



Universidad  
Zaragoza

# ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON CARCINOMA DE PULMÓN RESECADO Y TRATADO CON QT COMPLEMENTARIA

Curso académico 2018 - 2019

TUTOR: ÁNGEL ARTAL CORTÉS  
REALIZADO POR: MIRANDA DOZ ARCAS

TRABAJO DE FIN DE GRADO

# ÍNDICE

1.	Abstract	2
2.	Introducción	4
3.	Objetivo	9
4.	Métodos	10
	A. Pacientes	
	B. Métodos	
	Selección de pacientes	
	Análisis estadístico	
4.	Resultados	13
5.	Discusión	19
6.	Anexos	23
7.	Bibliografía	47

## 1. ABSTRACT

**INTRODUCCIÓN:** la quimioterapia adyuvante en el cáncer de pulmón no microcítico resecable (con o sin radioterapia) ha demostrado aumentar la supervivencia de los pacientes, frente a los que solo reciben cirugía.

**OBJETIVO PRINCIPAL:** análisis de las características y la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico resecado remitidos para valorar indicación de quimioterapia adyuvante al servicio de Oncología del Hospital Miguel Servet desde 19/02/2009 hasta 31/12/2017.

**MÉTODOS:** se han analizado pacientes con indicación de tratamiento con quimioterapia adyuvante a la cirugía. Para el análisis se han recogido de manera retrospectiva las características básicas de cada paciente, el tipo de quimioterapia que recibieron y si completaron el tratamiento, el tipo de cirugía que se les realizó y la evolución postquirúrgica, si recibieron o no radioterapia y la tasa de recaídas.

Posteriormente se ha realizado el análisis estadístico de los datos recogidos y se presentan los resultados.

### **EQUIPO INVESTIGADOR:**

- CENTRO: Hospital Universitario

Miguel Servet

- INVESTIGADORES: Dr. Ángel Artal Cortes, Miranda Doz Arcas

## ENGLISH:

**INTRODUCTION:** Adjuvant chemotherapy in non-microcytic resectable lung cancer (with or without radiotherapy) has been shown to increase patient survival, compared to those who only receive surgery.

**MAIN GOAL:** Analysis of the characteristics and survival of patients with resected non-small cell lung cancer referred to assess the indication of adjuvant chemotherapy at the Oncology Department of Hospital Miguel Servet from 02/19/2009 to 12/31/2017.

**METHODS:** We have analyzed patients with indication of treatment with adjuvant chemotherapy at surgery. For the analysis, we retrospectively collected the basic characteristics of each patient, the type of chemotherapy they received and if they completed the treatment, the type of surgery that was performed and the postoperative evolution, whether or not they received radiotherapy and the rate of relapses

Subsequently, the statistical analysis of the collected data was performed and the results are presented.

### **RESEARCH TEAM:**

- CENTER: Hospital Universitario Miguel Servet
- RESEARCHERS: Dr. Ángel Artal Cortes, Miranda Doz Arcas

## 2. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en la población. Cada año se diagnostican en torno a 1.800.000 casos nuevos de cáncer de pulmón en todo el mundo, alrededor del 80% de los cuales son de tipo de células no pequeñas (CPCNP)<sup>1</sup>.

A nivel mundial, representa el 13% de todos los diagnósticos de cáncer y el 29% de las muertes por cáncer (32% en varones, 25% en mujeres).<sup>2</sup> La incidencia máxima se da a partir de los 65 años.

Los cánceres más frecuentes diagnosticados en España en 2019 serán los de colon y recto (44.937 nuevos casos), próstata (34.394), mama (32.536), pulmón y vejiga urinaria (23.819). En menor medida, los siguientes cánceres más frecuentes serán los linfomas no Hodgkin, y los cánceres de cavidad oral y faringe, páncreas y estómago.<sup>3</sup>

En nuestro país es un tumor muy frecuente (29.503 nuevos casos estimados al año en España en la población general en el año 2019). Sin embargo, debido a su alta mortalidad (22.896 casos en 2018) su prevalencia a los 5 años es relativamente baja (28.833 pacientes).<sup>3</sup>

Es importante destacar que el cáncer de pulmón pasará de ser el cuarto tumor más diagnosticado en mujeres en las estimaciones para el año 2015 al tercero más incidente para el año 2019, en probable relación con el aumento del consumo de tabaco en mujeres (más tardío). Así, la incidencia de cáncer de pulmón en mujeres ha continuado aumentando, mientras que la tasa de incidencia en varones continúa reduciéndose. Pese a todo, el consumo de tabaco continúa siendo más frecuente en hombres que en mujeres de acuerdo con los datos de EUROSTAT para el año 2014, 26,2% de fumadores entre los varones frente a un 18,5 % de las mujeres.<sup>3</sup>

Entre el 80-90% de los cánceres de pulmón se dan en fumadores, o en personas que hayan dejado de fumar recientemente. Los fumadores tienen un riesgo de 10 a 20 veces mayor de desarrollar cáncer de pulmón y otros tumores que los no fumadores.<sup>4</sup>

No hay evidencia concreta de que fumar esté asociado a una variedad histológica específica, aunque tiende a relacionarse más con el carcinoma epidermoide y con el cáncer de células pequeñas, y menos frecuentemente con el adenocarcinoma.

La incidencia del resto de tumores relacionados con el tabaco, como los de cavidad oral y faringe, vejiga urinaria, etc., también aumentará en 2019. De los componentes del humo de tabaco destacan como agentes cancerígenos los hidrocarburos aromáticos policíclicos.<sup>4</sup> Otro agente

etiopatogénico a tener en cuenta es la contaminación ambiental, a lo que se pueden atribuir 500,000 muertes por cáncer de pulmón anualmente a nivel mundial. <sup>5</sup> El radón es un factor de riesgo que encontramos en la naturaleza. En el ambiente laboral, aumenta el riesgo en los que se tenga contacto con asbesto, petróleo y sus derivados y níquel.

La mejor manera de evitar el cáncer pulmonar es no fumar o dejar de hacerlo si ya se es fumador, lo que disminuye el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, de manera que al cabo de 15 años se aproxima al de los no fumadores. <sup>4</sup> Subrayando el hecho de que es mucho más coste-efectivo financiar tratamientos de deshabituación tabáquica que financiar un hipotético programa de cribado.<sup>6</sup>

Ante la escasa supervivencia de los casos de cáncer de pulmón y la baja detección en estadios iniciales, se ha propuesto la puesta en marcha de programas de cribado del cáncer de pulmón en fumadores, pero actualmente la eficacia y coste-efectividad de este tipo de programas aún es incierta, y esto explica que, a día de hoy, aún no se haya implementado un plan de cribado de forma reglada en la sanidad pública de ningún país europeo.

