 mm y que por su tamaño tienen menor probabilidad de ser malignos, son más difíciles de caracterizar por imagen y son difíciles de diagnosticar por punción.

La **frecuencia** de nódulos pulmonares en la población general es desconocida. Se estima que puede verse un nódulo pulmonar en 1 ó 2 radiografías por cada mil realizadas en un ámbito clínico⁸⁵. La incidencia de nódulos en TAC realizada en adultos fumadores para el diagnóstico precoz puede llegar al 40%, generalmente subcentimétricos⁸⁶.

El NPS puede corresponder a **etiologías** muy diversas, sin embargo la gran mayoría de ellos se pueden encuadrar en unas pocas entidades que incluyen neoplasias

pulmonares, granulomas y hamartomas⁸⁷. La prevalencia de malignidad varía entre el 5 y el 80% según las diferentes series consultadas⁸⁶⁻⁸⁸. Entre los NPS malignos del 80 al 90% corresponden a carcinomas⁸⁹, menos del 10% serían metástasis de otro tumor primario y del 1 al 3% corresponderían a carcinoides⁸⁹. El 90% de los nódulos benignos son granulomas o hamartomas que no presentan otro problema clínico que la diferenciación segura con un tumor⁸⁶.

7.2.1. Diferencias entre nódulos malignos y benignos

En cuanto a los **factores relacionados con el paciente**, la edad está fuertemente asociada con la malignidad⁹⁰, al igual que la exposición al tabaco⁹⁰, como probablemente también lo esté la exposición a radiaciones, asbesto y otros cancerígenos.

De acuerdo al **aspecto radiológico**, el tamaño está intensamente relacionado con la malignidad. Los nódulos pulmonares benignos generalmente son menores de 20 mm^{85,89,90} y en NPS detectados por TAC, la probabilidad de malignidad es mínima si miden menos de 5 mm y baja si miden menos de 10 mm⁸⁵. Además, los nódulos esféricos con bordes nítidos son más frecuentemente benignos, mientras que cuando se observan bordes espiculados en la TAC, la probabilidad de malignidad supera el 80-90%^{85,87}. Los nódulos benignos suelen ser sólidos, pero cuando la densidad radiológica del nódulo es de tipo “vidrio deslustrado”, o mixta, con una parte sólida y otra semisólida, la probabilidad de malignidad aumenta⁹¹. La calcificación central, laminar o total se asocia a benignidad⁸⁵⁻⁸⁷, mientras que los tumores malignos no presentan calcificación o ésta es excéntrica.

La **estabilidad** o crecimiento del NPS a lo largo del tiempo también es un factor importante. El tiempo de duplicación es el periodo de tiempo en que un nódulo dobla su

volumen^{85,89}, lo cual supone un incremento del diámetro del 30%. Los cánceres suelen tener un tiempo de duplicación entre 20 y 450 días, por tanto, la estabilidad radiológica durante 24 meses es criterio de benignidad, aunque con ciertas limitaciones^{85,86,89,92}. Hay que tener en cuenta que la radiología simple puede no ser útil para el seguimiento de nódulos pequeños siendo la TAC mucho más precisa a la hora de detectar variaciones de tamaño de unos pocos milímetros^{85,86}.

7.2.2. Técnicas diagnósticas de NPS

La evaluación de la actividad metabólica del NPS a través de la **tomografía de emisión de positrones** tras la inyección de 18F-deoxi-D-glucosa (FDG-PET) ha sido una de las principales indicaciones de esta técnica. Los falsos negativos se asocian a mala técnica, nódulos de pequeño tamaño (el umbral de detección es de unos 7 mm)⁹³, tumores carcinoides, bronquioloalveolares, algunos adenocarcinomas e hiperglucemia. Los falsos positivos ocurren con más frecuencia, en relación con tuberculosis, neumonías, micosis y otras lesiones infecciosas e inflamatorias, siendo una técnica de elevada sensibilidad y más baja especificidad. La PET sería, por tanto, una técnica con elevada capacidad diagnóstica, aunque la gran mayoría de los estudios que evalúan este procedimiento en el diagnóstico del NPS adolecen de defectos metodológicos que restan calidad científica a los datos obtenidos⁹⁴.

Respecto a la **obtención de muestras citohistológicas** tenemos a nuestra disposición técnicas como la punción transtorácica con aguja fina guiada por TAC o radioscopia, la fibrobroncoscopia, la cirugía toracoscópica video-asistida y la toracotomía diagnóstico-terapéutica. A estos procedimientos ya me he referido en el apartado sobre diagnóstico de cáncer de pulmón (ver apartado 7.2).

7.2.3. Algoritmos diagnósticos del NPS

El manejo más adecuado de un NPS es problemático. Decisiones sobre la frecuencia y duración del seguimiento, así como de la indicación de los diferentes procedimientos diagnósticos, dependen de múltiples consideraciones que incluyen los factores de riesgo presentes, el tamaño y crecimiento del nódulo, la edad y comorbilidades del paciente.

En las figuras 5 y 6 se presentan dos algoritmos de decisión para NPS subcentimétricos y nódulos de mayor tamaño.

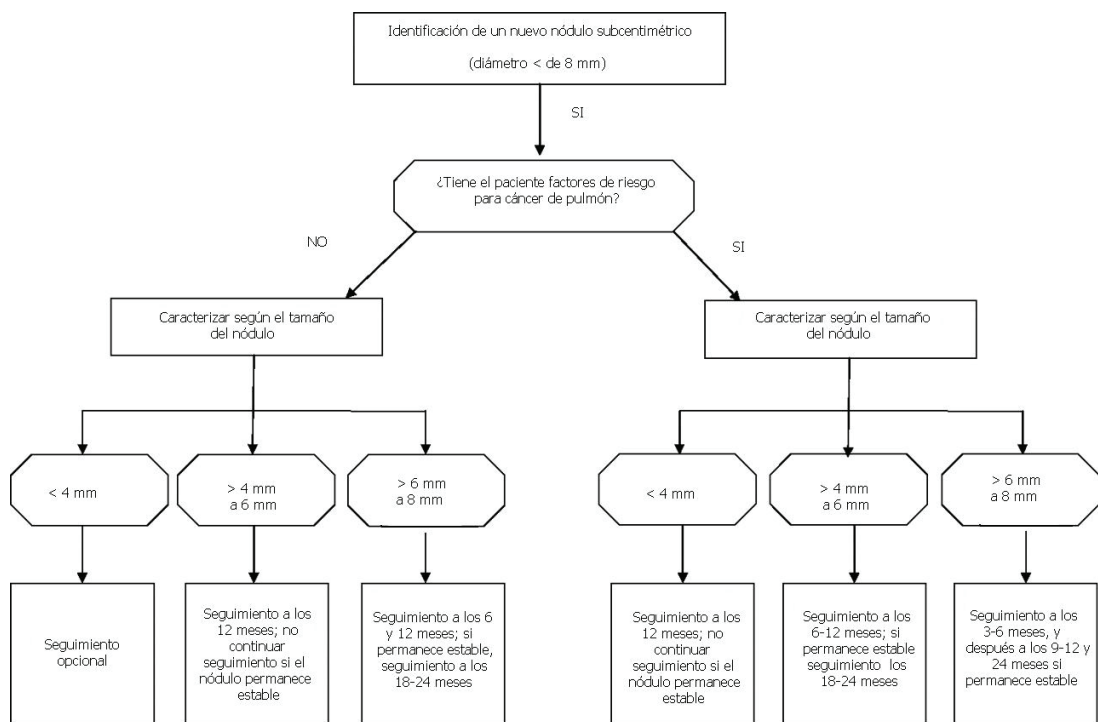


Figura 7. Algoritmo de manejo recomendado para pacientes con nódulos pulmonares subcentimétricos que midan < 8 mm (modificado de Gould et al.⁹⁵)

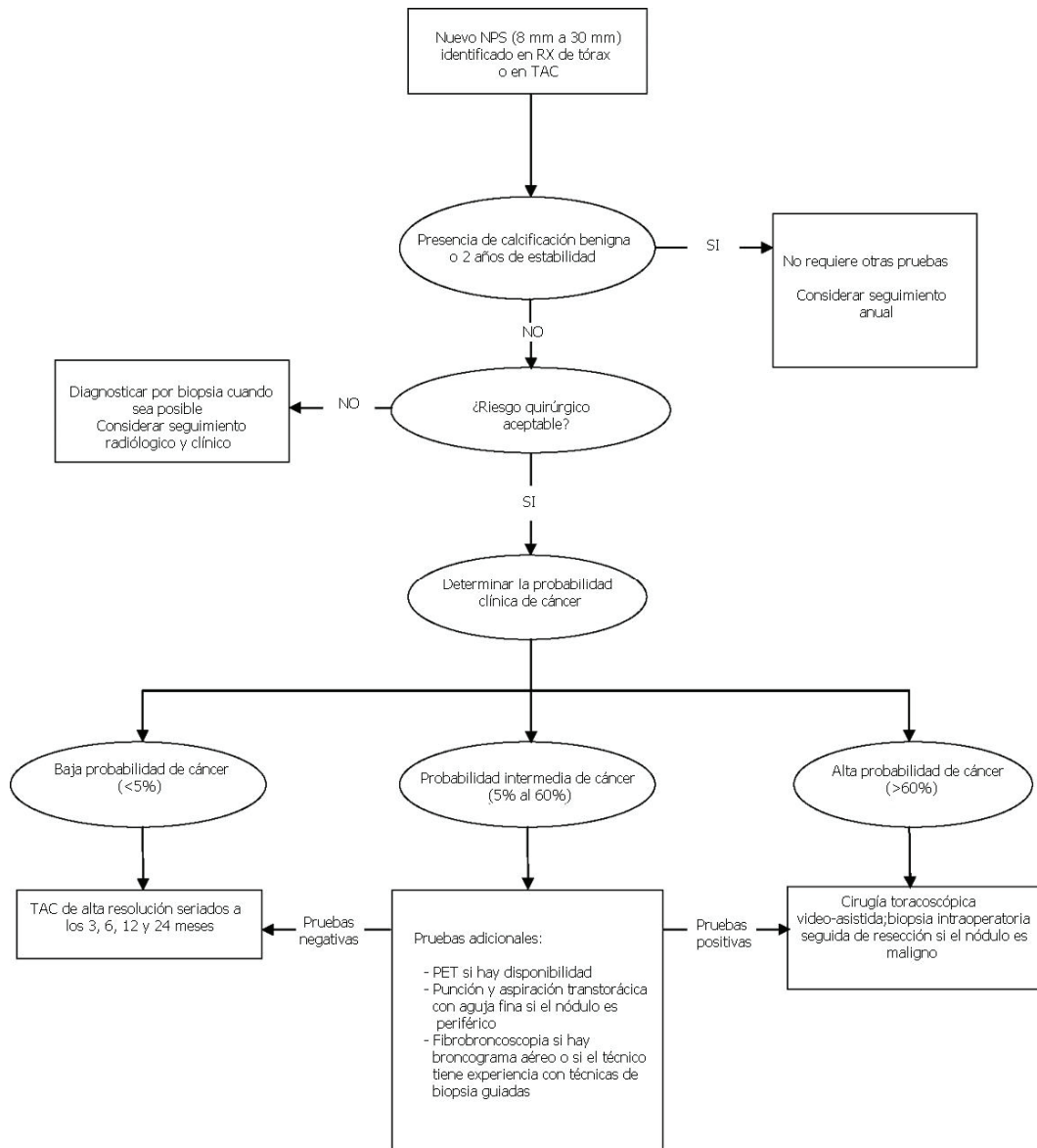


Figura 8. Algoritmo de manejo recomendado para pacientes con nódulos pulmonares que midan de 8 a 30 mm de diámetro (modificado de Ost et al.⁸⁴)

7.3. Cribado poblacional

El diagnóstico precoz del cáncer de pulmón, constituye uno de los modos de mejorar el pronóstico del mismo, ya que al diagnosticar los casos en sus fases iniciales, resulta más factible conseguir un tratamiento curativo. Conseguir este diagnóstico precoz mediante cribado poblacional (traducción del término anglosajón “screening”), consiste en la aplicación de una prueba con vistas a detectar los casos cuando aún no han producido síntomas ni signos. El cribado poblacional ha demostrado su utilidad en cánceres como el de mama, cuello uterino, próstata o colon, pero hasta el momento su uso en el cáncer de pulmón resulta controvertido. Desde un punto de vista teórico, el carcinoma broncogénico reúne las condiciones indispensables para ser sensible a métodos de cribado, ya que puede ser diagnosticado antes de que produzca síntomas, y además se dispone de un tratamiento eficaz para aquellos casos que son diagnosticados precozmente.

La **radiografía de tórax**, con o sin **citología de esputo** fue la primera herramienta de cribado examinada. En la década de los setenta se realizaron cuatro grandes estudios randomizados en Estados Unidos y Checoslovaquia⁹⁶⁻⁹⁹, en los que se incluyeron un total de 35.983 personas. Los resultados sugerían que el cribado poblacional con radiografía de tórax, unida o no a citología de esputo, no producía ningún efecto en la mortalidad por cáncer de pulmón, como recientemente ha sido confirmado en un metaanálisis¹⁰⁰.

A comienzos de la década de los noventa se desarrolló la **TAC de baja radiación** (TACBR) que permite hacer un estudio completo a 20-50 miliamperios y en 15-20 segundos durante una apnea. Se ha demostrado que la TACBR tiene una sensibilidad y especificidad similar a la TAC convencional para la detección de nódulos pulmonares¹⁰¹, lo cual ha despertado de nuevo el interés y entusiasmo por el diagnóstico precoz del cáncer de pulmón mediante cribado poblacional. Se han realizado ya los

primeros estudios observacionales, aunque no experimentales sobre la TACBR como herramienta de cribado¹⁰²⁻¹⁰⁶, que aunque no presentan tasas de mortalidad por la ausencia de un grupo control, permiten extraer las primeras conclusiones:

- La TACBR detecta un mayor número de cánceres de pulmón que la radiografía simple de tórax.
- La mayoría de los cánceres detectados se encuentran en estadio I
- El número de nódulos no malignos detectados supera en mucho a los nódulos cancerosos, reflejando un bajo valor predictivo positivo.
- Sin embargo, la proporción de pacientes sometidos a biopsia es baja y la proporción de cánceres detectados en aquellos individuos sometidos a biopsia es alta, debido a que técnicas como las TACBR seriadas y la reconstrucción tridimensional reducen las tasas de falsos positivos.

En la actualidad hay en marcha tres grandes estudios randomizados¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ para evaluar el papel de cribado en el cáncer de pulmón de la TACBR, cuyos primeros resultados los tendremos en los próximos años.

Se ha propuesto el uso de **biomarcadores** detectados en esputo o aire exhalado como método de cribado poblacional en cáncer de pulmón, que en la actualidad están en periodo de investigación y no son de uso en la clínica habitual.

Otra de las áreas de mayor interés en el campo de los biomarcadores es la **proteómica**, que determina perfiles proteicos en los sueros de los pacientes con cáncer de pulmón que los diferencia de los individuos sanos o con patologías no neoplásicas. La proteómica es una técnica muy sofisticada y de difícil aplicación en la práctica clínica en su actual estado de desarrollo.

7.3.1. Recomendaciones de cribado

La American Cancer Society no recomienda el uso de métodos de cribado poblacional en el cáncer de pulmón.

El American Collage of Chest Physicians recomienda que los individuos deben ser únicamente sometidos a métodos de cribado para cáncer de pulmón en el contexto de estudios bien diseñados

La US Preventive Services Task Force manifiesta que no hay evidencias suficientes para hacer una recomendación a favor o en contra de los métodos de cribado para cáncer de pulmón.

Por tanto, a la espera de los resultados de los estudios en marcha, podemos concluir que hoy en día no hay evidencia que sustente el cribado poblacional en el cáncer de pulmón.

7.4. Estadificación

Estatificar es cuantificar la extensión anatómica de la enfermedad neoplásica de un paciente, a fin de permitir la agrupación de enfermos con características similares, y establecer para cada grupo unas perspectivas pronósticas y opciones terapéuticas, así como comparar los resultados obtenidos para definir su validez.

La clasificación y la estadificación del cáncer de pulmón se rigen por la normativa propuesta por la Union Internationale Contre le Cancer (UICC)¹¹⁰ y el American Joint Committee on Cancer (AJCC)¹¹¹, que se fundamenta en la valoración de la extensión tumoral a tres niveles: el tumor primario (T), la diseminación linfática loco-regional (N) y la diseminación metastático (M). de forma simplificada se denomina clasificación TNM.

La última revisión de la clasificación TNM data de 1997, que incorporó algunas modificaciones respecto a la previa de 1986¹¹². En la tabla 6 se muestra la agrupación por estadios y en la tabla 7 las definiciones de la clasificación TNM actual.

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

Tabla 6. Agrupación de la clasificación TNM por estadios

Tumor primario (T)	
Tx	Tumor primario que no puede ser establecido o tumor probado por la presencia de células neoplásicas en el esputo o lavado bronquial, pero sin evidencia radiológica o broncoscópica.
T0	No hay evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma "in situ".
T1	Tumor de 3cm o menos de su diámetro mayor, rodeado de pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión del bronquio fuente
T2	Tumor con cualquiera de los siguientes tamaños o extensión: -más de 3cm en su diámetro mayor -compromiso del bronquio fuente, con un mínimo de invasión de 2cm distal a la carina -invasión de la pleura visceral
T3	Tumor de cualquier tamaño que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo el sulcus superior), diafragma, pleura mediastinal, pericardio parietal o tumor en el bronquio fuente a menos de 2cm de la carina, pero sin compromiso de la carina, o atelectasia asociada, o atelectasia asociada a neumonitis obstructiva de todo el pulmón.
T4	Tumor de cualquier tamaño que invade las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, cuerpo vertebral, carina, o tumor con derrame pleural maligno o derrame pericárdico o con nódulos satélites tumorales en el mismo lóbulo del tumor primario. Si el derrame no tiene células neoplásicas y no está directamente relacionado con el tumor, debe ser excluido como elemento de estadificación como T1, T2 o T3. El derrame pericárdico es considerado bajo las mismas reglas.
Ganglios linfáticos regionales (N)	
Nx	Los ganglios no pueden ser determinados.
N0	Ausencia de metástasis ganglionares
N1	Ganglios peribronquiales o hiliares ipsilaterales metastásicos y ganglios intrapulmonares comprometidos por extensión directa del tumor primario.
N2	Ganglios mediastinales y/o subcarinales metastásicos.
N3	Metástasis en los ganglios mediastinales contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales.
Metástasis a distancia (M)	
Mx	No puede establecerse la presencia de metástasis.
M0	Ausencia de metástasis.
M1	Presencia de metástasis. Nódulos tumorales separados del tumor primario que asientan en diferentes lóbulos.
*El infrecuente tumor superficial de cualquier tamaño con su componente invasivo limitado a la pared bronquial, el cual puede extenderse proximal al bronquio fuente también es clasificado como T.	
**La mayoría de los derrames asociados con cáncer de pulmón son debidos al tumor; sin embargo, hay unos pocos pacientes en los cuales múltiples exámenes histopatológicos del derrame pleural son negativos para células neoplásicas. En esos casos el líquido no es hemorrágico ni constituye un exudado. Cuando esos elementos y el juicio clínico dictan que el derrame no está relacionado con el tumor, aquel debe ser excluido como un elemento de estadificación y el tumor debe ser estadificado como T1, T2 o T3. El derrame pericárdico es clasificado de acuerdo a las mismas reglas.	

Tabla 7. Definiciones TNM de acuerdo con la última revisión de 1997

Respecto a los ganglios linfáticos regionales, durante años han persistido dos clasificaciones. Por un lado la defendida por la American Thoracic Society (ATS) y el Lung Cancer Study Group (LCSG), que fue la adoptada por los grupos españoles. La

segunda clasificación era la de Naruke apoyada por la American Joint Committee on Cancer (AJCC). Las diferencias en la clasificación del estado adenopático originaban confusión e impedían comparar resultados. En 1996 Mountain y Dressler¹¹³ acordaron la actual clasificación ganglionar linfática que ha sido adoptada por la AJCC y la UICC (tabla 8 y figura 9).

Ganglios N2

Todos los ganglios N2 se localizan en el interior del mediastino y están rodeados por pleura

- 1. Ganglios mediastínicos más altos.** Ganglios situados por encima de la línea horizontal trazada por el punto de cruce formado por el borde superior del tronco innominado con la línea media traqueal.
- 2. Ganglios paratraqueales altos.** Ganglios situados por encima de la línea horizontal trazada tangencialmente a la convexidad del arco aórtico y por debajo de la línea que marca el límite inferior del primer grupo.
- 3. Ganglios prevasculares y retrotraqueales.** Se pueden considerar 3A (anterior los prevasculares) y 3B (posterior los retrotraqueales). Los ganglios de la línea media son considerados como laterales.
- 4. Ganglios paratraqueales bajos (incluyendo ganglios de la vena ácigos).** Ganglios situados a la derecha de la línea media traqueal, quedando por debajo del límite del grupo 2 (paratraqueales altos) y por encima de una línea paralela a la anterior y que cruza el bronquio principal derecho justo por encima de la salida del bronquio del lóbulo superior derecho, con la condición de quedar dentro de la pleura mediastínica. Los investigadores pueden preferir denominar los ganglios paratraqueales como 4s (superior) o como 4i (inferior) a efectos de estudio, estableciéndose su separación a nivel de la línea horizontal trazada sobre el borde superior de la vena ácigos.
- 5. Ganglios subaórticos (ventana aortopulmonar).** Los ganglios subaórticos son laterales al ligamento arterioso, o a la aorta, o a la arteria pulmonar izquierda, y proximales a la primera rama de la arteria pulmonar izquierda y deben quedar dentro de la cobertura de la pleura mediastínica.
- 6. Ganglios para-aórticos (aorta ascendente o frénico).** Serán los ganglios que se sitúan anteriores o laterales a la aorta ascendente y el cayado aórtico o a la arteria innominada, por debajo de una línea tangencial al borde superior del cayado aórtico.
- 7. Ganglios subcarinales.** Ganglios situados por debajo de la carina traqueal, pero no asociados con los bronquios o arterias de los lóbulos inferiores.
- 8. Ganglios paraesofágicos (por debajo de la carina).** Ganglios situados adyacentes a la pared esofágica, a derecha o izquierda de la línea media, excluyendo los ganglios subcarinales.
- 9. Ganglios del ligamento pulmonar.** Situados en el ligamento pulmonar, incluyendo los de la pared posterior y los de la zona más baja de la vena pulmonar inferior.

Ganglios N1

Todos los ganglios N1 están situados distales a la reflexión de la pleura mediastínica y en el seno de la pleura visceral.

- 10. Ganglios hiliares.** Ganglios lobares proximales, más allá de la reflexión de la pleura mediastínica y los ganglios hiliares adyacentes al bronquio intermediario en el lado derecho; radiológicamente la sombra hilar puede estar creada por agrandamiento de los ganglios hiliares e interlobares.
- 11. Ganglios interlobares.** Ganglios situados entre los bronquios lobares.
- 12. Ganglios lobares.** Ganglios situados a los bronquios lobares distales.
- 13. Ganglios segmentarios.** Ganglios situados adyacentes a los bronquios segmentarios.
- 14. Ganglios subsegmentarios.** Ganglios alrededor de los bronquios subsegmentarios.

Tabla 8. Definiciones del mapa ganglionar mediastínico en el cáncer de pulmón.

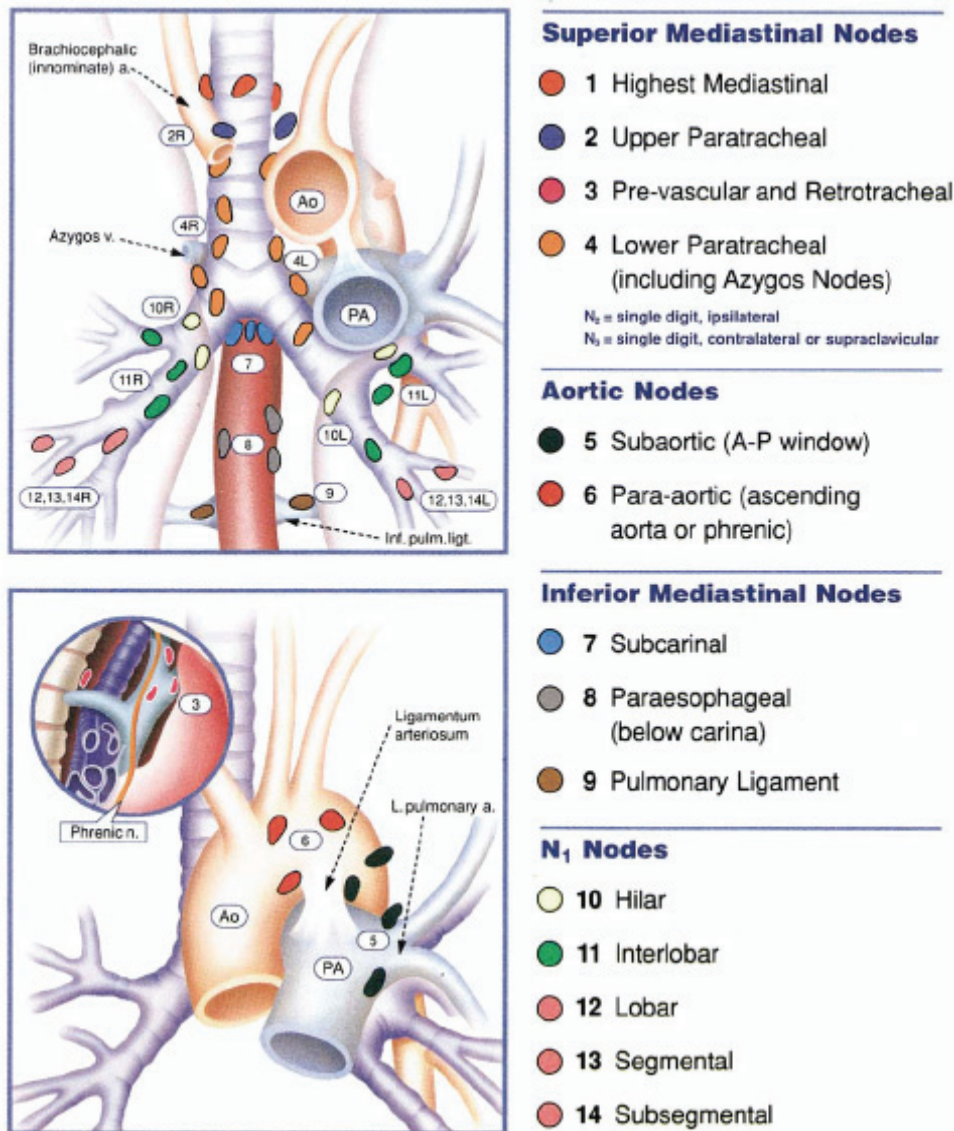


Figura 9. Mapa ganglionar mediastínico en el cáncer de pulmón (tomado de Herman SJ. Radiology 1994; 190:841-846)

El momento en que se realiza la estadificación es de gran importancia. A la clasificación que realizamos antes de la terapéutica se la denomina clasificación clínica y debe codificarse como TNMc, que representa la evidencia de estadificación obtenida a través de los datos recogidos por la clínica, la exploración física, las técnicas de imagen

(radiografía simple, TAC, PET, ecografía, RNM, etc), las técnicas endoscópicas y las exploraciones quirúrgicas (mediastinoscopia, mediastinotomía, videotoracoscopia). Su exactitud va a depender de la consistencia diagnóstica de las diferentes pruebas de las que dispongamos. Por otro lado, la clasificación quirúrgico-patológica (TNMq-p) representa la clasificación más segura, sólo superada por la que representa la autopsia (TNMa).

Aunque la clasificación actual del cáncer de pulmón se denomina internacional, la base de datos en la que se sustenta no lo es. Además esta base de datos empieza a ser antigua ya que recoge casos entre 1975 y 1988¹¹⁴. Con el objetivo de tener una verdadera base de datos internacional con información más actual, la Internacional Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) creó, en 1998, un Comité de Estadificación¹¹⁵. En abril del 2005 se cerró la recogida de datos, y en julio del mismo año, se crearon varias Comisiones de Redacción que analizarán los datos. Se espera que en el 2009 se publique, previa conformidad de la UICC, la próxima revisión de la clasificación TNM de cáncer de pulmón (7ª edición).

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.

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 (tabla 9).

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 (tabla 10).

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.

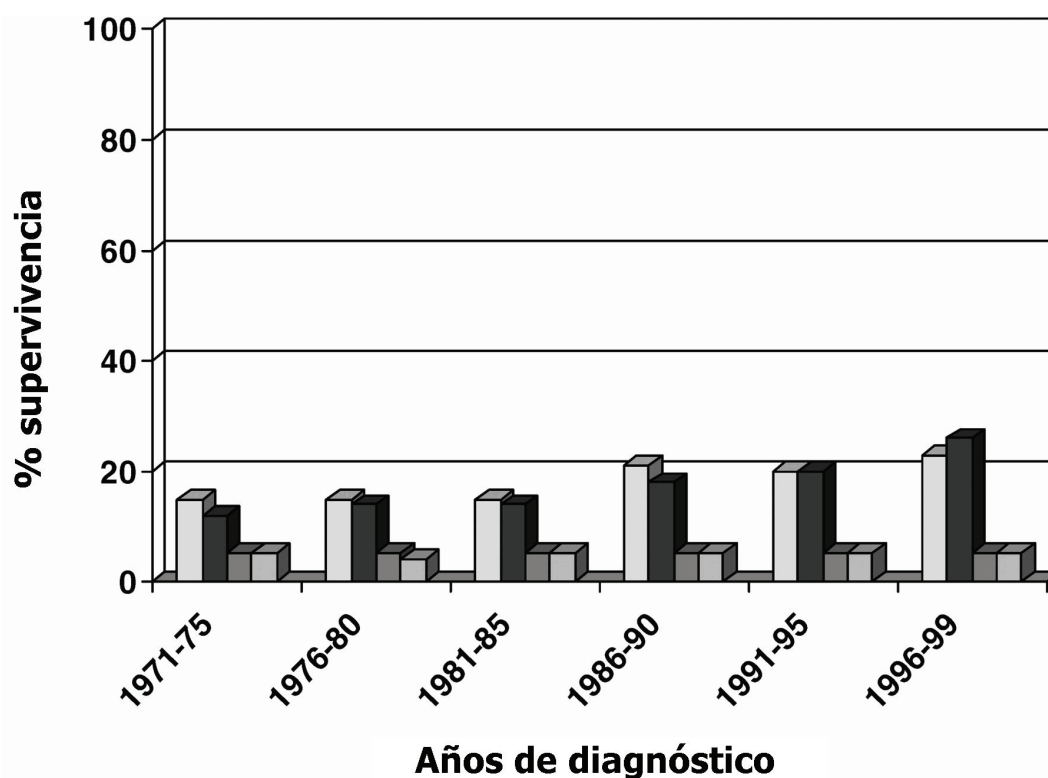


Tabla 9. Supervivencia al año y a los 5 años de los cánceres de pulmón diagnosticados en el Reino Unido en los últimos 30 años. *Barras claras=hombres, 1 año; barras oscuras=mujeres, 1 año; barras medio oscuras=hombres, 5 años; barras medio claras=mujeres, 5 años.* (modificado de Stephen G et al. One hundred years of lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172:525)

8.1. Enfermedad precoz

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 supervivencia¹¹⁶⁻¹¹⁷. Un metaanálisis reciente, ha confirmado el efecto perjudicial de la radioterapia adyuvante en estadios N0-N1, pero sorprendentemente ha encontrado un

Tratamiento del cáncer de pulmón según el estadio			
<i>Estadio</i>	<i>Tratamiento primario</i>	<i>Tratamiento adyuvante</i>	<i>Tasa de supervivencia a los 5 años (%)</i>
Carcinoma no microcítico			
I	Resección	Quimioterapia	60 a 70
II	Resección	Quimioterapia con o sin radioterapia	40 a 50
IIIA (resecable)	Resección con o sin quimioterapia preoperatoria	Quimioterapia con o sin radioterapia	15 a 30
IIIA (no resecable) o IIIB (afectación de ganglios contralaterales o supraclaviculares)	Quimioterapia con radioterapia simultánea o secuencial	Ninguno	10 a 20
IIIB (derrame pleural) o IV	Quimioterapia o resección de metástasis cerebral única y tumor primario T1	Ninguno	10 a 15 (superviv. a los dos años)
Carcinoma microcítico			
Enfermedad limitada	Quimioterapia con radioterapia simultánea	Ninguno	15 a 25
Enfermedad extendida	Quimioterapia	Ninguno	< 5

Tabla 10. Tratamiento del cáncer de pulmón según estadio (modificada de Spira A, et al. Multidisciplinary management of lung cancer. N Engl J Med 2004; 350:388)

beneficio en la supervivencia en el subgrupo de enfermedad N2¹¹⁸. 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^{119,120}. En contraste con estos datos el Cancer and Leucemia Group B no demostró un beneficio similar en un estudio basado en carboplatino para estadio IB¹²¹, 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)¹²² 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.

