



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

**SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO DE PACIENTES
OPERADOS DE CÁNCER DE PULMÓN. DEL ANÁLISIS DE
LOS DATOS A UN DISEÑO DE SEGUIMIENTO ÚTIL.**

AUTORA: NURIA MAMOLAR HERRERA

TUTOR: ÁNGEL CILLERUELO RAMOS

VALLADOLID, MAYO 2017



ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. RESUMEN	2
2. INTRODUCCION	2
3. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	4
4. HIPÓTESIS DE TRABAJO	4
5. MATERIAL Y MÉTODOS	5
6. RESULTADOS	
6.1. Análisis global.....	6
6.2. Análisis de la supervivencia.....	7
6.3. Análisis de la muestra por grupos.....	8
7. DISCUSIÓN	
7.1. ¿Existe un esquema uniforme y adecuado de seguimiento de los pacientes tratados quirúrgicamente de un cáncer de pulmón?.....	12
7.2. ¿Cómo repercuten en el diseño de los modelos los datos de la estadificación tumoral postquirúrgica?.....	12
7.3. ¿Cuál es la influencia de la resección pulmonar practicada?.....	13
7.4. ¿Cómo influye la detección precoz de recidivas en el diseño del modelo?.....	14
7.5. ¿Cuál debe ser el peso en el diseño de un esquema de seguimiento del resto de la comorbilidad previa y la postoperatoria surgida?.....	15
7.6. En razón de la probabilidad de aparición de nuevas neoplasias ¿Cómo puede influir este factor en el diseño de seguimiento a largo plazo de los pacientes?.....	16
7.7. Del análisis de los datos a un diseño de seguimiento útil.....	17
8. CONCLUSIONES	19
9. BIBLIOGRAFÍA	20

1. RESUMEN

El evidente desacuerdo que presentan las guías en cuanto al seguimiento de los pacientes intervenidos de cáncer de pulmón, nos ha hecho plantearnos la posibilidad de diseñar un esquema de seguimiento uniforme y válido para todos. Para ello, se realizó un seguimiento durante años y un análisis de determinadas variables en un grupo de pacientes intervenidos quirúrgicamente de cáncer de pulmón. Después, en función de los resultados obtenidos, se elaboró un posible algoritmo de seguimiento para estos enfermos.

2. INTRODUCCIÓN

El cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbi-mortalidad en el mundo. El cáncer de pulmón a nivel global es el tercer cáncer más frecuentemente diagnosticado en ambos sexos, el primero en hombres y el tercero en mujeres. En el año 2012 se diagnosticaron en España 26.715 casos nuevos de cáncer de pulmón, lo que supone un 12.39% del total de casos nuevos de cáncer diagnosticados ese año, solamente por detrás de los de colon y próstata. Fue el segundo cáncer más frecuente en hombres y el cuarto en mujeres. En ese mismo año, el cáncer de pulmón fue responsable de 1,59 millones de muertes a nivel mundial, convirtiéndose en la causa principal de muerte por cáncer en ambos sexos ¹.

El riesgo de tener cáncer de pulmón aumenta con la edad, presentando su máxima incidencia entre los 55 y 65 años, siendo más frecuente en hombres. Durante los últimos años, debido al incremento del número de mujeres fumadoras, la incidencia en ellas ha aumentado considerablemente. La relación entre el cáncer de pulmón y el tabaco se conoce desde hace años, observándose su asociación en alrededor del 90% de los pacientes. Los fumadores tienen un riesgo de 10 a 20 veces mayor de desarrollar cáncer de pulmón (según el número de cigarrillos fumados al día) que los no fumadores. Otros factores de riesgo conocidos son la exposición al asbesto, al radón, padecer EPOC y la presencia de antecedentes familiares de la enfermedad ².

El cáncer de pulmón se divide en dos tipos: el cáncer de células pequeñas o microcítico y un segundo grupo formado por carcinomas no microcíticos. Este último constituye el 80% de las neoplasias pulmonares, y en él se incluyen el carcinoma epidermoide, el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes. En España, el más frecuente es el adenocarcinoma, mientras que el microcítico es el de peor pronóstico ².

En el caso del no microcítico, el tratamiento depende de la extensión del tumor, y se basa en la cirugía y/o la quimioterapia y/o la radioterapia.

La cirugía es el principal tratamiento curativo de esta enfermedad y el tipo de cirugía dependerá del tamaño, localización y extensión del tumor. La radioterapia puede ser curativa en una minoría de pacientes y paliativa en la mayoría de ellos. En los estadios avanzados, la quimioterapia mejora la calidad de vida y ofrece pequeños beneficios en la supervivencia media, aunque la supervivencia, por lo general, es corta.

Dada la alta tasa de mortalidad que presenta esta enfermedad, es fundamental un diagnóstico precoz de la misma para instaurar lo antes posible un tratamiento eficaz.

El riesgo de recurrencia del cáncer de pulmón es mayor los dos primeros años después de la resección quirúrgica, por eso durante este periodo el seguimiento de los pacientes debe ser más minucioso. También se sabe que el riesgo de desarrollar nuevos tumores pulmonares aumenta un 1-2% cada año, por lo que el seguimiento debe mantenerse de por vida. Además, un 20-30% de los pacientes presentarán metástasis a distancia, siendo las localizaciones más comunes los huesos, el hígado y las glándulas suprarrenales ³.