La cirugía es el tratamiento curativo más importante del cáncer de pulmón. La supervivencia a 5 años de los pacientes operados es inferior al 50%. La tasa de supervivencia en el total de pacientes ronda el 15%.<sup>7</sup> La importancia de un diagnóstico precoz es fundamental para aumentar la tasa de supervivencia, y para ello es vital un abordaje multidisciplinar del enfermo. <sup>8</sup>

Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud existen cuatro tipos celulares principales que suponen 88% de las neoplasias pulmonares primarias: carcinoma de células escamosas o epidermoide, el carcinoma microcítico (o de células de avena), el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes (o anaplásico de células grandes).

El resto son los carcinomas indiferenciados, carcinoides, tumores de las glándulas bronquiales y otros tipos tumorales más raros. <sup>9</sup>

Se divide a los pacientes en distintos grupos o estadios en función de la extensión tumoral, porque se correlaciona con la supervivencia. En aquellos pacientes en los que la enfermedad está localizada, la supervivencia es mayor que en aquellos en los que la enfermedad se puede considerar avanzada, porque ésta se ha extendido más allá del órgano de origen.

Los objetivos de esta división son ayudar a la planificación del tratamiento, orientar sobre el pronóstico, evaluar los resultados del tratamiento, facilitar el intercambio de información entre

los distintos profesionales implicados en el tratamiento del cáncer y ayudar a la investigación continuada contra el mismo.

El sistema de clasificación utilizado se denomina TNM. Se basa en la extensión anatómica de la enfermedad, determinada clínica e histo-patológicamente. Además, tiene la ventaja de puede ser suplementada más tarde por la información disponible de la cirugía.<sup>10</sup>

El TNM recoge información acerca de la extensión del tumor principal (T), la ausencia o presencia y extensión de metástasis en ganglios linfáticos regionales (N) y la ausencia o presencia de metástasis a distancia (M).

Se definen varios estadios (0, I, II, III y IV) en función de TNM de cada tumor.

Un estadio 0 (carcinoma in situ o CIS) es precanceroso. Hay células anormales presentes que no han diseminado a tejido cercano, pero pueden hacerlo en un futuro dando lugar a un cáncer.

Los estadios I, II y III implican la existencia de un tumor con extensión local. (Ver Tabla 1). El estadio IV constituye un cáncer diseminado.

El tipo de cáncer de pulmón y el estadio de la enfermedad definen el tipo de tratamiento necesario. La cirugía de resección pulmonar se sigue considerando como el tratamiento curativo de elección en estadios localizados o localmente avanzados, si bien solo el 25% de los pacientes son tributarios de ser intervenidos quirúrgicamente<sup>11</sup>.

Así pues, a continuación se citan las generalidades del tratamiento más indicado en cada estadio. Para ello se divide a los pacientes en dos grandes grupos como primera medida (ver Tabla 2):

Estadios I a IIIa: los pacientes que conforman este grupo son, en su mayoría, candidatos a cirugía con intención curativa. Se suele asociar en un gran porcentaje de ellos QT postoperatoria, y en aquellos estadios más avanzados se puede optar por la QT neoadyuvante o de inducción.

- Estadio I: los pacientes pertenecientes a este grupo se subdividen en dos grupos: Ia y Ib. La base del tratamiento de cualquier paciente en estadios Ia es la cirugía, quedando la QT relegada al siguiente estadio: Ib.
- Estadio II: el tratamiento se basa en la asociación de cirugía y QT postoperatoria, la cual ha demostrado aumentar la supervivencia de estos pacientes.
- Estadios IIIa: encontramos varios grupos dentro de este estadio:

IIIa – T3N1: es de elección la cirugía junto con QT. La QT puede realizarse de forma adyuvante, sin embargo, suele realizarse de forma posoperatoria debido a que la cirugía no debe retrasarse en el tiempo.

IIIa – N2: se realiza QT neoadyuvante, y si el estadio baja a N0 o N1, es el momento de plantear la cirugía.

IIIa – T4: podemos dividir a los pacientes de este grupo en función de si presentan nódulos múltiples ipsilaterales o un T > 7 cm, en cuyo caso deben recibir cirugía con intención curativa + QT; y otro grupo con invasión tumoral local, en cuyo caso el tratamiento de elección es paliativo, mediante la asociación de QT y RT.

En estadios I y II la cirugía radical ofrece la mejor posibilidad de curación, siendo menor la supervivencia cuanto más alto es el estadio.<sup>13</sup> Otro 20% de los pacientes con enfermedad localmente avanzada se someten a radioterapia torácica radical.<sup>7</sup>

Estadios IIIb y IV: estos pacientes no son candidatos a cirugía. Su tratamiento se basa en QT, QT + RT o asociación de QT y fármacos biológicos. La quimiorradioterapia combinada ha demostrado aumentar la supervivencia de estos pacientes respecto a la RT en monoterapia (estadios IIIb).<sup>12</sup>

Los pacientes con estadio IV que no reciben quimioterapia presentan una mediana de supervivencia de aproximadamente 4-6 meses. Consigue además una mejoría sintomática en aproximadamente el 60% de los pacientes.<sup>16</sup>

El papel de la quimioterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas ha sido ampliamente probado en ensayos clínicos desde la década de 1960.<sup>7</sup>

Se denomina quimioterapia adyuvante a la que se administra tras una intervención quirúrgica practicada para extirpar el tumor.<sup>14</sup> En este caso, el objetivo es eliminar las células cancerígenas que puedan quedar todavía en el organismo a nivel microscópico. Su finalidad es eliminar o disminuir la posible diseminación microscópica, subclínica. Es decir, buscar la curación o aumentar su supervivencia.<sup>14</sup>

La combinación de cisplatino y vinorelbina ha demostrado aumentar la supervivencia de los pacientes en estadios IIa a IIIa. Los pacientes con estadio Ia no se benefician del tratamiento con quimioterapia adyuvante.<sup>15</sup>

Varios estudios randomizados y los metanálisis subsiguientes han demostrado un incremento significativo de supervivencia en aquellos pacientes que reciben combinaciones con platino, al compararla con la supervivencia de los pacientes que reciben el mejor tratamiento de soporte.<sup>16</sup> El promedio de supervivencia de pacientes expuestos a quimioterapia es de 9 a 10 meses, y la tasa de supervivencia a un año es de 40% en estadios IV.