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 quimioterápicos¹²³. 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 resecaados en estadios II y IIIA. Debería consistir en regimenes 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.

8.2. Enfermedad localmente avanzada

Desde los años setenta, las estrategias terapéuticas para el carcinoma broncogénico no microcítico irresecaable en estadio III, se han desplazado desde solamente radioterapia a quimioterapia secuencial, y ahora quimioterapia simultánea, con una mejoría en la supervivencia de 10, 13,8 y 17,1 meses respectivamente¹²⁴. La mayoría de los enfermos mueren por recurrencia de la enfermedad por lo que se necesitan nuevas estrategias de tratamiento.

El primer aspecto que se debería abordar es mejorar la quimioterapia simultánea, ya que intensificar la quimioterapia de inducción no ha demostrado una mejoría en la supervivencia¹²⁵. Otras estrategias que necesitan posteriores estudios son:

- identificar los dobletes óptimos de quimioterápicos y los mejores programas de tratamiento y duración de los mismos.
- identificar la dosis óptima de radioterapia y el programa más adecuado

- mejorar las técnicas desarrolladas con mejor definición de la diana terapéutica, minimizando el efecto de un desplazamiento de la diana pulmonar y la toxicidad del tejido pulmonar colindante. El empleo de técnicas de radioterapia como la radioterapia intensidad-modulada, la tomoterapia y la delineación del volumen a radiar con PET deben ser perfeccionadas en el futuro^{124,126}.

El segundo aspecto a abordar es la combinación del efecto de la diana terapéutica molecular con la quimioterapia. Datos preclínicos sugieren que la inhibición del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) puede mejorar la eficacia de la quimio-radioterapia en el carcinoma broncogénico no microcítico¹²⁷ o es igual a quimioterapia, proporcionando la base para un estudio clínico de tratamiento simultáneo con cetuximab y radiación en lugar de quimioterapia, en estadio III de carcinoma broncogénico no microcítico para una posible menor toxicidad e igual eficacia¹²⁸. Sería igualmente importante, ser capaces de encontrar aspectos que predigan la respuesta, en particular si las mujeres, no fumadores, de tipo histológico adenocarcinoma y de raza asiática, son más susceptibles a responder como en el caso del receptor del factor de crecimiento epidérmico inhibidor de la tirosina quinasa (EGFR-TKI) en el estadio IV.

8.3. Enfermedad avanzada

El tratamiento standard para el carcinoma broncogénico no microcítico en estadio IV (enfermedad avanzada metastásica) con buen estado general, es la quimioterapia basada en dobles de platino y citotóxicos de tercera generación^{129,130}. Nuevas combinaciones y nuevos agentes quimioterapéuticos están investigándose¹³¹, incluyendo:

- el uso de pemetrexed con cisplatino o carboplatino o gemcitabina como tratamientos de primera línea
- la utilización de oxaliplatino en lugar de cisplatino en regimenes dobles, por su menor nefrotoxicidad
- empleo de paclitaxel poliglumax, un conjugado con bajo riesgo de reacciones de hipersensibilidad.
- el uso de bortezomib, un inhibidor de la actividad quimioproteasina del proteosoma 26S

Las toxicidades en relación con los tratamientos basados en el platino ha causado gran preocupación y regimenes alternativos están siendo estudiados. Un metaanálisis reciente¹³² de 37 estudios randomizados comparando quimioterapia basada en el platino con quimioterapia no basada en el platino en enfermedad avanzada de carcinoma broncogénico no microcítico, demostró una significativa más alta respuesta en los regimenes basados en el platino. Sin embargo, no había una mejoría en la tasa de supervivencia del primer año, cuando los regimenes basados en el platino eran comparados con regimenes basados en combinaciones de citotóxicos de tercera generación. La toxicidad (hematológica, nefrotoxicidad y nauseas y vómitos) era significativamente mayor en los regimenes basados en el platino. Se espera que haya un aumento en la recomendación de dobletes sin platino en enfermos seleccionados con enfermedad avanzada.

8.3.1. Nuevas estrategias terapéuticas diana

Con el mejor tratamiento de soporte, los enfermos en estadio IV tienen una supervivencia media de 4-6 meses y una tasa de supervivencia al año del 10%. Con la quimioterapia moderna se ha mejorado la supervivencia media a 8-10 meses y la tasa de supervivencia al año al 30-35%. Esto es notable, pero seguramente no lo bastante

bueno para la mayoría de los pacientes. La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos es continua, con el avance del conocimiento de la biología tumoral y de las vías moleculares de la carcinogénesis. Parece claro que los agentes citotóxicos con limitada, si alguna, especificidad por las células tumorales han alcanzado un techo tecnológico en la última década. El foco de la investigación se centra ahora en agentes terapéuticos diana de tipo molecular y agentes biológicos que explotan las vulnerabilidades particulares de las células tumorales en relación a las vías de síntesis y reparación del DNA.

El **receptor del factor de crecimiento epidérmico** está habitualmente sobreexpresado en pacientes con carcinoma broncogénico no microcítico, especialmente en la etnia asiática y en no fumadores. Erlotinib es un EGFR-TKI que en estudios randomizados ha demostrado aumentar la supervivencia de pacientes con enfermedad avanzada¹³³. Cetuximab es un anticuerpo del EGFR que ha demostrado una ventaja en un estudio randomizado en fase II¹³⁴. EGFR-TKI es en la actualidad recomendado como una segunda o tercera línea de tratamiento para el carcinoma broncogénico no microcítico metastático, pero debería ser también estudiado como una primera línea para pacientes seleccionados, y como una posibilidad de tratamiento después de una resección quirúrgica completa en pacientes con enfermedad precoz. Estudios iniciales de su uso como primera línea sobre enfermos asiáticos¹³⁵ y europeos¹³⁶ con enfermedad avanzada, son prometedores.

La angiogénesis tumoral inducida por **el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)** es otra diana molecular de actualidad, y bevacizumab es un anticuerpo monoclonal contra el VEGF en el foco de atención. El Eastern Cooperative Oncology Group publicó un beneficio significativo en la supervivencia por la adicción de bevacizumab a paclitaxel-carboplatino en el tratamiento de pacientes seleccionados con recurrente o avanzado carcinoma broncogénico no microcítico¹³⁷. Otros agentes anti-VEGF están en el horizonte incluyendo inhibidores orales del VEGF-tirosina quinasa (vatalanib)

El futuro está en combinar agentes diana (particularmente anti-EGFR y anti-VEGF)¹³⁸, o en estudiar agentes que tengan ambas actividades anti-EGFR y anti-VEGF, o acaso inhibidores de la tirosina quinasa que cubran diversas dianas moleculares, como el sunitinib y el sorafenib.

Los avances en el entendimiento de las vías biológicas críticas para la supervivencia y proliferación de las células (en particular de las células tumorales), han llevado al desarrollo de **otros agentes novedosos anticancerígenos**. Los retinoides modulan la diferenciación y el crecimiento celular, y el bexaroteno es un análogo sintético que se fija selectivamente a receptores retinoides X. Estudios preclínicos con esta molécula en fase II, han mostrado resultados esperanzadores¹³⁹. Por otro lado, el proteosoma es un complejo proteico con actividad enzimática que degrada muchas proteínas intracelulares cuya inhibición afecta a muchas cascadas de señalización intracelulares que originan en última instancia la muerte celular. El bortezomib es un potente y selectivo inhibidor del proteosoma y además tiene un efecto quimiosensibilizante cuando se usa junto a otros agentes citotóxicos¹⁴⁰.

La **inmunoterapia** es otra opción novedosa contra el cáncer. Algunos oligonucleótidos pueden estimular el sistema inmunológico, señalando una vía que lleve a efectos antitumorales¹⁴¹. En modelos “in vitro”, estos oligonucleótidos inmunoestimuladores, han demostrado tener no sólo un potente efecto antitumoral, sino también realzar los efectos de agentes quimioterapéuticos como la gemcitabina y el pemetrexed. Otras formas de inmunoterapia, incluyendo vacunas para el cancer de pulmón, a pesar de su base científica lógica y su viabilidad técnica, están todavía en fases preclínicas muy preliminares¹⁴².

Durante la próxima década veremos una proliferación de agentes terapéuticos diana de tipo molecular, de novedosos agentes biológicos y de agentes inmunoterápicos que se usarán solos, en combinaciones entre ellos o con agentes quimioterápicos

standard, para pacientes con carcinoma broncogénico no microcítico en diferentes estadios.

Un novedoso y controvertido abordaje al cáncer está relacionado con el hecho de que un pequeño número “**células madre**” tumorales, poseen la capacidad de renovarse a si mismas y reconstituir el tumor in vivo¹⁴³. Por definición, se piensa que estas células representan la base de la recurrencia metastásica en tumores sólidos¹⁴⁴. Típicamente, estas células madre cancerosas poseen un fenotipo muy diferente al de sus diferenciadas progenitoras, fenómeno que ha sido bien descrito en leucemias¹⁴⁵, mieloma múltiple¹⁴⁶, mama¹⁴⁷ y tumores del sistema nervioso¹⁴⁸. Sin embargo estas poblaciones celulares todavía no se han podido identificar en el cáncer de pulmón. Un concepto todavía más controvertido es que las células madres cancerosas presentan una resistencia habitual a la mayoría de los agentes quimioterápicos convencionales, por tanto, aunque los tratamientos standard logren efectivamente disminuir el tamaño tumoral, la población de células madre permanecería para reconstituir el tumor y producir una recurrencia local o a distancia¹⁴⁹. El reto futuro en el cáncer de pulmón está en identificar estas células madre y entender las vías que las hace renovarse a si mismas.

8.4. Carcinoma broncogénico microcítico

El carcinoma broncogénico microcítico es un tipo histológico del cáncer de pulmón con una biología y un curso clínico particular¹⁵⁰. Se caracteriza por un rápido crecimiento, una diseminación precoz, una quimiosensibilidad y una radiosensibilidad. Debido a su capacidad para producir metástasis regionales y a distancia tempranas, la aplicación de la clasificación por estadios no resulta útil en la práctica para la estadificación de este tumor, resultando preferible clasificarlo en enfermedad limitada al hemitórax ipsilateral o en enfermedad extendida. El tratamiento standard de esta entidad

consiste en quimioterapia asociada a radioterapia en los casos de enfermedad limitada, consiguiendo la curación en muy escasos pacientes. En esta era de tratamientos diana de tipo molecular o biológico, los estudios realizados hasta la fecha en carcinoma microcítico han sido decepcionantes, incluyendo inhibidores de la proteinquinasa (imatinib)¹⁵¹ e inhibidores del proteosoma (bortezomib)¹⁵². Es importante encontrar nuevos agentes terapéuticos para poder manejar de manera más eficaz este tumor letal.

9. Combate a la epidemia del cáncer de pulmón

A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento, el pronóstico del cáncer de pulmón continúa siendo descorazonador, con una supervivencia global a los 5 años entre el 5 y el 14%. Alrededor del 75% de los pacientes con carcinoma broncogénico no microcítico debutan con enfermedad localmente avanzada o enfermedad metastásica con mínima probabilidad de curación. La detección temprana de la enfermedad con la TACBR podría diagnosticar el tumor en una fase curable, pero todavía quedan muchos puntos que resolver sobre selección de pacientes, tipo de seguimiento y coste-eficacia.

Mientras los avances en cribado poblacional y estrategias terapéuticas son de enorme importancia, el mayor reto para contener esta epidemia mundial continúa siendo la batalla en contra del consumo de cigarrillos. A la vez que disminuye la incidencia de fumar tabaco en los países occidentales, aumenta en Asia. En la última década ha disminuido el hábito tabáquico en USA en un 20%, pero las exportaciones de tabaco se han incrementado en un 260%¹⁵³. A pesar de las resoluciones de la Organización Mundial de la Salud en su Planificación Regional para Asia, cada vez mayor número de fumadores mueren en Asia¹⁵⁴. Los costes económicos son significativos y continúan subiendo.

Una gran epidemia de cáncer de pulmón sucederá pronto en Asia. Profesionales de la salud, autoridades sanitarias y organizaciones sanitarias nacionales e internacionales deben unirse en un esfuerzo común para promover una gran campaña antitabaco.

10. Bibliografía

1. Adler I. Primary malignant growths of the lungs and bronchi. New York: Longmans. Green and Company;1912.
2. Parkin DM, Pisan P, Ferlay I. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;80:827-41.
3. Ferlay J, Bray F, Parkin DM, Pisani P. *Globocan 2000: Cancer incidence and mortality worldwide*. IARC Cancer Bases 2001;5.
4. Liu BQ, Peto R, Chen ZM, Boreham J, Wu YP, Li JY, Campbell TC, Chen JS. Retrospective proportional mortality study of one million deaths. *BMJ* 1998;317:1411-1422.
5. Peto R, López AD, Boreham J, Thun M, Health C Jr. Mortality from smoking in developed countries 1950-2000. Indirect estimates from national vital statistics. Oxford. UK: Oxford University Press:1994.
6. Instituto Nacional de Estadística. Fallecimientos en España por todas las causas (año 2003). Disponible en: www.ine.es
7. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Heirbar V, Suárez B, et al. Plan integral del cáncer: situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Diciembre 2003.
8. Health effects of exposure to radon (BEIR VI). Washington, DC: National Academy Press, National Research Council, Committee on Health Risks of Exposure to Radon, Board on Radiation Effects Research, Commission on Life Sciences, 1999.
9. Samet JM, Cohen AJ. Air pollution and lung cancer. In: Holgate S, Samet JM, Koren HS, et al, eds. *Air pollution and health*. San Diego, CA: Academic Press, 1999; 841-864.

10. International Agency for Research on Cancer. Tobacco smoking. Conclusions and evaluations. Lyon, 2005.
11. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2007;132:29S-55S.
12. Van Zandwijk N. Aetiology and prevention of lung cancer. *Eur Respir Mon* 2001;17:13-33.
13. The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General. Washington, DC: US Government Printing Office, US Department of Health and Human Services, 1990; publication 90-8416.
14. Janssen-Heijnen MLG, Coebergh JWW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer* 2003;41:245-58.
15. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2001;31:1399-48.
16. Charloux A, Quoix E, Wolkove N, et al. the increasing incidence of lung adenocarcinoma: reality or artefact? A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma. *Int J Epidemiol* 1997;26:14-23.
17. Carrión Valero F, Hernández Hernández JR. El tabaquismo pasivo en adultos. *Arch Bronconeumol* 2002;38:137-46.
18. Taylor R, Cumming R, Woodward A, Black M. Passive smoking and lung cancer: a cumulative meta-analysis. *Aust NZJ Public Health* 2001;25:203-11.
19. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997;315:980-8.
20. Boffetta P. Involuntary smoking and lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 2002;28 (suppl 2):30-40
21. Environmental Protection Agency. Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other diseases. Washington DC, EPA,, 1992.
22. International Agency for Research on Cancer. Involuntary smoking. Lyon, 2005.

23. González CA, Agudo A. Occupational cancer in Spain. *Environ Health Perspect* 1999;107 (suppl 2):273-7.
24. Badorrey MI, Monsó E, Teixidó A, Pifarré R, Rosell A, Llatjós M. Frecuencia y riesgo de neoplasia broncopulmonar relacionada con asbesto. *Med Clin (Barc)* 2001;117:1-6.
25. Neuberger JS, Field RW. Occupational lung cancer in nonsmokers. *Rev Environ Health* 2003;18:251-67.
26. Boffetta P. Epidemiology of environmental and occupational cancer. *Oncogene* 2004;23:6392-403.
27. López MJ, Nebot M. Tabaquismo pasivo: un riesgo ignorado. *Med Clin (Barc)* 2004;1123:503-504.
28. Wells AJ. Lung cancer from passive smoking at work. *Am J Public Health* 1998;88:1025-9.
29. Smith AH, Lopipero PA, Barroga VR. Meta-analysis of studies of lung cancer among silicotics. *Epidemiology* 1995;6:617-24.
30. Samet JM. Environmental causes of lung cancer. What do we know in 2003. *Chest* 2004;125 (suppl): 80-83.
31. Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative análisis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 2005; 330: 223-5.
32. Schwartz AG. Genetic predisposition to lung cancer. *Chest* 2004;125 (suppl) :86-9.
33. Houlston RS. CYP1A1 polymorphisms and lung cancer risk: a meta-analysis. *Pharmacogenetics* 2000;10:105-14.
34. Vineis P, Veglia F, Benhamou S, Butkiewicz D, Cascorbi I, Clapper ML, et al. CYP1A1 T3801 C polymorphisms and lung cancer: a pooled analysis of 2451 cases and 3358 controls. *Int J Cancer* 2003;104:650-7.

35. Benhamou S, Lee WJ, Alexandrie AK, Boffetta P, Bouchardy C, Butkiewicz D, et al. Meta and pooled analyses of the effects of glutathione S-transferase M1 polymorphisms and smoking on lung cancer risk. *Carcinogenesis* 2002; 23:1343-50.
36. Hu Z, Wei Q, Wang X, Shen H. DNA repair gene XPD polymorphism and lung cancer risk: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2004; 46:1-10.
37. Donaldson MS. Nutrition and cancer: a review of the evidence for an anti-cancer diet. *Nutricion Journal* 2004; 3:19.
38. WHO. Recommendations for preventing cancer. Disponible en: URL: http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/trs916/en/gsfao_cancer.pdf
39. Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. *Semin Roentgenol* 2005; 40(2):90-7.
40. Travis WD, Muller-Hermelink HK, Harris CC, et al. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press; 2004.
41. Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. *Eur Respir J* 2004; 24:898-904.
42. Corner J, Hopkinson J, Fitzsimmons D, et al. Is late diagnosis of lung cancer inevitable? Interview study of patients' recollections of symptoms before diagnosis. *Thorax* 2005; 60:314-319.
43. Hamilton W, Peters TJ, Round A, et al. What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-controlled study. *Thorax* 2005; 60:1059-1065
44. Carbone PP, Frost JK, Feinstein AR, et al. Lung cancer: perspectives and prospects. *Ann Intern Med* 1970; 73:1003-1024.
45. Koyi H, Hillerdal G, Branden E. A prospective study of a total material of lung cancer from a county in Sweden 1997-1999. *Lung Cancer* 2002; 35:53-57.

46. Quarterman RL, McMillan A, Ratcliffe MB, et al. Effect of preoperative delay on prognosis for patients with early stage non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125:108-114.
47. Aragonese FG, Moreno N, Leon P, et al. Influence of delays on survival in the surgical treatment of bronchogenic carcinoma. *Lung Cancer* 2002; 36:59-63.
48. Colice GL. Detecting lung cancer as a cause of hemoptysis in patients with a normal chest radiograph. *Chest* 1997; 111:877-884.
49. Colice GL, Chapper GJ, Frenchman SM, et al. Comparison of computerized tomography with fiberoptic bronchoscopy in identifying endobronchial abnormalities in patients with known or suspected lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:397-400.
50. Yellin A, Rosen A, Reichert N, et al. Superior vena cava syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:1114-1118.
51. Onuigbo WIB. The spread of lung cancer to the heart, pericardium and great vessels. *Jpn Hearth J* 1974; 15:234-238.
52. Merchut MP. Brain metastases from undiagnosed systemic neoplasms. *Arch Inter Med* 1989; 149:1076-1080.
53. Rohwedder JJ, Handley JA, Kerr D. Rapid diagnosis of lung cancer from palpable metastases by needle thrust. *Chest* 1990; 98:1393-1396.
54. Patel AM, Davila DG, Peters SG. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:278-287.
55. Grippi MA. Clinical aspects of lung cancer. *Semin Roentgenol* 1990; 25:12-24.
56. Mazzone PJ, Arroliga AC. Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9:313-320.
57. Martin TJ, Moseley JM, Gillespie MT. Parathyroid hormone-related protein. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1991; 26:377-395.

58. Hiraki A, Ueoka H, Bessho A, et al. Parathyroid hormone-related protein measured at the time of first visit is an indicator of bone metastases and survival in lung carcinoma patients with hypercalcemia. *Cancer* 2002; 95:1706-1713.
59. Moses AM, Scheinman SJ. Ectopic secretion of neurohypophyseal peptides in patients with malignancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20:489-506.
60. Johnson BE, Chute JP, Rushin J, et al. A prospective study of patients with lung cancer and hyponatremia of malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1669-1678.
61. List AF, Hainsworth JD, Davis BW, et al. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4:1191-1198.
62. Mendelsohn G, Baylin SB. Ectopic hormone production: biological and clinical implications. *Prog Clin Biol Res* 1984; 142:291-316.
63. Ilias K, Torpy D, Pacak k, et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4955-4962.
64. Hansen M, Bork E. Peptide hormones in patients with lung cancer. *Recent Results Cancer Res* 1985; 99:180-186.
65. Olan F, Portela M, Navarro C, et al. Circulating vascular endothelial growth factor concentrations in a case of pulmonary hypertrophic osteoarthropathy. *J Rheumatol* 2004; 31:614-616.
66. Shneerson JM. Digital clubbing and hypertrophic osteoarthropathy. *Br J Dis Chest* 1981; 75:113-131.
67. Sridhar KS, Lobo CF, Altman RD. Digital clubbing and lung cancer. *Chest* 1998; 114:1535-1537.
68. Prakash U. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy and clubbing. In: Sackner MA, ed. *Weekly updates: pulmonary medicine; lesson 30*. Princeton, NJ: Biomedica, 1978; 2-7.

69. Stenseth JH, Clagett OT, Woolner LB. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *Dis Chest* 1967; 52:62-68.
70. Swash M, Schwartz MS. Paraneoplastic syndromes. In: Johnson RT, ed. *Current therapy in neurologic disease*. Philadelphia, PA: BC Decker;1990;236-243.
71. Mareska M, Gutmann L. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Semin Neurol* 2004; 24:149-153.
72. Seute T, Leffers P, ten Velde GPM, et al. Neurologic disorders in 432 consecutive patients with small cell lung carcinoma. *Cancer* 2004; 100:801-806.
73. Anderson NE, Rosenblum MK, Graus F, et al. Autoantibodies in paraneoplastic syndromes associated with small-cell lung cancer. *Neurology* 1988; 38:1391-1398.
74. Dropcho EJ. Autoimmune central nervous system paraneoplastic disorders. *Ann Neurol* 1995; 37:S102-S113.
75. Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR, et al. Favourable prognosis en Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell carcinoma. *Lancet* 1999; 353:117-118.
76. Macfarlane JCW, Doughty BJ, Crosbie WA. Carcinoma of the lung: an analysis of 362 cases diagnosed and treated in one year. *Br J Dis Chest* 1962; 56:57.
77. Byes TE, Vena JE, Rzepka TF. Predilection of lung cancer for the upper lobes: an epidemiologic inquiry. *J Natl Cancer Inst* 1984; 72:1271.
78. Quinn D, Gianlupi A, Broste S. The changing radiographic presentation of bronchogenic carcinoma with reference to cell types. *Chest* 1996; 110:1474.
79. Sider L. Radiographic manifestations of primary bronchogenic carcinoma. *Radiol Clin North Am* 1990; 28:583-597.
80. Rivera MP, Mehta AC, for the American College of Chest Physicians. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl):131S-148S.

81. Arroliga AC, Matthay RA. The role of bronchoscopy in lung cancer. *Clin Chest Med* 1993; 14:87-98.
82. Mazzone P, Jain P, Arroliga AC, Matthay RA. Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 2002; 23:137-58.
83. Mentzer SJ, Swanson SJ, DeCamp MM, et al. Mediastinoscopy, thoracoscopy and video-assisted thoracic surgery in the diagnosis and staging of lung cancer. *Chest* 1997; 112(4 suppl):239S-41S.
84. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. Clinical practise: the solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med* 2003; 348:2535-2542.
85. Hartman TE. Radiologic evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Radiol Clin North Am* 2005; 43:459-65.
86. Tang AW, Moss HA, Robertson RJ. The solitary pulmonary nodule. *Eur J Radiol* 2003; 45:69-77.
87. Ost D, Fein A. Evaluation and management of the solitary pulmonary nodule. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 162: 782-87.
88. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, Cook DJ. Transthoracic needle aspiration biopsy for the diagnosis of localised pulmonary lesions: a meta-analysis. *Thorax* 1999; 54: 884-93.
89. Shaham D, Guralnik L. The solitary pulmonary nodule: radiologic considerations. *Sem Ultrasound* 2000; 21: 97-115.
90. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, et al. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Int Med* 1997; 157:849-55.
91. Takashima S, Sone S, Li F, et al. Small solitary pulmonary nodules (≤ 1 cm) detected at population-based CT screening for lung cancer: Reliable high resolution CT features of benign lesions, *AJR* 2003; 180:955-64.

92. Yankelevitz DF, Henschke CI. Does 2-year stability imply that pulmonary nodules are benign? *AJR* 1997; 168:325-8.
93. Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, et al. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *J Clin Oncol* 1998; 16:1075-84.
94. Alvarez CJ, Pozo F, Melero C. Revisión sistemática de la eficacia diagnóstica de la tomografía por emisión de positrones en el nódulo pulmonar solitario. *Arch Bronconeumol* 2004; 40(suppl 2): 86-7.
95. Gould MK, Fletcher J, Lannetoni MD, et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl): 94S-107S.
96. Tockham M. Survival and mortality from lung cancer in a screened population: The Johns Hopkins study. *Chest* 1986; 89:325s-326s.
97. Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, et al. Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest* 1984; 86:44-53.
98. Flehinger BJ, Kimmel M, Polyak T, et al. Screening for lung cancer. The Mayo Lung Project revisited, *Cancer* 1993; 72:1573-80.
99. Kubik AK, Polak J. Lung cancer detection. Results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. *Cancer* 1986; 57:2427-37.
100. Manser RL, Irving LB, Byrnes G, et al. Screening for lung cancer: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Thorax* 2003; 89(Suppl 11): 2363-8.
101. Rusinek H, Naidich DP, McGuinness G, et al. Pulmonary nodule detection: low-dose versus conventional CT. *Radiology* 1998; 115: 720-724.
102. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354:99-105.

103. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. Early lung cancer action project: annual screening using single-slice helical CT. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 952:124-34.
104. Sone S, Li F, Yang ZG, et al. Results of three year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer* 2001; 84:25-32.
105. Diederich S, Wormanns D, Semik M, et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers. *Radiology* 2002; 222:773-81
106. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* 2003; 226:756-61.
107. The National Lung Screening Trial (NLST). Available at http://cancer.gov/clinicaltrials/view_clinicaltrials.aspx?version=healthprofessional&cdr=257938&protocolsearchid=451616.
108. The Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek (Nelson), trial design and first screening results, a prospective randomised clinical trial on lung cancer screening by spiral CT, poster session 2, P-259, Early Detection and Chemoprevention.
109. The Danish Lung Cancer Group, protocol, screening for lung cancer, a randomised controlled screening trial of low-dose CT-scanning, september 2004.
110. Sobin LH, Wittekind C. UICC TNM classification of malignant tumours. 5th edition. New York: Wiley-Liss; 1997.
111. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, et al. AJCC cancer staging manual. 5th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
112. Mountain CF. A new international system for staging lung cancer. *Chest* 1986; 89:225s-33s.

113. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997; 111:1718-23.
114. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111:1710-7.
115. Goldstraw P. The IASLC staging project: and overview of progress to date. *Lung Cancer* 2005; 49 (Suppl 3):s40-1.
116. Stephens RJ, Girling DJ, Bleehen NH, et al. The role of post-operative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a multicentre randomised trial in patients with pathologically staged T1-2, N1-2, M0 disease. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1996; 74:632-39.
117. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 1998; 352:257-263.
118. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2006; 24:2998-3006.
119. Brahmer JR, Ettinger DS. Non-small cell lung cancer: adjuvant and neo-adjuvant chemotherapy. *Respirology* 2007; 12:320-5
120. Pisters KM, Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:3270-8.
121. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB). Protocol 9633. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2006; 24:7007.

122. Pignon JP, Triodet H, Scagliotti GV, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): a pooled analysis of five randomized clinical trials including 4584 patients. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2006; 24:7008.
123. Potti A, Mukherjee S, Petersen R, et al. A genomic strategy to refine prognosis in early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:570-580.
124. Mehta M, Manon R. Are more aggressive therapies able to improve treatment of locally advanced non-small cell lung cancer: combined modality treatment? *Semin Oncol* 2005; 32:S25-34.
125. Sculer JP, Lafitte JJ, Berghmans T, et al. A phase III randomised study comparing two different dose-intensity regimens as induction chemotherapy followed by thoracic irradiation in patients with advanced locoregional non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004; 15:399-409.
126. Schild SE, Bogart JA. Innovations in the radiotherapy of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006; 1:85-92.
127. Ready N. Inhibition of the epidermal growth factor receptor in combined modality treatment for locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2005; 32: S35-41.
128. Raben D, Helfrich B, Chan DC. The effects of cetuximab alone and in combination with radiation and/or chemotherapy in lung cancer. *Clin cancer Res* 2005; 11:795-805.
129. Abratt RP, Hart GJ. 10-year update on chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006; 17:v33-6.
130. Molina JR, Adjei AA, Jett JR. Advances in chemotherapy of non-small cell lung cancer. *Chest* 2006; 130:1211-19.
131. Raez LE, Lilenbaum R. New developments in chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2006; 18:156-61.

132. D'Addario G, Pinitile M, Leighl NB, et al. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a metaanalysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2005; 23:2926-36.
133. Sheperd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials. Erlotinib in previously treated non-small-cell cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:123-132.
134. Kelly K, Herbst RS, Crowley JJ, et al. Concurrent chemotherapy plus cetuximab or chemotherapy followed by cetuximab in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a randomized phase II selectional trial SWOG 0342. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2006; 24:7015.
135. Yang CH, Shih JY, Chen KC, et al. Survival outcome and predictors of gefitinib antitumor activity in East Asian chemo-naïve patients with advanced non-small cell cancer. *Cancer* 2006; 107:1873-82.
136. Giaccone G, Gallegos Ruiz M, Le Chevalier, et al. Erlotinib for frontline treatment of advanced non-small cell cancer: a phase II study. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6049-55.
137. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2542-50.
138. Sandler A, Herbst R. Combining targeted agents: blocking the epidermal growth factor and vascular endothelial growth factor pathways. *Clin Cancer Res* 2006; 12:4421s-25s.
139. Edelman MJ, Smith R, Hausner P, et al. Phase II trial of the novel retinoid, bexarotene, and gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:5774-8.
140. Montagut C, Rovira A, Albanell J. The proteasome: a novel target for anticancer therapy. *Clin Trasplant Oncol* 2006; 8:313-17.