Existen claras discrepancias en cuanto al tipo de seguimiento a realizar y la periodicidad del mismo tras la intervención quirúrgica. **(Tabla I)**

Organization		Follow-up
National Comprehensive Cancer Network ²⁵	Year 1-2	History, physical examination, and CT every 4-6 months
	Year 3-5	History, physical examination, and CT every 12 months
	After year 5	History, physical examination, and CT every 12 months
American College of Chest Physicians ⁵	Year 1-2	History and physical examination with CXR, or CT every 6 months
	Year 3-5	History and physical examination with CXR, or CT every 12 months
	After year 5	History and physical examination with CXR, or CT every 12 months
American Society of Clinical Oncology ¹³	Year 1-2	History and physical examination every 3 months
	Year 3-5	History and physical examination every 6 months
	After year 5	History and physical examination every 12 months
European Society for Medical Oncology ²⁰	Year 1-2	History and physical examination with CT every 6 months
	Year 3-5	History and physical examination with CT every 12 months
	After year 5	History and physical examination with CT every 12 months
American Association of Thoracic Surgeons ¹⁸	Year 1-2	SDCT every 6 months
	Year 3-5	SDCT every 12 months
	After year 5	LDCT every 12 months for life
International Consensus ⁶	Year 1-2	History, physical examination, and CXR every 3 months. CT when indicated
	Year 3-5	History, physical examination, and CXR every 6 months. CT when indicated
	After year 5	History, physical examination, and CXR every 12 months. CT when indicated
American College of Radiologists ²¹	Year 1-2	History and physical examination every 2-4 months and CXR every 6 months. CT every 12 months
	Year 3-5	History, physical examination, and CXR every 6 months. CT every 12 months
	After year 5	History and physical examination. CT every 12 months

Tabla I. Resumen de las guías para el seguimiento del cáncer de pulmón después de la resección curativa

3. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

Se basa en el evidente desacuerdo acerca del seguimiento de los pacientes con cáncer de pulmón operados quirúrgicamente. Cada una de las guías publicadas hasta el momento, sugiere un esquema de seguimiento distinto al que proponen las demás, no habiendo a día de hoy preferencia por ninguno en concreto. Por lo que es recomendable diseñar un esquema uniforme y adecuado de seguimiento de los pacientes intervenidos quirúrgicamente de cáncer de pulmón.

4. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Es posible diseñar un algoritmo de seguimiento aplicable a todos los pacientes intervenidos quirúrgicamente de cáncer de pulmón que permita conocer de un modo eficaz y eficiente su pronóstico de vida a largo plazo y los parámetros

para predecirle en los aspectos oncológico, funcional y general de los pacientes.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio ambispectivo de seguimiento: estudio retrospectivo sobre una base prospectiva. Se parte de un grupo de pacientes intervenidos quirúrgicamente de cáncer de pulmón, a quienes se les ha realizado un seguimiento durante los años posteriores. El objetivo del mismo es realizar un análisis de la supervivencia, la morbilidad y la mortalidad observada en ellos, para a continuación, estudiar los factores pronósticos que han influido en los resultados de dicho análisis.

Lo primero que se realizó, fue un análisis de supervivencia y la determinación de factores pronósticos que influyeron en que esta fuera mayor o menor. Esto dividió nuestra muestra inicial en dos grupos de pacientes: por un lado, aquellos cuya supervivencia era inferior a 10 años (A), y por el otro, aquellos que sobrevivieron más de 10 años tras ser intervenidos (B).

Posteriormente, se procedió al análisis de la morbilidad y mortalidad observada en los pacientes cuya supervivencia había sido superior a 10 años. De este modo, nuestro segundo grupo quedaba distribuido de la siguiente forma: aquellos enfermos fallecidos después de más de 10 años (B1), y en segundo lugar, aquellos que continuaban vivos al cierre del estudio tras más de 10 años de supervivencia (B2).

Las variables a estudio fueron distintas en función del grupo al que pertenecieran los pacientes. En todos los sujetos que participaron, se estudiaron tres tipos de variables: epidemiológicas (sexo y edad), tumorales (tipo de intervención, histología, descriptores T, N y M y estadio patológico) y evolutivas (metástasis y recidiva e intervalo libre de enfermedad). Tras la primera división de la muestra en dos grupos, solamente en los supervivientes de más de 10 años se analizaron variables de comorbilidad (diabetes mellitus, EPOC, enfermedad cardiológica, enfermedad vascular y diagnóstico previo de otras neoplasias) y de morbilidad (diabetes mellitus, EPOC, enfermedad

cardiológica, enfermedad vascular, desarrollo de otras neoplasias y tabaquismo continuado).

El análisis estadístico de los resultados obtenidos se realizó de la siguiente manera:

- Análisis univariante:
 - Variables cuantitativas: Media y desviación típica.
 - Variables cualitativas: Distribución de frecuencias.
 - Asociación de variables cuantitativas: t de student.
 - Asociación de variables cualitativas: Chi Cuadrado de Pearson, test exacto de Fisher, test razón de verosimilitud.
 - Estudio de supervivencia: Kaplan-Meier, Long Rank, Tarone-Ware.
- Regresión logística univariante y multivariante.
 - Curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*)

Se utilizó el programa IBM SPSS statistics versión 20.0 para Windows.