La combinación de dos fármacos ha demostrado mayores beneficios que el tratamiento en monoterapia (esquemas con Platino).<sup>16</sup>

La QT debe iniciarse en cuanto se haya establecido el diagnóstico y no está recomendado más de 4-6 ciclos de QT de primera línea.<sup>13</sup>

En el CPCNP avanzado que no haya progresado después de la primera línea, el tratamiento de mantenimiento ha demostrado mejorar la supervivencia. Tras completar una primera línea, el paciente continuará con monoterapia hasta la progresión o presencia de toxicidad.<sup>13</sup>

La QT de segunda línea ha demostrado beneficio en supervivencia y control de síntomas en el CPCNP avanzado y ECOG 0-2, independientemente de la histología. En estos casos se recomienda la monoterapia en el tratamiento de segunda línea y continuarla hasta la progresión.<sup>13</sup>

En este estudio, se han tenido en cuenta los datos mencionados para hacer un análisis de la supervivencia de los pacientes del HUMS.

### 3. OBJETIVO

El objetivo principal ha sido realizar un análisis de la evolución global en todos los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico resecado en estadios del I al IIIb derivados al Servicio de Oncología médica del Hospital Miguel Servet para valoración de quimioterapia adyuvante en el periodo de estudio.

Se han recogido variables relacionadas con:

- Características del paciente, del tumor y de la cirugía realizada
- Tratamiento recibido
- Evolución a lo largo del tiempo

Los objetivos secundarios en este estudio han sido relacionar la evolución con las características individuales de cada paciente y tumor, así como describir la relación entre la histología tumoral y diversas variables, las complicaciones postquirúrgicas más frecuentes, recoger la frecuencia de recaída, su localización y su posible relación con otras variables y describir los resultados.

Además, se ha descrito a los pacientes que no recibieron quimioterapia complementaria.

## 4. MÉTODOS

Se ha realizado un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo de los pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas resecao, diagnosticados y tratados en el servicio de Oncología del Hospital Universitario Miguel Servet.

### A. Pacientes

La muestra está formada por 156 pacientes de 18 o más años, de ambos sexos, que cumplían los criterios de inclusión establecidos para la investigación: presentar cáncer de pulmón no microcítico resecao y haber sido remitidos para valorar indicación de quimioterapia adyuvante al servicio de Oncología del Hospital Miguel Servet.

### B. Métodos

#### Selección de pacientes

Desde el 19 de febrero de 2009 hasta el 31 de diciembre de 2017 fueron tratados por el servicio de Oncología médica de HUMS 156 pacientes con carcinoma de pulmón resecao e indicación de QT.

La variable recogida como Fecha Inicial, se corresponde con la fecha de llegada de los pacientes al servicio de Oncología, tras haber realizado la cirugía.

Para la recogida de datos se ha recogido la información de manera retrospectiva en la Historia Clínica personal de los pacientes incluida en la Intranet del sector hospitalario al que pertenece el Hospital Universitario Miguel Servet. Una vez obtenidos todos los datos se ha completado una tabla Microsoft Excel para tener toda la información recogida y organizada de forma conjunta y poder realizar la estadística descriptiva de la muestra.

Las variables estudiadas de manera individual han sido: edad, sexo, ECOG (escala utilizada para valorar el estado general del paciente (ver tabla 3)), histología, estadio inicial, TNM, tabaco, localización de la tumoración, tipo de cirugía, linfadenectomía, complicaciones postquirúrgicas, QT, tipo de QT, RT, número de ciclos, recaída, recaída localizada, fecha de la visita inicial, fecha de la recaída, fecha de última visita y fallecimiento.

Se ha recogido la edad de cada paciente y posteriormente se han separado tres grupos en función de si tenían 60 años o menos, entre 61 y 70 o más de 70.

Las variedades histológicas incluidas han sido: adenocarcinoma, carcinoma escamoso, carcinoma indiferenciado de célula grande, carcinoma neuroendocrino de célula grande y adenocarcinoma.

El estadio inicial y TNM ha sido recogido en cada paciente y posteriormente se han clasificado a los pacientes en estadio I, II o III y IV para el análisis e interpretación de los resultados.

En relación al tabaco, hemos recogido si el paciente era fumador, ex fumador o no fumador. Se describe a un paciente como ex fumador si llevaba más de 1 año de abstinencia tabáquica en el momento del diagnóstico. Los pacientes fumadores pasivos han sido catalogados como no fumadores.

Se ha recogido y descrito el tratamiento quimioterápico concreto que ha recibido cada paciente, además, hemos clasificado a los pacientes en función de si recibieron tratamiento Cisplatino o Carboplatino porque puede tener influencia en los resultados.

En relación a la RT, hemos considerado los pacientes que recibieron este tratamiento sobre el tumor principal tras la cirugía. No se han incluido pacientes que recibieron RT en la recaída.

En cuanto a la supervivencia, se han registrado las fechas de diagnóstico, recaída si la hubiera y última visita o fallecimiento. Los datos de fecha de última visita fueron actualizados el día 25/02/2019.

### Análisis estadístico

La estadística descriptiva de las variables se ha realizado calculando la media y la mediana en las características cuantitativas y el porcentaje de cada una de los resultados posibles de las variables cualitativas. Las variables cuantitativas se han comparado con el método de Chi<sup>2</sup>

Se ha utilizado un intervalo de confianza al 95%.

Se han realizado tablas de frecuencias con las diversas variables.

Para estimar la supervivencia de los pacientes se ha utilizado el método estadístico de Kaplan-Meier. También se ha usado este método para estudiar la supervivencia hasta la recaída y post recaída.

Posteriormente, para valorar las diferencias de supervivencia en función de la variable estudiada de manera individual se ha utilizado el método estadístico no paramétrico de log-rank.

Los cálculos y gráficos realizados se han obtenido mediante el programa informático IBM SPSS Statistics (versión 22).

## 5. RESULTADOS

Se han incluido en el estudio 156 pacientes, de los cuales 135 recibieron quimioterapia.

En la Tabla 4 figuran todas las variables que han sido recogidas así como su frecuencia y porcentaje. Además se adjuntan gráficos de las más relevantes. Se describen a continuación los datos recogidos en la muestra.