141. Wang H, Rayburn ER, Wang W, et al. Chemotherapy and chemosensitization of non-small cell lung cancer with a novel immunomodulatory oligonucleotide targeting Toll-like receptor 9. *Mol Cancer Ther* 2006; 5:1585-92.
142. Hirschowitz EA, Foody T, Kryscio R, et al. Autologous dendritic cell vaccines for non-small cell cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:2808-15.
143. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, et al. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414:105-11.
144. Jones RJ, Matsui W. Cancer stem cells: from bench to bedside. *Biol Blood Marrow Trasplant* 2007; 13S1:47-52
145. Dick JE, Lapidot T. Biology of normal and acute myeloid leukaemia stem cells. *Int J Hematol* 2005; 82:389-96.
146. Matsui W, Huff CA, Wang Q, et al. Characterization of clonogenic multiple myeloma cells. *Blood* 2004; 103:2332-6.
147. Liu S, Dontu G, Wicha MS. Mammary stem cells, self-renewal pathways, and carcinogenesis. *Breast Cancer Res* 2005; 7:86-95.
148. Vescovi AL, Galli R, Reynolds BA. Brain tumour stem cells. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 425-36.
149. Jones RJ, Matsui WH, Smith BD. Cancer stem cells: are we missing the target? *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:583-5.
150. Cooper S, Spiro SG. Small cell lung cancer: treatment review. *Respirology* 2006; 11:241-8.
151. Johnson BE, Fischer T, Fischer B, et al. Phase II study of imatinib in patients with small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9:5880-7.
152. John J, Chanky K, Lara PN. The proteasome inhibitor PS-341 (bortezomib) in platinum treated extensive small cell lung cancer (E-SCLC): a SWOG (0327) phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:632s.

153. Mackay J. International aspects of US government tobacco bills. JAMA 1999; 281:1849-50.
154. Mackay J. Beyond the clouds-tobacco smoking in China. JAMA 1997; 278:1531-2.

II. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

El cáncer de pulmón es por su elevada incidencia y su oscuro pronóstico una entidad clínica de primer orden sobre la que se han focalizado los esfuerzos de muchos investigadores clínicos y de base de todo el mundo, como demuestra la enorme cantidad de publicaciones que podemos encontrar sobre este gran problema de salud pública.

Como en cualquier enfermedad, es muy importante conocer los distintos aspectos de la misma que concurren en la población concreta que los clínicos tratamos habitualmente para así establecer cuales son los elementos diferenciadores o coincidentes dentro de un contexto nacional e internacional.

Para esta tesis se han incluido retrospectivamente todos los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón en el Área Sanitaria del Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela a lo largo de un periodo de tres años consecutivos con un seguimiento posterior de los mismos de al menos cinco años a partir del diagnóstico. En esta población se han estudiado aspectos epidemiológicos, diagnósticos, histológicos, clínicos, terapéuticos y pronósticos.

La estructura de esta tesis consta de un conjunto homogéneo de seis trabajos originales presentados en formato de artículo.

En el primer artículo se indaga en las características epidemiológicas, histológicas, terapéuticas y supervivencia de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón en nuestra población de referencia para situarlos dentro del entorno nacional e internacional.

El segundo artículo analiza los síntomas de presentación de los tumores en nuestros pacientes, de gran importancia para el reconocimiento temprano de esta letal enfermedad.

En el tercer artículo se evalúa el posible efecto que sobre la supervivencia ejercen las diferentes demoras que ocurren en el reconocimiento de la enfermedad y en el inicio del tratamiento, ambos puntos de extraordinaria importancia para tratar de mejorar la supervivencia del cáncer de pulmón en nuestro entorno.

Los tres artículos siguientes investigan la relevancia en nuestros pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón de diferentes factores pronósticos disponibles en el estudio básico habitual de cualquier enfermo. Así, el cuarto artículo considera cual es el efecto de la pérdida de peso en el pronóstico de nuestros enfermos.

En el quinto artículo se evalúa el efecto de los niveles de hemoglobina en el momento del diagnóstico sobre la supervivencia del cáncer de pulmón en nuestra población.

Por último, el sexto artículo trata de encontrar una asociación entre el recuento plaquetario y el pronóstico de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón en nuestra Área Sanitaria.

***III. CANCER DE PULMON EN EL AREA
SANITARIA DE SANTIAGO DE
COMPOSTELA: INCIDENCIA,
CARACTERÍSTICAS Y SUPERVIVENCIA***

1. Resumen

OBJETIVO: Conocer la incidencia, características, abordaje terapéutico y supervivencia del cáncer de pulmón (CP) diagnosticado en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados en nuestra área de Cp en un periodo de tres años comprendido entre 1997 y 1999. Se elaboró un protocolo en el que se incluyeron datos demográficos, citohistológicos, extensión tumoral y fecha de fallecimiento.

RESULTADOS: Se recogieron 481 casos de los cuales el 92,7% eran varones. La mediana de la edad al diagnóstico fue de 66,93 (rango intercuartílico: 60,51 - 74,44) años. La tasa de incidencia bruta para varones y mujeres fue de 80,71 y 5,84/100.000 habitantes respectivamente. El 98,3% de los varones eran fumadores o exfumadores. El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma epidermoide (39,1%). Entre los cánceres de pulmón no microcíticos (CPNM) un 68,1% fueron diagnosticados en estadios IIIB o IV de los cuales el 45,4% presentaban enfermedad metastásica. El 62,2 % de los cánceres de pulmón de células pequeñas (CPCP) debutaron como enfermedad extendida. Se trataron con quimioterapia sola o combinada el 51,6% de los enfermos, siendo ésta la opción terapéutica mas empleada. La probabilidad de supervivencia del primer al quinto año fue de 47,7%, 24,3%, 12,9%, 10% y 8,9% respectivamente. La mediana de supervivencia a los cinco años fue de 12,12 meses para el CPNM, ascendiendo a 29,8 meses en los estadios I, y de 8,85 meses para el CPCP.

CONCLUSIONES: En nuestro Área Sanitaria las tasas de incidencia de CP son similares a otras áreas españolas. Ocurre mucho mas frecuentemente en varones, en los cuales la prevalencia de tabaquismo es altísima. El tipo histológico mas frecuente es el epidermoide. En la mayoría de casos el diagnostico se realiza en estadios avanzados, lo cual condiciona un bajo porcentaje de tratamientos quirúrgicos y una corta supervivencia.

Palabras clave: Cáncer de pulmón. Epidemiología. Incidencia. Supervivencia.

2. Introducción

El cáncer de pulmón (CP) fue la causa de muerte de 16645 varones y 2470 mujeres durante el año 2005 en España¹. Esto supone la primera causa de muerte por tumores malignos en el varón, al igual que ocurre en Europa² y en los Estados Unidos. En España la mortalidad por CP es muy superior en el sexo masculino, aunque en la última década hay una tendencia a elevarse de forma lenta y progresiva en la mujer^{1,3}.

La evidencia epidemiológica y el conocimiento de las bases biológicas de la carcinogénesis en el aparato respiratorio apoyan de forma irrefutable la conclusión de que fumar provoca cáncer, convirtiendo al CP en una de las principales causas de muerte prevenibles⁴.

Los avances realizados en técnicas diagnósticas y los tratamientos multidisciplinarios no han conseguido mejorar de forma significativa la pobre esperanza de vida de este tumor⁵.

El Instituto Nacional de Estadística nos aporta datos anuales sobre tasas de mortalidad nacionales y por comunidades autónomas, pero sólo podemos obtener datos epidemiológicos más exhaustivos sobre cáncer de pulmón a través de diferentes estudios realizados por autonomías, provincias o áreas sanitarias a lo largo del territorio nacional.

El objetivo de este estudio fue conocer la incidencia, tipos histológicos, tratamientos aplicados y supervivencia del CP diagnosticado en un área sanitaria de Galicia y compararlos con el contexto nacional e internacional.

3. Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de naturaleza observacional de los pacientes diagnosticados de CP entre el 1 de enero de 1997 y el 31 de diciembre de 1999 en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, que cubre un área sanitaria de 418.000 habitantes e integra a cuatro centros hospitalarios de la red pública gallega.

Se diseñó un protocolo de recogida de datos y para este estudio se analizaron las variables: identificación, edad, sexo, hábito tabáquico, tipo histológico, estadificación TNM, tratamiento realizado en cada caso y fecha de defunción.

Se incluyeron todos los casos diagnosticados por primera vez de CP mediante citología y/o histología. Además también fueron aceptados aquellos casos que, aún sin confirmación citohistológica, reunían datos clínicos, radiológicos o endoscópicos concordantes con carcinoma broncogénico por estimar que otra opción diagnóstica quedaba razonablemente descartada⁶. La información se obtuvo a través de los Servicios de Codificación y de Anatomía Patológica. La clasificación histológica se realizó según las pautas de la Organización Mundial de la Salud de 1982⁷ y como estadificación tumoral TNM se consideró la propuesta por Mountain⁸ y aceptada por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica⁹.

Se realizó un seguimiento de los pacientes durante 5 años, estimando la fecha de fallecimiento a través de la historia clínica, registro de mortalidad o llamadas telefónicas a domicilio.

3.1. Análisis estadístico

Estudio descriptivo

Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes y frecuencias absolutas. Para las variables continuas se emplearon, como pruebas de normalidad, el test de Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors y el de Shapiro-Wilk. Las que resultaron normales, se indican con la media y la desviación típica; las no gaussianas, con la mediana y el rango intercuartílico.

Mediante el método de Kaplan-Meier para el cálculo de las probabilidades de supervivencia, en cualquier condición, se estimó el tiempo de supervivencia en meses desde el momento del diagnóstico hasta el momento del fallecimiento o hasta la última fecha de seguimiento.

Análisis

Se emplearon, como pruebas de contraste estadístico, los test de chi cuadrado para la comparación del hábito tabáquico entre los sexos, y la prueba U de Mann-Whitney para la edad. Para la comparación de curvas de supervivencia se utilizaron el test de log-rank y el de Breslow. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

Los análisis se realizaron con el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versión 12.0 en castellano.

4. Resultados

Se recogieron un total de 481 casos diagnosticados de CP. En las tablas 1, 2 y 3 se encuentran reflejadas las características en cuanto a tasas de incidencia, edad, sexo y hábito tabáquico.

El 92,7% de los casos eran varones. Para todo el grupo, la mediana de la edad y el rango intercuartílico fue de 66,93 (60,51 – 74,44) años. Un 42% de los pacientes tenían más de 70 años en el momento del diagnóstico, de los cuales el 10,6% eran octogenarios.

Solamente 7 pacientes varones (1,7%) no habían fumado nunca, siendo el 56,2% fumadores activos y el 42,1% exfumadores. Por el contrario una mayoría de las mujeres (60,6%) nunca habían sido fumadoras.

Dentro de la clasificación histológica, 383 pacientes (79,6%) correspondían a cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), de los cuales el tipo más frecuente fue el carcinoma epidermoide que se presentó en un 39,1% de los casos. En el sexo femenino no hubo ningún caso de carcinoma epidermoide, presentándose la extirpe adenocarcinoma en el 63% de las mujeres. Un 45,4% de los pacientes presentaban metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, encontrándose en estadios avanzados (IIIB y IV) el 68,1% de los casos. Solamente un 19% de los tumores fueron diagnosticados en un estadio precoz (I y II). Por su parte, el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) representaba el 20,4% del total, de los cuales el 62,2% debutaban como enfermedad extendida. El análisis detallado de los tipos histológicos y estadio tumoral aparece reflejado en las tablas 4 y 5.

El tipo de tratamiento aplicado se pudo recoger en 470 pacientes (97,7%). La quimioterapia fue el tratamiento realizado con más frecuencia (51,6%). La cirugía como primer tratamiento, solo se hizo en el 12,1% de los pacientes, ascendiendo a un 15,9% cuando se realizó combinada con otros tratamientos.

La mediana de supervivencia global fue de 11,1 meses con una probabilidad de supervivencia a los 5 años del 8,9% (fig.1). Los pacientes con CPNM tuvieron una mediana de supervivencia de 12,12 meses frente a 8,85 meses en los CPCP, siendo esta diferencia significativa (fig.2). De acuerdo a la extensión tumoral, en el CPCP los casos con enfermedad limitada tuvieron una mediana de supervivencia muy similar (8,83 meses) a los casos que debutaron con enfermedad extendida (8,43 meses) como se muestra en la figura 3. En el CPNM la supervivencia fue mas favorable en los estadios precoces, siendo de 29.8 meses para el estadio I y de 5,33 meses para el IV (fig.4). Las mujeres presentaron una mediana de supervivencia de 13,5 meses que fue ligeramente superior, aunque no significativa, a los 10,86 meses de lo varones (fig.5). Como se muestra en la figura 6, los pacientes sometidos a cirugía obtuvieron una mediana de supervivencia de 27,3 meses, superior a la conseguida con otras opciones terapéuticas.

5. Discusión

El CP representa un problema sanitario de primer orden para los países desarrollados al ser la causa mas frecuente de muerte por enfermedad neoplásica. Desde hace años se conocen las tasas de mortalidad por CP en España, a través de las publicaciones del Instituto Nacional de Estadística¹, que unido a la elevada mortalidad de esta enfermedad, podemos pensar que puedan ser similares a las tasas de incidencia. Por otra parte la elaboración de los certificados de defunción puede que no se realice con la debida precisión¹⁰. Por ello es importante disponer de estudios que estimen la incidencia de un modo directo para evitar conclusiones erróneas.

En nuestro estudio las tasas de incidencia global y las específicas por sexo (tabla 1) no difieren mucho de las referidas en otros estudios realizados en España, si bien son superiores a las publicadas en Castilla y León¹¹, La Coruña¹², Castellón¹³, Avila¹⁴ y Extremadura¹⁵ e inferiores a las de Asturias¹⁶.

Al igual que en otros estudios españoles¹¹⁻¹⁶, la mayoría de los casos de CP se producen en varones, lo cual es especialmente marcado en nuestra serie (92,7%). Aunque en España se empieza a observar una tendencia hacia un aumento progresivo del CP en mujeres^{13,14}, todavía estamos lejos de la incidencia femenina de este tumor en los Estados Unidos¹⁷.

La edad media de aparición del CP en nuestro medio es de 66,82 años, que se encuentra dentro del rango entre los 63-67 años de otras series españolas¹¹⁻¹⁶. Además, al igual que en diversos estudios nacionales y algunos extranjeros¹⁸, la edad de presentación en el varón es superior a la de las mujeres. Esto último podría explicarse por el elevado porcentaje de adenocarcinomas y el bajo número de fumadoras observados entre las mujeres de nuestra población, aspectos ambos que se pueden asociar a una más temprana edad de aparición del CP¹⁹.

Desde que en 1950 se confirmase la sospecha de que había una relación entre el CP y el hábito tabáquico en un artículo de referencia firmado por Doll y Hill²⁰, el fumar ha sido identificado como el principal factor de riesgo para desarrollar un CP, al margen de que pudieran existir otros factores ambientales y laborales predisponentes. En nuestro estudio el 98,3% de los varones y el 39,4% de las mujeres eran fumadores o exfumadores en el momento del diagnóstico, datos que son superponibles al resto de trabajos realizados en España¹¹⁻¹⁶. La tendencia de la población en la prevalencia del consumo de cigarrillos predice la incidencia de CP y su tasa de mortalidad. En los Estados Unidos la prevalencia de hombres fumadores comenzó a disminuir a partir de 1964 hasta estabilizarse en los años noventa en cifras en torno al 25%. En las mujeres estadounidenses el pico de consumo de tabaco se produjo en los años setenta y después se equilibró en los mismos niveles que los hombres. Esto se traduce en que la incidencia de CP tiende en la actualidad al descenso en varones y en mujeres está en niveles similares a los hombres y se espera una tendencia al descenso en pocos años hasta estabilizarse en ambos sexos hacia el 2020^{17,21}. En España, el patrón de prevalencia del hábito tabáquico es diferente. El pico de consumo en varones es más tardío y aun lo es más en la mujer siendo también posterior la tendencia al descenso. Dado el tiempo de latencia de unos 30 años²¹ entre los patrones de prevalencia tabáquica y la incidencia de CP podemos esperar que en nuestro medio se produzca un cierto descenso en la incidencia en varones, se mantenga el crecimiento en mujeres y que, posteriormente, también se alcance una reducción de la tasa de enfermedad en este segmento de población²². El 40,3% de los pacientes de nuestra serie eran exfumadores en el momento del diagnóstico. El riesgo a desarrollar un CP después de dejar de fumar parece estar relacionado al nivel de consumo previo. En aquellas personas que han fumado de 1 a 20 cigarrillos al día, el riesgo se reduce a los 15 años de dejar de fumar, aunque sigue superando en 1,6 veces el de los nunca fumadores. En

aquellos que han fumado más de 20 cigarrillos al día, el riesgo de padecer un CP es a los 15 años de dejar de fumar cuatro veces superior a una persona que nunca fumó²³.

Un 20,4% de nuestros pacientes fueron diagnosticados de CPCP, lo cual no difiere de la mayoría de las series nacionales¹¹⁻¹⁶ e internacionales²⁴. Dentro de los CPNM, el carcinoma epidermoide es el más frecuente en nuestra serie con un 38,9% de los casos, aunque está en cifras inferiores a otros estudios españoles¹¹⁻¹⁶, y se acerca a series europeas y estadounidenses²⁴ en los que aparece una tendencia a la disminución de la frecuencia del carcinoma escamoso a favor al adenocarcinoma. Este cambio de patrón en la distribución histológica del CP puede estar originado por varios factores, entre los que se incluyen los cambios en la fabricación de cigarrillos y en las formas de fumar. En los últimos años ha habido un desplazamiento hacia los cigarrillos con filtro y bajos en nicotina y alquitrán, los cuales tienen una proporción más alta de nitrosaminas que, a su vez, están relacionadas con el adenocarcinoma. Los individuos que fuman estos cigarrillos, fuman más unidades, bloquean los orificios de ventilación y aumentan el volumen de cada bocanada. Esto lleva a la distribución de los agentes carcinógenos en la periferia del pulmón y puede contribuir al aumento de la prevalencia del adenocarcinoma²⁵. Recientes estudios indican que la incidencia de tumores en mujeres excede a lo que cabría esperar por la prevalencia del hábito tabáquico, por lo que podrían ser más susceptibles que los hombres a los efectos de los carcinógenos derivados del tabaco y más proclives a desarrollar adenocarcinomas^{26,27}.

Uno de los factores pronósticos más importantes es la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico, ya que influye decisivamente en la posibilidad de realizar cirugía con intención curativa. En nuestra serie un 68,1% de los CPNM debutaban en estadios avanzados (IIIB y IV) y un 62,2% de los CPCP lo hacían como enfermedad extendida. Existe un estado de opinión muy extendido, según el cual, el CP permanece silente durante mucho tiempo y sólo comienza a dar síntomas en estadios avanzados. Esto podría no ser del todo cierto²⁸, y existir un retraso en el

reconocimiento de los síntomas de alerta por parte del paciente o del médico. Los resultados de estudios randomizados usando la radiografía de tórax como método de screening no han demostrado tener una incidencia en la reducción de la mortalidad por CP²⁹. Más esperanzadores son los estudios basados en el uso de la TAC torácica espiral de baja radiación, aunque están pendientes los resultados de estudios randomizados con poblaciones amplias para definir su utilidad³⁰.

El tratamiento que se aplicó con más frecuencia fue la quimioterapia. Un 51,6% de los enfermos, que ascendía a un 77,3% en el caso de CPCP, recibieron quimioterapia. Es una tendencia generalizada el uso cada vez mayor de tratamientos con quimioterapia en CP, bien sola o combinada con otras opciones terapéuticas, basándose en estudios que demuestran un beneficio clínico de la misma³¹ en detrimento de tratamientos paliativos. En nuestra serie la cirugía se realizó en un porcentaje bajo, en probable relación con el gran número de enfermos que debutaron en un estadio avanzado y la elevada comorbilidad que presentaban en el momento del diagnóstico. En este sentido, también hay una tendencia a indicar tratamiento quirúrgico a enfermos cada vez más añosos, ya que se ha demostrado una aceptable morbimortalidad después de resecciones pulmonares anatómicas en pacientes octogenarios³².

Nuestro trabajo se basa en una serie de enfermos no seleccionada en la que se incluyen todos los estadios y situaciones clínicas, y por tanto, la supervivencia obtenida debe valorarse frente a trabajos de similares características en contraposición a series quirúrgicas más seleccionadas. La supervivencia global de nuestros pacientes es equiparable o ligeramente superior a otros grupos españoles^{12,13,33} con enfermos no seleccionados. En países europeos el grupo de trabajo EURO CARE encontró importantes diferencias de supervivencia entre distintos países, que oscilaban entre el 6% y el 12%. En los Estados Unidos se han publicado supervivencias entre el primer y quinto año del 40%, 23%, 17%, 15% y 13% respectivamente³⁴, resultados un poco más favorables que los obtenidos por nosotros. En nuestros pacientes la supervivencia fue

superior en CPNM frente a CPCP, siendo la diferencia significativa, lo cual difiere de los resultados obtenidos por otros grupos españoles^{12,16}, pero coincide con series americanas³⁴. El estadio del tumor es determinante en la supervivencia de nuestros pacientes siendo las diferencias significativas entre los estadios I, II, IIIA, IIIB y IV, lo cual corrobora el papel pronóstico de la clasificación TNM. La supervivencia de las mujeres fue superior a la de los varones en nuestra serie, aunque esta diferencia no era significativa. Existe una emergente literatura que sugiere que el CP no se comporta de igual manera frente a hombres y mujeres. Por un lado, las mujeres podrían ser más susceptibles a padecer CP, pero por otra parte tendrían una mejor respuesta al tratamiento y un mejor pronóstico que los hombres¹⁷. Son aún necesarias nuevas y prospectivas evaluaciones con respecto a las diferencias de género y su posible aplicación en la práctica clínica.

Podemos concluir que en nuestra área sanitaria las tasas de incidencia de CP no difieren en gran medida de las referidas en otros estudios nacionales, si bien en los varones son discretamente superiores a la mayoría de ellos. La edad media de aparición de la enfermedad está dentro del rango nacional encontrándose casi la mitad de los casos por encima de 70 años. El hábito tabáquico es la regla en los varones, siendo su prevalencia mucho menor en la mujer. El tipo histológico más frecuente es el carcinoma epidermoide y el diagnóstico se realiza en estadios avanzados, lo que condiciona un bajo porcentaje de tratamientos quirúrgicos y una baja supervivencia a largo plazo.

6. Bibliografía

1. Instituto Nacional de Estadística. Banco de datos de series TEMPUS. Defunciones según causa de muerte. Madrid 2007. Disponible en: <http://www.ine.es>
2. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer*. 2002;38:99-166.
3. Izarzugaga Lizarraga I. El cancer de pulmón en España. Revisión epidemiológica. *Arch Bronconeumol*. 1992;28:311-9.
4. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of Lung Cancer. *Chest*. 2003; 123:21S-49S.
5. Vokes EE, Herndon II JE, Kelley MJ, Cicchetti MG, Rammath N, Neill H, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leucemia Group B. *J Clin Oncol*. 2007;25:1698-1704.
6. Ministerio de Sanidad y Consumo. Clasificación Internacional de Enfermedades (9ª revisión). Modificación clínica (3ª ed.). Madrid :1996.
7. World Health Organization. The World Health Organization histological typing of lung tumors. Second edition. *Am J Clin Pathol* 1982;77:123-136.
8. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111:1710-1710.
9. Rami Porta R, Duque Medina JL, Hernández Hernández JR, López Encuentra A, Sánchez de Cos Escuin J. Normativa actualizada (1998) sobre el diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. Recomendaciones SEPAR. *Arch Bronconeumol*. 1998;34:437-452

10. Arán Barés M, Pérez G, Rosell J, Molina P. Exactitud de las estadísticas de mortalidad por causas externas y naturales con intervención médico-legal en Cataluña, 1996. *Gac Sanit.*2000;14(5):356-362.
11. Grupo de estudio del carcinoma broncopulmonar de la SOCALPAR. Incidencia del carcinoma broncopulmonar en Castilla y León durante el año 1997. Estudio multicéntrico de la Sociedad Castellano-Leonesa de Patología Respiratoria (SOCALPAR). *Arch Bronconeumol.*2000;36:313-8.
12. Montero C, Rosales M, Otero I, Blanco M, Rodríguez G, Peterga S, et al. Cáncer de pulmón en el Area Sanitaria de A Coruña: incidencia, abordaje clínico y supervivencia. *Arch Bronconeumol.* 2003;39:209-16.
13. Miravet L, Peláez S, Paradis A, Arnad M, Cabadés F. Estudio epidemiológico del cáncer de pulmón en el norte de la provincia de Castellón. *Arch Bronconeumol.*2001;37:298-301.
14. Hernández Hernández JR, Tapias del Pozo JA, Moreno Canelo P, Rodríguez Puebla A, Paniagua Tejo S, Sánchez Marcos JC. Incidencia del cáncer de pulmón en la provincia de Avila. Año 2002 y tendencias de una década. *Arch Bronconeumol.* 2004;40(7):304-10.
15. Sánchez de Cos Escuín J, Riesgo Miranda JA, Antón Martínez J, Díaz Santamaría P, Márquez Pérez L, Medina Gallardo JF, et al. Incidencia del carcinoma broncopulmonar en Extremadura durante el año 1998. *Arch Bronconeumol.*2000;36:381-4.
16. Alonso-Fernández MA, García-Clemente M, Escudero-Bueno C, en representación del Grupo ASTURPAR de Cáncer de Pulmón (GACP). Características del carcinoma broncopulmonar en una región del norte de España. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:478-83.
17. Thomas L, Doyle LA, Edelman MJ. Lung Cancer in Women. Emerging differences in epidemiology, biology and therapy. *Chest.* 2005;128:370-381.

18. Badar F, Meerza F, Khokhar RA, Ali FA, Irfan N, Kamran S, et al. Characteristics of lung cancer patients – the Shaukat Khanum Memorial experience. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2006 Apr-Jun;7(2):245-8.
19. Etzel CJ, Lu M, Merriman K, Liu M, Vaporciyan A, Spitz MR. An epidemiologic study of early onset lung cancer. *Lung Cancer.* 2006 May;52(2):129-34.
20. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. *BMJ.* 1950;2:739-748.
21. Alberg AJ, Brock MV, Samet JM. Epidemiology of Lung Cancer: Looking to the Future. *J Clin Oncol* 23:3175-3185.
22. Sánchez Hernández I, Izquierdo Alonso JL, Almonacid Sánchez C. Situación epidemiológica y pronóstica del cáncer de pulmón en nuestro medio. *Arch Bronconeumol.* 2006;42(11):594-9.
23. Khuder SA, Mutgi AB. Effect of smoking cessation on major histologic types of lung cancer. *Chest.* 2001;120:1577-1583.
24. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. Internacional lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer.* 2005;117:294-299.
25. Ginsberg MS. Epidemiology of lung cancer. *Semin Roentgenol.* 2005; 40(2):83-9.
26. Olak J, Colson Y. Gender differences in lung cancer: have we really come a long way, baby? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128:341-6.
27. International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Women's susceptibility to tobacco carcinogens and survival after diagnosis of lung cancer. *JAMA.* 2006;296:180-84.
28. Corner J, Hopkinson J, Fitzsimmons D, Barclay S, Muers M. Is late diagnosis of lung cancer inevitable? Interview study of patients' recollections of symptoms before diagnosis. *Thorax.* 2005;60:314-319.

29. Bach P, Kelly M, Tate R, McCory D. Screening for lung cancer: a review of the literature. *Chest*. 2003;123:72S-82S.
30. Spiro SG, Silvestri GA. One hundred years of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:523-29.
31. Trodella L, De Marinis F, D'Angelillo RM, Ramella S, Cesario A, Valente S, et al. Induction cisplatin-gemcitabine-paclitaxel plus concurrent radiotherapy and gemcitabine in the multimodality treatment of unresectable stage IIIB non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2006; 54:331-8.
32. Hope WW, Bolton WD, Kalbaugh CA, Blackhurst DW, Stephenson JE, Taylor SM. Lung cancer resection in octogenarians: a reasonable approach for our aging population. *Am Surg*. 2007;73(1):22-4.
33. Sánchez de Cos Ecuín J, Disdier Vicente C, Corral Peñafiel J, Riesco Miranda JA, Sojo González MA, Masa Jiménez JF. Supervivencia global a largo plazo en el cáncer de pulmón. Análisis de una serie de 610 pacientes no seleccionados. *Arch Bronconeumol* 2004;40(6):268-74.
34. Fry WA, Phillips JL, Menck HR. Ten-year survey of lung cancer treatment and survival in hospitals in the United States. *Cancer*. 1999;86:1867-76.

7. Tablas

Tabla 1. Tasas de incidencia

Tasas de incidencia			
(nº de casos x 100000 habitantes/año)	Global	Varones	Mujeres
Bruta	41,79	80,71	5,84
Ajustada a Europa	30,92	63,19	4,47
Ajustada a la mundial	22,12	44,51	3,31

Tabla 2. Distribución por edad y sexo

	Nº de pacientes (%)	Edad (años)¹
Global	481 (100)	66,93 (60,51 – 74,44)
Varones	446 (92,7)	67,06 (60,72 – 74,53)
Mujeres	35 (7,3)	64,66 (53,99 – 73,15)
Edad > 70 años	202 (42)	
Edad > 80 años	51 (10,6)	

¹ Indicada mediante la mediana y el rango intercuartílico.

Comparación de las edades entre ambos sexos: $p = 0,195$ (U de Mann-Whitney)

Tabla 3. Hábito tabáquico

	Nunca fumador	Fumador	Exfumador
	Nº de pacientes (%)	Nº de pacientes (%)	Nº de pacientes (%)
Varones	7 (1,7)	230 (56,2)	171 (42,1)
Mujeres	20 (60,6)	7 (21,2)	6 (18,2)
Total	27 (6,1)	237 (53,6)	177 (40,3)

p < 0,05 en cuanto al sexo. Cálculo de p según prueba de chi-cuadrado

Tabla 4. Tipos histológicos

Histología	Frecuencia	Porcentaje
Microcítico	98	20,4
Epidermoide	188	39,1
Adenocarcinoma	94	19,5
Células grandes	48	10,0
Otros	11	2,2
D. Clínico-radiológico	42	8,7
Total	481	100,0

Tabla 5. Estadificación tumoral según histología

CPNM								
Estadio	Epidermoide		Adenocarcinoma		Células grandes		Otros	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
IA	8	4,2%	4	4,2%	0	0%	2	3,7%
IB	13	6,9%	3	3,1%	4	8,3%	4	7,5%
IIA	5	2,6%	2	2,1%	2	4,1%	3	5,6%
IIB	13	6,9%	2	2,1%	3	6,2%	5	9,4%
IIIA	31	16,4%	4	4,2%	3	6,2%	3	5,6%
IIIB	52	27,6%	17	18%	12	25%	6	11,3%
IV	64	34%	62	66,9%	24	50%	24	45,2%
Perdidos	2	1%	0	0%	0	0%	7	13,2%
CPCP					Nº	%		
Válidos	Enfermedad limitada				28	28,6		
	Enfermedad extendida				61	62,2		
Perdidos					9	9,2		

CBNM: carcinoma broncogénico no microcítico; CBCP: carcinoma broncogénico de células pequeñas.