La significación estadística se marcó en un $p < 0,05$.

6. RESULTADOS

6.1. Análisis global

La muestra elegida para el estudio está formada por 638 pacientes intervenidos quirúrgicamente de CBP entre los años 1979 y 2000, con resección completa y con seguimiento postoperatorio protocolizado. Se compone de 605 varones (94,8%) y 33 mujeres (5,2%), cuya edad media es de 62 años.

Según el **tipo de intervención** a la que fueron sometidos los pacientes, obtuvimos la siguiente distribución: neumonectomía: 306 (48%); lobectomía: 255 pacientes (40%); resección broncoplástica: 18 casos (2,8%) y resección sublobar: 59 casos (9,2%).

La **clasificación histológica** del tumor, nos muestra que las estirpes más frecuentes fueron el carcinoma epidermoide (406 pacientes, 63,6%) y el

adenocarcinoma (111 pacientes, 17,4%). Las estirpes restantes presentaron la siguiente frecuencia: tumor de células grandes (53 casos, 8,3%); tumor mixto (43 pacientes, 6,7%) y tumor microcítico (25 casos, 3,9%).

En cuanto al **estadio tumoral**, 75 pacientes (11,8%) presentaban un CBP en estadio IA, 277 (43,4%) en estadio IB, 11 (1,7%) estadio IIA, 142 (22,3%) estadio IIB, 102 (16%) estadio IIIA, 24 pacientes (3,8%) en estadio IIIB, y finalmente 7 pacientes (1,1%) estadio IV.

Durante el periodo de seguimiento, 115 pacientes (18%) desarrollaron **metástasis**, y 250 pacientes (39,2%) presentaron **recidiva** del tumor.

El número total de **pacientes fallecidos** fue 483 (75,7% de la muestra). En el postoperatorio inmediato (30 primeros días) fallecieron 6 pacientes (1,2%). Las causas de la muerte durante el seguimiento fueron las siguientes: 54 casos debido a metástasis (11,2%); 176 por recidiva tumoral (36,4%); 76 por causa funcional (15,7%), y por otras causas independientes del tumor primitivo 171 casos (35,4%). **(Tabla II)**

Global		Casos	Porcentaje
Causa éxito	Postoperatorio inmediato	6	1,2
	Metástasis	54	11,2
	Recidiva tumoral	176	36,4
	Funcional	76	15,7
	Otras	171	35,4
	Total	483	75,7

Tabla II. Muestra global. Causa de éxito.

6.2. Análisis de la supervivencia

La curva de supervivencia global obtenida de la muestra fue la siguiente: **(Figura 1)**

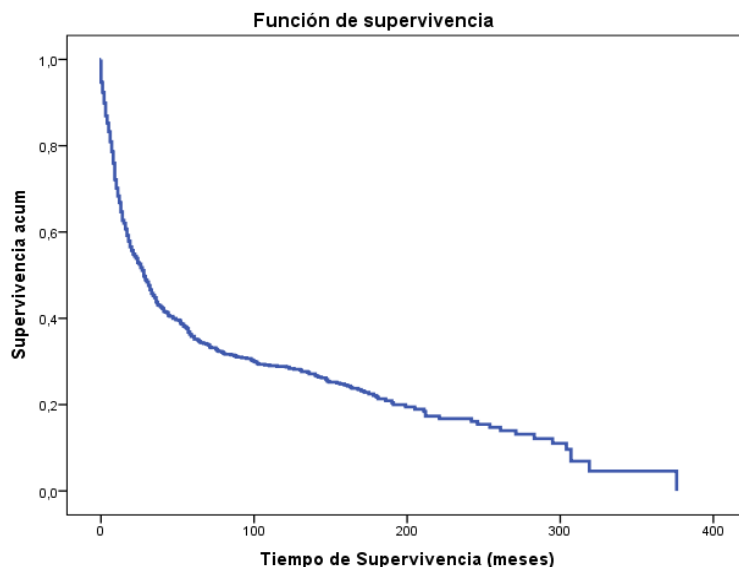


Figura 1. Curva de supervivencia global

Se calculó una media de supervivencia estimada de 90,05 meses (IC 95%: 79,77-100,33) y mediana de 28 meses (IC 95%: 25,53-33,47).

Del total de 638 pacientes, 430 (67,39%) tuvieron una supervivencia menor de 10 años (grupo A). 173 pacientes del total (27,12%) tuvieron una supervivencia igual o mayor de 10 años (grupo B). Durante el seguimiento, se perdieron 35 pacientes (5,48%).

6.3. Análisis de la muestra por grupos

Al realizar el estudio de la comparación de los grupos A y B, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en las variables de edad, sexo, histología tumoral y tipo de intervención quirúrgica.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos A y B en las variables estadio, descriptores T y N, y desarrollo de metástasis postquirúrgicas y recidivas.