En relación al sexo, el 79.5% de los pacientes son varones, frente al 20.5% mujeres.

Referente al ECOG, se ha dividido a los pacientes en dos grupos en función de si su ECOG era de 0 o mayor o igual a uno. Así pues, se ha encontrado que el 45.5% de nuestros pacientes presentaba ECOG = 0 al diagnóstico y el otro 54.5% ECOG mayor o igual a uno.

Se han recogido también el Estadio al diagnóstico y el TNM de cada paciente. La mayoría de los pacientes han sido diagnosticados en estadio IIb (42.9%), seguido por el IIIa (27.6%), en menor medida Ib (11.5%) y con un 8.3% el IIIb. Las frecuencias del resto de estadios eran inferiores al 5.8%.

Respecto al hábito tabáquico de nuestros pacientes, hemos encontrado que el 37.8% son fumadores, un 51,43% exfumadores y un 6.4% no fumadores.

También hemos recogido la localización del tumor inicial. Así pues un 55.1% presento la tumoración en el lado derecho, de los cuales un 33.3% fue en lóbulo superior, un 3.2% en lóbulo medio y un 14.1% en lóbulo inferior. En un 53.8% la tumoración se localizó en el lado izquierdo, un 30.1% superior y un 12.2% inferior. En un 1.3% de los casos desconocemos su localización. Algunos de los pacientes presentaban tumores de localización bilateral.

Se recogió el tipo de cirugía que recibió cada paciente, así como si se le realizó o no linfadenectomía y las posibles complicaciones quirúrgicas en caso de haber existido. Se realizó linfadenectomía en el 95.5% de los casos y únicamente a un 1.3% de los pacientes no se le realizó. En referencia a las complicaciones postquirúrgicas, el 69.2% no presentó complicaciones relevantes y el 25.65% sí que tuvo alguna complicación, la más frecuente de ellas la fuga aérea.

En lo que respecta a la QT, un 87% de los pacientes recibieron QT complementaria, frente a un 13% que no la recibió. En los casos en los que sí recibieron QT (136 pacientes), un 94.11 % llevó un esquema con cisplatino, frente a un 5.88% que recibió una combinación de carboplatino con otro fármaco.

En relación al esquema de tratamiento, un 88.23% recibió cisplatino-vinorelbina, lo que constituyen un total de 120 pacientes. El resto de combinaciones representan unos valores menores y por lo tanto no han sido analizadas específicamente. Los resultados están recogidos en la Tabla 2.

En cuanto al número de ciclos recibidos, 118 recibieron los 4 ciclos que estaban previstos, el resto recibieron entre 1 y 3. Así pues, de los pacientes que recibieron QT el 87.4% realizó el tratamiento quimioterápico completo. (Ver tabla 3).

De los 156 pacientes, el 73.7% no recibieron RT, frente a un 25.6% que si la recibieron. Existe un 0.6% desconocido. (Ver tabla 4).

Un 42.3% de los pacientes habían recaído en el momento del análisis. Por localización, un 51.5% tuvo una recaída torácica, un 30.3% a distancia y un 18.2% tanto local como a distancia.

Al analizar la supervivencia, hemos visto que el 64.1% de los pacientes seguía con vida en el momento en que finalizó la recogida de datos, un 25.6% había fallecido y en un 1.3% desconocemos su estado. Más del 70% de los pacientes sobreviven a 5 años del diagnóstico.

Hemos realizado varias comparaciones entre variables, las cuales se detallan a continuación:

En primer lugar, hemos comparado la **histología** con:

- **ECOG:** La prevalencia de adenocarcinoma en pacientes con ECOG = 0 es mayor que la de carcinoma escamoso, en un porcentaje de 28% frente a un 14%.

En lo que respecta al ECOG = 1; un 20% de los pacientes presentan adenocarcinoma y un 32% carcinoma escamoso. (Ver tabla 8). Por lo tanto, estos resultados (estadísticamente significativos:  $p=0.001$ ) muestran que los pacientes con carcinoma escamoso presentan en su mayoría un ECOG mayor (y por tanto un estado general algo peor) al diagnóstico que aquellos con adenocarcinoma.

El resto de tipos histológicos (carcinoma escamoso de célula grande, neuroendocrino de célula grande y adenocarcinoma) representan 9 pacientes en la muestra y por ello no se han tenido en cuenta a la hora de describir la relación citada.

- **TABACO:** En los pacientes no fumadores, la prevalencia de adenocarcinoma es del 80%, y un 20% de carcinoma adenoescamoso. No se han encontrado casos que hayan desarrollado carcinoma escamoso.

En los pacientes fumadores, la frecuencia de carcinoma escamoso es mayor que la de adenocarcinoma, sin embargo la diferencia entre ambos tipos histológicos es mínima, 38.98% (adenocarcinoma) frente a un 52.54% (escamoso).

En pacientes exfumadores hay mayor porcentaje de carcinomas escamosos (47.5%) que de adenocarcinomas (51.25%). (Ver tabla 9).

El resultado es estadísticamente significativo ( $p=0.002$ ) y comprobamos que el consumo de tabaco influye en la histología del tumor. En los pacientes no fumadores hay un claro predominio de adenocarcinoma, igual que ocurre en los pacientes fumadores pero con una diferencia de valores mucho menor.

- **SEXO:** En las mujeres predomina el adenocarcinoma, en una proporción de un 75% frente a un 15%. Mientras que en varones, predomina ligeramente el carcinomas escamoso (54%) frente al adenocarcinoma (41%).

Los resultados son estadísticamente significativos ( $p=0.002$ ). (Ver tabla 10)

- **LOCALIZACIÓN:** Al comparar la histología con la localización en pulmón izquierdo o derecho, encontramos una frecuencia similar tanto de adenocarcinoma como de carcinoma escamoso tanto en un lado como en otro. Sin diferencias estadísticamente significativos ( $p=0.632$ ). Por lo que no podemos describir asociación alguna entre el tipo de histología y la localización derecha o izquierda de la lesión. (Ver tabla 11)
- **COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS:** sin diferencias estadísticamente significativa ( $p=0.481$ ), la frecuencia de complicaciones postquirúrgicas es mayor en los carcinomas escamosos (19) que en los adenocarcinomas (16). En cuanto a los enfermos que no presentaron complicaciones postquirúrgicas, en nuestra muestra suponen un 70% de los casos, de los cuales un 50% tenían diagnóstico de adenocarcinoma y un 45% de carcinoma escamoso. (Ver tabla 12).
- **TIPO DE CIRUGÍA:** el procedimiento quirúrgico más realizado en todos los tipos histológicos es la lobectomía.