8. Figuras

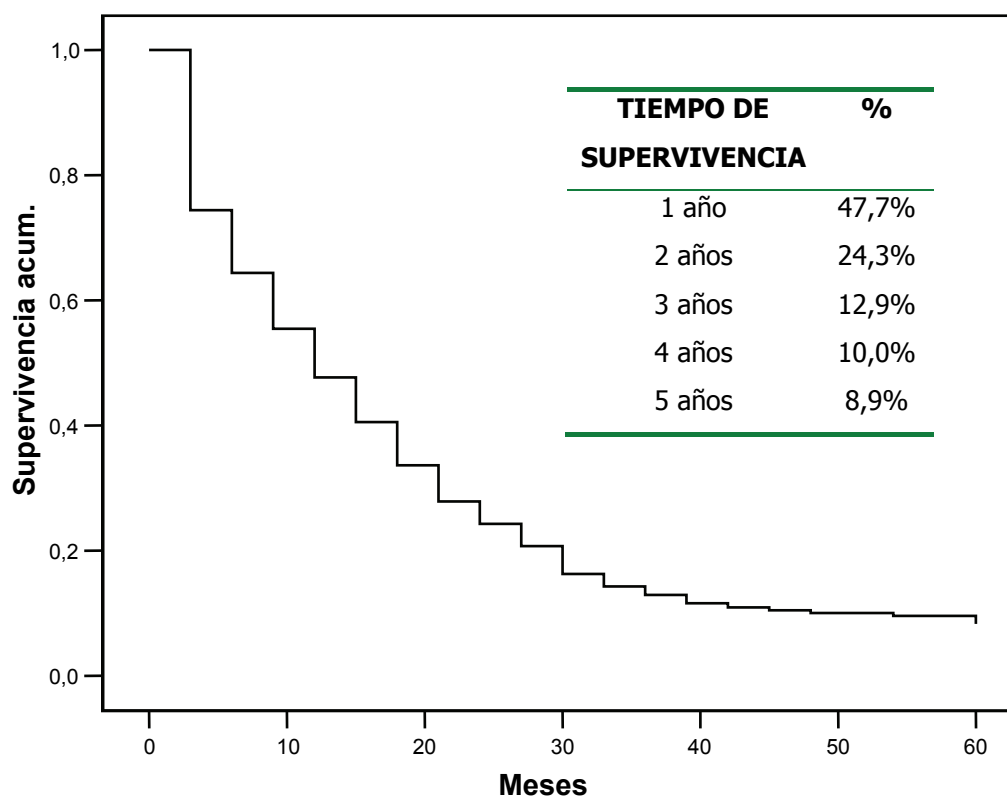


Fig. 1. Supervivencia global

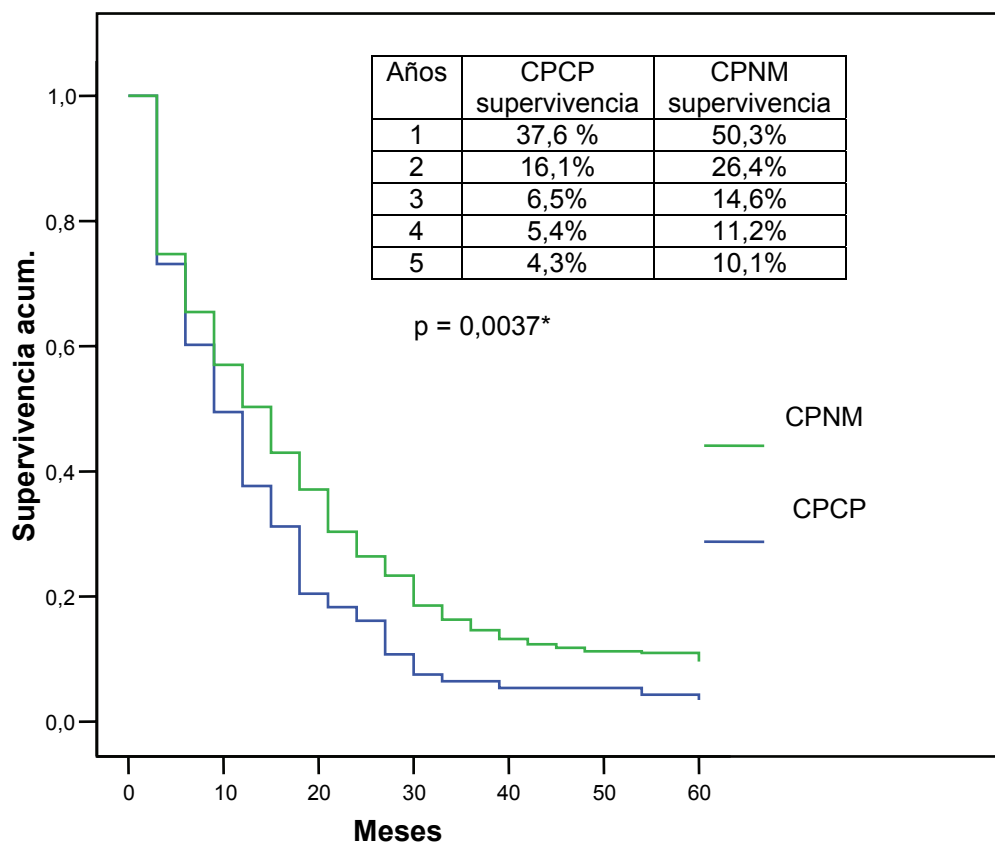


Fig. 2. Supervivencia según el tipo histológico, calculada por el método de Kaplan-Meier. CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; CPCP: cáncer de pulmón de células pequeñas. *Valor de p por el método Log Rank

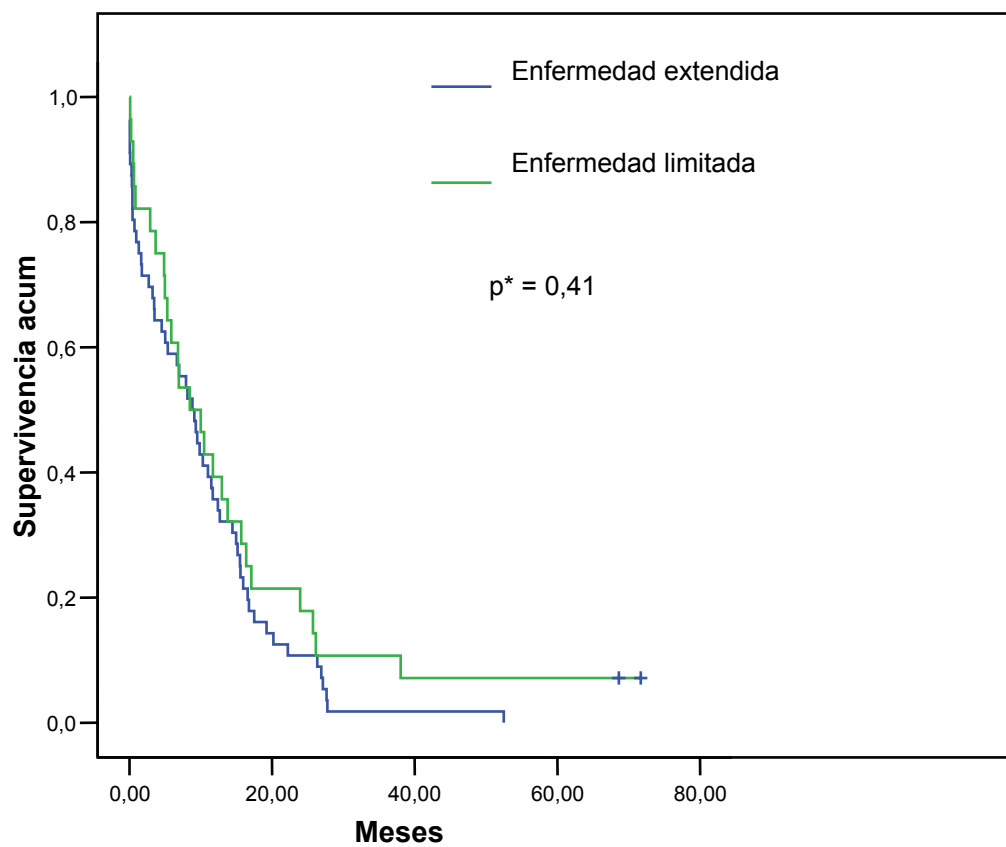


Fig. 3. Supervivencia de carcinoma broncogénico de células pequeñas según su extensión calculada por el método de Kaplan-Meier. *Valor de p por el método de Breslow

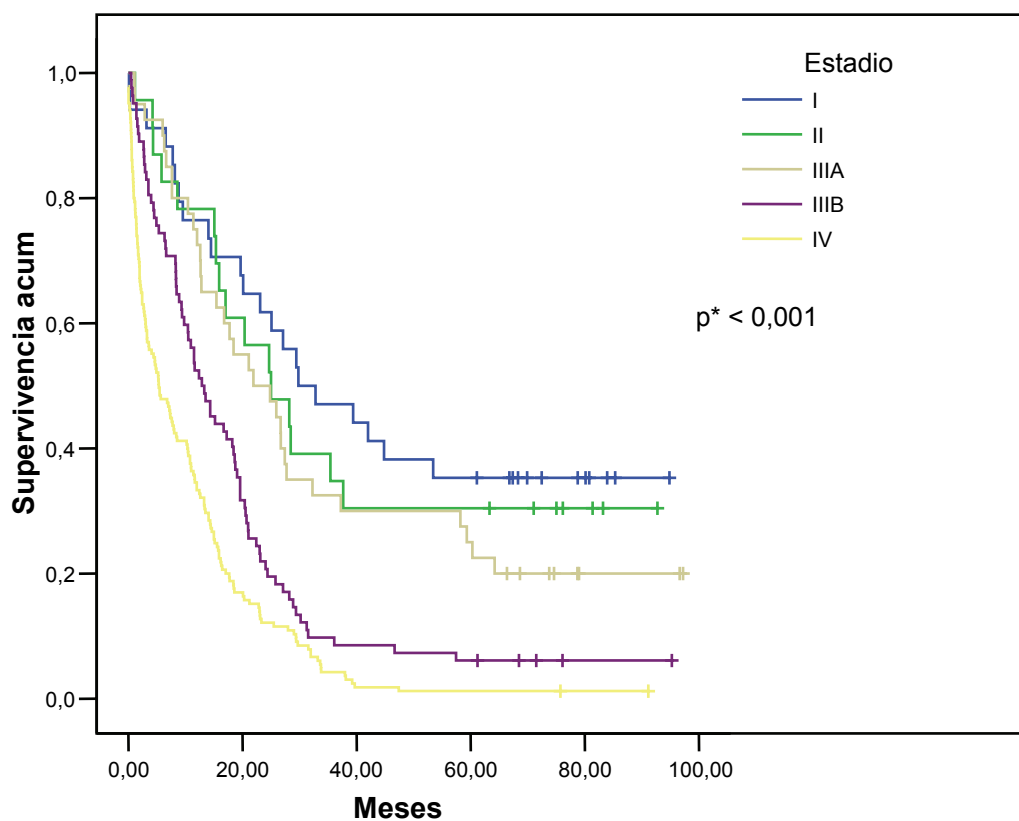


Fig. 4. Supervivencia según el estadio de carcinoma broncogénico no microcítico calculado por el método de Kaplan-Meier. *Valor de p calculada por el método de Breslow

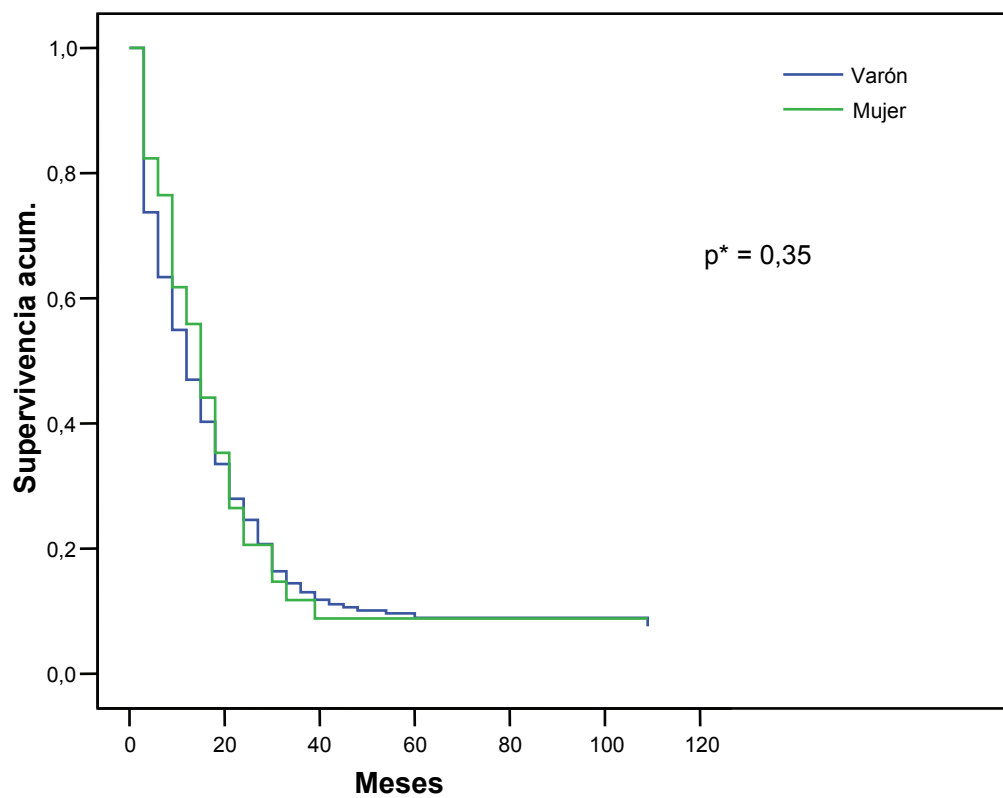


Fig. 5. Supervivencia según sexo calculada por el método de Kaplan-Meier. *Valor de p determinado por el test de Breslow

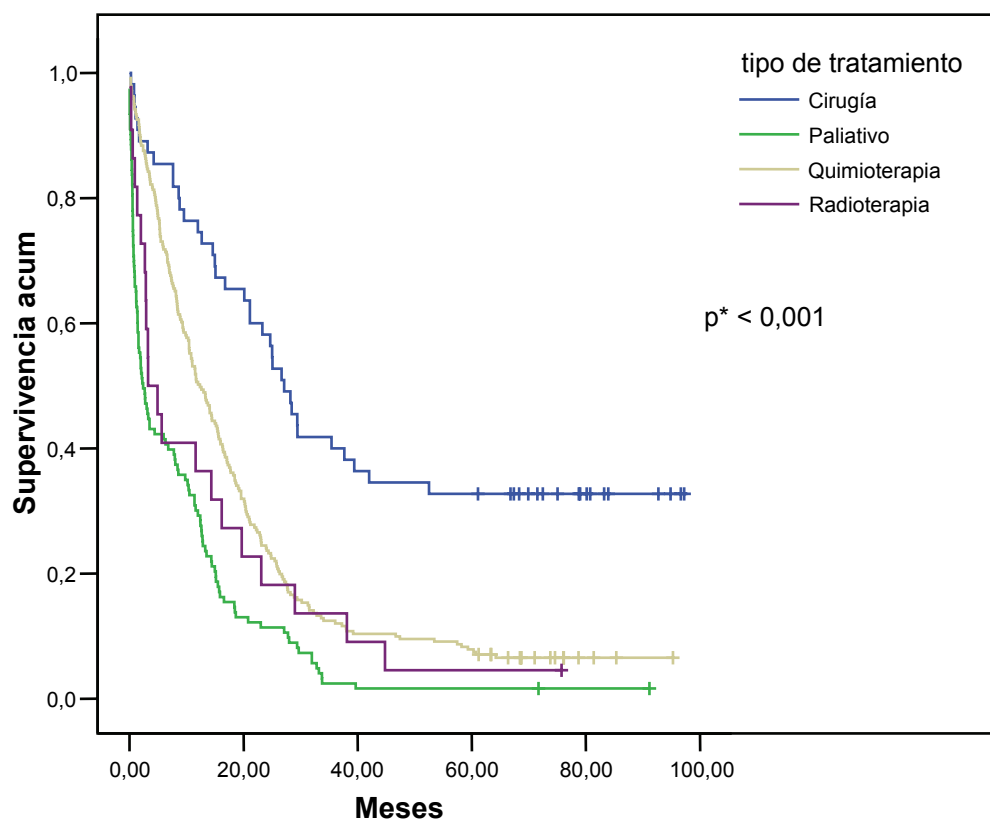


Fig. 6. Supervivencia según el tratamiento realizado calculada por el método de Kaplan-Meier. *Valor de p determinado por el test de Breslow

IV. MOTIVO DE CONSULTA DEL CÁNCER DE PULMÓN

1. Resumen

OBJETIVO: Conocer las características clínicas en la presentación del cáncer de pulmón en nuestra área sanitaria.

MATERIAL Y METODOS: Se recogieron retrospectivamente todos los casos incidentes de cáncer de pulmón durante 3 años (1-enero-1997 a 31-diciembre-1999), de pacientes con residencia habitual en el área sanitaria de Santiago de Compostela. Se elaboró un protocolo para recoger datos clínicos.

RESULTADOS: Se diagnosticaron 481 casos de cáncer de pulmón (tasa bruta de incidencia de 41,79 por 100.000 habitantes y año). Los síntomas y signos más prevalentes como motivo de consulta fueron síndrome general (20%), dolor torácico (19%) y hemoptisis (17%). La hemoptisis aparece en el 18,7% de los varones frente a un 5,7% en mujeres, y en un 24,4% de epidermoides frente a un 10,6% de adenocarcinomas. El dolor torácico se registró en el 27,5% de los pacientes con edad inferior a 60,5 años (percentil 25) frente a un 16,9% de los enfermos con edad superior. Existe un grupo de 56 pacientes, fundamentalmente varones, con diagnóstico incidental.

CONCLUSIONES: la clínica más frecuente de presentación del cáncer de pulmón en nuestra área sanitaria es el síndrome general, el dolor torácico y la hemoptisis. Existen diferencias en cuanto a sexo, edad e histología tumoral, siendo la hemoptisis menos habitual en mujeres y adenocarcinomas, y el dolor torácico en pacientes menos añosos. En el 11,6% de los casos el diagnóstico fue incidental.

Palabras clave: cancer de pulmón; diagnóstico; signos y síntomas; epidemiología; motivo de consulta

2. Introducción

El cáncer de pulmón es actualmente la primera causa de mortalidad por neoplasia en el mundo¹. Hasta 600000 muertes en 1995 son atribuidas al cáncer de pulmón y se estima que su número continuará en ascenso durante el siglo XXI^{2,3}.

En esta neoplasia, el factor más importante en la supervivencia es el estadio del tumor al diagnóstico. Si el tumor es diagnosticado incidentalmente en un paciente asintomático, su supervivencia es notablemente mayor que si es diagnosticado tras el inicio de sintomatología⁴. En las últimas décadas se ha producido un cambio en las características de los pacientes diagnosticados de neoplasia de pulmón, con un aumento del número de casos en pacientes añosos, sexo femenino y con histología de adenocarcinoma⁵.

En España, según datos del informe elaborado por el Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer del Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III en colaboración con la Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud, el cáncer de pulmón sigue siendo uno de los más letales a pesar de los avances en materia de diagnóstico y tratamiento. Menos del 15% de los pacientes logra sobrevivir cinco años después del diagnóstico⁶. En España, este tumor fue responsable de 17.308 muertes en el año 2000⁷. Los autores del informe de Sanidad destacan sobre todo su variabilidad geográfica, que refleja la distinta distribución de los factores de riesgo que lo provocan, fundamentalmente el tabaco, pero también la exposición ocupacional a ciertos contaminantes (a la que se atribuye hasta el 18% de los casos entre varones). La mortalidad masculina más elevada se concentra en el suroeste del país (Cádiz y Sevilla) y en regiones del norte (Asturias y Vizcaya); mientras que en el caso de las mujeres el mayor número de fallecimientos corresponde a Gran Canaria. Desde 1990, la mortalidad femenina por esta causa crece un 2,4% al año⁶. Respecto a la incidencia, como vienen insistiendo los especialistas desde hace tiempo, la creciente incorporación de las

mujeres al hábito tabáquico empieza a reflejarse en el número de casos, que lo sitúan ya como el cáncer con mayor incremento en el número de casos incidentes en los últimos años⁶. Existen pocos datos en nuestra Comunidad Autónoma al no existir un registro poblacional de tumores, por lo que apenas se puede contar con los datos del certificado de defunción además de alguna publicación con datos de áreas concretas^{8,9}, para valorar el comportamiento del cáncer de pulmón en los últimos 20 años¹⁰. Por todo ello, el cáncer de pulmón sigue constituyendo un problema de salud pública, con especial interés creciente entre las mujeres.

Con la intención de conocer los síntomas que motivan al paciente para demandar asistencia sanitaria en el sistema de salud, y las características clínicas al diagnóstico de esta patología en nuestra área sanitaria, presentamos los datos de la población del Área Sanitaria de Santiago de Compostela. Todo ello pudiera servir de alerta a los profesionales sanitarios para reconocer síntomas asociados con el CP en nuestra área.

3. Material y métodos

Se recogieron retrospectivamente todos los casos incidentes de cáncer de pulmón durante 3 años (1-enero-1997 a 31-diciembre-1999), de pacientes con residencia habitual en el área sanitaria de Santiago de Compostela, a partir de la información disponible en el Servicio de Admisión y Documentación Clínica de acuerdo con la versión 9 de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 9) (Código CIE 9: 162). Los datos se extrajeron de la revisión sistemática de las historias clínicas. Se establecieron los síntomas relacionados con el tumor que motivaron la demanda de asistencia sanitaria. El tipo histológico se clasificó según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de acuerdo con la clasificación de 1982. La fecha de fallecimiento se obtuvo de la historia clínica, registro de mortalidad, o llamadas telefónicas al domicilio. El resto de la información se consiguió en la historia clínica del paciente y en el Servicio de Anatomía Patológica.

Hemos analizado la motivación de consulta en función de la edad del paciente, de la histología y del sexo. Para la comparación por edades establecimos dos grupos, uno con edad inferior al percentil 25 de nuestra población (correspondió a 60.5 años de edad), y otro con el resto de pacientes.

3.1. Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se ha realizado con el programa estadístico SPSS 12. El estudio de la asociación de las variables categóricas se ha realizado mediante tablas de contingencia y la corrección de Yates al estadístico chi-cuadrado. Se han considerado significativos p-valores asociados al estadístico de contraste menores de 0,05 con un nivel de confianza del 95%.

4. Resultados

En el período de estudio se diagnosticaron 481 casos de cáncer de pulmón (tasa bruta de incidencia de 41,79 por 100.000 habitantes y año).

La clínica que motivó la consulta médica de los pacientes estudiados distribuidos por sexo, se describen en la tabla 1. Los motivos de consulta más comunes fueron, por este orden, síndrome general, dolor torácico y hemoptisis, que, entre los tres, suponen el 58% del total de consultas. Existen diferencias significativas en cuanto a la distribución por sexo. Ambos sexos coinciden en la elevada frecuencia de consulta por síndrome general o dolor torácico, que suponen entre los dos el 40% del total de consultas. Las discrepancias por sexo más relevantes se observan en las consultas por hemoptisis (triple de frecuencia en los varones), disnea (el sexo femenino duplica al masculino) y dolor osteomuscular (tres veces más frecuente en mujeres). Reseñar además, la elevada frecuencia de presentación como hallazgo casual en el sexo masculino (11.9%), que es mucho menos frecuente en mujeres ($p < 0,035$) (tabla 1).

Estratificando nuestra población según la edad en función del percentil XY (tabla 2), se observa que el grupo de mayor edad supera a los jóvenes en la frecuencia de consulta por síndrome general o disnea. Por el contrario, el dolor torácico u osteomuscular y la sintomatología neurológica predominan en el grupo más joven.

En cuanto a la distribución por tipo histológico y síntoma asociado se recoge en la tabla 3. Los casos de presentación como hallazgo casual corresponden fundamentalmente al tipo histológico epidermoide (14,8%) y adenocarcinoma (13,8%). La hemoptisis se presenta como síntoma de inicio en tumores epidermoides y de células grandes el doble de veces que en otros tipos histológicos. El síndrome general aparece con menor frecuencia en adenocarcinomas.

5. Discusión

En el momento del diagnóstico y dependiendo de su estadio, la resecabilidad del cáncer de pulmón varía según los autores entre el 10% y 20%^{11,12}. Incluso en los estadios I, la supervivencia a 5 años es de aproximadamente el 70%¹¹. Este pronóstico tan sombrío en el cáncer de pulmón puede atribuirse a diversos hechos como a la biología agresiva de la enfermedad que se refleja en las micrometástasis clínicamente indetectables^{13,14}, y también a otros factores como el diagnóstico en estadios avanzados, lo cual contraindicaría el tratamiento quirúrgico que sigue siendo la opción terapéutica asociada a mayor supervivencia¹⁴. La inmensa mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón presentan síntomas en el momento del diagnóstico, y tan sólo una minoría permanece asintomática cuando se diagnostican de manera incidental o en algún programa de cribado. Generalmente, los signos y síntomas iniciales son inespecíficos y muy relacionados con la comorbilidad. Algunos, como la tos o la hemoptisis, se deben al crecimiento intrabronquial del tumor; otros reflejan invasión de espacios o estructuras adyacentes al pulmón, como mediastino, diafragma pleura o pared costal¹⁵. Los síntomas del cáncer de pulmón también pueden ser consecuencia de metástasis a distancia o secundarios a síndromes paraneoplásicos^{16,17} (ninguno como tal codificado en nuestra serie aunque en la toma de los datos podrían estar ocultos síntomas paraneoplásicos en categorías como síndrome general y otros trastornos neurológicos). Aproximadamente el 70% de los pacientes se presentan con dos o más síntomas^{18,19} que reflejan la extensión intratorácica o metástasis extratorácicas. No es infrecuente que los pacientes presenten metástasis sin sintomatología respiratoria alguna, incluso sin anomalías evidentes en la radiografía de tórax^{20,21}.

Entre los síntomas relacionados con la lesión primaria, el más habitual en la literatura es la tos^{18,22}, presente en el 45-75% de todos los pacientes. Aunque la tos es

extraordinariamente frecuente, es un síntoma inespecífico, muy característico de otras enfermedades como la EPOC que, al igual que el CP, se asocia habitualmente con el tabaquismo²³. Sin embargo, en el EPOC bien establecido, un cambio en las características de la tos debería hacer pensar en la presencia de un proceso nuevo, como una neoplasia pulmonar²⁴.

El síndrome general es también muy habitual y podría tener además relevancia pronóstica. En nuestra serie apareció con más frecuencia en enfermos añosos, carcinomas microcíticos y carcinomas de células grandes.

La disnea ocurre, según las series, desde un tercio hasta la mitad de los casos, y también se encuentra asociada a la coexistencia de EPOC o con patología cardiovascular, y en ambas puede subyacer el tabaco como factor de riesgo común^{25,26}. En nuestra serie, la disnea es uno de los síntomas más frecuentes, especialmente en enfermos añosos, en probable relación con comorbilidad.

En el caso de la hemoptisis, se ha descrito hasta en el 27-57 % de los pacientes con cáncer de pulmón^{18,23,27}. En nuestro trabajo también es un signo muy habitual, pero con diferencias para sexo e histología, presentándose menos frecuentemente en mujeres y adenocarcinomas. En mujeres, los adenocarcinomas son más comunes, y la menor incidencia de hemoptisis en el adenocarcinoma parece estar relacionada con la localización más periférica de éstos y por el hecho de invadir tejido submucoso causando hemorragias en pocos casos²⁸.

El dolor torácico puede ser sordo e intermitente, no traduciendo necesariamente la presencia de un tumor localmente invasivo, o puede ser intenso y persistente, lo cual sugeriría la infiltración de la pared torácica. En nuestros pacientes el dolor torácico se presentó más frecuentemente en adenocarcinomas (28%), carcinomas microcíticos (25%), y en pacientes más jóvenes, lo cual concuerda con lo descrito en la literatura²⁹.

Otros motivos de consulta como disfonía, síndrome de vena cava superior, dolor osteomuscular o síntomas neurológicos, que traducirían una invasión mediastínica o

diseminación metastásica, aparecieron más raramente, en consonancia con otros estudios^{18,19}.

Finalmente, existe un grupo no despreciable de pacientes, fundamentalmente varones, en los que el diagnóstico se realiza de forma incidental antes de que el tumor produzca clínica (11,6% de los pacientes de nuestra serie). En alguna serie quirúrgica este porcentaje asciende hasta el 36% de los casos³⁰, lo que mantiene el debate sobre la indicación y el tipo de programas de cribado de cáncer de pulmón. No hay consenso sobre las prácticas de cribado que permitan la detección de neoplasias tan indolentes que no tengan consecuencias clínicas³¹. En el "Mayo lung project chest radiography screening trial"³², se consiguió detectar más tumores en el grupo en que se realizó cribado que en el que no se hizo pero no hubo diferencias en la mortalidad de ambos grupos. Mientras se esperan los resultados de grandes ensayos de detección precoz de cáncer de pulmón mediante tomografía computarizada (TC), en algunos lugares ya se está aplicando esta forma de cribado a personas fumadoras y exfumadoras. Los datos disponible hasta el momento siguen siendo controvertidos^{12,32,33}. De momento está todavía por llegar la evidencia definitiva que permita aclarar la polémica³⁵. Con los datos científicos disponibles hasta ahora, es probable que no se deba iniciar el cribado de cáncer de pulmón de forma generaliza³³.

En nuestros datos existen algunas limitaciones. Si bien han sido evaluados todos los signos y síntomas que generaron consulta, no toda la clínica que presentaba el paciente ha podido incluirse, por las características del estudio retrospectivo que dificulta la obtención de estos datos más allá del que provoca la búsqueda de asistencia médica. La expectoración puede acompañar a la tos de origen neoplásico, pero al igual que la tos, su presencia es inespecífica y puede estar frecuentemente asociada a la presencia de EPOC. También la broncorrea se asocia con determinadas estirpes como el carcinoma bronquioloalveolar pero sólo en un porcentaje pequeño de pacientes. Se

estimó difícil de evaluar la impresión subjetiva del paciente para éstos, por lo que en nuestra serie se recoge únicamente la presencia de tos y hemoptisis.

En conclusión, nuestros datos permiten dibujar el perfil de la motivación de la demanda sanitaria del paciente con neoplasia pulmonar en nuestra área sanitaria que se presenta principalmente como síndrome general, dolor torácico o hemoptisis. Existen diferencias según edad, sexo e histología tumoral, apareciendo la hemoptisis más raramente en mujeres y adenocarcinomas, el dolor torácico más frecuentemente en población más joven, el dolor osteomuscular más común en mujeres y el síndrome general en enfermos añosos, carcinomas microcíticos y carcinomas de células grandes. Por tanto los datos en nuestra área sanitaria sobre el motivo de consulta del cáncer de pulmón parecen orientar a la inespecificidad de la mayoría de las manifestaciones clínicas. Esta dificultad parece reforzar la necesidad de establecer unos perfiles clínicos de sospecha, que tal vez pudieran ayudar al diagnóstico precoz de la enfermedad.