En la realización del modelo de **regresión logística**, en el **análisis univariante**, se observó significación estadística ($p < 0,001$) en las variables estadio tumoral, descriptores T y N y desarrollo de metástasis y recidiva. En el **análisis multivariante ajustado**, se observó significación estadística ($p < 0,001$)

en las variables grupos de edad, descriptor N y desarrollo de metástasis y de recidiva tumoral.

Los datos obtenidos en el análisis multivariante, se incluyeron en una **curva ROC** para valorar la bondad del modelo creado. El área bajo la curva obtenida fue de 0,852; con un IC 95% (0,821 – 0,884), alcanzando significación estadística ($p < 0,001$). (**Figura 2**)

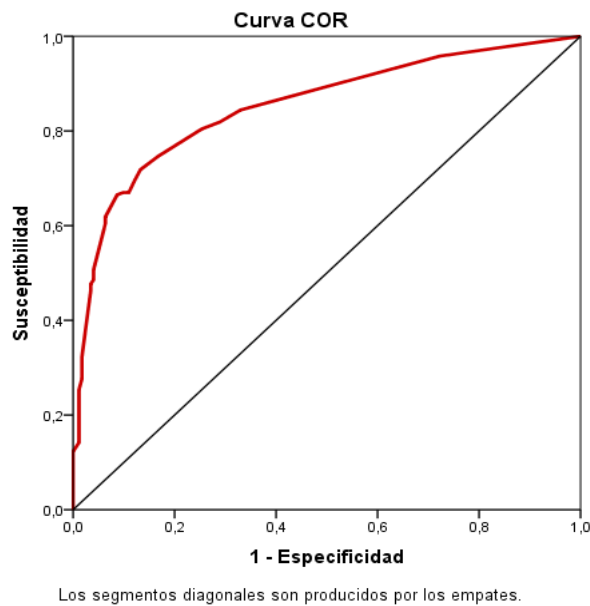


Figura 2. Curva ROC del análisis multivariante (grupos A y B)

Las **curvas de supervivencia** de ambos grupos fueron las siguientes: (**Figura 3**)

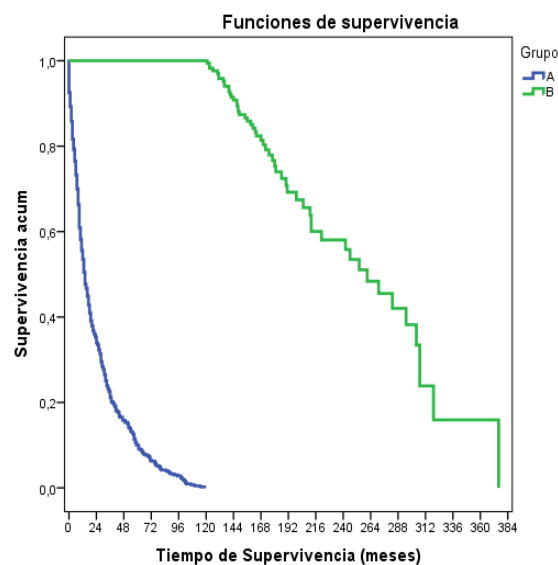


Figura 3. Curva de supervivencia comparativa (grupos A y B)

La media de supervivencia obtenida para el grupo A fue de 23,44 meses (IC 95%: 21,07-25,81) y la del grupo B, fue de 254,82 meses (IC 95%: 234,89-274,79)

Los pacientes cuya supervivencia fue superior a 10 años (grupo B) fueron subdivididos en aquellos que fallecieron durante el seguimiento a partir de los 10 años (grupo B1), y aquellos que permanecieron vivos al finalizar el estudio (grupo B2).

54 fueron los pacientes que tuvieron una supervivencia igual o mayor de 10 años y fallecieron durante el seguimiento (31,21% del grupo B). Al final del estudio, continuaron vivos 119 pacientes (68,8% del grupo B).

Las variables a estudio en todos los grupos fueron sexo, edad, tipo de intervención, histología tumoral, factores T, N y M, estadio tumoral, desarrollo de metástasis y/o recidiva e intervalo libre de enfermedad.

En la realización del modelo de **regresión logística comparando los subgrupos B1 y B2, en el análisis univariante**, se observa significación estadística en las variables desarrollo de metástasis ($p=0,030$) y recidiva ($p=0,014$). En el **análisis multivariante** ajustado por edad, solo se observó significación estadística en la variable desarrollo de recidiva tumoral ($p=0,006$).

Los resultados del análisis multivariante fueron trasladados a una **curva ROC** para valorar la bondad del modelo creado. El área bajo la curva obtenida fue de 0,650.

Se realizó un análisis adicional en los supervivientes de más de 10 años (grupo B), en el que se incluyeron variables de comorbilidad (diabetes mellitus, EPOC, enfermedad cardiológica, enfermedad vascular y diagnóstico previo de otras neoplasias) y de morbilidad (diabetes mellitus, EPOC, enfermedad cardiológica, enfermedad vascular, desarrollo de otras neoplasias y tabaquismo continuado).