A pesar de no existir significación estadística ( $p=0.383$ ), se observa en la muestra una mayor frecuencia de cirugías más grandes (bilobectomías y neumonectomías) en los pacientes diagnosticados de carcinoma escamoso. (Ver tabla 13).

- **LOCALIZACIÓN DE LA RECAÍDA:** A pesar de que los resultados obtenidos no son estadísticamente significativos ( $p=0.980$ ), los adenocarcinomas tienden a recaer más en tórax (56%) frente a los carcinomas escamosos en los que encontramos una menor diferencia de frecuencias en función del lugar de la recaída (un 48% recae en tórax y un 29% a distancia). (Ver tabla 14).

También hemos comparado la localización de la recaída con el tipo de QT y el tipo de cirugía, los resultados se exponen a continuación:

De los pacientes que reciben QT (136) recaen el 38.23% (52 pacientes). De los que no reciben QT (20 pacientes) recaen el 60% (12 pacientes).

De los pacientes que recayeron, el 48% hizo una recaída torácica, el 36% a distancia y un 16% presentaron ambas. (Ver tabla 15). No hay significación estadística ( $p=0.976$ ).

En relación al tipo de cirugía realizada aunque los resultados obtenidos no son estadísticamente significativos ( $p=0.718$ ), hemos observado una mayor frecuencia de recaída torácica (32%) que a distancia (21%) en los paciente lobectomizados.

El resto de variables que figuran en la tabla son de muy baja frecuencia y no se han utilizado a la hora de valorar diferencias. (Ver tabla 16).

En los pacientes que recibieron RT (40 pacientes: 25.6%), se comparó su relación con el sexo, la histología y el estadio inicial. Se encontró que un 23.38% de los hombres recibieron RT, frente a un 34.3% de mujeres. (Ver tabla 17).

Además se comprobó que un 42.5% tenían diagnóstico de adenocarcinoma, y un 45% de carcinoma escamoso. Por lo tanto no observamos diferencias a este nivel. (Ver tabla 18).

En lo que respecta al estadio inicial, un 27.5% presentaba un estadio IIb, y un 52.5% un IIIa. El resto de estadios solo supone un 20%. (Ver tabla 19).

Hemos realizado varios análisis de supervivencia:

- **SUPERVIVENCIA GLOBAL:** En el total de 156 pacientes, 55 habían fallecido al final de estudio y 101 seguían con vida. La mortalidad es del 35.3% en el momento del análisis. La mediana de supervivencia es de 93 meses desde el diagnóstico (IC 95%: 82 - 103 meses). La supervivencia a los 60 meses del diagnóstico (5 años) es superior al 70%.

- **SUPERVIVENCIA HASTA LA RECAÍDA:** 64 enfermos tuvieron una recaída (41 %). De los que han recaído 42 fallecieron, lo que constituye un 65.6%. La mediana del tiempo hasta la recaída es de 18 meses (IC 95%: 11- 24 meses). A los 5 años del diagnóstico inicial, el 80% de los pacientes que tuvieron una recaída habían fallecido.
- **SUPERVIVENCIA DESDE LA RECAÍDA:** De los pacientes que han recaído, se ha analizado además la mediana de supervivencia desde ese momento hasta el final de estudio, que es de 42 meses (IC 95%: 21 – 62 meses). 22 de estos pacientes siguen vivos al final del estudio. A los 60 meses de la fecha de recaída, casi el 60% de los pacientes habían fallecido.

También hemos analizado la supervivencia en función de algunas de las variables a estudio y los resultados obtenidos se exponen a continuación:

Supervivencia en función de la histología: los pacientes con adenocarcinoma presentan una supervivencia mediana de 99 meses (IC 95%: 79.453 – 118.547), los que tienen carcinomas escamosos de 93 81.026 – 104.974) y en el resto de tipos histológicos de 80 meses (IC 95%: 28.526 -131.474). (Ver tabla 23)

Supervivencia en función de la edad: Hemos agrupado a los pacientes en tres grupos. Los pacientes de 60 años o menos sobreviven de mediana 100 meses (IC 95%: 92 - 107), entre los 61 y los 70 años la supervivencia es de 113 meses (IC 95%: 68 - 113) y los que tienen 71 años en adelante la mediana de supervivencia es de 80 meses (68 a 118 meses). (Ver tabla 24)

Los pacientes con ECOG 0 presentaron una median de supervivencia de 93 meses (IC 95%: 85 – 100 meses). En los catalogados como ECOG 1, la mediana de supervivencia fue de 99 meses, con un límite inferior de 68 meses y superior de 129. A pesar de haber poca diferencia, los pacientes con ECOG 0 presentaron mayor supervivencia. (Ver tabla 25)

En relación al estadio inicial, la mediana de supervivencia de los pacientes estadio I es de 102 meses, frente a 95 meses de estadios II (IC 95%: 85 – 104) y 88 meses de los estadios III y IV (IC 95%: 65 – 110). Por lo tanto, los pacientes con estadios menores viven más tiempo que los que son diagnosticados en estadios más avanzados. No hay diferencias estadísticamente significativas ( $p=5.145$ ). (Ver tabla 26)

Curiosamente, los pacientes fumadores presentan la mejor mediana de supervivencia con 100 meses, frente a 93 meses de los ex fumadores (IC 95%: 81 – 104) y 62 de los no fumadores (IC 95%: 37 – 86). (Ver tabla 27)

Supervivencia en función del tipo de cirugía realizado: los pacientes con lobectomías sobreviven una mediana de 109 meses (IC 95%: 90.938 - 117.062) y los pacientes con neumonectomías 90 meses (IC95%: 74.068 – 105.932). (Ver tabla 28)

Supervivencia en función de las complicaciones postquirúrgicas: la mayoría de los pacientes (108) no presentaron complicaciones postquirúrgicas. 40 si presentaron alguna complicación y en 8 casos desconocemos este dato. Los que sí tuvieron alguna complicaciones, la mediana de supervivencia fue de 95 meses (IC 95%: 59.241 - 130,759) y de los que no recayeron 93 meses (IC 95%: 81.222 – 104.778). (Ver tabla 29)

Los pacientes que recibieron Cisplatino tienen una mediana de supervivencia de 99 meses (IC 95%: 88 – 109) frente a los 55 meses (IC 95%: 46 – 63) de los que recibieron Carboplatino. (Ver tabla 30)

En relación al sexo, la supervivencia mediana de los hombres es de 93 meses (IC 95%: 84 – 101) y la de las mujeres es de 99 (IC 95%: 45 – 152). Las mujeres viven más que los hombres. (Ver tabla 31).