6. Bibliografía

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:106.
2. Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C Jr, Doll R. Mortality from smoking worldwide. *Br Med Bull.* 1996;52:12-21.
3. Hoffman PC, Mauer AM, Vokes EE. Lung Cancer. *Lancet* 2000; 355:479
4. Stephen G. Spiro and Gerard A. Silvestri One Hundred Years of Lung Cancer *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172: 523-529.
5. Franceschi S, Bidoli E. The epidemiology of lung cancer. *Ann Oncol* 1999; 10: Supl. 5, S3-S6)
6. La situación del cáncer en España. MSC.2005. Disponible en <http://www.isciii.es/htdocs/pdf/cancer-msc.pdf>.
7. Informe sobre cáncer en España 2003. Disponible en <http://www.isciii.es/htdocs/pdf/salud-cancer-2003.pdf>.
8. Sanchez de Cos J, Miravet L, Abal J, Nuñez A, Hernández J, Castañar A, Muñoz FJ, García A, Alonso MA, Montero MC, Allende J, Sánchez I. Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de cáncer de pulmón en España (estudio EpicliCP-2003). *Arch Bronconeumol.* 2006 Sep;42(9):446-52.
9. Grupo Saúde pública.: vixiancia epidemiolóxica. A mortalidade por cancro de pulmón en Galicia, de 1981 a 2001. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia* 2003; 16:1-4.
10. Dominion L, Imperatori A, Rovera F, Ochetti A, Torrigiotti G, Paolucci M. Stage I non small cell lung carcinoma: analysis of survival and implications for screening. *Cancer* 2000; 89, 2334-2344.

11. Scagliotti G. Symptoms, signs and staging of lung cancer. *Eur Respir Mon* 2001;17: 86-119.
12. International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006;355,1763-1771
13. Bepler G, Goodridge Carney D, Djulbegovic B, Clark RA, Tockman M. A systematic review and lessons learned from early lung cancer detection trials using low-dose computed tomography of the chest. *Cancer Control* 2003;10,306-314.
14. Sánchez de Cos Escuín J, Disdier Vicente C, Corral Peñafiel J, Riesco Miranda JA, Sojo González MA, Masa Jiménez JF. Supervivencia global a largo plazo en el cáncer de pulmón. Análisis de una serie de 610 pacientes no seleccionados. *Arch Bronconeumol* 2004; 40:268-74
15. Ramí Porta R, Duque Medina JL, Hernández Hernández JR, López Encuentra A, Sanchez de Cos Escuín J. Diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. *Grupo cooperativo de carcinoma broncogénico de la sociedad española de neumología y cirugía torácica*. *Arch Bronconeumol* 2001 ; 37: 495-503
16. Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. *Eur Respir J*. 2004;24:898-904
17. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest*. 2003 Jan;123(1 Suppl):97S-104S.
18. Midthun, DE, Jett, JR. Clinical presentation of lung cancer. In: Pass, HI, et al (Eds), *Lung Cancer: Principles and Practice*, Lippincott-Raven, Philadelphia 1996. p.421-450.

19. Hyde, L, Hyde, CI. Clinical manifestations of lung cancer. *Chest* 1974; 65:299.
20. Patz EF Jr. Imaging bronchogenic carcinoma. *Chest*. 2000 ;117(4 Suppl 1):90S-95S
21. Haque AK. Pathology of carcinoma of lung: an update on current concepts. *J Thorac Imaging*. 1991;7:9-20
22. De Diego Damiá A, Plaza Moral V, Garrigues Gil V, Izquierdo Alonso JL, López Viña A, Mullol Miret J, Pereira Vega A. Tos crónica. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 236 – 245
23. Hamilton W, Peters TJ, Round A, Sharp D. What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made?. A population based case-control study. *Thorax* 2005; 60: 1059-1065.
24. Voelkel NF, Tudor R. COPD: exacerbation. *Chest*. 2000 117(5 Suppl 2):376S-9S.
25. Garces JM, Guasch I, Planas J, Broquetas J, Drobnic L. Cancer de Pulmón. Análisis de 122 casos *Med Clin (Barc)*. 1982 ;79:441-4/
26. John U, Meyer C, Hanke M, Völzke H, Schumann A. Relation between awareness of circulatory disorders and smoking in a general population health examination. *C Public Health*. 2006 Feb 27;6:48
27. Kishi K, Gurney JW, Schroeder DR, Scanlon PD, Swensen SJ, NET JR. The correlation of emphysema or airway obstruction with the risk of lung cancer: a matched case-controlled study. *Eur Respir J*. 2002;19:1093-8
28. Radzikowska E, Glaz P, Roszkowski K, Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases. *Ann Oncol*. 2002;13:1087-93
29. Lutz S, Norrell R, Bertucio C, Kachnic L, Johnson C, Arthur D, Schwarz M, Palardy G. Symptom frequency and severity in patients with metastatic or locally recurrent lung cancer: a prospective study using the Lung Cancer Symptom Scale in a community hospital. *J Palliat Med*. 2001 2:157-65

30. Raz DJ, Glidden DV, Odisho AY, Jablons DM. Clinical characteristics and survival of patients with surgically resected incidentally detected lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2,125-130.
31. Reich, JM Improved survival and higher mortality: the conundrum of lung cancer screening. *Chest* 2002;122,329-337
32. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med* 1986; 28,746-750.
33. Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA* 2007 Mar 7; 297:953-61.
34. Black WC, Baron JA. CT screening for lung cancer: spiraling into confusion? *JAMA*. 2007;297:953-61
35. Alberts WM. Diagnosis and Management of Lung Cancer Executive Summary^{*} ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; 132:1S-19S.

7. Tablas

Tabla1. Distribución de clínica por sexos.

Clínica	Varón		Mujer	
	N	%	N	%
Desconocido	5	0.7	0	0
Síndrome general	92	20.7	7	20.0
Hemoptisis	83	18.7	2	5.7
Disnea	50	11.3	7	20.0
Dolor torácico	87	19.6	7	20.0
Hallazgo casual	53	11.9	3	8.6
Tos	15	3.4	2	5.7
Neurológico	18	4.0	2	5.7
Masa visible	1	0.2	0	0
Disfonía	17	3.8	0	0
Síncope	2	0.4	0	0
Dolor osteomuscular	18	4.0	4	11.4
Síndrome febril	5	1.1	0	0
Síndrome de vena cava superior	0	0	1	2.9
Total	446		35	

*Neurológico: incluye. cefalea, confusión, trastorno de la marcha, parestesias, debilidad motora, convulsión

Significación estadística: P=0.035

Tabla 2. Distribución de clínica por edad, estratificada en función del percentil 25.

Clínica	Edad ≤p25		Edad >p25	
	N	%	N	%
Desconocido	1	0.8	4	0.1
Síndrome general	18	15	81	22.4
Hemoptisis	22	18.3	63	17.5
Disnea	7	5.8	50	13.9
Dolor torácico	33	27.5	61	16.9
Hallazgo casual	12	10	44	12.2
Tos	4	3.3	13	3.6
Neurológico	8	6.7	12	3.3
Masa visible	0	0	1	0.2
Disfonía	5	4.2	12	3.3
Síncope	1	0.8	1	0.2
Dolor osteomuscular	8	6.7	14	3.9
Síndrome febril	0	0	5	1.4
Síndrome de vena cava superior	1	0.8	0	0
Total	120		361	

Significación estadística: P=0.016

Tabla 3. Distribución de la clínica en función de la histología.

Clínica	Microcítico		Epidermoide		Adenocarcinoma		Células grandes		Desconocido/otras histologías	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Desconocido	1	1	4	2.1	0	0	0	0	0	0
Síndrome general	23	23.5	37	19.6	13	13.8	14	29.2	12	22.6
Hemoptisis	12	12.2	46	24.4	10	10.6	11	22.9	6	11.3
Disnea	16	16.3	14	7.4	10	10.6	57	16.7	12	22.6
Dolor torácico	24	24.5	32	16.9	27	28.7	48	8.3	7	13.2
Hallazgo casual	6	6.1	28	14.8	13	13.8	54	10.4	4	7.5
Tos	4	4.1	8	4.1	3	3.2	2	4.2	0	0
Neurológico	2	2.0	4	2.1	8	8.5	2	4.2	4	7.5
Masa visible	1	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0
Disfonía	5	5.1	7	3.7	4	4.2	1	2.1	0	0
Síncope	1	1.0	0	0	0	0	1	2.1	0	0
Dolor osteomuscular	3	3.1	5	2.5	5	5.3	35	6.2	6	11.3
Síndrome febril	2	2.0	3	1.5	0	0	0	0	2	3.7
Sd. de vena cava superior	0	0	0	0	1	1.1	0	0	0	0
Total	98		188		94		48		53	

Significación estadística: P=0.018

***V. EFECTO DE LAS DEMORAS EN LA
SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES
CON CÁNCER DE PULMÓN***

1. Resumen

INTRODUCCION: El efecto de las demoras en el proceso de consulta, diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón (CP) sobre la supervivencia permanece en debate. El objetivo de nuestro estudio fue analizar estos tiempos y su posible efecto sobre la supervivencia.

MATERIAL Y METODOS: Se ha realizado un estudio retrospectivo sobre pacientes diagnosticados de CP (con confirmación citohistológica) durante 3 años en nuestra área sanitaria. Se analizó la demora de consulta especializada (tiempo entre el inicio de los síntomas y la primera consulta en el especialista), la demora hospitalaria (tiempo entre la primera consulta y el inicio del tratamiento) y la demora total (suma de ambas demoras). Mediante regresión de Cox se calculó la influencia de cada una de estas demoras sobre la supervivencia, ajustada por otros factores.

RESULTADOS: Hemos incluido finalmente 415 pacientes. El 92.5% fueron varones, y el 75.4% estaban en estadios III-B o IV. La demora total reflejó una media de 123.6 días, la demora de consulta especializada de 82.1 días y la demora hospitalaria de 41.4 días. Mayor demora total o mayor demora hospitalaria se asociaron con mayor supervivencia. No se observó ninguna relación de la demora de consulta especializada con la supervivencia.

CONCLUSIONES: Analizando globalmente todos los casos y todos los estadios con CP, se observa que demoras más prolongadas se asocian con mayor supervivencia. Esto probablemente refleje el hecho de que pacientes con más sintomatología son tratados más rápidamente.

PALABRAS CLAVE: Demoras. Cáncer de pulmón. Supervivencia.

2. Introducción

El cáncer de pulmón (CP) supone la primera causa de muerte por cáncer en Europa, y el tercero más frecuente en incidencia tras el de mama y el colorrectal¹. La tendencia parece ser especialmente preocupante entre el sexo femenino de países del sur de Europa, en probable relación con la incorporación de la mujer al tabaquismo². El pronóstico de la enfermedad es muy desfavorable, siendo escasa la mejoría obtenida en los últimos 20 años. En el año 2001 se obtuvo una supervivencia a los 5 años del 15%, apenas un 2% superior a la obtenida en 1976³.

El tiempo de evolución de la enfermedad, que podría asociarse, entre otros factores, con peor estado general y un más avanzado estadio tumoral, podría condicionar las opciones de tratamiento, sobre todo quirúrgico, con la consiguiente reducción en la supervivencia^{4,5}. En el momento del diagnóstico, menos del 20% de los pacientes son subsidiarios de tratamiento quirúrgico con intención curativa, fundamentalmente por extensión de la enfermedad oncológica o comorbilidad quirúrgica⁶⁻⁸.

Se han descrito diferencias en el estadio de presentación de la enfermedad, y de otros aspectos del manejo diagnóstico y terapéutico, relacionados con factores socioeconómicos y/o geográficos⁹⁻¹².

El inicio del tratamiento en un tiempo más breve (reduciendo tiempos de consulta por parte del paciente y de estudio de la enfermedad por parte de los médicos), podría incrementar el número de pacientes con enfermedad resecable, con la consiguiente mejoría en el pronóstico.

Ante estos hechos hemos intentado evaluar las demoras en el manejo del cáncer de pulmón en nuestra área sanitaria (tanto por retraso del paciente en consultar como por el proceso diagnóstico y terapéutico) y su relación con la supervivencia de los pacientes.

3. Material y métodos

Se incluyeron retrospectivamente pacientes con confirmación citohistológica de CP en un período de 3 años (1 de enero de 1997 a 31 de diciembre de 1999), identificados a partir de la información aportada por el Servicio de Admisión y Documentación Clínica del Complejo Hospitalario, y con residencia habitual en el área sanitaria de Santiago de Compostela.

De la historia clínica del paciente se han identificado las fechas de inicio de los síntomas, de la primera consulta en atención especializada por este motivo (ya fuera ambulatoria o con ingreso) y de inicio del tratamiento. La fecha de inicio de la sintomatología se determinó según lo referido en la historia clínica por el paciente, ajustando al primer día del mes cuando no se podía precisar el día de inicio. La fecha de primera consulta especializada (habitualmente en Neumología o Medicina Interna, aunque también pudo ser en otros servicios si la sintomatología inicial sugería otra enfermedad no neumológica) se obtuvo asimismo de los registros de la Historia Clínica, al igual que la fecha del primer tratamiento.

Para este trabajo, los pacientes sin confirmación citohistológica, sin datos de inicio de sintomatología, de fecha de primera consulta o de primer tratamiento han sido excluidos de los análisis.

En base a estas tres fechas se definieron tres tipos de demora. Por una parte la que hemos denominado “**demora de consulta especializada**”, que incluye el tiempo transcurrido desde el inicio de la sintomatología hasta la primera consulta especializada. En este caso no todo este retraso es atribuible al paciente, porque pudo haber pasado por las consultas de Atención Primaria, pero no se pudo disponer de forma fiable de este dato.

Por otra parte definimos “**demora hospitalaria**” al tiempo transcurrido entre la primera consulta especializada y el inicio del tratamiento. Finalmente la “**demora total**” incluye la suma de las dos anteriores.

La clasificación histológica se realizó según las pautas de la Organización Mundial de la Salud de 1982¹³.

La comorbilidad se estableció según el índice de Charlson (IC) estratificada en 4 grupos (uno con los pacientes de IC=0, otro IC=1, otro IC=2 y un último grupo con IC igual o superior a 3)¹⁴.

Además, de cada paciente se ha analizado la edad, sexo y estadio tumoral estratificado en dos grupos (uno incluye estadios I hasta III-A y el otro los pacientes con estadios III-B o IV).

Para la supervivencia se siguieron los pacientes hasta el 30 de junio de 2007

La demora total se analizó dividiendo a los pacientes en 3 grupos, menor de 3 meses de demora; entre 3 y 6 meses; y mayor de 6 meses. La demora de consulta especializada y la demora hospitalaria se estratificaron en 4 niveles: menor de 1 mes; entre 1 y 2 meses; entre 2 y 3 meses; y mayor de 3 meses.

3.1. Análisis estadístico

La comparación entre los pacientes incluidos en cada uno de los grupos de cada categoría de demora se realizó mediante el test de Chi-Cuadrado para variables cualitativas y mediante análisis de la varianza para variables continuas.

Mediante regresión de Cox se evaluó la influencia sobre la supervivencia de cada una de las categorías de demora establecidas, ajustada para edad, sexo, estadio, histología y comorbilidad.

Los análisis fueron llevados a cabo con el paquete estadístico SPSS 15.0

4. Resultados

Del total de 481 pacientes se han excluido 42 pacientes por ser el diagnóstico clínico-radiológico. Otros 24 pacientes se excluyeron por no poder precisar las fechas de inicio de síntomas, de primera consulta o de inicio de tratamiento, que se debió en la mayoría de los casos a traslados a otras áreas sanitarias por motivos familiares o de segunda opinión médica. Finalmente se han incluido un total de 415 pacientes. Mayoritariamente fueron varones (92.5%), con estadios avanzados de la enfermedad (75.4% en Estadio IIIb o IV). La demora total reflejó una media de 123.6 días (Desviación estándar: 141.6) y una mediana de 87.5 (rango intercuartil: 53.0-139.0) días. La demora de consulta especializada fue de 82.1 (Desviación estándar: 133.8) días de media, y de mediana 48.5 (rango intercuartil 22.0-92.7) días. El retraso correspondiente al sistema sanitario fue de 41.4 (Desviación estándar: 52.9) días de media, y de mediana 27.0 (rango intercuartil: 17.0-42.0) días.

En función de la demora total, únicamente se han observado diferencias significativas en cuanto a la histología, con mayor presencia del tipo microcítico entre los pacientes con menor demora, y del adenocarcinoma entre los de demoras más prolongadas (tabla 1).

En la estratificación de la muestra, definida en función de la demora de consulta especializada, no se han observado diferencias entre los grupos establecidos (tabla 2).

La demora de estudio es menor en estadios más avanzados y en la histología correspondiente al tipo microcítico (tabla 3).

Al analizar la influencia de la demora total sobre la supervivencia se observa que una demora total mayor de 6 meses supone una reducción del riesgo de fallecer del 29% (tabla 4).

La demora de consulta especializada no influye sobre la supervivencia (tabla 5).

La demora hospitalaria muestra una probabilidad de mortalidad un 32% menor en el grupo con una demora entre uno y dos meses, comparado con el grupo con demora inferior a un mes (tabla 6). Al analizar la influencia de los grupos con demora hospitalaria superior a dos meses se observa la misma tendencia a mayor supervivencia que en el grupo de menor demora, sin alcanzar la significación estadística, probablemente por el pequeño número de pacientes incluidos en los dos grupos de mayor demora (tablas 3 y 6).

5. Discusión

En este trabajo no se ha detectado que un mayor retraso, tanto en la búsqueda de asistencia sanitaria por parte del paciente como en el proceso diagnóstico-terapéutico, tenga ningún efecto perjudicial sobre la supervivencia de los pacientes con CP. Por el contrario, aquellos con menores demoras tienen peor supervivencia, corroborando los hallazgos de otros estudios^{10,12}.

En la literatura se pueden observar también resultados discrepantes. Así, en algunos trabajos no se observa relación entre las demoras y la supervivencia^{11,15-19}. Incluso en una amplia serie italiana se asocia mejor supervivencia con un intervalo más corto entre el inicio de los síntomas y la consulta en el especialista⁴.

También hemos observado que los pacientes con estadios más avanzados tienen, en nuestro caso, unos períodos de estudio más cortos. Corresponderían a estadios III-B o IV el 80% de los pacientes con un intervalo menor de un mes entre la primera consulta y el primer tratamiento. El porcentaje de pacientes en estos estadios se reduce al 64% cuando la demora hospitalaria es superior a 2 meses. En este aspecto también está descrita amplia variabilidad. Algunos autores obtienen resultados similares a los nuestros^{10,12,20}. En otros casos la relación es la inversa a la nuestra, con estadios más avanzados en pacientes con mayores demoras^{4,21}. Y el hallazgo más frecuente es la ausencia de relación entre estadio y demoras, donde se incluyen los estudios publicados con poblaciones de otras áreas sanitarias de nuestra comunidad autónoma^{11,15,22,23}.

Diversos aspectos pueden contribuir a justificar estas discrepancias. La interacción con otros factores, como la histología, el estadio y la comorbilidad, se relacionó con la supervivencia en nuestro trabajo; y estos pueden ser diferentes entre los diversos estudios. También existen variaciones metodológicas entre los diferentes trabajos. De hecho, algunos autores incluyen solamente pacientes con tratamiento quirúrgico^{15,18}; otros incluyen solo casos en estadios I y II¹⁷; en otros se incluyen

únicamente CPNM^{12,19}; en otros la distribución de los diferentes tipos histológicos es distinta, incluyendo Buccheri casos de cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) y más del 50% de casos de epidermoide⁴; Myrdal con un 42% adenocarcinomas, 33% epidermoide, sin incluir CPCP¹²; en el grupo de Koyi el 27% son adenocarcinomas, el 19% epidermoides, con un 22% de diagnósticos clínico-radiológicos²³.

Un tercer aspecto sería el diferente comportamiento biológico, que puede condicionar pronósticos diferentes aún para un mismo tipo histológico y estadio. Para que el tamaño tumoral sea indicador de supervivencia deben cumplirse dos condiciones. Por una parte, que los tumores mayores sean resultado del crecimiento de otros más pequeños; y que los tumores más grandes tuvieran, cuando eran más pequeños, un comportamiento biológico equivalente a los de su mismo tamaño. Lo primero probablemente es cierto, pero lo segundo puede no serlo, y los tumores de mayor tamaño pueden ser más grandes por ser más agresivos biológicamente y no solo por tener un mayor tiempo de evolución¹⁸. Además, asumiendo que los tumores más grandes tienen más tiempo de evolución, implica un sesgo al analizar la supervivencia en función del tamaño, ya que si llevan más tiempo de evolución, obligatoriamente la supervivencia será más corta para un comportamiento biológico equivalente¹⁸.

Como se refleja en el trabajo de Salomaa, en nuestro estudio los pacientes con CPCP tienen una demora total menor que los casos con otras histologías, fundamentalmente a expensas de una menor demora hospitalaria, probablemente por la naturaleza más “sistémica” de este tipo de enfermedad¹⁰. El hecho de que este tipo histológico, de mayor agresividad biológica se asocie con menores demoras parece indicar alguna relación entre las demoras y el comportamiento biológico del tumor²⁴.

En cuanto a la comorbilidad no es un parámetro habitualmente analizado como cofactor en estudios donde se evalúa el valor pronóstico de las demoras sobre la supervivencia^{10,11,12,17,23}.

Como justificación del peor pronóstico con menores demoras se plantearon diversas hipótesis.

Por una parte se ha postulado la posibilidad de un más rápido progreso por el sistema sanitario de los pacientes más sintomáticos^{12,25}.

Por otra, parece evidente que en los estadios menos avanzados el estudio diagnóstico y de estadiaje puede ser más complejo, requiriendo más estudios complementarios, de forma que se podrían prolongar las demoras^{8,16}.

Otros hacen referencia a la historia natural del tumor, con un largo período de evolución pre-sintomática, que haría poco significativo el tiempo de demora. Así, el tiempo transcurrido desde que aparece la primera célula tumoral hasta que alcanza un tamaño que permita visualizarlo en una radiografía de tórax convencional es de unos 10-15 años¹⁰. En contra de este argumento se ha planteado que incluso si la historia es larga, en el momento en que son visibles radiológicamente el crecimiento es más rápido, ya que el volumen tumoral crece exponencialmente, pudiendo pasar de un estadio potencialmente curable a incurable en el plazo de 1 mes²⁶. Asimismo, algunos autores han cuantificado el tiempo de duplicación tumoral en función del tamaño del tumor inicial y se ha visto que a mayor tamaño tumoral, menor tiempo de duplicación. Serían 536 días para lesiones menores de 10 mm y 299 días cuando son superiores a 20 mm.²⁷

La importancia de la histología parece reforzarse con la observación de O'Rourke, en cuyo trabajo todos los tumores que se convirtieron en intratables durante el período de espera por el tratamiento fueron epidermoides, sugiriendo esto que la biología del tumor tiene una influencia relevante en el curso del mismo²⁶.

La demora mediana entre el primer síntoma y el inicio del tratamiento es de 87.5 días, inferior a la mayoría de las referidas en la literatura, que oscila entre los 112 días de Salomaa y los 189 de Koyi^{10,12,20,23,28}. Los 62 días de mediana de la demora total reflejados en el trabajo del grupo de Virally son una excepción, presentado demoras inferiores a las nuestras²⁹.

La demora síntoma-consulta en nuestro trabajo fue de 48.5 días de mediana. En el único estudio que hemos podido obtener este parámetro con los mismos criterios que los nuestros fue en un grupo francés, con una mediana de demora de consulta especializada de 30 días, más corto que en nuestros pacientes²⁹.

La mediana de demora entre la consulta hospitalaria y el inicio del tratamiento fue más satisfactoria en nuestro caso, ya que los 27 días referidos, aunque superiores a los 19 días del trabajo de Virally, son similares a los 25 días reflejados en el trabajo de Rolke; e inferiores a los 48 días de Koyi y a los 1.6 meses referidos por Myrdal^{12,20,23,29}.

La British Thoracic Society (BTS) estableció unas recomendaciones de tiempos máximos en el manejo del CP. Las pruebas diagnósticas deben estar realizadas a las dos semanas de su petición. La quimioterapia debe ser iniciada antes de 7 días laborables desde su indicación. La radioterapia debe ser realizada dentro de 4 semanas para tratamiento radical y de dos semanas para tratamiento paliativo. El tratamiento quirúrgico debe realizarse antes de 8 semanas de la primera consulta en el especialista y de 4 semanas tras la evaluación por el Servicio de Cirugía Torácica³⁰.

En nuestro caso, dado que un 15% de pacientes tienen una demora hospitalaria superior a dos meses, estos superan las recomendaciones de la BTS para el tiempo transcurrido entre la primera consulta en el especialista y la intervención quirúrgica, en caso de ser este el primer tratamiento aplicado. Dado que las recomendaciones son de plazos más cortos para el tratamiento quimioterápico, y que en nuestra serie solo se hizo tratamiento quirúrgico como primera opción al 12% de pacientes, y quimioterapia en más del 50% de casos, en otro porcentaje relevante de pacientes también se habrán superado los tiempos máximos de demora recomendados, aunque este período no se ha analizado de forma específica.

En la literatura se han planteado soluciones para optimizar el manejo del CP y reducir las demoras, que demostraron un cierto éxito en su entorno. En algún caso se han creado equipos multidisciplinarios para el manejo de los pacientes con sospecha de

CP, con disminución de los tiempos de diagnóstico y tratamiento. Otros han estructurado consultas monográficas de CP, que han demostrado ser efectivas y factibles. También se ha intentado modificar la interrelación entre los diferentes niveles asistenciales³¹⁻³⁴.

A pesar de nuestros resultados y de otros en la literatura, algunos hechos parecen hacer necesario acortar los períodos de consulta y de tratamiento de estos pacientes.

Aunque en grupos amplios de pacientes una mayor demora no suponga empeorar la supervivencia, sí que hay evidencias convincentes de que el retraso del tratamiento puede reducir las opciones de sobrevivir de algunos pacientes. O'Rourke estudió a 29 pacientes con CPNM, considerados subsidiarios de radioterapia radical con intención curativa. De estos, 6 (21%) pacientes se convirtieron en intratables durante el tiempo de espera del tratamiento por la progresión de la enfermedad tumoral. Destacar en este estudio que la demora hospitalaria parece excesiva, con una mediana de 94 días, el triple de la nuestra²⁶.

Asimismo, parece demostrada la relación entre tamaño tumoral y supervivencia. Al analizar retrospectivamente un grupo de pacientes que tenían radio-opacidades visibles en estudios previos al diagnóstico definitivo, pero no fueron identificadas como cáncer inicialmente, se observó menor supervivencia en aquellos con una "sombra" radiológica inicial mayor de 20 mm de diámetro³⁵.

En otro estudio con pacientes con CPNM estadio I-A intervenido, el mayor tamaño del tumor se asocia con menor supervivencia, aún estando todos en el mismo estadio²⁵.

Además es conocido que los retrasos en el estudio y tratamiento de estos pacientes se correlaciona de forma positiva con alteraciones en la esfera psicológica; y por tanto la reducción de las demoras supondrá beneficios psicológicos para el paciente y su entorno directo, independientemente de la mejoría en el pronóstico vital^{33, 36}.

Por otra parte, las demoras en el diagnóstico del cáncer pueden ser motivo de litigio legal. En USA ya es un hecho frecuente, aunque los retrasos menores de 3 meses suelen tener resultados favorables a la defensa, pero las demoras superiores a 6 meses suelen dar lugar a fuertes indemnizaciones³⁷.

En este estudio existen algunas limitaciones. Por una parte, está la naturaleza retrospectiva del estudio. Aunque difícilmente se podría defender desde la ética un estudio prospectivo para evaluar la relación del retraso en el manejo con la supervivencia. Asimismo, al ser un estudio transversal, las asociaciones en este estudio no son de causalidad. La demora de consulta especializada se calcula desde el inicio de los síntomas, referido por el paciente. Puede haber errores en la precisión de la fecha de inicio, que depende en buena medida del recuerdo del paciente, aunque este posible error no debe influir de forma sistemática en la influencia sobre la supervivencia de este período de tiempo.

La estratificación de los intervalos de demora ha sido arbitraria, por consenso entre los autores, aunque basada en otros estudios con sistemática similar. El motivo de establecer intervalos de tiempo prefijados, y no percentiles u otros dependientes de nuestra distribución, fue porque esto facilitará la valoración de la influencia de las demoras sobre la supervivencia y la comparación posterior con otras series. Utilizando la mediana, la media o los percentiles de nuestra distribución se dificulta la extracción de conclusiones para otros grupos de población.

Entre las fortalezas de nuestro estudio estaría la inclusión de todos los casos de nuestro hospital con confirmación citohistológica, la relativa amplitud de la muestra estudiada, y la precisión de las fechas de primera consulta y de tratamiento, extraídas de la historia clínica hospitalaria del paciente.

En conclusión, en nuestra población con CP no parece que mayores demoras se asocien, globalmente, con peor pronóstico. Esto es un probable indicador de que los

pacientes subsidiarios de tratamientos curativos tienen demoras más prolongadas, con el consiguiente riesgo de progresión de la enfermedad.

En segundo lugar, en un porcentaje no despreciable de casos, los plazos de demora son superiores a los recomendados por las sociedades científicas.

6. Bibliografía

1. Ferlay J, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol.* 2007;18(3):581-92.
2. Levi F, et al. Trends in lung cancer among young European women: the rising epidemic in France and Spain. *Int J Cancer.* 2007;121(2):462-5.
3. Ozols RF et al. Clinical cancer advances 2006: major research advances in cancer treatment, prevention, and screening--a report from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2007;25(1):146-62.
4. Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. *Eur Respir J.* 2004;24(6):898-904
5. Allgar VL, Neal RD. Delays in the diagnosis of six cancers: analysis of data from the National Survey of NHS Patients: Cancer. *Br J Cancer* 2005;92(11):1959-70.
6. Montero C, et al. Cáncer de pulmón en el Área Sanitaria de A Coruña: incidencia, abordaje clínico y supervivencia. *Arch Bronconeumol.* 2003 May;39(5):209-16.
7. Alonso Fernández MA, et al. Características del carcinoma broncopulmonar en una región del norte de España. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 478 – 483.
8. Rami Porta R, Duque Medina JL, Hernández Hernández JR, López Encuentra A, Sánchez de Cos Escuín J. Diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. Normativas y procedimientos. Sociedad Española de Patología Respiratoria.
9. Finlay GA, et al. Advanced presentation of lung cancer in Asian immigrants: a case-control study. *Chest.* 2002;122(6):1938-43
10. Salomaa ER, et al. Delays in the diagnosis and treatment of lung cancer. *Chest.* 2005;128(4):2282-8.
11. Pita Fernández S, et al. Relationship between delayed diagnosis and the degree of invasion and survival in lung cancer. *J Clin Epidemiol.* 2003;56(9):820-5.