En el diseño del modelo de regresión logística, en el **análisis univariante**, se observa significación estadística en las variables: continuidad del hábito

tabáquico ($p=0,017$), desarrollo de enfermedad vascular en el seguimiento ($p=0,018$) y desarrollo de otras neoplasias ($p<0,001$). En el **análisis multivariante** ajustado por edad se observó significación estadística en las variables: desarrollo de recidiva tumoral ($p=0,006$), continuidad del hábito tabáquico tras la intervención ($p=0,031$), desarrollo de enfermedad vascular en el postoperatorio ($p=0,016$) y desarrollo de otras neoplasias ($p<0,001$).

Los datos obtenidos en el análisis multivariante, se incluyeron en una **curva ROC** para valorar la bondad del modelo creado. El área bajo la curva obtenida fue de 0,746, con un IC 95% (0,662 – 0,831). (**Figura 4**)

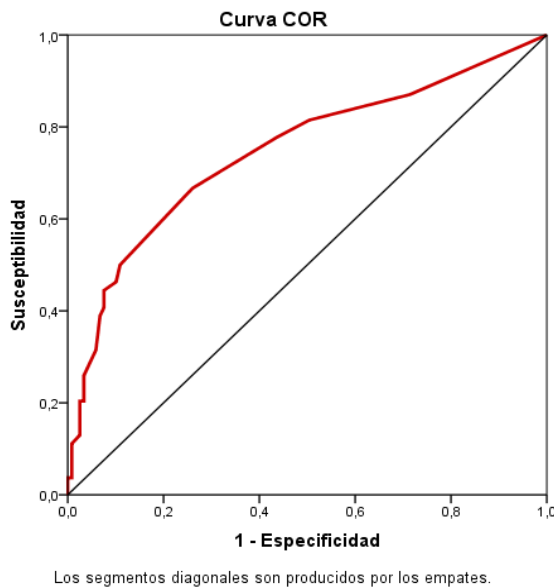


Figura 4. Curva ROC del análisis multivariante (grupos B1 y B2)

Las curvas de supervivencia de los grupos B1 y B2 fueron las siguientes: (**Figura 5**)

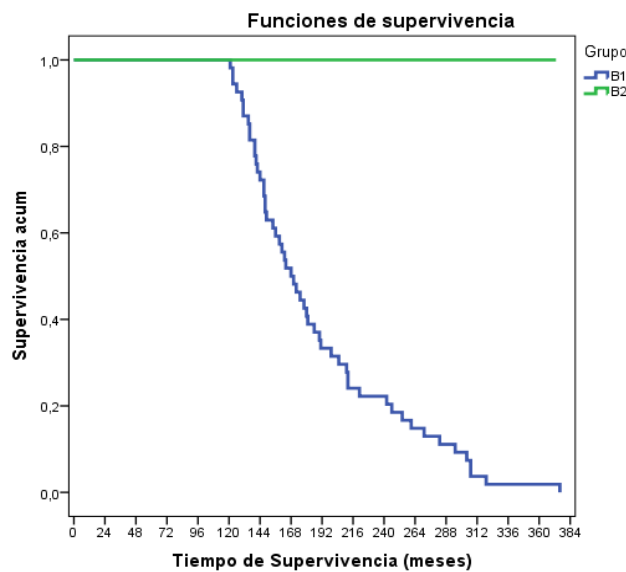


Figura 5. Curva de supervivencia comparativa (grupos B1 y B2)

7. DISCUSIÓN

7.1. ¿Existe un esquema uniforme y adecuado de seguimiento de los pacientes tratados quirúrgicamente de un cáncer de pulmón?

En la actualidad no existe un consenso en cuanto al método o la frecuencia de seguimiento en los pacientes intervenidos de exéresis de carcinoma broncopulmonar con intención curativa³. Las distintas sociedades científicas proponen esquemas de seguimiento que difieren tanto en la periodicidad del seguimiento, como en las exploraciones complementarias a realizar en el mismo.

7.2. ¿Cómo repercuten en el diseño de los modelos los datos de la estadificación tumoral postquirúrgica?

La estadificación tumoral está correlacionada directamente con la probabilidad de supervivencia tras la exéresis. Las supervivencias a los 5 años, para cada estadio, fueron, según la estadificación clínica y la patológica, respectivamente, las siguientes: IA, 50 y 73%; IB, 43 y 58%; IIA, 36 y 46%; IIB, 25 y 36%; IIIA, 19 y 24%; IIIB, 7 y 9%, y IV, 2 y 13%⁴.

Las tasas de supervivencia a 5 años en los distintos estadios patológicos en nuestro estudio, fueron similares a las descritas en la bibliografía: Estadio IA: 69 %; Estadio IB: 54 %; Estadio IIA: 32 %; Estadio IIB: 33 %; Estadio IIIA: 26 %; Estadio IV: 0 %, con diferencia estadísticamente significativa entre ellos.

Los resultados de nuestro estudio, revelan que en los pacientes con una supervivencia superior a 10 años, la influencia del estadio tumoral no es significativa en la supervivencia de los mismos. Por lo que deducimos, que la relevancia del estadio tumoral radica en la supervivencia de los pacientes en los primeros años tras la intervención.

Sin embargo, la regresión logística no mostró resultados significativos en cuanto a la influencia del estadio tumoral en la comparación de los grupos A y B. Por otro lado, comparando estos mismos grupos, el descriptor N

individualmente si resultó significativo, sin embargo, no fue así al comparar los grupos B1 y B2.