Hemos recogido y descrito las principales complicaciones postquirúrgicas. La complicación más frecuente ha sido la presencia de fiebre y disnea postquirúrgica (22 casos), seguida de la fuga aérea persistente (14 casos). En menos número, hemos encontrado también diagnósticos de neumonía nosocomial (6 casos), hemorragia (5 casos), atelectasia (3 casos), dolor crónico (3 casos), infecciones del tracto urinario (1 caso), hipotensión y arritmias (3 casos) y la formación de un seroma en la región de la herida quirúrgica (1 caso). (Ver tabla 32).

En relación al tumor, hemos recogido características moleculares de algunos de ellos. Hemos encontrado 2 ALK positivos, , 8 EGFR mutado (delección exón 19) y 3 PDL 1 positivos. (Ver tabla 34).

Hemos analizado los antecedentes personales y familiares de interés de los pacientes. Nueve de ellos presentaron, además del diagnóstico de cáncer de pulmón debido al cual han sido incluidos en el estudio otro tumor pulmonar. Veintisiete pacientes fueron diagnosticados de otros carcinomas. Ocho habían padecido trombosis venosa profunda, neumotórax o empiema. Tres habían sufrido un aneurisma de aorta, en todos los casos de localización abdominal. El resto de antecedentes se detallan en la tabla 33.

## 6. DISCUSIÓN

La elevada mortalidad asociada al cáncer de pulmón y el elevado número de nuevos diagnósticos, muchos de ellos en estadios avanzados hace del cáncer de pulmón una gran diana a la hora de encontrar la mejor forma de tratamiento.

El cáncer de pulmón es responsable del 29% de las muertes por cáncer a nivel mundial.<sup>2</sup> En nuestro país, la incidencia es de 29.503 nuevos casos al año, con una mortalidad de 22.896 casos anuales.<sup>8</sup> Es el responsable del fallecimiento de 1,4 millones de personas en todo el mundo: 20.000 de ellas en España (18.000 hombres y 2.000 mujeres).<sup>17</sup>

La supervivencia a 5 años de los pacientes operados es inferior al 50% y la tasa de supervivencia global ronda el 15%.<sup>7</sup> La supervivencia global a los 5 años en estadios IV es de un 10%.<sup>8</sup> Con este propósito, la QT adyuvante a la cirugía ha demostrado aumentar la supervivencia de los pacientes operados. Su papel ha sido ampliamente demostrado desde 2006 en el tratamiento de muchos tumores, entre ellos del cáncer de pulmón no microcítico.

A la vista de estos datos, hemos incluido en el estudio pacientes con unas características similares a los tratados en los estudios de referencia, a fin de analizar determinadas variables ya concretadas anteriormente.

La QT debe iniciarse lo más pronto posible tras el diagnóstico y se recomiendan 4 ciclos.<sup>6</sup>

El número de pacientes tratados con quimioterapia en la muestra fue de 135. Además 21 pacientes no recibieron QT por algún motivo. De entre los que sí recibieron este tratamiento, el 94.11 % llevó un esquema con cisplatino y el 5.88% con carboplatino (ambos más otro fármaco).

Casi todos los pacientes recibieron un tratamiento con cisplatin, y especialmente cisplatino-vinorelbina, que se utilizó en el 88,2% de los casos. El resto de combinaciones representan unos valores menores (11.74%) y no han sido analizadas, sin embargo, se enumeran a continuación: Cisplatino - Docetaxel, Cisplatino - Etopósido, Cisplatino - Pemetrexed, Carboplatino – Taxol, Carboplatino – Etopósido, Carboplatino – Gemcitamina y Carboplatino – Vinorelbina. (Ver tabla 5)

El estudio aleatorizado JIPANG (presentado en la reunión anual de la ASCO 2019) comparó el tratamiento Vinorelbina / Cisplatino (Vnr / Cis) con Pemetrexed / Cisplatino (Pem / Cis) para el cáncer de pulmón no escamoso en estadio II-IIIa completamente reseca. Ensayos anteriores habían demostrado la eficacia y seguridad de la quimioterapia adyuvante postoperatoria basada en cisplatino para el CPCNP reseca, pero ningún estudio de fase III ha evaluado hasta el momento

Pem / Cis en esta población. Los resultados obtenidos mostraron una eficacia similar entre ambos tratamientos con una mejor tolerabilidad de como quimioterapia adyuvante postoperatoria de pemetrexed / cisplatino. Este hecho abre una nueva puerta de posibilidades terapéuticas en estos pacientes.<sup>18</sup>

De los pacientes a estudio 118 completaron 4 ciclos (87.4%). El resto de pacientes recibieron entre 1 y 3 ciclos. (Ver tabla 6).

El análisis de las características de estos pacientes en las tablas, está hecho en base a los 156. Los porcentajes mostrados son en base a ese total de pacientes. Los aquí referidos sólo tienen en cuenta a los pacientes que recibieron quimioterapia, para facilitar la interpretación de los resultados.

De los 156 pacientes, 101 (64.7%) seguían vivos al finalizar el estudio. La mediana de supervivencia fue de 95 meses (IC 95%: 82.915 – 103.085). A los 60 meses del diagnóstico (5 años), más de 70% seguían con vida.

64 pacientes sufrieron una recaída. De ellos, el 65.6% falleció durante el estudio. La mediana del tiempo hasta la recaída fue de 18 meses (IC 95%: 11.026 – 24.974). A los 5 años del diagnóstico inicial, el 80% de los pacientes que tuvieron una recaída habían fallecido.

Estos 64 pacientes, sobrevivieron una mediana de 42 meses desde el diagnóstico de recaída (IC 95%: 21.014 – 62.986). A los 60 meses de la fecha de recaída, casi el 60% de los pacientes habían fallecido.

Los cánceres de pulmón son de tipo no microcítico (CPNM) en un 85% de los casos, de los cuales cerca del 40% son adenocarcinomas; otro 25%-30% carcinomas de células escamosas; y en torno a un 10%-15% carcinomas de células grandes.<sup>17</sup>

En nuestro estudio, sólo se eligieron carcinomas no microcíticos porque son los que reciben QT adyuvante. De ellos, el 48.1% fueron adenocarcinoma, 46.2% carcinoma escamoso, 1,3% indiferenciado de células grandes, 1.9% neuroendocrino de célula grande y un 2.5% adenoescamoso.