12. Myrdal G, et al. Effect of delays on prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Thorax*. 2004;59(1):45-9
13. World Health Organization. The World Health Organization histological typing of lung tumors. Second edition. *Am J Clin Pathol* 1982;77:123-136
14. 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.
15. Cañizares Carretero MA et al. Influencia de la demora quirúrgica en la supervivencia de los pacientes intervenidos por carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol*. 2007 Mar;43(3):165-70.
16. Ringbaek T et al. Diagnostic and therapeutic process and prognosis in suspected lung cancer. *Scand Cardiovasc J*. 1999;33(6):337-43.
17. Aragonese FG et al. Influence of delays on survival in the surgical treatment of bronchogenic carcinoma. *Lung Cancer*. 2002;36(1):59-63.
18. Quarterman RL et al. Effect of preoperative delay on prognosis for patients with early stage non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125(1):108-13
19. Bozcuk H, Martin C. Does treatment delay affect survival in non-small cell lung cancer? A retrospective analysis from a single UK centre. *Lung Cancer*. 2001;34(2):243-52.
20. Rolke HB, et al. Delays in the diagnostic pathways for primary pulmonary carcinoma in Southern Norway. *Respir Med*. 2007;101(6):1251-7.
21. Christensen ED, et al. The impact of delayed diagnosis of lung cancer on the stage at the time of operation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997;12(6):880-4.
22. Billing JS, Wells FC. Delays in the diagnosis and surgical treatment of lung cancer. *Thorax*. 1996;51(9):903-6

23. Koyi H et al. Patient's and doctors' delays in the diagnosis of chest tumors. *Lung Cancer*. 2002;35(1):53-7
24. Simon GR et al. Small cell lung cancer. *Chest*. 2003;123(1 Suppl):259S-271S
25. Chang MY et al. Factors predicting poor survival after resection of stage IA non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134 (4):850-856.
26. O'Rourke N, Edwards R. Lung cancer treatment waiting times and tumour growth. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2000;12(3):141-4.
27. Hasegawa M et al. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. *Br J Radiol* 2000 73: 1252-1259.
28. Lee J et al. Implementation of the British Thoracic Society recommendations for organising the care of patients with lung cancer: the surgeon's perspective. *Ann R Coll Surg Engl*. 2002 Sep;84(5):304-8.
29. Virally J et al. Épidémiologie et délais de prise en charge de 355 patients atteints de cancer bronchique. *Rev Mal Respir* 2006;23:43-8.
30. The Lung Cancer Working Party of The British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS Recommendations to Respiratory Physicians for Organising the Care of Patients with Lung Cancer. *Thorax* 1998; 53 (Suppl 1): S1-S8.
31. Conron M et al. Analysis of multidisciplinary lung cancer practice. *Intern Med J*. 2007;37(1):18-25.
32. Laroche C et al. Improving surgical resection rate in lung cancer. *Thorax*. 1998;53(6):445-9
33. Deegan PC et al. Reducing waiting times in lung cancer. *J R Coll Physicians Lond*. 1998;32(4):339-43
34. González JM et al. Demoras diagnósticas en el cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 437 - 441

35. Kashiwabara K et al. Outcome in patients with lung cancer found retrospectively to have had evidence of disease on past lung cancer mass screening roentgenograms. *Lung Cancer*. 2002;35(3):237-41
36. Risberg T et al. Diagnostic delay causes more psychological distress in female than in male cancer patients. *Anticancer Res*. 1996;16(2):995-9.
37. Kern KA. Medicolegal analysis of the delayed diagnosis of cancer in 338 cases in the United States. *Arch Surg*. 1994;129(4):397-403

7. Tablas

Tabla 1. Demora total. Comparación de las características de los pacientes en función de la demora total. Grupo 1: demora menor de 3 meses. Grupo 2: demora entre 3 y 6 meses. Grupo 3: demora mayor o igual de 6 meses.

	1 (< 3 meses)	2 (3-6 meses)	3 (≥ 6 meses)	p
Numero de casos	214	132	69	
Edad media (DE)	66.3 (11.5)	65.5 (10.6)	65.1 (9.5)	0.679
Sexos; n (%)				0.892
Varones	200 (93)	122 (92.4)	63 (91.3)	
Mujeres	15 (7)	10 (7.6)	6 (8.7)	
Estadio; n (%)				0.086
I-III A	39 (19.8)	38 (29.9)	19 (28.4)	
IIIB-IV	158 (80.2)	89 (70.1)	48 (71.6)	
Histología; n (%)				0.008
Microcítico	60 (27.9)	30 (22.7)	8 (11.6)	
Epidermoide	94 (43.7)	60 (45.5)	26 (37.7)	
Adenocarcinoma	40 (18.6)	26 (19.7)	27 (39.1)	
Células grandes	21 (9.8)	16 (12.1)	8 (11.6)	
Tabaquismo; n (%)				0.757
Fumador	113 (55.9)	63 (51.6)	38 (56.7)	
Exfumador	75 (37.1)	53 (43.4)	26 (38.8)	
Nunca fumador	14 (6.9)	6 (4.9)	3 (4.5)	
Comorbilidad				0.765
Charlson 0	26 (12.2)	20 (15.3)	8 (11.6)	
Charlson 1	72 (33.8)	45 (34.4)	24 (34.8)	
Charlson 2	67 (31.5)	46 (35.1)	24 (34.8)	
Charlson ≥3	48 (22.5)	20 (15.3)	13 (18.8)	

DE: Desviación Estándar.

Tabla 2. Demora de consulta especializada. Comparación de las características de los pacientes en función de la demora del paciente. Grupo 1: demora menor de 1 mes. Grupo 2: demora entre 1 y 2 meses. Grupo 3: demora entre 2 y 3 meses. Grupo 4: demora mayor o igual de 3 meses.

	1 (< 1 mes)	2 (1-2 meses)	3 (2-3 meses)	4 (>3 meses)	p
Numero de casos	139	99	68	109	
Edad media (DE)	66.3 (11.5)	66.2 (10.9)	64.9 (9.9)	65.5 (10.3)	0.806
Sexos; n (%)					0.105
Varones	132 (95)	89 (89)	60 (88.2)	104 (95.4)	
Mujeres	7 (5)	11 (11)	8 (11.8)	5 (4.6)	
Estadío; n (%)					0.572
I-III A	26 (20.5)	24 (25.5)	16 (25.0)	30 (28.3)	
IIIB-IV	101 (79.5)	70 (74.5)	48 (75.0)	76 (71.7)	
Histología; n (%)					0.154
Microcítico	28 (20.1)	33 (33.0)	16 (23.5)	21 (19.3)	
Epidermoide	70 (50.4)	40 (40.0)	26 (38.2)	44 (40.4)	
Adenocarcinoma	30 (21.6)	19 (19.0)	16 (23.5)	28 (25.7)	
Células grandes	11 (7.9)	8 (8.0)	10 (14.7)	16 (14.7)	
Tabaquismo; n (%)					0.263
Fumador	67 (52.3)	49 (52.7)	39 (60.9)	59 (55.7)	
Exfumador	53 (41.4)	39 (41.9)	18 (28.1)	44 (41.5)	
Nunca fumador	8 (6.3)	5 (5.4)	7 (10.9)	3 (2.8)	
Comorbilidad					0.088
Charlson 0	13 (9.4)	18 (18.2)	13 (19.4)	10 (9.2)	
Charlson 1	44 (31.9)	37 (37.4)	26 (38.8)	34 (31.2)	
Charlson 2	55 (39.9)	25 (25.3)	15 (22.4)	42 (38.5)	
Charlson ≥ 3	26 (18.8)	19 (19.2)	13 (19.4)	23 (21.1)	

DE: Desviación Estándar

Tabla 3. Demora hospitalaria. Comparación de las características de los pacientes en función de la demora hospitalaria. Grupo 1: demora menor de 1 mes. Grupo 2: demora entre 1 y 2 meses. Grupo 3: demora entre 2 y 3 meses. Grupo 4: demora mayor o igual de 3 meses.

	1 (< 1 mes)	2 (1-2 meses)	3 (2-3 meses)	4 (>3 meses)	p
Numero de casos	236	116	29	34	
Edad media (DE)	66.1 (10.8)	64.9 (10.7)	66.4 (12.2)	66.6 (9.9)	0.776
Sexos; n (%)					0.361
Varones	223 (94.5)	106 (90.6)	26 (89.7)	30 (88.2)	
Mujeres	13 (5.5)	11 (9.4)	3 (10.3)	4 (11.8)	
Estadío; n (%)					0.039
I-III A	42 (19.3)	32 (28.8)	10 (35.7)	12 (35.3)	
III B-IV	176 (80.7)	79 (71.2)	18 (64.3)	22 (64.7)	
Histología; n (%)					0.013
Microcítico	70 (29.7)	21 (17.9)	4 (13.8)	3 (8.8)	
Epidermoide	97 (41.1)	50 (42.7)	14 (48.3)	19 (55.9)	
Adenocarcinoma	45 (19.1)	29 (24.8)	7 (24.1)	12 (35.3)	
Células grandes	24 (10.2)	17 (14.5)	4 (13.8)	0 (0.0)	
Tabaquismo; n (%)					0.850
Fumador	121 (54.0)	65 (59.6)	14 (50.0)	14 (46.7)	
Exfumador	89 (39.7)	38 (34.9)	13 (46.4)	14 (46.7)	
Nunca fumador	14 (6.3)	6 (5.5)	1 (3.6)	2 (6.7)	
Comorbilidad					0.366
Charlson 0	34 (14.5)	13 (11.2)	2 (6.9)	5 (14.7)	
Charlson 1	77 (32.9)	41 (35.3)	13 (44.8)	10 (29.4)	
Charlson 2	78 (33.3)	34 (29.3)	13 (44.8)	12 (35.3)	
Charlson ≥ 3	45 (19.2)	28 (24.1)	1 (3.4)	7 (20.6)	

DE: Desviación Estándar

Tabla 4. Demora total. Análisis multivariante de la influencia de la demora total sobre la supervivencia, mediante Modelo de Cox, ajustado para los demás parámetros.

		Razón de Probabilidad	IC 95%
Demora	<3 meses	1	
	3-6 meses	0.940	0.744-1.188
	>6 meses	0.706	0.523-0.952
Edad	< 70 años	1	
	> 70 años	1.126	0.910-1.395
Sexo	Varón	1	
	Mujer	1.054	0.695-1.598
Estadio	I-III A	1	
	III B-IV	2.198	1.688-2.860
Histología	Microcítico	1	
	Epidermoide	0.762	0.572-1.013
	Adenocarcinoma	1.056	0.769-1.449
	Células grandes	0.974	0.659-1.439
Comorbilidad	Charlson=0	1	
	Charlson=1	1.291	0.909-1.836
	Charlson=2	1.484	1.037-2.123
	Charlson \geq 3	1.455	0.977-2.166

Tabla 5. Demora de consulta especializada. Análisis multivariante de la influencia de la demora del paciente sobre la supervivencia, mediante Modelo de Cox, ajustado para los demás parámetros.

		Razón de Probabilidad	IC 95%
Demora			
	<1 mes	1	
	1-2 meses	0.914	0.690-1.212
	2-3 meses	1.370	0.996-1.884
	>3 meses	0.836	0.635-1.100
Edad			
	< 70 años	1	
	> 70 años	1.170	0.942-1.453
Sexo			
	Varón	1	
	Mujer	1.003	0.659-1.527
Estadio			
	I-III A	1	
	III B-IV	2.199	1.689-2.863
Histología			
	Microcítico	1	
	Epidermoide	0.730	0.548-0.972
	Adenocarcinoma	0.990	0.721-1.359
	Células grandes	0.931	0.626-1.387
Comorbilidad			
	Charlson=0	1	
	Charlson=1	1.322	0.930-1.881
	Charlson=2	1.488	1.036-2.136
	Charlson \geq 3	1.489	0.999-2.219

Tabla 6. Demora hospitalaria. Análisis multivariante de la influencia de la demora hospitalaria sobre la supervivencia, mediante Modelo de Cox, ajustado para los demás parámetros.

		Razón de Probabilidad	IC 95%
Demora			
	<1 mes	1	
	1-2 meses	0.676	0.530-0.861
	2-3 meses	0.769	0.505-1.170
	>3 meses	0.695	0.475-1.016
Edad			
	< 70 años	1	
	> 70 años	1.146	0.923-1.422
Sexo			
	Varón	1	
	Mujer	1.133	0.747-1.718
Estadio			
	I-III A	1	
	IIIB-IV	2.190	1.681-2.854
Histología			
	Microcítico	1	
	Epidermoide	0.767	0.575-1.024
	Adenocarcinoma	1.045	0.762-1.432
	Células grandes	0.965	0.651-1.431
Comorbilidad			
	Charlson=0	1	
	Charlson=1	1.337	0.939-1.905
	Charlson=2	1.546	1.077-2.220
	Charlson \geq 3	1.445	0.972-2.150

***VI. EFECTO DE LA PÉRDIDA DE PESO
AL DIAGNÓSTICO COMO FACTOR
PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE PULMÓN***

1. Resumen

OBJETIVO: Evaluar si la pérdida de peso en el momento del diagnóstico tiene valor pronóstico en la supervivencia de pacientes con Cáncer de Pulmón.

PACIENTES Y METODOS: Estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados en nuestra área entre 1997 y 1999. Se incluyeron datos demográficos, clínicos, citohistológicos, extensión tumoral y supervivencia.

RESULTADOS: Se diagnosticaron 481 pacientes de CP, de los cuales incluimos en este estudio 420. El 92,6% eran varones. La edad media era de $65,7 \pm 10,8$ años. El 45,6% manifestaron haber perdido peso, sin diferencias entre sexos. El 51% de los pacientes con tumores microcíticos manifestaron pérdida de peso, el 39,9% de los epidermoides, el 47,3% de los adenocarcinomas y el 53,2% de células grandes.

El 30,9% de los pacientes en estadios más precoces frente al 50,6% de estadios más avanzados (IIIB y IV), presentaron pérdida de peso siendo significativa la diferencia. También se encontró una asociación entre la pérdida de peso y comorbilidad ($p:0.027$), Se observó una significativamente menor supervivencia en los pacientes con pérdida de peso (363 días por 538). La pérdida de peso y el estadio de la enfermedad fueron las variables que mejor explicaron la supervivencia en el análisis multivariante.

CONCLUSIÓN: la pérdida de peso referida por el paciente en el momento de la consulta tiene un importante valor pronóstico de supervivencia del cáncer de pulmón de cualquier histología.

Palabras clave: Cáncer de pulmón. Pérdida de peso. Factor pronóstico

2. Introducción

El cáncer de pulmón (CP) es un importante problema de salud pública en España y en el mundo. En nuestro país es en la actualidad el tumor mas frecuente en varones y es la principal causa de muerte atribuida a cáncer¹. 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 pobre². Sin duda uno de los factores pronósticos más importantes es el estadio del proceso en el momento del diagnóstico.

Hace años el Grupo de Cáncer de Pulmón de la Administración de Veteranos mostró que los pacientes que experimentaban una pérdida de peso antes del tratamiento de al menos 10 lbs tenían una supervivencia más corta^{3,4}. El Grupo de Oncología Cooperativo del Este, considera una pérdida de peso significativa clínicamente aquella que es superior al 5% en los 6 meses que preceden al tratamiento, demostrando que estos pacientes tenían un peor pronóstico⁵. En la actualidad aunque la pérdida de peso no ha sido un factor pronóstico suficientemente demostrado para el CP de células pequeñas, existen suficientes evidencias que sugieren que pudiera ser un factor pronóstico de supervivencia independiente en pacientes con CP no células pequeñas⁶.

A pesar de su utilidad clínica la definición y el método para cuantificar la pérdida de peso difiere sustancialmente en diferentes estudios y no está estandarizada. En este sentido existen desde mediciones cualitativas basadas en la apreciación subjetiva del paciente (si/no), hasta apreciaciones que relacionan el peso actual del pacientes con el peso habitual. En cuanto al período de modificación del peso se restringirse a los 6 últimos meses⁷⁻⁹. También parece que el valor de la pérdida de peso como factor pronóstico depende de su cuantificación¹⁰, pero no está claro si la sola percepción subjetiva por parte del paciente de “pérdida de peso” tiene una relevancia pronóstica en estos pacientes. Además muchos de los pacientes que acuden a consulta no son

pesados o no saben cual era su peso en los últimos meses y por tanto carecemos de una referencia objetiva.

Por este motivo decidimos evaluar si la pérdida de peso no cuantificada y por tanto subjetiva, referida por parte del paciente en el momento de la consulta tenía utilidad pronóstica independiente en los pacientes diagnosticados de CP de nuestra área.

3. Material y métodos

Se incluyeron los pacientes diagnosticados de Cáncer de Pulmón durante los años 1997-99 en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, que cubre un área sanitaria de 418.000 habitantes e integra a cuatro centros hospitalarios de la red pública gallega.

Se diseñó un protocolo de recogida de datos y para este estudio se analizaron, además de la pérdida de peso, las variables: edad, sexo, hábito tabáquico, tipo histológico, estadificación TNM y comorbilidad según el Índice de Charlson ¹¹.

Se incluyeron todos los casos diagnosticados por primera vez, mediante citología y/o histología. La información se obtuvo a través de los Servicios de Admisión y Documentación Clínica y de Anatomía Patológica. La clasificación histológica se realizó según las pautas de la Organización Mundial de la Salud de 1982¹² y como estadificación tumoral TNM se consideró la propuesta por Mountain¹³ y aceptada por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica¹⁴.

Se realizó un seguimiento de los pacientes hasta el 30 de junio de 2007 o hasta el fallecimiento del paciente, estimando la fecha de fallecimiento a través de la historia clínica, registro de mortalidad o llamadas telefónicas a domicilio.

3.1. Análisis estadístico

Estudio descriptivo

Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes y frecuencias absolutas. Para las variables continuas se emplearon, como pruebas de normalidad, el test de Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors y el de Shapiro-Wilk. Las que resultaron normales, se indican con la media y la desviación típica; las no gaussianas, con la mediana y el rango intercuartílico.

Mediante regresión de Cox para el cálculo de las probabilidades de supervivencia, en cualquier condición, se estimó el tiempo de supervivencia en meses desde el momento del diagnóstico hasta el momento del fallecimiento o hasta la última fecha de seguimiento, en función de la pérdida de peso y ajustado para los demás parámetros analizados.

Análisis

Se emplearon, como pruebas de contraste estadístico, los test de chi cuadrado para la comparación del hábito tabáquico entre los sexos, y la prueba U de Mann-Whitney para la edad. Para la comparación de curvas de supervivencia se utilizaron el test de log-rank y el de Breslow. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

Los análisis se realizaron con el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versión 12.0 en castellano.

4. Resultados

De los 481 pacientes diagnosticados de CP en nuestra área se excluyeron 42 historias por no estar registrado el tipo histológico. Otros 19 casos fueron excluidos por no poder completar alguno de los parámetros a incluir. El 92,6% eran varones. La edad media era de $65,7 \pm 10,8$ años. El 45,6% del total de pacientes manifestaron haber perdido peso de forma aparente en los últimos 6 meses antes del diagnóstico. De los varones el 46,0% frente al 35,5% de las mujeres, no siendo significativa la diferencia.

El 54,2% de los pacientes eran fumadores, el 40% exfumadores y el 5,8% nunca habían fumado. El 52,6% de los fumadores habían perdido peso frente al 41,5% de los exfumadores y al 34,8% de los nunca fumadores, no siendo significativa la diferencia con una $p:0.051$. En cuanto a la histología, el 51% de los 98 pacientes con tumores microcíticos manifestaron pérdida de peso, frente al 39,9% de los 183 pacientes con epidermoide, al 47,3% de los 93 con adenocarcinomas y al 53,2% de los 47 con carcinomas de células grandes, no siendo significativa la diferencia.

En cuanto al estadio del tumor se encontró que el 30,9% de los 97 pacientes con tumores en estadios más precoces frente al 50,6% de los 312 con estadios más avanzados (IIIB y IV), presentaron pérdida de peso siendo significativa la diferencia ($p:0.001$). También se encontró una asociación entre la pérdida de peso y la presencia de comorbilidades, medida con la escala de Charlson ($p:0.027$). Se clasificó a los pacientes en cuartiles según la edad y no se encontró relación significativa entre la edad y la pérdida de peso asociada al tumor.

Durante los 5 años de seguimiento se observó una menor supervivencia en los pacientes con pérdida de peso asociada al tumor (Figura 1). Los pacientes con pérdida de peso sobrevivieron una media de 363 días frente a 538 los pacientes que mantuvieron el peso ($p:0.001$)

Finalmente se realizó un análisis de regresión múltiple para establecer el efecto de la pérdida de peso sobre la supervivencia (tabla 1), encontrando que sólo la pérdida de peso y el estadio (IIIB y IV) se asociaban con una menor supervivencia, mientras que los del tipo histológico epidermoide tenían un mejor pronóstico que los demás.

5. Discusión

Desde hace años se considera que la pérdida de peso es un importante factor pronóstico en los pacientes con cáncer de pulmón, tanto en estadios avanzados¹⁵⁻¹⁶, como en los estadios más localizados de la enfermedad¹⁷. Sin embargo, algunos estudios¹⁰, mostraron que el valor pronóstico de la pérdida de peso dependía de su definición y que era recomendable consensuar el criterio para definirla. En el estudio de Buccheri y Ferrigno¹⁰, se sugería que el porcentaje de diferencia entre el peso en el momento del diagnóstico y el peso habitual del paciente, considerado como el último peso antes de encontrarse enfermo y usando un punto de corte del 11%, era el indicador de pérdida de peso con mayor valor pronóstico. La realidad es que en la práctica clínica en no todos los casos se registra el peso del paciente en el momento del diagnóstico y muchos pacientes no conocen su peso habitual, lo que dificulta la determinación de este porcentaje. Por el contrario la mayoría de los pacientes que han perdido peso lo pueden asegurar por otros criterios como son el cambio en la talla de la ropa o simplemente por el agujero del cinturón que habitualmente utilizaban para ceñir el pantalón a la cintura. Por este motivo se hacía necesario establecer si la pérdida de peso valorada por el paciente como criterio subjetivo, no cuantificado, podría tener valor pronóstico de supervivencia a pesar del sesgo que ello puede conllevar. En nuestra serie se confirma la utilidad del criterio subjetivo del paciente y su valor pronóstico en la supervivencia del cáncer de pulmón de cualquier histología.

Aunque el cáncer de pulmón microcítico tiene unas características y un comportamiento diferente de los otros tumores pulmonares, también se ha referido que en este tipo de tumor la pérdida de peso tiene valor pronóstico y de una forma similar a la de los tumores de células no pequeñas, como se confirma en otras series más amplias que incluyen únicamente cánceres de pulmón microcítico¹⁸.

La pérdida de peso es el estadio inicial de la caquexia tumoral, síndrome clínico caracterizado por una variedad de trastornos metabólicos y que se manifiesta por anorexia, pérdida de peso y deterioro progresivo del paciente. Los mecanismos que provocan esta pérdida de peso y la caquexia asociada a los procesos cancerosos son múltiples¹⁹. El primero el efecto local del tumor, en segundo lugar la alteración en el gusto y el sabor y en tercer lugar la disfunción hipotalámica. Estos factores se asocian o no a factores psicológicos y al propio tratamiento antineoplásico que pueden reducir también la ingesta alimentaria. La caquexia tumoral tiene un considerable valor pronóstico, de hecho puede provocar alteraciones inmunológicas de los linfocitos T y de la respuesta de las células “natural killer”, así como la supresión de la función de los macrófagos y la producción de linfocinas. El deterioro provocado por la pérdida progresiva de peso puede condicionar la terapéutica y la tolerancia al tratamiento, así como incrementar su morbilidad, deteriorar la calidad de vida y por sí misma, causar la muerte en un significativo número de pacientes. En nuestra serie y al tratarse de un estudio retrospectivo, no hemos recogido la causa de muerte de los pacientes y por tanto, no podemos concluir cuantos de los pacientes con pérdida de peso en el momento del diagnóstico fallecieron por causas relacionadas con la caquexia tumoral y en cuantos de estos pacientes el deterioro físico supuso un cambio en la estrategia terapéutica que condicionó un peor pronóstico. El objetivo del estudio era establecer si la pérdida subjetiva de peso en el momento del diagnóstico conlleva un valor pronóstico independiente en el cáncer de pulmón de cualquier histología y en cualquier estadio de la enfermedad.

Aunque la mayoría de los estudios que incluyen fundamentalmente cáncer de pulmón de células no pequeñas sugieren que la pérdida de peso tiene un importante valor pronóstico, no todos confirman su valor²⁰, y algunos autores lo explican por el diferente criterio para definirla. En nuestra serie se sugiere que la definición más sencilla

de obtener y registrar, que es la propia opinión subjetiva del paciente conlleva un valor pronóstico independiente.

Diferentes estudios han reportado una estrecha correlación entre los valores subjetivos y las determinaciones de peso y altura, pero ciertamente existe un margen de error que en muchos casos puede llevar fundamentalmente a subestimar el índice de masa corporal, esto se ha descrito en individuos con sobrepeso u obesidad y puede llevar a infravalorar la verdadera incidencia de sobrepeso u obesidad en una población determinada²¹⁻²⁴. Por el contrario los pacientes con bajo peso tiene una tendencia a sobreestimarlos^{22,25-27}.

La edad se ha descrito como un factor condicionante del error en la estimación del peso y de la altura, pero en sentidos opuestos para ambos²¹. Cuando analizamos otros factores importantes que condicionan este error en la estimación del peso y de la altura, diferentes autores señalan que ciertos factores demográficos, socioeconómicos y relacionados con la salud son los más destacables en ciertos grupos como mujeres, varones mayores, mujeres jóvenes, mujeres de grupos sociales que ocupan altos cargos y sujetos con sobrepeso²¹.

Niedhammer I, et al²¹, en su amplia serie que incluía 7350 individuos no encontraron una relación entre enfermedades relacionados con el peso como la cardiopatía isquémica o el tratamiento para los diferentes factores de riesgo vascular y el error en la referencia del peso o de la altura; sin embargo, otros autores²⁸, refieren que los individuos varones con historia de enfermedades relacionados con el peso, tales como diabetes, HTA o cardiopatía isquémica tienen una mayor tendencia a equivocarse en la estimación de su peso, refiriendo un peso inferior al determinado en clínica.

Nuestro estudio, al tratarse de un retrospectivo tiene una limitación que es la posibilidad de comparar la estimación de la pérdida de peso por parte del paciente con otros indicadores más objetivos descritos en la literatura, como la comparación del peso en el momento del diagnóstico con su peso usual, pero este hecho en absoluto limita las

conclusiones del estudio ya que el objetivo concreto era establecer el valor pronóstico que tiene la opinión subjetiva del paciente en el momento de la consulta que es el parámetro más fácil de determinar y recogido en las historias de los pacientes incluidos en la serie. Por otro lado, no hemos tenido en cuenta otros factores nutricionales, como el índice de masa corporal o la hipoalbuminemia que parece que afectan al igual que la pérdida de peso, más al pronóstico a largo plazo que al desarrollo de complicaciones tras la cirugía en tumores operables²⁹⁻³⁰.

Nuestros hallazgos sugieren, por tanto, que la pérdida de peso referida por el paciente en el momento de la consulta, junto con el estadio de la enfermedad, son las variables de mayor valor pronóstico para la supervivencia del cáncer de pulmón de cualquier histología.

6. Bibliografía

1. Instituto Nacional de Estadística. Banco de datos de series TEMPUS. Defunciones según causa de muerte. Madrid 2007. Disponible en: <http://www.ine.es>.
2. Vokes EE, Herndon II JE, Kelley MJ, Cicchetti MG, Rammath N, Neill H, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leucemia Group B. *J Clin Oncol*. 2007;25:1698-1704.
3. Zelen M. Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother Rep* 1973; 4:31-42.
4. Staneley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65:25-32.
5. Lagakos SW. Prognostic factors for patients with inoperable lung cancer. In: Straus MJ, editor. *Lung Cancer: clinical diagnosis and treatment*. New York: Grune and Stratton 1983; 345-53.
6. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic factors in lung cancer: tables and comments. *Eur Respir J* 1994; 7:1350-64.
7. O'Connell JP, Kris MG, Gralla RJ, et al. Frequency and prognostic importance of pretreatment clinical characteristics in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 1986; 4:1604-14.
8. Takifuji N, Fukuoka M, Negoro S, et al. Prognostic factors affecting survival and response in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with combination chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho* 1990; 17: 429-434.
9. Walop W, Chrétien M, Colman NC, et al. The use of biomarkers in the prediction of survival in patients with pulmonary carcinoma. *Cancer* 1990; 65:2033-46.

10. Buccheri G, Ferrigno D. Importance of weight loss definition in the prognostic evaluation of non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 34: 433-40.
11. Ministerio de Sanidad y Consumo. Clasificación Internacional de Enfermedades (9ª revisión). Modificación clínica (3ª ed.). Madrid :1996.
12. World Health Organization. The World Health Organization histological typing of lung tumors. Second edition. *Am J Clin Pathol* 1982;77:123-136.
13. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111:1710-1710.
14. Rami Porta R, Duque Medina JL, Hernández Hernández JR, López Encuentra A, Sánchez de Cos Escuin J. Normativa actualizada (1998) sobre el diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. Recomendaciones SEPAR. *Arch Bronconeumol*. 1998;34:437-452
15. Gullón JA, Fernández R, Rubinos G, Medina A, Suarez I, González J. Carcinoma broncogénico no microcítico en estadios avanzados: influencia pronóstica de la pérdida de peso e implicaciones clínicas. *Arch Bronconeumol* 2001; 37:477-481.
16. Sánchez de Cos Escuin J, Utrabo Delgado I, Cabrera Rodriguez J, Jimenez López M, Disdicer Vicente C, et al. Carcinoma de pulmón no microcítico. Estadios IIIA y B. Resultados del tratamiento combinado (quimioterapia y radioterapia) y análisis de factores pronósticos. *Arch Bronconeumol* 2007; 43: 358-65.
17. Jeremic B, Milicic B, Dagovic A, Acimovic L, Milisavljevic S. Pretreatment prognostic factors in patients with early-stage (I/II) non-small-cell lung cancer treated with hyperfractionated radiation therapy alone. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2006; 65:1112-1119.
18. Bremnes RM, Sundstrom S, Aasebo U, Kaasa S, Hatlevoll R, Aamdal S et al. The value of prognostic factors in small cell lung cancer: results from a randomised multicenter study with minimum 5 year follow-up. *Lung Cancer* 2003; 39: 303-13.

19. Toomey D, Redmond HP, Boucheir-Hayes D. Mechanisms mediating cancer cachexia. *Cancer* 1995; 76:2418-26.
20. Asamura H, Naruke T. Carcinoma del pulmone. In: Hermanek P, Gospodarowicz MK, Henson DE, et al. Editors. *UICC. Fattori prognostici in oncologia*. Turin: Edizioni Minerva Medica, 1997:118-27.
21. Niedhammer I, Bugel I, Bonenfant S, Goldberg M, Lecler A. Validity of self-reported weight and height in the French GAZEL cohort. *International Journal of Obesity* 2000; 24:1111-18.
22. Pirie P, Jacobs D, Jeffery R, Hannan P. Distorsion in self-reported height and weight data. *J Am Diet Assoc* 1981; 78:601-606.
23. Stewart AW, Jackson RT, Ford MA, Beaglehole R. Underestimation of relative weight by use of self-reported height and weight. *Am J Epidemiol* 1987; 125:122-126.
24. Ziebalnd S, Thorogood M, Fuller A, Muir J. Desire for the body normal: body image and discrepancies between self reported and measured height and weight in a British population. *J Epidemiol Community Health* 1996; 50:105-106.
25. Schlichting P, Hoiulund-Carlsen PF, Quaade F. Comparisons of self-reported height and weight with controlled height and weight in women and men. In *J Obes* 1981; 5:67-76.
26. Jalkanen L, Tuomilehto J, Tanskanen A, Puska P. Accuracy of self-reported body weight compared to measured body weight: a population survey. *Scand J Soc Med* 1987; 15:191-198.
27. Roberts RJ. Can self-reported data accurately describe the prevalence of overweight?. *Public Health* 1995; 109:275-284.
28. Jeffery RW. Bias in reported body weight as a function of education, occupation, health and weight concern. *Addict Behav* 1996; 21:217-222.