7.3. ¿Cuál es la influencia de la resección pulmonar practicada?

Se sabe que el riesgo quirúrgico postoperatorio aumenta en función de la amplitud de la resección. En nuestro trabajo, si consideramos a la totalidad de los pacientes, el tipo de intervención influyó claramente en la supervivencia. No obstante, cuando comparamos los grupos A y B por un lado, y B1 y B2 por el otro, las diferencias no resultaron significativas en ninguna de las comparaciones.

Durante los últimos años, el porcentaje de neumonectomías realizado ha ido disminuyendo, como se muestra en el gráfico inferior, comparando con diferentes series publicadas, como Spiliopoulos, en el que el porcentaje de neumonectomías desciende del 42% en una serie histórica ⁵. En otros trabajos del Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico SEPAR (GCCB), se ha visto como descendía el porcentaje, siendo del 29% en 1997.. La disminución del número de neumonectomías practicadas también se ha producido en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, siendo del 8% en el año 2013, cifra similar a la publicada por la European Society of Thoracic Surgeons (ESTS), la cual fue del 8,3% en 2014 ⁶. **(Figura 6)**

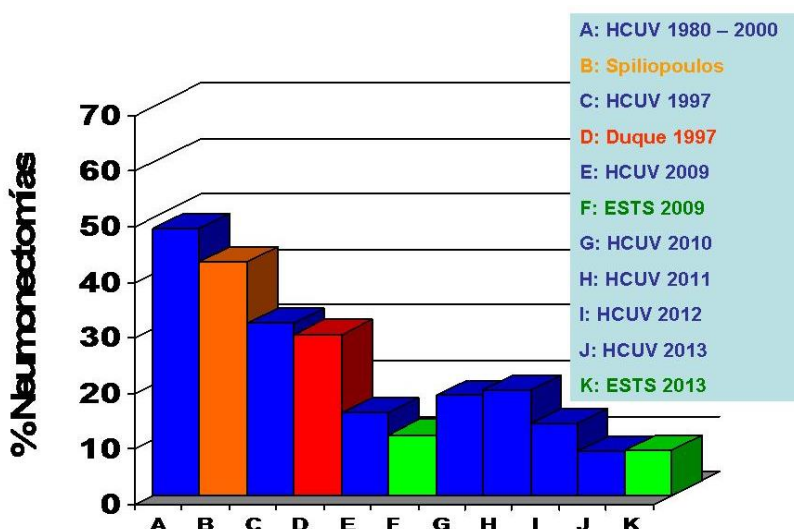


Figura 6. Gráfica comparativa del porcentaje de neumonectomías

Podemos finalizar diciendo que en nuestro trabajo, el tipo de intervención realizada en los pacientes no ha influido de manera significativa en la supervivencia a medio y largo plazo.

7.4. ¿Cómo influye la detección precoz de recidivas en el diseño del modelo?

Aproximadamente, un 20-30% de los pacientes presentarán metástasis a distancia después de la resección tumoral. Las localizaciones más frecuentes de estas son en el cerebro, huesos, hígado y glándulas suprarrenales. La enfermedad metastásica se considera incurable, y su tratamiento en este contexto suele tener naturaleza paliativa. Por eso, no está justificada la vigilancia con pruebas de imagen según las guías ³.

Gracias a la aparición del TAC como método de screening, múltiples estudios han demostrado una inversión en las cifras de incidencia de recurrencia de la enfermedad, siendo la detección de recidiva locoregional más frecuente y precoz que la diseminación metastásica. Debido a que la recidiva locoregional es potencialmente tratable con intención curativa, la vigilancia de estos pacientes tras la resección adquiere especial importancia ³.

El 39,2% de los pacientes de nuestro trabajo presentaron recidiva locoregional, siendo esta la causa de muerte de un 70,4% de los casos. La comparación del desarrollo de recidiva en los distintos grupos de pacientes se muestra en la siguiente tabla: **(Tabla III)**

	INCIDENCIA RECIDIVA	PORCENTAJE FALLECIDOS POR RECIDIVA
GRUPO A	55,8%	72%
GRUPO B	5,8%	50%
GRUPO B1	13%	72%
GRUPO B2	2,5	-

Tabla III. Incidencia de recidiva y su respectivo porcentaje de fallecidos.

Los análisis estadísticos univariantes y multivariantes mostraron diferencias significativas en la incidencia de recidiva en la comparación de los grupos A y B, y B1 y B2.

La incidencia de recidiva locoregional en la totalidad de los pacientes de nuestro estudio (39,2%) fue cercana al límite superior de la señalada en otras publicaciones (15 – 39%), mientras que la incidencia de metástasis (18%) fue discretamente inferior a las descritas en la literatura (20 - 30%).

El seguimiento de nuestros pacientes, permitió la aplicación de un tratamiento con intención curativa en el 17,4% de los pacientes diagnosticados de metástasis única a distancia, y en el 23,2% de los casos de recidiva locoregional. De los 78 pacientes tratados, 49 (62,8%) permanecen vivos. De ellos, 32 (65,3%) sin evidencia de enfermedad y 17 (34,7%) con evidencia de enfermedad en el momento del cierre del estudio.