Si comparamos los resultados obtenidos con los de estudios anteriores, encontramos un porcentaje prácticamente idéntico de adenocarcinoma, un número algo mayor en nuestro estudio de carcinoma escamoso y una clara diferencia de prevalencia de carcinoma indiferenciado de células grandes. La gran diferencia en esta última cifra posiblemente se deba a la pequeña

representación en la muestra de este tipo de tipo histológico (3 pacientes de 156). Ya que hoy en día han mejorado las técnicas diagnósticas histológicas y se reduce el porcentaje de tumores indiferenciados.

En la gran mayoría de los dictámenes se hace responsable al tabaquismo, principal factor de riesgo en varios tipos de cáncer y hasta en otras 200 enfermedades.<sup>17</sup>

En la muestra, de los 156 pacientes, 10 eran no fumadores, de 7 desconocíamos ese dato y los 139 restantes fumaban o habían fumado en algún momento de su vida. Consideramos a los pacientes ex fumadores si habían cedido el hábito tabáquico hace un año o más previo al diagnóstico del cáncer.

Los pacientes no fumadores desarrollaron adenocarcinomas y carcinomas adenoescamosos. En los ex fumadores hay mayor frecuencia de adenocarcinoma y en los fumadores de carcinoma escamoso. La escasa representación en la muestra del resto de tipos histológicos impide sacar conclusiones de ellos.

Hemos relacionado el hábito de fumar con la supervivencia. La supervivencia mayor la encontramos en los pacientes fumadores con 100 meses (IC 95%: 65,295 – 134.705), seguida de los ex fumadores con 93 meses (IC 95%: 81.063 – 104.937) y los no fumadores 62 meses (IC 95%: 37.414 – 86.586). Encontramos que paradójicamente los pacientes no fumadores viven de mediana casi la mitad que los fumadores. Este hecho podría ser explicado por la baja frecuencia que representan en nuestra muestra: sólo 10 no fumadores (lo que hace este dato poco preciso) no fumadores, 80 ex fumadores y 59 fumadores.

La tasa de supervivencia a 5 años para los hombres es del 15 % y del 21 % para las mujeres.<sup>19</sup>

En base a estos hechos hemos analizado la evolución de nuestros pacientes varones (124) y mujeres (32). La mediana de supervivencia de los hombres es de 93 meses (IC 95%: 84.937 - 101.063) y de 99 las mujeres (IC 95%: 45.6 – 152.3). En los ensayos clínicos y en datos epidemiológicos es habitual en igualdad de estadios la supervivencia sea mayor en mujeres.

A los cinco años del diagnóstico más del 70% de los pacientes siguen con vida. La interpretación de la gráfica a lo largo de los meses se ve dificultada por la diferencia de tamaño muestral de cada grupo. (Ver tabla 31).

Hemos relacionado la supervivencia con el ECOG (el resultado del ECOG debe ser interpretado teniendo en cuenta la subjetividad de este cuestionario (ver tabla 3)). La mediana de supervivencia de los pacientes con ECOG = 0 es de 93 meses (IC 95%: 85 – 100) y la de los ECOG mayor o igual a 1 es de 99 meses (IC 95%: 68 – 129). La explicación a este resultado la encontramos en que el ECOG = 0 implica un mejor estado de salud del paciente, y en la evolución una mayor supervivencia.

Pero nuestros resultados muestran lo contrario, lo cual hay que atribuir, quizá, a lo subjetivo de este dato.

Se agrupó a los pacientes en tres grupos, en función de si tenían un estadio I (grupo 1), II (grupo II) o III y IV (grupo 3). La mediana de supervivencia es mayor en el grupo 1 (102 meses) y menor en estadios superiores. Este hecho se relaciona con que a menor estadio, la enfermedad está más localizada y como se ha mencionado anteriormente, este hecho se relaciona con mejores índices de supervivencia. El mayor número de diagnósticos se produce en estadios intermedio-avanzados de la enfermedad, y es poco habitual el diagnóstico en estadios muy incipientes o muy evolucionados.

En relación a la edad, hemos dividido a los pacientes en tres grupos ( $\leq 60$  años; entre 61 y 70;  $>70$  años) la mediana de supervivencia encontrada es mayor en los pacientes más jóvenes, seguida de los pacientes entre 61 y 70 años. La mayor tasa de diagnósticos se da en edades superiores a los 65 años. Este hecho sumado a que a medida que avanza la edad aumentan las comorbilidades del paciente, explica los resultados obtenidos.

A día de hoy se sigue manteniendo la indicación de tratamiento complementario con quimioterapia en estadios Ia a IIIa. Lo más usado sigue siendo Cisplatino – Vinorelbina, pero actualmente ya está aceptada la igualdad de eficacia terapéutica de Pemetrexed / Cisplatino.<sup>18</sup>

## 7. CONCLUSIONES

Nuestro objetivo era documentar la realidad en la práctica clínica de los pacientes con CNMP resecao y remitidos a la Unidad de Oncología del HUMS para valoración de tratamiento complementario

La asociación de cirugía con QT en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico aumenta la supervivencia de nuestros pacientes. Los resultados obtenidos reflejan supervivencias mayores a la de varios estudios analizados.

En el resto de variables analizadas los resultados encontrados son similares.

Queda abierta una nueva puerta a la realización de un estudio de similares características que analice la evolución de los pacientes tratados con Cisplatino – Vinorelbina y diferentes esquemas terapéuticos.