29. Tewari N, Martin-Ucar AE, Black E, Beggs L, Beggs FD, Duffy JP et al. Nutritional status affects long term survival after lobectomy for lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 57:389-394.
30. Win T, Ritchie AJ, Wells FC, Laroche CM. The incidence and impact of low body mass index on patients with operable lung cancer *Clinical Nutrition* 2007; 26:440-443.

7. Tabla

Tabla 1. Análisis de regresión múltiple para determinar cuales son las variables explicativas de la supervivencia.

Variable		HR	IC 95%
Pérdida de peso	No	1	
	Si	1.294	1.037-1.614
Sexo	Varón	1	
	Mujer	0.929	0.542-1.594
Edad	<p25	1	
	P25-p50	1.081	0.795-1.469
	P50-p75	0.919	0.682-1.238
	>p75	1.324	0.963-1.821
Tabaco	Nunca	1	
	Activo	1.025	0.542-1.940
	exfumador	1.081	0.579-2.016
Comorbilidad	Charlson=0	1	
	Charlson=1	1.183	0.825-1.696
	Charlson=2	1.095	0.749-1.601
	Charlson \geq 3	1.114	0.738-1.682
Estadio	I-III A	1	
	IIIB-IV	2.079	1.569-2.754
Histología	Microcítico	1	
	Epidermoide	0.648	0.489-0.858
	Adenocarcinoma	0.953	0.693-1.310
	Células grandes	1.015	0.692-1.488

Edad en cuartiles.

8. Figura

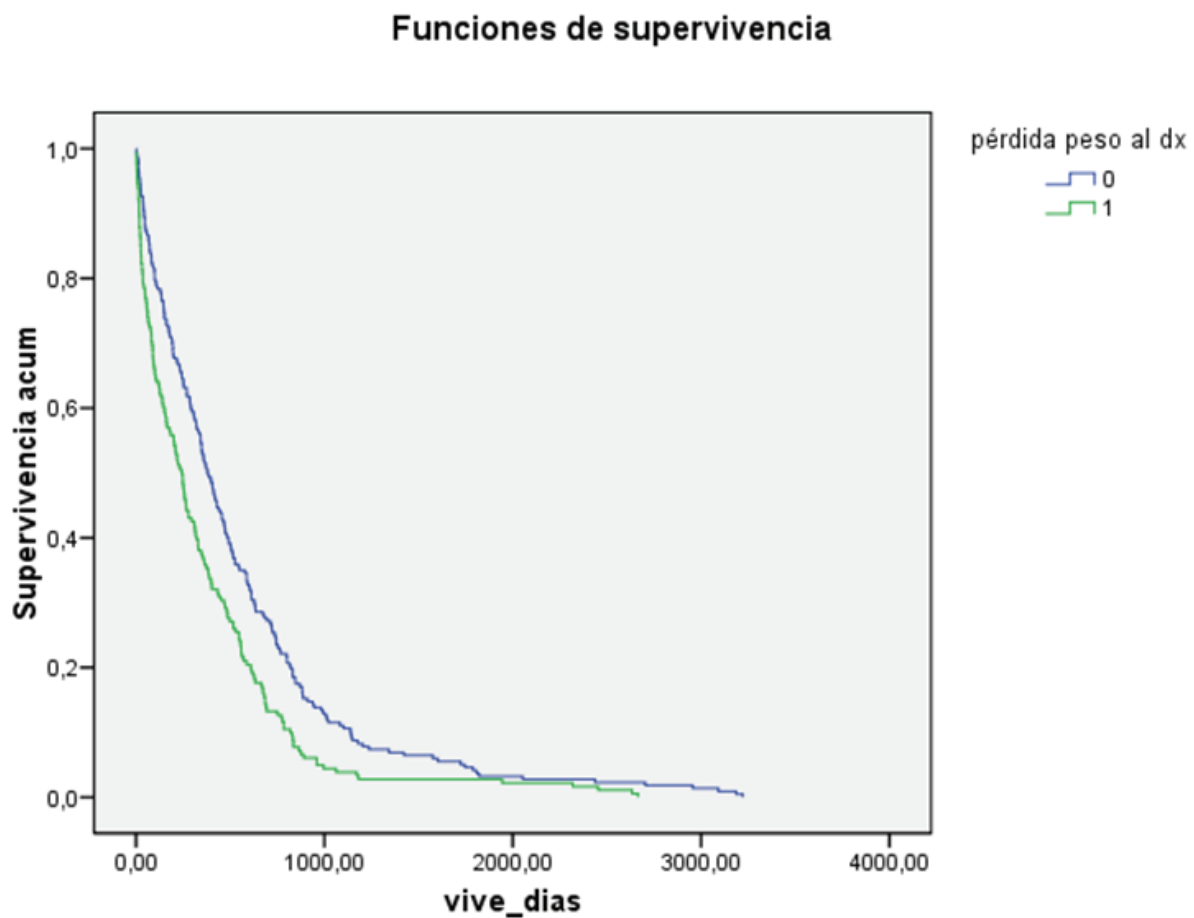


Figura 1. Supervivencia en función a la pérdida de peso al diagnóstico (0: no pérdida de peso; 1: con pérdida de peso)
Significación estadística: $P < 0,001$. P calculada por el método log-rank.

***VII. EFECTO DEL VALOR DE LA
HEMOGLOBINA SOBRE LA
SUPERVIVENCIA EN CANCER DE
PULMON***

1. Resumen

INTRODUCCION: La anemia es un hallazgo frecuente en cáncer de pulmón (CP). Los valores de hemoglobina en el momento del diagnóstico del CP podrían permitirnos una más precisa clasificación pronóstica inicial de estos pacientes. El objetivo de nuestro estudio fue analizar el valor de la hemoglobina en el momento del diagnóstico como factor pronóstico en pacientes con CP.

MATERIAL Y METODOS: Se ha realizado un estudio retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de CP (con confirmación citohistológica) durante 3 años en nuestra área sanitaria. Se evaluó la supervivencia en función de la hemoglobina al diagnóstico, ajustada por otros factores. Según el valor de hemoglobina, los pacientes se clasificaron en dos grupos: uno con hemoglobina baja (inferior al percentil 25 de la distribución) y otro con los pacientes que superaban esta cifra. Mediante regresión de Cox se calculó la influencia sobre la supervivencia de la hemoglobina, ajustada por otros factores.

RESULTADOS: Hemos incluido finalmente 423 pacientes, de los cuales el 52.3% presentaron anemia al diagnóstico. La edad media fue de 65.8 años, y el 92.7% fueron varones. Presentar una hemoglobina inferior al percentil 25 supone unas posibilidades de supervivencia un 28% inferior.

CONCLUSIONES: La hemoglobina baja se asocia con disminución de la supervivencia. La evaluación de este parámetro podría permitir mayor precisión en el pronóstico del CP y una mejor adecuación de las indicaciones terapéuticas.

PALABRAS CLAVE: Hemoglobina. Cáncer de Pulmón. Supervivencia.

2. Introducción

La anemia es muy frecuente en el cáncer. En el caso del cáncer de pulmón (CP) su prevalencia se sitúa entre el 30% y el 70%¹⁻⁴. Además otro grupo amplio de pacientes desarrollarán anemia o agravarán la pre-existente durante la evolución de la enfermedad⁵.

Algunos autores refieren relación de la anemia con peor pronóstico de la enfermedad^{2,6,7}; mientras en otros trabajos no se observó esta asociación⁸⁻¹⁰. Incluso, un estudio reciente que analizaba el efecto sobre la supervivencia, en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP), de mantener los niveles de hemoglobina por encima del umbral de anemia debió ser suspendido prematuramente por observarse un incremento significativo de eventos tromboembólicos en el grupo de pacientes con hemoglobina superior a 13 gr/dL¹¹.

Una menor sensibilidad de los pacientes con anemia a los tratamientos instaurados^{12,13}, una mayor frecuencia de eventos cardiovasculares en pacientes tratados con eritropoyetina¹⁴ o la inmunosupresión asociada con la transfusión sanguínea¹⁵, entre otros factores, se han planteado como mecanismos fisiopatológicos para la influencia negativa de la anemia en la supervivencia de los pacientes con CP.

Algunos aspectos son especialmente debatidos, como el valor pronóstico de otros co-factores^{8,16,17}, o cual es el grado de anemia que supone disminución de la supervivencia¹⁸⁻²⁰; ya que umbral de “hemoglobina baja” utilizado en los diferentes estudios, y que determinará peor pronóstico, ha oscilado en puntos de corte entre 9 gr/dL y 14.5 gr/dL²¹.

Ante estos hallazgos, un editorial reciente incide en la necesidad de individualizar el manejo de la anemia en los pacientes oncológicos, dado el nivel de incertidumbre que persiste en la evaluación de este hecho¹⁹.

El objetivo de nuestro estudio fue analizar el valor pronóstico, sobre la supervivencia de los pacientes con CP, de los niveles de hemoglobina en el momento del diagnóstico.

3. Material y métodos

Partiendo de la información aportada por el Servicio de Admisión y Documentación Clínica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, se incluyeron retrospectivamente todos los pacientes diagnosticados por primera vez de CP pertenecientes al área sanitaria, durante 3 años (1 de enero de 1997-31 de diciembre de 1999). Mediante revisión de las historias clínicas se obtuvo el resto de la información requerida.

Los casos sin confirmación citohistológica, con datos que no pudieron ser completados o que no pudieron ser localizadas para su seguimiento se han excluido.

En la primera se realiza hemograma en el laboratorio central del hospital de referencia, y en función de la hemoglobina en este momento se estratificó la muestra en dos grupos. Un grupo estaba constituido por los pacientes con hemoglobina inferior al percentil 25 (P25) de la distribución, que resultó 11.8 gr/dL de hemoglobina. El otro grupo quedó constituido por aquellos pacientes que superaron este valor.

La fecha de fallecimiento se identificó a través de la historia clínica, registro de mortalidad o llamadas telefónicas a domicilio.

Además se incluyeron en este estudio edad, sexo, estadio tumoral clínico, hábito tabáquico, tipo histológico y comorbilidad.

La clasificación histológica se realizó según las pautas de la Organización Mundial de la Salud de 1982¹⁷.

Para el análisis de la edad se establecieron 4 grupos, en función de los cuartiles de la distribución.

La comorbilidad se evaluó en el momento del diagnóstico mediante el índice de comorbilidad de Charlson. Se establecieron 4 categorías mutuamente excluyentes: con índice de Charlson igual a 0, otra con índice de Charlson igual a 1, otra con índice de Charlson igual a 2, y la última cuando el valor de este índice era igual o mayor de 3¹⁸.

El hábito tabáquico se estratificó en tres posibles categorías, mutuamente excluyentes: nunca fumador, fumador activo, y exfumador.

Se realizó un seguimiento de cada individuo hasta el 30 de junio de 2007 o hasta su fallecimiento, sin tener en cuenta la causa de éxitus.

3.1. Análisis estadístico

La normalidad de las distribuciones se evaluó con el test de Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors. Para evaluar la homogeneidad de varianzas se aplicó el test de Levene. Para la comparación de variables categóricas se utilizó la prueba de Chi-Cuadrado. Para la comparación de variables continuas que siguieran una distribución normal utilizamos la T de Student; si la distribución no era gaussiana se utilizó la prueba de la U de Mann-Whitney.

Mediante el método de Kaplan-Meier para el cálculo de las probabilidades de supervivencia, se estimó el tiempo de supervivencia en días desde el momento del diagnóstico hasta el momento del fallecimiento o hasta la última fecha de seguimiento.

Para la comparación de curvas de supervivencia se utilizó el test de log-rank.

Mediante regresión de Cox se calculó la influencia de la hemoglobina sobre la supervivencia de los pacientes con CP (comparando el grupo con hemoglobina superior al P25 con el grupo que no superaba este valor), ajustada para las demás variables analizadas. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

Los análisis se realizaron con el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versión 15.0 en castellano.

4. Resultados

De la muestra inicial de 481 pacientes, hemos incluido finalmente 421 pacientes, de los cuales el 52.3% presentaron anemia al diagnóstico. El motivo principal de exclusión fue el diagnóstico clínico-radiológico, por lo cual fueron excluidos 42 pacientes. En función del P25, 104 (25%) de ellos tenían hemoglobina inferior al P25, y los 319 restantes superaron esta cifra. La edad media fue de 65.8 años (desviación estándar 10.8), y el sexo con claro predominio masculino (92.7%). Eran fumadores activos el 54.1%. Por histologías se observa un claro predominio del tipo epidermoide, con un 43.7% de los casos (tabla 1).

Como se puede ver, los pacientes con hemoglobina baja tienen una supervivencia significativamente menor (Figura 1).

En el análisis univariante se observa que los pacientes con hemoglobina baja son de mayor edad y tienen una menor supervivencia (tabla 1).

Al realizar el análisis multivariante, para evaluar el efecto de la hemoglobina baja sobre la supervivencia (ajustado por edad, sexo, estadio, histología, tabaquismo y comorbilidad), se confirma el efecto negativo sobre la supervivencia de la hemoglobina en valores inferiores al P25, con una posibilidad de supervivencia un 28% inferior a los pacientes con cifras de hemoglobina más elevadas (tabla 2).

5. Discusión

La prevalencia de anemia en nuestros pacientes se situó en un nivel medio en relación a las series publicadas¹⁻⁴.

Aunque los laboratorios suelen cifrar el punto de corte para definir anemia en un valor distinto para hombres y mujeres, en la práctica clínica habitual el umbral para tratar la anemia se instaura en el mismo valor para ambos sexos^{19,20}. En base a esto, para nuestro estudio hemos establecido el punto de corte de hemoglobina para definir los grupos de población en el P25 de la muestra global, sin diferencia entre sexos.

Diversos aspectos se han relacionado con la presencia de anemia en pacientes con CP. La que parece más evidente, y se considera la más frecuente, será la asociada a proceso crónico²¹. Esto parece estar mediado por citocinas, como se ha demostrado en modelos murinos, donde al inyectar IL-1 y TNF alfa se produce anemia²². Los mecanismos de acción de las citocinas son diversos, ya que participan en procesos de reducción del hierro enteral y de disminución de la liberación de hierro almacenado en los macrófagos, interfieren con la proliferación y diferenciación de precursores eritroides, inducen toxicidad directa sobre los progenitores eritroides y disminuyen la respuesta de la eritropoyetina a la anemia²³.

Otros factores asociados con anemia en CP son el sexo femenino, una menor hemoglobina basal, estadio tumoral más avanzado, alteraciones en el metabolismo del hierro, reducción del número de progenitores eritroides en la médula ósea, hemólisis extracorpúscular, incremento del catabolismo por carga tumoral o déficit relativo de eritropoyetina^{3,24,25}.

Los tratamientos administrados, tanto la quimioterapia (especialmente el platino por su efecto mielosupresor directo y por inducir daño en el túbulo renal resultando en deficiencia de producción de EPO) como la radioterapia, producen disminución de los niveles de hemoglobina^{21,26,27}.

En nuestro trabajo parece clara la asociación de los menores niveles de hemoglobina con menor supervivencia en pacientes con CP. Se han planteado diversas hipótesis para justificar esta asociación. Algunos autores limitan esta asociación a un epifenómeno, de forma que los pacientes con menor hemoglobina presentarían formas más avanzadas de la enfermedad tumoral o mayor comorbilidad, siendo estos factores los verdaderos responsables de la menor supervivencia^{8,28-30}. Este no debería ser el caso de nuestros pacientes dado que los resultados se han ajustado por diversos factores, entre los que se incluyen la comorbilidad y el estadio tumoral.

Otros trabajos sugieren la relación de la anemia con formas de CP biológicamente más agresivas, aún dentro de la misma estirpe histológica^{31,32}. Si esto fuera así, la producción de la anemia y el mal pronóstico dependerían ambas de la agresividad del tumor.

Las complicaciones directas de las transfusiones, como las infecciones o la hemólisis, también pueden reducir la supervivencia de algunos pacientes³³.

Otro factor a tener en cuenta será el retraso en la administración de cualquier tipo de tratamiento activo, dado que para ello se requiere un estado general del paciente aceptablemente bueno^{34,35}.

El nivel de hemoglobina se relaciona con la capacidad de la sangre de transportar oxígeno, asociándose una menor hemoglobina con cierto grado de hipoxia tisular^{11,36,37}. La hipoxia tumoral puede estar agravada, en el caso concreto del CP, por la interferencia del monóxido de carbono (CO) con el transporte de oxígeno, dado que muchos pacientes son fumadores activos, y el incremento del nivel de CO (característico en fumadores) puede reducir la capacidad de transportar oxígeno³⁸.

Esta hipoxia tisular condicionaría diversas complicaciones. En primer lugar, se ha asociado con menor sensibilidad tumoral, tanto a la radioterapia^{21,36,37,39} como a la quimioterapia^{37,40}. En segundo lugar, parece incrementar la capacidad mutágena, con aumento de transversiones de bases en los ácidos nucleicos o deterioro de la capacidad

celular de reparación^{11,16,37}. Estas mutaciones pueden suponer incremento de la resistencia al tratamiento, incremento del potencial metastático y reducción de la respuesta celular a la apoptosis¹¹. Otro hecho asociado a la hipoxia es la inducción de angiogénesis, con incremento de la producción de VEGF y el consiguiente incremento de la capacidad de extensión tumoral y metástasis^{11,37}.

La administración de EPO, requerida por algunos pacientes para mejorar su recuento eritrocitario, se ha asociado con algunos efectos negativos sobre la supervivencia. Así, un ensayo clínico de pacientes con cáncer tratados con este fármaco tuvo que ser suspendido por un incremento de mortalidad en el grupo de tratamiento, relacionado con más eventos cardiovasculares y mayor progresión de la enfermedad tumoral, aunque pudiera haber algunos desbalances en la randomización inicial⁴¹. También se ha observado en tumores que expresan receptores de EPO (EPO-R), incremento de la expresión de genes anti-apoptóticos y de factores angiogénicos, lo cual conllevaría favorecer el crecimiento y extensión tumoral^{42,43}.

Una revisión sistemática reciente refiere la influencia beneficiosa del tratamiento con EPO en una menor necesidad de transfusiones sanguíneas y mejor calidad de vida; pero no se observa evidencia de que esta opción terapéutica consiga mejorar la supervivencia³⁰.

El fenómeno TRIM (inmunomodulación asociada a la transfusión), que conlleva deterioro de la inmunidad en relación con la transfusión sanguínea alogénica parece suficientemente establecido, aunque no definitivamente probado. Esto podría relacionarse con incremento del riesgo de infecciones y progresión tumoral⁴⁴. Esta inmunomodulación podría contribuir a explicar la asociación observada de la transfusión sanguínea con mayor recidiva tumoral de pacientes intervenidos por CP no células pequeñas en estadio I⁴⁵.

En conclusión, parece que el nivel de la hemoglobina en el momento del diagnóstico podría permitir individualizar con mayor precisión la previsión vital de cada

paciente; así como la correcta prescripción de tratamientos dirigidos a incrementar el recuento eritrocitario, ya que tanto las transfusiones sanguíneas como la EPO pueden contribuir a la disminución de la supervivencia.

6. Bibliografía

1. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med (suppl)* 2004;116:11S-26S.
2. Langendijk H, de Jong J, Wanders R, Lambin P, Slotman B. The importance of pre-treatment haemoglobin level in inoperable non-small cell lung carcinoma treated with radical radiotherapy. *Radiother Oncol* 2003; 67(3):321-5.
3. Kosmidis P, Krzakowski M; The ECAS Investigators. Anemia profiles in patients with lung cancer: what have we learned from the European Cancer Anaemia Survey (ECAS)? *Lung Cancer* 2005;50(3):401-12
4. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; 40(15):2293-306.
5. Pirker R, Wiesenberger K, Pohl G, Minar W. Anemia in lung cancer: clinical impact and management. *Clin Lung Cancer* 2003; 5(2):90-7.
6. Crawford J, Cella D, Cleeland CS, Cremieux PY, Demetri GD, Sarokhan BJ, et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer* 2002; 95(4):888-95.
7. Aoe K, Hiraki A, Maeda T, Katayama H, Fujiwara K, Tabata M, et al. Serum hemoglobin level determined at the first presentation is a poor prognostic indicator in patients with lung cancer. *Inter Med* 2005; 44(8):800-4.
8. Gauthier I, Ding K, Winton T, Shepherd FA, Livingston R, Johnson DH, et al. Impact of hemoglobin levels on outcomes of adjuvant chemotherapy in resected non-small cell lung cancer: the JBR.10 trial experience. *Lung Cancer* 2007; 55(3):357-63.

9. Casas F, Viñolas N, Ferrer F, Farrús B, Gimferrer JM, Agustí C, et al. Improvement in performance status after erythropoietin treatment in lung cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(1):116-24.
10. Goss G, Feld R, Bezzak A, Perry G, Melosky B, Smith C, et al. Impact of maintaining hemoglobin with epoetin alfa on time to progression, overall survival, quality of life, and transfusion reduction in limited disease small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2005;49(Suppl 2):S53.
11. Van Belle SJ, Cocquyt V. Impact of haemoglobin levels on the outcome of cancers treated with chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;47(1):1-11.
12. Watine J, Friedberg B, Charet JC. Laboratory variables and stratification of small-cell lung cancer patients: recommendations for therapeutic trials and for clinical practice guidelines. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2004;62(2):189-96
13. Dougenis D, Patrinoú V, Filos KS, Theodorí E, Vagianos K, Maniati A. Blood use in lung resection for carcinoma: perioperative elective anaemia does not compromise the early outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20(2):372-7.
14. Steensma DP, Loprinzi CL. Erythropoietin use in cancer patients: a matter of life and death?. *J Clin Oncol* 2005;23(25):5865-8.
15. Morère JF. Role of epoetin in the management of anaemia in patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2004;46(2):149-56.
16. Harrison LB, Chadha M, Hill RJ, Hu K, Shasha D. Impact of tumor hypoxia and anemia on radiation therapy outcomes. *Oncologist* 2002;7(6):492-508.
17. World Health Organization. The World Health Organization histological typing of lung tumors. Second edition. *Am J Clin Pathol* 1982;77:123-136)
18. 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.

19. Central European Cooperative Oncology Group. Consensus on medical treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002;38(Suppl 3):S3-7.
20. Tai P, Chapman JA, Yu E, Jones D, Yu C, Yuan F, et al. Disease-specific survival for limited-stage small-cell lung cancer affected by statistical method of assessment. *BMC Cancer* 2007;7:31.
21. Langer CJ, Choy H, Glaspy JA, Colowick A. Standards of care for anemia management in oncology: focus on lung carcinoma. *Cancer* 2002;95(3):613-23.
22. Alvarez-Hernández X, Liceaga J, McKay IC, Brock JH. Induction of hypoferremia and modulation of macrophage iron metabolism by tumor necrosis factor. *Lab Invest* 1989;61:319-322.
23. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Eng J Med* 2005; 352(10):1011-23.
24. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001;91(12):2214-21.
25. Borget I, Tilleul P, Baud M, Joly AC, Dagueneil A, Chouaid C. Routine once-weekly darbepoetin alfa administration is cost-effective in lung cancer patients with chemotherapy-induced anemia: a Markov analysis. *Lung Cancer* 2006; 51(3):369-76.
26. Depierre A, Lagrange JL, Theobald S, Astoul P, Baldeyrou P, Bardet E, et al. Standards, Options and Recommendations for the management of non-small cell lung carcinoma patients]. *Bull Cancer* 2003;90(2):151-66.
27. Méric JB, Morère JF; CLub de l'ANémie. Anemia in lung cancer patients. *Bull Cancer* 2005;92(5):439-44.
28. Mancuso A, Migliorino M, De Santis S, Saponiero A, De Marinis F. Correlation between anemia and functional/cognitive capacity in elderly lung cancer patients treated with chemotherapy. *Ann Oncol* 2006; 17(1):146-50.

29. Chung M, Steinmetz OK, Gordon PH. Perioperative blood transfusion and outcome after resection for colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1993;80:427-32.
30. Vamvakas EC. Perioperative blood transfusion and cancer recurrence: meta-analysis for explanation. *Transfusion* 1995;35:760-8.
31. Yamaji H, Iizasa T, Koh E, Suzuki M, Otsuji M, Chang H, et al. Correlation between interleukin 6 production and tumor proliferation in non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2004;53:786-92.
32. Jazieh AR, Hussain M, Howington JA, Spencer HJ, Husain M, Grismer JT, ET AL. Prognostic factors in patients with surgically resected stages I and II non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000; 70(4):1168-71.
33. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine. First of two parts--blood transfusion. *N Engl J Med*. 1999;340(6):438-47.
34. Vincent M, Dranitsaris G, Verma S, Lau C, Gascon P, Van Belle S, et al. The development and validation of a prediction tool for chemotherapy-induced anemia in patients with advanced nonsmall cell lung cancer receiving palliative chemotherapy. *Support Care Cancer* 2007; 15(3):265-72.
35. Jazieh AR, Kyasa MJ, Sethuraman G, Howington J. Disparities in surgical resection of early-stage non-small cell lung cancer. *J Thor Cardiovasc Surg* 2002;123(6):1173-6.
36. Haugen H, Magnusson B, Svensson M, Mercke C. Preradiotherapy hemoglobin level but not microvessel density predicts locoregional control and survival in laryngeal cancer treated with primary radical radiotherapy. *Clin Cancer Res* 2004; 10(23):7941-9.
37. Dachs GU, Tozer GM. Hypoxia modulated gene expression: angiogenesis, metastasis and therapeutic exploitation. *Eur J Cancer* 2000; 36(13 Spec No):1649-60.

38. West JB. Fisiología Respiratoria (7ª Edición). Editorial Médica Panamericana. Madrid 2005.
39. Berardi R, Braconi C, Mantello G, Scartozzi M, Del Prete S, Luppi G, et al. Anemia may influence the outcome of patients undergoing neo-adjuvant treatment of rectal cancer. *Ann Oncol* 2006;17(11):1661-4.
40. Teicher BA, Holden SA, al-Achi A, Herman TS. Classification of antineoplastic treatments by their differential toxicity toward putative oxygenated and hypoxic tumor subpopulations in vivo in the FSaIIc murine fibrosarcoma. *Cancer Res* 1990;50(11):3339-44.
41. Leyland-Jones B; BEST Investigators and Study Group. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol* 2003;4(8):459-60.
42. Batra S, Perelman N, Luck LR, Shimada H, Malik P. Pediatric tumor cells express erythropoietin and a functional erythropoietin receptor that promotes angiogenesis and tumor cell survival. *Lab Invest* 2003;83:1477-87
43. Yasuda Y, Fujita Y, Matsuo T, Koinuma S, Hara S, Tazaki A, et al. Erythropoietin regulates tumour growth of human malignancies. *Carcinogenesis* 2003;24:1021-9.
44. Blajchman MA. Transfusion immunomodulation or TRIM: what does it mean clinically? *Hematology*. 2005;10 (Suppl 1):208-14.
45. Nosotti M, Rebullà P, Riccardi D, Baisi A, Bellaviti N, Rosso L, et al. Correlation between perioperative blood transfusion and prognosis of patients subjected to surgery for stage I lung cancer. *Chest* 2003; 124(1):102-7.

7. Tablas

Tabla 1. Comparación entre ambos grupos, definidos según el nivel de hemoglobina inferior al percentil 25 o superior al percentil 25.

		Hemoglobina ≤P25	Hemoglobina >P25	p
Sexo	Hombre	95 (24.4%)	295 (75.6%)	0.561
	Mujer	9 (29%)	22 (71%)	
Histología	Células pequeñas	23 (23.5%)	75 (76.5%)	0.234
	Epidermoide	50 (27.2%)	134 (72.8%)	
	Adenocarcinoma	16 (17.6%)	75 (82.4%)	
	Células grandes	15 (31.3%)	33 (68.8%)	
Estadio	I-III A	17 (17.3%)	81 (82.7%)	0.071
	III B-IV	82 (26.3%)	230 (73.7%)	
Charlson	0	12 (22.2%)	42 (77.8%)	0.659
	1	32 (22.2%)	112 (77.8%)	
	2	38 (27.3%)	101 (72.7%)	
	≥3	22 (27.2%)	59 (72.8%)	
Edad	Primer cuartil	22 (19.6%)	90 (80.4%)	0.039
	Segundo cuartil	29 (28.7%)	72 (71.3%)	
	Tercer cuartil	21 (18.8%)	91 (81.3%)	
	Cuarto cuartil	32 (33.3%)	64 (66.7%)	
Tabaquismo	Nunca	6 (26.1%)	17 (73.9%)	0.780
	Fumador	49 (22.8%)	166 (77.2%)	
	exfumador	41 (25.8%)	118 (74.2%)	
Supervivencia en días				0.001
Media (DE)		312	508	

DE: Desviación Estándar.

Tabla 2. Análisis multivariante de la influencia de la hemoglobina sobre la supervivencia, mediante Modelo de Cox, ajustado para los demás parámetros.

	HR	IC 95%	p
Hemoglobina			0.012
≤P25	1		
>P25	0.719	0.556-0.931	
Sexo			0.628
Varón	1		
Mujer	0.875	0.509-1.503	
Tabaco			0.986
Nunca fumador	1		
Fumador	1.049	0.557-1.975	
Exfumador	1.055	0.567-1.962	
Histología			0.001
Células pequeñas	1		
Epidermoide	0.615	0.462-0.820	
Adenocarcinoma	0.942	0.684-1.298	
Células grandes	0.979	0.662-1.449	
Estadio			0.000
I-III A	1		
IIIB-IV	2.053	1.553-2.714	
Charlson			0.831
0	1		
1	1.035	0.139-7.727	
2	1.285	0.176-9.393	
≥3	1.206	0.165-8.811	
Edad			0.220
Primer cuartil	1		
Segundo cuartil	0.993	0.738-1.336	
Tercer cuartil	0.934	0.680-1.282	
Cuarto cuartil	1.279	0.926-1.767	

HR: Hazard Ratio. IC: Intervalo de Confianza.

8. Figura

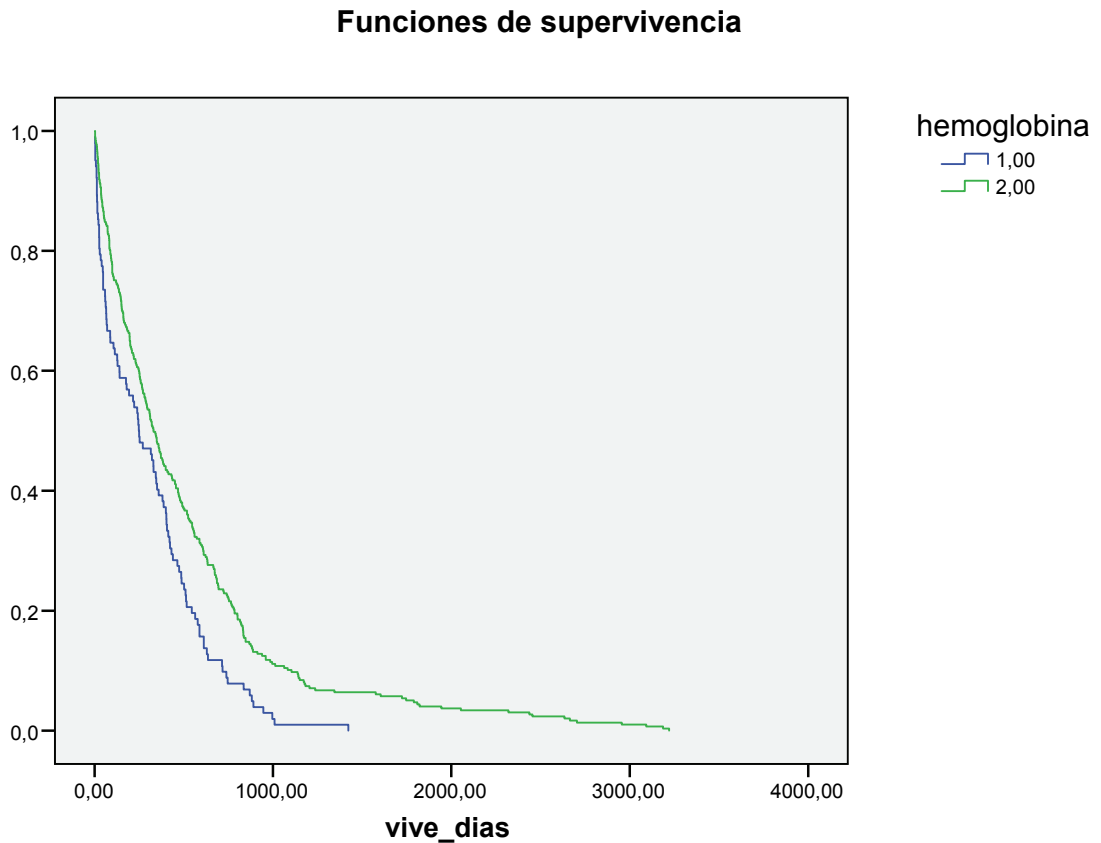


Figura 1. Comparación de la supervivencia en días, entre pacientes con valores de hemoglobina inferiores al percentil 25 (grupo 1) y con valores superiores al percentil 25 (grupo 2).