Podemos concluir que, el desarrollo de metástasis, influye en que los pacientes sobrevivan más o menos de 10 años, pero no significativamente en la supervivencia de los que superan la cifra de 10 años tras ser intervenidos. El desarrollo de recidiva tumoral, influye en la supervivencia de los pacientes tanto antes como después de los 10 años.

7.5. ¿Cuál debe ser el peso en el diseño de un esquema de seguimiento del resto de la comorbilidad previa y la postoperatoria surgida?

En lo referente a la comorbilidad previa, el único dato relevante fue la edad menor o mayor de 70 años en el momento de la intervención, que influyó en la probabilidad de supervivencia durante los primeros 10 años de seguimiento. Sin embargo, la presencia preoperatoria de enfermedad cardíaca controlada, enfermedad vascular periférica o diabetes mellitus, no influyó significativamente en la supervivencia de los pacientes superados los 10 años de la intervención.

En cuanto a la morbilidad desarrollada a partir de los 10 años de seguimiento tras la intervención, destacar que influye negativamente en la supervivencia de

estos pacientes la persistencia del hábito tabáquico y el desarrollo de enfermedad vascular periférica. No obstante, el desarrollo en el seguimiento de enfermedad cardiológica o de diabetes mellitus no influyó en la mortalidad de los pacientes a partir de dicho momento.

7.6. En razón de la probabilidad de aparición de nuevas neoplasias ¿Cómo puede influir este factor en el diseño de seguimiento a largo plazo de los pacientes?

La literatura recoge que el riesgo de padecer un nuevo cáncer de pulmón metacrónico tras la resección de un CBP, oscila entre el 1-2% por año. De estos pacientes, pueden ser indicación de tratamiento curativo entre un 75-81% de los casos, lo cual se asocia con un aumento de la supervivencia en los mismos ³.

La incidencia de tumores primarios distintos al cáncer de pulmón varía entre un 5-8%, siendo su frecuencia un 31% mayor que en la población general. Las localizaciones extrapulmonares más frecuentes de estos segundos tumores son los aparatos genitourinario, digestivo y la esfera otorrinolaringológica ⁸.

La incidencia de segundas neoplasias en los pacientes de nuestro estudio con una supervivencia mayor de 10 años fue del 10,4 %. Las localizaciones más frecuentes fueron pulmón, aparato digestivo, genitourinario y ORL. Su desarrollo se produjo en 5 casos (27,7%) en los primeros 10 años de supervivencia, y en 13 (72,3%) después de este periodo.

En los análisis uni y multivariante que comparaban los subgrupos B1 y B2, el desarrollo de segundas neoplasias resultó estadísticamente significativo, siendo del 24,1% en aquellos que fallecieron tras más de 10 años de seguimiento y del 4,2% en aquellos que permanecían vivos al finalizar este trabajo. Se desarrollaron en los primeros 10 años en el 30,8 % en el subgrupo B1 y en un 25% en el B2.

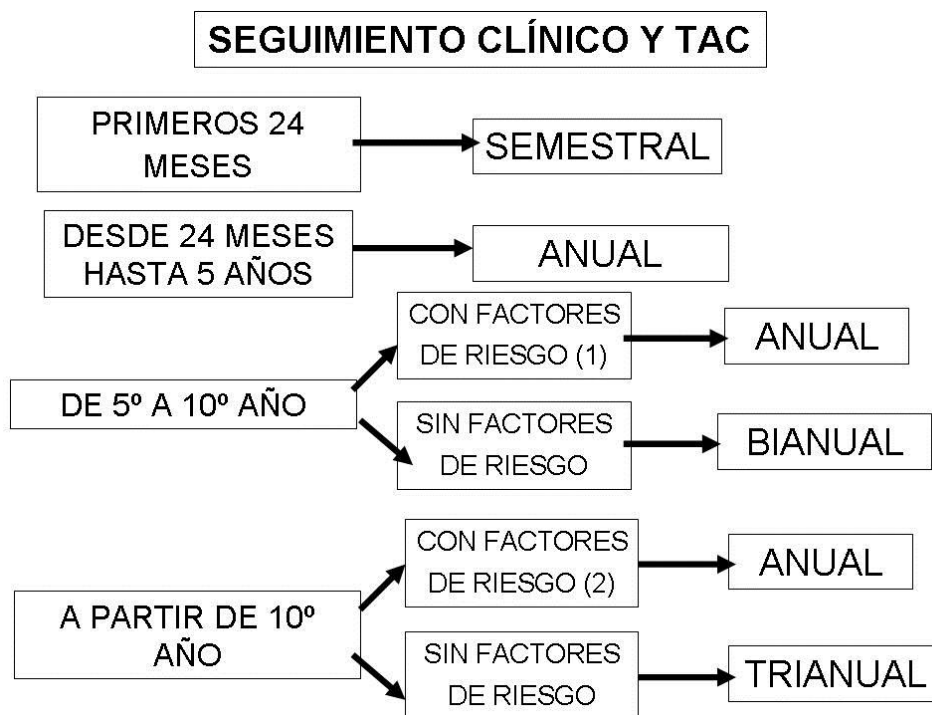
Se puede afirmar, que el desarrollo de segundas neoplasias tuvo una alta incidencia en los pacientes superados los 10 años tras la intervención, influyendo su desarrollo negativamente en la supervivencia de los mismos.

7.7. Del análisis de los datos a un diseño de seguimiento útil.

Como sabemos, no existe un consenso en lo relativo al seguimiento de los pacientes operados de CBP, por lo que en base a los resultados de este estudio, vamos a proponer un algoritmo de seguimiento guiándonos por las siguientes pautas:

1. Recomendar seguimiento exhaustivo los primeros 24 meses, con evaluación clínica y radiológica con TAC con una periodicidad de 6 meses; puesto que es la época de mayor riesgo de recidiva locoregional y metástasis a distancia.
2. Recomendar seguimiento anual con evaluación clínica y radiológica mediante TAC toraco-abdominal del segundo al quinto año por el mayor riesgo de aparición de otros tumores. A partir del quinto año, será bianual si no presentan factores de riesgo (edad superior a 70 años en el momento de la intervención, N2 o N3 al diagnóstico o desarrollo de metástasis y/o recidiva durante el seguimiento)
3. Se recomienda seguimiento durante toda la vida, por el aumento del riesgo de aparición de neoplasias con el paso de los años, ya que su diagnóstico y tratamiento precoz influye en la supervivencia de los pacientes. En nuestro trabajo, hemos observado factores que influyen en el aumento de la mortalidad durante el seguimiento a largo plazo, como son la persistencia del hábito tabáquico, el desarrollo de enfermedad vascular, recidiva locoregional u otras neoplasias.

A partir del décimo año, la periodicidad trianual de la revisión podría aconsejarse, siempre y cuando no estén presentes los factores de riesgo señalados. **(Figura 7)**



FACTORES DE RIESGO (1)	FACTORES DE RIESGO (2)
Edad de intervención mayor de 70 años	Continuidad en el hábito tabáquico
Enfermedad N2-N3	Desarrollo de enfermedad vascular
Desarrollo de metástasis en el seguimiento	Desarrollo de recidiva en el seguimiento
Desarrollo de recidiva en el seguimiento	Desarrollo de otras neoplasias

Figura 7. Algoritmo de seguimiento según tiempo desde la intervención del CBP y factores de riesgo.

8. CONCLUSIONES

1. Debido al desacuerdo existente en lo referente al seguimiento de los pacientes operados de cáncer de pulmón, es necesario el diseño de un único algoritmo que permita un seguimiento eficiente y la detección de nueva patología.
2. La importancia del estadio tumoral radica en la supervivencia de los pacientes en los primeros años tras la intervención. Superados los 10 años de la intervención, el estadio no es significativo para la supervivencia.
3. El tipo de intervención realizada en los pacientes no ha influido de manera significativa en la supervivencia a medio y largo plazo.
4. El desarrollo de metástasis, influye en que los pacientes sobrevivan más o menos de 10 años, pero no significativamente en la supervivencia de los que superan la cifra de 10 años tras ser intervenidos. El desarrollo de recidiva tumoral, influye en la supervivencia de los pacientes tanto antes como después de los 10 años.
5. La edad superior a 70 años en el momento de la intervención, influye en la supervivencia en los primeros 10 años de seguimiento.
6. La persistencia del hábito tabáquico y el desarrollo de enfermedad vascular periférica influyen de forma negativa en la supervivencia de estos pacientes.
7. El desarrollo de segundas neoplasias tuvo una alta incidencia en los pacientes que continuaban vivos después de 10 años de la intervención.
8. El modelo de seguimiento propuesto, recomienda evaluaciones cada seis meses durante los dos primeros años, y a continuación, anuales hasta el quinto año. A partir de este momento, las revisiones serán bianuales si no presentan factores de riesgo. En aquellos que permanezcan vivos más allá de los 10 años, se valoraran las revisiones trianuales según la presencia o ausencia de los mismos.

9. BIBLIOGRAFIA

- ¹ Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2016. Depósito Legal: M-2399-2016. Disponible en: <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105460-el-cancer-en-espana-2016#content>
- ² Asociación Española contra el cáncer (AECC) [Internet] España [actualizado el 25 mayo 2016] Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdepulmon/Paginas/cancerdepulmon.aspx>
- ³ Hanna HC, Keshavjee S. How to Follow up Patients After Curative Resection of Lung Cancer. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2013; 25: 213-17.
- ⁴ J. Sanchez de Cos et al . SEPAR Guidelines for Lung Cancer Staging. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47(9):454-465. Disponible en: <http://www.archbronconeumol.org/en/separ-guidelines-for-lung-cancer/articulo/S1579212911000929/>
- ⁵ Spiliopoulos A, de Perrot M. Four decades of surgery for bronchogenic carcinoma in one centre. *Eur Respir J* 2000; 15(3): 543-6
- ⁶ López Encuentra A, Gómez de la Cámara A et al. Validation of a central review board of staging prior to surgery for non small cell lung cancer-impact on prognosis: a multicenter study. *Respiration* 2002; 69(1): 16-24.
- ⁷ Database Report Silver Book 2014. Disponible en: www.ests.org.
- ⁸ Surapanemi R, Singh P, Rajagopalan K et al. Stage I Lung Cancer Survivorship. *J Thorac Oncol*. 2012; 7: 1252-1256.