Significación estadística: $P < 0.001$.

***VIII. ASOCIACIÓN DEL RECUENTO
PLAQUETARIO CON EL PRONÓSTICO
DEL CÁNCER DE PULMÓN***

1. Resumen

INTRODUCCION: El Cáncer de Pulmón (CP) supone la causa más frecuente de muerte por cáncer en el mundo. Sería de utilidad identificar factores pronósticos que nos permitieran estratificar correctamente el riesgo de cada paciente. Nuestro objetivo fue evaluar la utilidad de la cifra de plaquetas al diagnóstico como factor pronóstico.

MATERIAL Y METODOS: Estudio retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de CP durante 3 años en nuestra área sanitaria, con confirmación citohistológica. Se evaluó la supervivencia en función de la cifra de plaquetas al diagnóstico, ajustada por otros factores. Las pacientes con cifras de plaquetas dentro del rango de referencia (RR) (135000-381000/uL) se dividieron en dos grupos, entre 135000-258000 y 258000-381000 (siendo 258000, el punto medio del RR). Los pacientes que superaron las 381000 plaquetas formaron el grupo de plaquetas elevadas. Se analizó supervivencia ajustada mediante regresión de Cox.

RESULTADOS: Los pacientes con plaquetas elevadas tienen un 37% menos de supervivencia que aquellos con cifras de plaquetas normales pero inferiores a 258000/uL. Si se incluye entre las covariables el estadio tumoral no se observa efecto independiente de las plaquetas sobre la supervivencia.

CONCLUSIONES: La cifra de plaquetas al diagnóstico podría ser un parámetro útil para establecer el pronóstico en CP.

PALABRAS CLAVE: Plaquetas. Cáncer de pulmón. Pronóstico.

2. Introducción

El cáncer de pulmón (CP) es la causa de muerte por cáncer más frecuente en el mundo, con una elevada mortalidad que reduce a menos del 15% la supervivencia a 5 años¹. También es el más comúnmente diagnosticado en varones y el tercero en mujeres (después del de mama y de útero), situándose como el de mayor incidencia en población general¹.

Ante su elevada incidencia y letalidad, además del control de las factores de riesgo conocidos y de avanzar el debatido aspecto del diagnóstico precoz^{2,3}, parece necesaria una correcta identificación y entendimiento de otros factores pronósticos, que nos permitan optimizar el manejo de esta enfermedad, individualizar la probabilidad de supervivencia, e incluso la adaptación de los aspectos terapéuticos a cada paciente⁴.

La trombocitosis es un hallazgo frecuente en pacientes con CP⁵, que algunos trabajos asocian con menor supervivencia^{5,6}, aunque una revisión sistemática reciente no incluye este dato analítico entre los aconsejados para la estratificación pronóstica del CP⁷.

Recientemente se ha observado reducción de la mortalidad y de la progresión metastásica de los tumores, en pacientes tratados con heparina de bajo peso molecular, que podrían estar relacionados con la actividad plaquetaria, dada la conocida interacción de este fármaco con estas células^{8,9}.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar si los niveles de plaquetas en el momento del diagnóstico pueden ser útiles para establecer el pronóstico en pacientes con cáncer de pulmón.

3. Material y métodos

Se incluyeron retrospectivamente todos los pacientes diagnosticados por primera vez de CP entre el 1 de enero de 1997 y el 31 de diciembre de 1999 en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, que cubre un área sanitaria de 418.000 habitantes e integra a cuatro centros hospitalarios de la red pública gallega. La información de los casos incidentes de CP se obtuvo a través de los Servicios de Admisión y Documentación Clínica y de Anatomía Patológica. Posteriormente se accedió a la historia clínica del paciente para recoger los datos incluidos en este estudio: edad, sexo, estadio, hábito tabáquico, tipo histológico, comorbilidad, plaquetas séricas y fecha de defunción.

La clasificación histológica se realizó según las pautas de la Organización Mundial de la Salud de 1982¹⁰.

Para el análisis de la edad se establecieron 4 grupos, en función de los cuartiles de la distribución.

La comorbilidad se evaluó en el momento del diagnóstico mediante el índice de comorbilidad de Charlson¹¹. Se establecieron 4 categorías mutuamente excluyentes: con índice de Charlson igual a 0, otra con índice de Charlson igual a 1, otra con índice de Charlson igual a 2, y la última cuando el valor de este índice era igual o mayor de 3.

El hábito tabáquico se estratificó en tres posibles categorías, mutuamente excluyentes: nunca fumador, fumador activo, y exfumador.

Han sido excluidos de este análisis aquellos pacientes en los cuales no se pudo confirmar la estirpe citohistológica o que no pudieron ser localizados para seguimiento. La fecha de fallecimiento se identificó a través de la historia clínica, registro de mortalidad o llamadas telefónicas a domicilio.

La cifra de plaquetas se estratificó en tres niveles. Los pacientes con plaquetas normales, según los rangos de referencia establecidos por el Servicio de Análisis

Clínicos de nuestro hospital (entre 135000 y 381000/uL), se dividieron en función del valor medio del rango de referencia (258000/uL), en dos grupos, desde 135000 plaquetas/uL hasta 258000 plaquetas/uL; y desde este valor hasta 381000 plaquetas/uL. El tercer grupo lo constituyeron los pacientes con una cifra de plaquetas superior a 381000/uL. Los pacientes con una cifra de trombocitos inferior al rango de referencia de nuestro laboratorio fueron excluidos del estudio.

Se realizó un seguimiento de cada individuo hasta el 30 de junio de 2007 o hasta su fallecimiento.

3.1. Análisis estadístico

La normalidad de las distribuciones se evaluó con el test de Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors. Para evaluar la homogeneidad de varianzas se aplicó el test de Levene. Para la comparación de variables categóricas se utilizó la prueba de Chi-Cuadrado. Para la comparación de variables continuas que siguieran una distribución normal utilizamos la T de Student; si la distribución no era gaussiana se utilizó la prueba de la U de Mann-Whitney.

Mediante el método de Kaplan-Meier para el cálculo de las probabilidades de supervivencia, se estimó el tiempo de supervivencia en días desde el momento del diagnóstico hasta el momento del fallecimiento o hasta la última fecha de seguimiento.

Para la comparación de curvas de supervivencia se utilizó el test de log-rank.

Mediante regresión de Cox se calculó la influencia de la cifra de plaquetas sobre la supervivencia de los pacientes con CP, ajustada para las demás variables analizadas. Hemos utilizado dos modelos, uno incluyendo el estadio tumoral y otro sin incluir este parámetro.

Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

Los análisis se realizaron con el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versión 15.0 en castellano.

4. Resultados

Se recogieron inicialmente un total de 481 casos de CP incidente, lo cual supone una tasa bruta de incidencia de 41.79/100000 habitantes, y ajustada a la población europea del 30.92/100000 habitantes. Para este estudio han sido incluidos finalmente 419 pacientes, de los cuales 21 (5.01%) continúan vivos. Fueron excluidos 42 casos por ser el diagnóstico clínico radiológico, 11 casos por histología dudosa, 2 casos por trombopenia, y 7 casos por no haber podido ser localizados en el seguimiento (la historia clínica sugiere que trasladaron su domicilio a otras áreas). Las características generales de los pacientes los presentamos en la tabla 1. El 75.3 de los casos se diagnosticaron en estadios III B y IV.

Un total de 103 (21.9%) pacientes con CP presentaron trombocitosis.

Los pacientes con trombocitosis son más jóvenes, tienen menor supervivencia y están en estadios más avanzados que los incluidos en los otros dos grupos, sin que se observen diferencias en el resto de parámetros analizados (tabla 2).

El análisis de supervivencia muestra que los pacientes con trombocitosis tienen un 37% menos de supervivencia que los del grupo 1 (plaquetas normales, pero inferiores al valor intermedio del rango de referencia) (figura 1, tabla 3); sin que se observen diferencias entre los dos grupos con plaquetas normales, ni tampoco entre los pacientes con trombocitosis y los del grupo 2 (plaquetas normales, pero superiores al valor intermedio del rango de referencia). El grupo de pacientes con plaquetas normales, pero en la mitad superior del RR, también muestra menor supervivencia que el grupo con plaquetas en la mitad inferior del RR (tabla 3). Al incluir el estadio entre las covariables, no se observa efecto independiente del recuento plaquetario sobre la supervivencia (tabla 4); como podía esperarse dada la interrelación observada entre el estadio y el recuento plaquetario (tabla 2).

5. Discusión

Nuestros datos sugieren que la trombocitosis medida en el momento del diagnóstico puede ser un factor de mal pronóstico independiente en CP, coincidente con lo obtenido en otros estudios con población japonesa o danesa^{5,6}.

La trombocitosis es un hecho frecuente en la enfermedad oncológica, presentándola entre el 10% y el 60 % de los pacientes con CP^{5,6,12}.

En nuestra población se observa una cifra mayor de plaquetas en población más joven, como ha sido referido en otros pacientes con CP y en población general^{6,13,14}; sin demostrarse diferencias significativas entre los distintos tipos histológicos^{5, 12}. En cuanto al estadio tumoral, en la literatura se observan resultados contradictorios. Así, en población danesa se ha observado, como en nuestros pacientes, relación entre la elevación de plaquetas con estadios más avanzados de la enfermedad tumoral⁵; mientras en el estudio de Aoe con población asiática no se observa esta asociación⁶.

El mecanismo de producción de trombocitosis parece ser por incremento de la producción de plaquetas, ya que se han descrito diversos mecanismos en pacientes tumorales que justificarían esta mayor trombocitopoyesis, con la participación de múltiples mediadores como la IL-6, IL-1, GM-CSF o la trombopoietina¹⁵⁻¹⁷.

Entre las causas de menor supervivencia en pacientes con trombocitosis destacar, fundamentalmente, mecanismos fisiopatológicos relacionados con el incremento de la incidencia de patología vascular, el incremento de la resistencia tumoral a la quimioterapia y la progresión del tumor a estadios más avanzados.

También está razonablemente establecida la relación entre un más avanzado Estadio tumoral con mayor mortalidad^{18,19}. Dada la naturaleza retrospectiva y transversal de nuestro estudio, no podemos inferir si cada uno de estos hechos es causa o consecuencia del otro, o un epifenómeno dependiente de terceros factores. Si bien son

conocidos diversos mecanismos relacionados con la actividad plaquetaria que podrían favorecer la extensión a distancia del CP (ver abajo).

Por otra parte estaría el incremento de patología cardiovascular asociado a la elevación del recuento plaquetario, describiéndose más incidencia de trombosis venosa profunda y de cardiopatía isquémica²⁰⁻²².

En cuanto a la resistencia a tratamientos quimioterápicos, se ha referido que el PD-ECGF (platelet derived endothelial cell growth factor) modifica la sensibilidad a algunos de estos fármacos²³.

Por otra parte, condicionarían la progresión de la enfermedad a estadios más avanzados diversos aspectos como la angiogénesis, la diseminación hematológica o linfática y la resistencia de las células tumorales a los mecanismos de defensa intrínsecos del organismo.

Parece bien establecida la participación de precursores hematopoyéticos de la médula ósea que expresan Vascular Endotelial Growth Factor Receptor-1 (VEGFR1) en la regulación de la diseminación metastásica del tumor²⁴; y que la angiogénesis es imprescindible para el crecimiento del tumor²⁵. Las plaquetas sintetizan y transportan diversos factores angiogénicos como VEGF, Platelet-Derived Growth Factor (PDGF), basic Fibroblastic Growth Factor (bFGF), Epidermal Growth Factor (EGF), o Matrix Metalloproteinases (MMPs)^{23,26}.

Estos hechos se han contrastado en modelos animales, donde se ha comprobado que la administración de un anticuerpo monoclonal contra VEGF frena el crecimiento del tumor²⁷.

La diseminación hematológica del tumor se ve favorecida por algunos productos plaquetarios, como las MMPs o la thrombospondin colaboran en la adhesión de las células tumorales al endotelio; y crean además una situación de hiper-permeabilidad, con lo cual favorecen su asiento en otros tejidos^{26,28}. Asimismo, las plaquetas activadas

también pueden favorecer la invasión de la matriz extracelular por las células tumorales al degradar el heparan sulfato²⁹.

La trombocitosis también se ha asociado con mayor afectación linfática en CP y en otros tumores³⁰⁻³³. Niveles más elevados de bFGF y VEGF se han correlacionado con menor supervivencia en CP³². Asimismo se ha demostrado la capacidad de linfangiogénesis de estos productos plaquetarios, probablemente iniciada en los linfáticos intratumorales³³⁻³⁵.

Reforzando esta hipótesis está el hecho de que la inhibición del VEGF receptor 3 bloquea las metástasis en ganglios linfáticos en fases iniciales, pero no cuando ya están establecidas. Esto sugiere que debe haber períodos críticos en el proceso de extensión tumoral^{36,37}.

Aunque, por el contrario, otros autores refieren asociaciones en sentido inverso, observando mejor pronóstico en pacientes con CP y elevados niveles de b-FGF^{38, 39}. Esto orientaría hacia más complejas interrelaciones entre los diferentes mecanismos implicados, o incluso se podrían plantear algunos niveles “umbral” para producir un efecto o el contrario.

También parece demostrado que determinados productos plaquetarios protegen a las células tumorales de su destrucción por los mecanismos del sistema inmune, dificultando la actividad de las células natural killer^{40,41}; o confiriéndoles resistencia a la apoptosis inducida por la hipoxia²³.

En conclusión, nuestros hallazgos parecen sustentar la necesidad de tener en cuenta la cifra de plaquetas para establecer el pronóstico de los pacientes con CP.

Asimismo al disponer de más información sobre factores pronósticos se podrá predecir con más fiabilidad la evolución de la enfermedad (aspecto especialmente relevante en patologías tan elevada letalidad), mayor eficiencia con los tratamientos instaurados, mejor manejo global de la enfermedad, así como una estratificación más precisa de los grupos incluidos en estudios científicos.

El hecho de tratarse de un estudio retrospectivo es una limitación para establecer conclusiones definitivas sobre la causalidad de esta asociación entre menor supervivencia y plaquetas séricas elevadas. Queda por definir si la elevación de plaquetas es un evento final, consecuencia, en la interacción de mediadores liberados por el tumor, o es causa de la progresión de la enfermedad.

6. Bibliografía

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108
2. 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
3. Black WC. Computed tomography screening for lung cancer: Review of screening principles and update on current status. *Cancer* 2007;110(11):2370-84.
4. Berghmans T, Lafitte JJ, Thiriaux J, VanHoutte P, Lecomte J, Efremidis A, et al. European Lung Cancer Working Party. Survival is better predicted with a new classification of stage III unresectable non-small cell lung carcinoma treated by chemotherapy and radiotherapy. *Lung Cancer.* 2004;45(3):339-48.
5. Pedersen LM, Milman N. Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. *Eur Respir J.* 1996;9(9):1826-30
6. Aoe K, Hiraki A, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanaka M, et al. Thrombocytosis as a useful prognostic indicator in patients with lung cancer. *Respiration.* 2004;71(2):170-3
7. Watine J, Friedberg B, Charet JC. Laboratory variables and stratification of small-cell lung cancer patients: recommendations for therapeutic trials and for clinical practice guidelines. *Ann Biol Clin (Paris)* 2004;62(2):189-96
8. 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.* 2005;23(10):2123-9.

9. Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM, Lensing AW, Prins MH, Piovella F, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol.* 2005;23(10):2130-5.
10. World Health Organization. The World Health Organization histological typing of lung tumors. Second edition. *Am J Clin Pathol* 1982;77:123-136.
11. 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.
12. Costantini V, Zacharski LR, Moritz TE, Edwards RL. The platelet count in carcinoma of the lung and colon. *Thromb Haemost.* 1990;64(4):501-5.
13. Iwasaki A, Hamanaka W, Harnada T, Maekawa S, Enatsu S, Shirakusa T. Significance of platelet counts in patients who underwent surgical treatment for lung metastasis. *Int Surg.* 2007;92(2):103-9
14. Segal JB, Moliterno AR. Platelet counts differ by sex, ethnicity, and age in the United States. *Ann Epidemiol.* 2006;16(2):123-30
15. Alexandrakis MG, Passam FH, Perisinakis K, Ganotakis E, Margantinis G, Kyriakou DS, et al. Serum proinflammatory cytokines and its relationship to clinical parameters in lung cancer patients with reactive thrombocytosis. *Respir Med.* 2002;96(8):553-8.
16. Lidor YJ, Xu FJ, Martínez-Maza O, Olt GJ, Marks JR, Berchuck A, et al. Constitutive production of macrophage colony-stimulating factor and interleukin-6 by human ovarian surface epithelial cells. *Exp Cell Res.* 1993;207(2):332-9.
17. 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

18. 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.
19. Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(4):379-92.
20. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer.* 2005;104(12):2822-9.
21. 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.
22. Ly HQ, Kirtane AJ, Murphy SA, Buros J, Cannon CP, Braunwald E, et al. Association of platelet counts on presentation and clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction (from the TIMI Trials). *Am J Cardiol.* 2006;98(1):1-5.
23. Akiyama S, Furukawa T, Sumizawa T, Takebayashi Y, Nakajima Y, Shimaoka S, et al. The role of thymidine phosphorylase, an angiogenic enzyme, in tumor progression. *Cancer Sci.* 2004;95(11):851-7.
24. Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S, Bramley AH, Vincent L, Costa C, et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature* 2005;438: 820-827.
25. Locopo N, Fanelli M, Gasparini G. Clinical significance of angiogenic factors in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1998;52:159-73.
26. Jurasz P, Alonso D, Castro-Blanco S, Murad F, Radomski MW. Generation and role of angiostatin in human platelets. *Blood.* 2003;102(9):3217-23

27. Ilhan N, Ilhan N, Deveci F. Functional significance of vascular endothelial growth factor and its receptor (receptor-1) in various lung cancer types. *Clin Biochem.* 2004;37(9):840-5
28. Walz DA. Thrombospondin as a mediator of cancer cell adhesion in metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 1992;11:313-24.
29. Yahalom J, Eldor A, Biran S, Fuks Z, Vlodavsky I. Platelet-tumor cell interaction with the subendothelial extracellular matrix: relationship to cancer metastasis. *Radiother Oncol.* 1985;3(3):211-25.
30. Lu CC, Chang KW, Chou FC, Cheng CY, Liu CJ. Association of pretreatment thrombocytosis with disease progression and survival in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2007;43(3):283-8.
31. Shimada H, Oohira G, Okazumi S, Matsubara H, Nabeya Y, Hayashi H, et al. Thrombocytosis associated with poor prognosis in patients with esophageal carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2004;198(5):737-41.
32. Iwasaki A, Kuwahara M, Yoshinaga Y, Shirakusa T. Basic fibroblast growth factor (bFGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels, as prognostic indicators in NSCLC. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25(3):443-8
33. 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.
34. Cao Y. Direct role of PDGF-BB in lymphangiogenesis and lymphatic metastasis. *Cell Cycle.* 2005;4(2):228-30.
35. 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.* 2004;94(5): 644-70.

36. He Y, Rajantie I, Pajusola K, Jeltsch M, Holopainen T, Yla-Herttuala S, et al. Vascular endothelial cell growth factor receptor 3-mediated activation of lymphatic endothelium is crucial for tumor cell entry and spread via lymphatic vessels. *Cancer Res.* 2005;65(11):4739-46.
37. Roberts N, Kloos B, Cassella M, Podgrabinska S, Persaud K, Wu Y, et al. Inhibition of VEGFR-3 activation with the antagonistic antibody more potently suppresses lymph node and distant metastases than inactivation of VEGFR-2. *Cancer Res.* 2006;66(5):2650-7.
38. Guddo F, Fontanini G, Reina C, Vignola AM, Angeletti A, Bonsignore G. The expression of basic fibroblast growth factor (bFGF) in tumor-associated stromal cells and vessels is inversely correlated with non-small cell lung cancer progression. *Hum Pathol.* 1999;30(7):788-94.
39. 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.* 1998;18(2A):1123-7.
40. 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.
41. Nieswandt B, Hafner M, Echtenacher B, Mannel DN. Lysis of tumor cells by natural killer cells in mice is impeded by platelets. *Cancer Res.* 1999;59(6):1295-300

7. Tablas

Tabla 1. Descripción de la población total estudiada.

Variable		Resultado (%)
Edad	mediana en años (rango intercuartílico)	66,93 (60,51 – 74,44)
Sexo		
	Varones	446 (92.7)
	Mujeres	35 (7.3)
Tabaquismo		
	Nunca	27 (6.1)
	Activo	237 (53.6)
	Exfumador	177 (40.3)
Histología		
	Células pequeñas	98 (20.4)
	Epidermoide	188 (39.1)
	Adenocarcinoma	94 (19.5)
	Células grandes	48 (10.0)
Estadio		
	I-III A	113 (25.1)
	III B-IV	337 (74.9)
Comorbilidad		
	Charlson 0	61 (13.2)
	Charlson 1	161 (34.8)
	Charlson 2	156 (33.7)
	Charlson ≥	85 (18.3)
Plaquetas		
	135000-258000	191 (40.8)
	258001-381000	174 (37.2)
	> 381000	103 (21.9)

Tabla 2. Edad y supervivencia medias, y número de casos en cada grupo según la cifra de plaquetas en el momento del diagnóstico.

	Plaquetas 1	Plaquetas 2	Plaquetas 3	p
Edad media (DS)	66.97 (10.8)	66.84 (10.1)	63.83 (12.1)	0.041
Edad, número de casos				NS
1 ^{er} cuartil	42	43	37	
2 ^o cuartil	59	45	27	
3 ^o cuartil	39	46	17	
4 ^o cuartil	51	40	22	
Sexo				NS
Varones	175	162	98	
Mujeres	17	13	5	
Tabaquismo				NS
Nunca	16	9	2	
Activo	90	86	55	
Exfumador	68	65	39	
Histología				NS
Células pequeñas	46	33	17	
Epidermoide	69	67	46	
Adenocarcinoma	38	37	18	
Células grandes	16	18	14	
Estadio				0.009
I-III A	59	37	17	
IIIB-IV	123	131	83	
Comorbilidad				NS
Charlson 0	30	21	10	
Charlson 1	61	59	41	
Charlson 2	66	52	38	
Charlson ≥3	32	39	14	
Supervivencia en días, media (DS)	526 (640)	431 (453)	384 (456)	0.028

Plaquetas 1: 135000-258000; Plaquetas 2: 258001-381000; Plaquetas 3: >381000.
 DS: Desviación Estándar. NS: No significativo.

Tabla 3. Análisis multivariante de factores pronósticos, método de Cox.

Variable	OR	IC 95%
Plaquetas (recuento)		
Plaquetas 1	1	
Plaquetas 2	1.280	1.007-1.627
Plaquetas 3	1.369	1.035-1.809
Edad		
1 ^{er} cuartil	1	
2 ^o cuartil	0.997	0.743-1.337
3 ^o cuartil	0.909	0.659-1.255
4 ^o cuartil	1.392	1.006-1.925
Sexo		
Varones	1	
Mujeres	0.944	0.542-1.646
Tabaquismo		
Nunca	1	
Activo	1.081	0.566-2.065
Exfumador	1.118	0.591-2.114
Histología		
Células pequeñas	1	
Epidermoide	0.576	0.438-0.759
Adenocarcinoma	0.904	0.657-1.242
Células grandes	0.905	0.621-1.319
Comorbilidad		
Charlson 0	1	
Charlson 1	1.671	0.395-7.059
Charlson 2	1.842	0.447-7.599
Charlson ≥ 3	1.763	0.429-7.237

Plaquetas 1: 135000-258000; Plaquetas 2: 258001-381000; Plaquetas 3: >381000.
 IC: Intervalo de Confianza.

Tabla 4. Análisis multivariante de factores pronósticos, método de Cox (Incluido Estadio).

Variable	OR	IC 95%
Plaquetas (recuento)		
Plaquetas 1	1	
Plaquetas 2	1.151	0.902-1.469
Plaquetas 3	1.092	0.817-1.460
Edad		
1 ^{er} cuartil	1	
2 ^o cuartil	1.013	0.752-1.365
3 ^o cuartil	0.909	0.656-1.260
4 ^o cuartil	1.428	1.031-1.978
Sexo		
Varones	1	
Mujeres	0.956	0.553-1.651
Estadio		
I-III A	1	
III B-IV	2.205	1.658-2.934
Tabaquismo		
Nunca	1	
Activo	1.108	0.581-2.111
Exfumador	1.151	0.611-2.168
Histología		
Células pequeñas	1	
Epidermoide	0.670	0.504-0.891
Adenocarcinoma	0.944	0.682-1.307
Células grandes	1.055	0.717-1.554
Comorbilidad		
Charlson 0	1	
Charlson 1	1.309	0.310-5.519
Charlson 2	1.600	0.389-6.577
Charlson ≥ 3	1.490	0.364-6.104

Plaquetas 1: 135000-258000; Plaquetas t 2: 258001-381000; Plaquetas 3: >381000.
 IC: Intervalo de confianza.

8. Figura

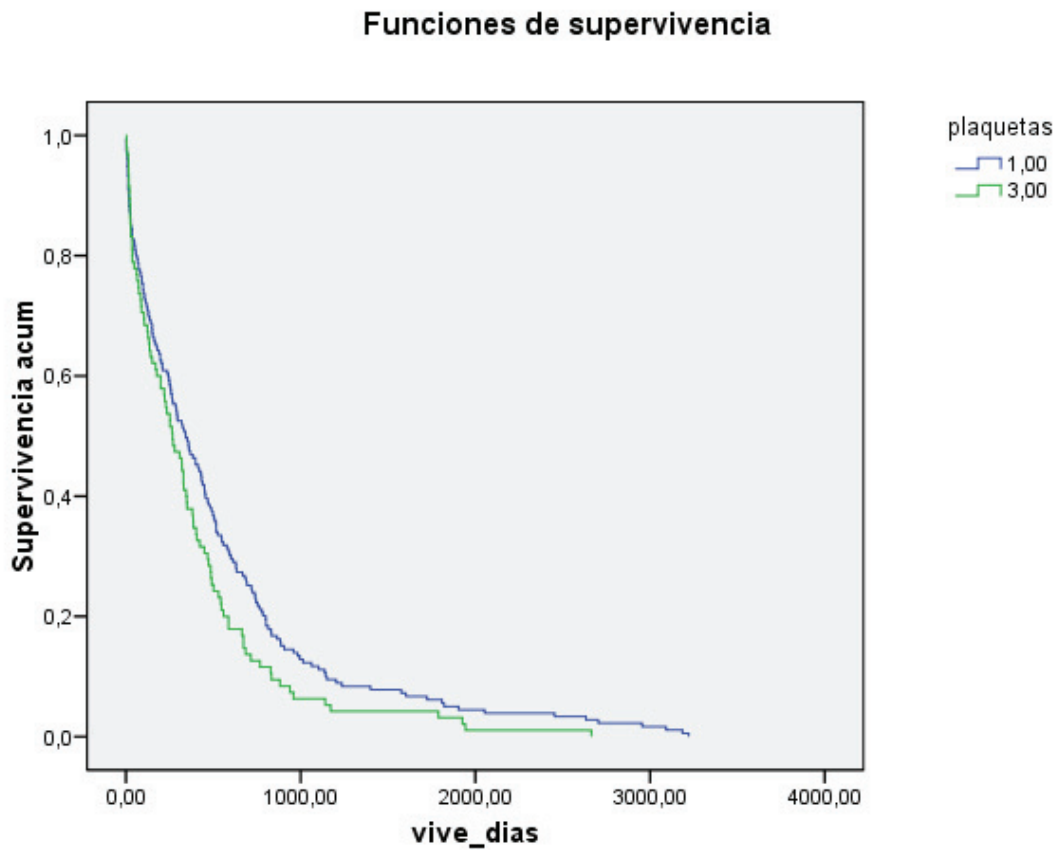


Figura 1. Supervivencia en días según la cifra de plaquetas. Plaquetas 1 = 135000-258000 u/L; plaquetas 3 > 381000 u/L.
Significación estadística: P=0.038 calculada por el método de log-rank

IX. CONCLUSIONES

- ❖ En el área sanitaria del Complejo Hospitalario de Santiago, el paciente tipo diagnosticado de cáncer de pulmón, es un varón de 67 años, fumador activo o exfumador, con histología de carcinoma epidermoide.
- ❖ La incidencia no difiere en gran medida a la reflejada en otros estudios nacionales. La tasa bruta de incidencia en varones de 80,71 casos por 100.000 habitantes es discretamente superior a otras zonas del territorio nacional.
- ❖ El diagnóstico se realiza en estadios avanzados de la enfermedad, lo cual contribuye a que la supervivencia sea baja.
- ❖ Los motivos de consulta más comunes son el síndrome general, el dolor torácico y la hemoptisis, realizándose un diagnóstico incidental en uno de cada diez casos.
- ❖ Las demoras más prolongadas en la consulta especializada e inicio del tratamiento no se asocian de forma global con una supervivencia más baja.
- ❖ La pérdida de peso referida por el paciente en el momento de la consulta parece indicar una supervivencia inferior para cualquier histología tumoral.
- ❖ Los niveles más bajos de hemoglobina en el momento del diagnóstico se asocian con una menor supervivencia.
- ❖ Las cifras de plaquetas en sangre periférica en el momento del diagnóstico podría contribuir a establecer un pronóstico de supervivencia.

X. ADENDUM

Los resultados obtenidos en este trabajo de investigación han derivado ya en una producción científica.

En el XXXIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) del 2006 se presentó la comunicación oral “Cáncer de pulmón en un área sanitaria de Galicia: estudio descriptivo”.

Han sido aceptadas para su presentación en el 41º Congreso Nacional SEPAR del 2008 las comunicaciones: “Recuento plaquetario como factor pronóstico de cáncer de pulmón” y “Relación entre el retraso de consulta y tratamiento con el pronóstico en cáncer de pulmón”.

También ha sido aceptado para su publicación en la revista *“Medicina Clínica”*, el artículo *“Efecto del valor de la hemoglobina sobre la supervivencia en cáncer de pulmón”*.

Otros cinco artículos han sido enviados a diferentes revistas científicas para su consideración, y esperan a la decisión editorial para su publicación.