# ANEXOS

TABLA 1: TNM cáncer de pulmón

ESTADIO	DEFINICIÓN
<b>0</b>	El tumor se encontró solo en las capas superiores de las células que recubren las vías respiratorias, pero no ha invadido a tejidos pulmonares más profundos (Tis). El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0) ni a partes distantes del cuerpo (M0).
<b>IA</b>	El tumor principal mide entre 1 y 2 cm, pero no mide más de 3 cm de ancho. El cáncer no ha alcanzado las membranas que rodean los pulmones y no afecta las ramas principales de los bronquios (T1c). El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0) ni a partes distantes del cuerpo (M0).
<b>IB</b>	<p>El tumor presenta una o más de las siguientes características (T2a):</p> <p>Mide más de 3 cm, pero no mide más de 4 cm de ancho.</p> <p>Ha crecido en un bronquio principal, pero no está dentro de 2 centímetros de la carina (el punto donde la tráquea se divide en los bronquios principales izquierdo y derecho) y no mide más de 4 cm de ancho.</p> <p>El tumor ha crecido hacia la pleura visceral (las membranas que rodean los pulmones) y no mide más de 4 cm de ancho.</p> <p>El tumor está obstruyendo parcialmente las vías respiratorias (y no mide más de 4 cm de ancho).</p> <p>El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0) ni a partes distantes del cuerpo (M0).</p>
<b>IIA</b>	<p>El tumor presenta una o más de las siguientes características (T2b):</p> <p>Mide más de 4 cm, pero no mide más de 5 cm de ancho.</p> <p>Ha crecido en un bronquio principal, pero no está dentro de 2 centímetros de la carina (el punto donde la tráquea se divide en los bronquios principales izquierdo y derecho) y mide más de 4 cm pero menos de 5 cm de ancho.</p> <p>El tumor ha crecido hacia la pleura visceral (las membranas que rodean los pulmones) y mide más de 4 cm pero menos de 5 cm de ancho.</p> <p>El tumor está obstruyendo parcialmente las vías respiratorias (y mide más de 4 cm pero menos de 5 cm de ancho).</p> <p>El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0) ni a partes distantes del cuerpo (M0).</p>
<b>IIB</b>	El tumor no mide más de 3 cm de ancho, no ha crecido en las membranas que rodean los pulmones y no afecta las ramas principales de los bronquios (T1). Se ha propagado a los ganglios linfáticos dentro del pulmón y/o alrededor del área donde los bronquios entran al pulmón (a los ganglios linfáticos hiliares). Estos ganglios linfáticos se encuentran en el mismo lado del cáncer (N1). El cáncer no se ha propagado a partes distantes del cuerpo (M0).
	<p>El tumor presenta una o más de las siguientes características (T2):</p> <p>Mide más de 3 cm, pero no mide más de 5 cm de ancho.</p> <p>Ha crecido en un bronquio principal, pero no está dentro de 2 centímetros de la carina (el punto donde la tráquea se divide en los bronquios principales izquierdo y derecho) y no mide más de 5 cm de ancho.</p> <p>El tumor ha crecido hacia la pleura visceral (las membranas que rodean los pulmones) y no mide más de 5 cm.</p> <p>El tumor está obstruyendo parcialmente las vías respiratorias (y no mide más de 5 cm).</p> <p>El cáncer también se propagó a los ganglios linfáticos dentro del pulmón y/o alrededor del área donde los bronquios entran al pulmón (a los ganglios linfáticos hiliares). Estos ganglios linfáticos se encuentran en el mismo lado del cáncer (N1). El cáncer no se ha propagado a partes distantes del cuerpo (M0).</p>
	<p>El tumor presenta una o más de las siguientes características (T3):</p> <p>Mide más de 5 cm, pero no mide más de 7 cm de ancho.</p> <p>Ha crecido en la pared torácica, el revestimiento interno de la pared torácica (pleura parietal), el nervio frénico o las membranas del saco que rodea al corazón (pericardio parietal).</p> <p>Hay dos o más nódulos tumorales separados en el mismo lóbulo del pulmón.</p> <p>El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes [N0] ni a partes distantes del cuerpo [M0].</p>

<p><b>IIIA</b></p>	<p>El cáncer no mide más de 3 cm de ancho, no ha crecido hacia las membranas que rodean los pulmones y no afecta las ramas principales de los bronquios (T1). El cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos que se encuentran alrededor de la carina (el punto donde la tráquea se divide en los bronquios izquierdo y derecho), o en el espacio entre los pulmones (mediastino). Estos ganglios linfáticos se encuentran en el mismo lado que el tumor primario del pulmón (N2). El cáncer no se ha propagado a partes distantes del cuerpo (M0).</p> <hr/> <p>El tumor presenta una o más de las siguientes características (T2):  Mide más de 3 cm, pero no mide más de 5 cm de ancho.  Ha crecido en un bronquio principal, pero no está dentro de 2 centímetros de la carina (el punto donde la tráquea se divide en los bronquios principales izquierdo y derecho) y no mide más de 5 cm de ancho.  El tumor ha crecido hacia la pleura visceral (las membranas que rodean los pulmones) y no mide más de 5 cm.  El tumor está obstruyendo parcialmente las vías respiratorias (y no mide más de 5 cm).  El cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos que se encuentran alrededor de la carina (el punto donde la tráquea se divide en los bronquios izquierdo y derecho), o en el espacio entre los pulmones (mediastino). Estos ganglios linfáticos se encuentran en el mismo lado que el tumor primario del pulmón (N2). El cáncer no se ha propagado a partes distantes del cuerpo (M0).</p> <hr/> <p>El tumor presenta una o más de las siguientes características (T3):  Mide más de 5 cm, pero no mide más de 7 cm de ancho.  Ha crecido en la pared torácica, el revestimiento interno de la pared torácica (pleura parietal), el nervio frénico o las membranas del saco que rodea al corazón (pericardio parietal).  Hay dos o más nódulos tumorales separados en el mismo lóbulo del pulmón.  El cáncer también se ha propagado a los ganglios linfáticos dentro del pulmón y/o alrededor del área donde los bronquios entran al pulmón (a los ganglios linfáticos hiliares). Estos ganglios linfáticos se encuentran en el mismo lado del cáncer (N1). El cáncer no se ha propagado a partes distantes del cuerpo (M0).</p> <hr/> <p>El tumor presenta una o más de las siguientes características (T4):  Su tamaño es mayor de 7 cm de ancho.  Ha crecido hacia el espacio que existe entre los pulmones (mediastino), el corazón, los vasos sanguíneos grandes cercanos al corazón (tal como la aorta), la tráquea, el tubo que conecta la garganta con el estómago (esófago), el músculo delgado que separa el tórax del abdomen (diafragma), la columna vertebral o la carina.  Hay dos o más nódulos tumorales separados en distintos lóbulos del mismo pulmón.  El cáncer puede (o no) haberse propagado a los ganglios linfáticos dentro del pulmón y/o alrededor del área donde los bronquios entran al pulmón (a los ganglios linfáticos hiliares). Todos los ganglios linfáticos afectados se encuentran en el mismo lado del cáncer (N0 o N1). El cáncer no se ha propagado a partes distantes del cuerpo (M0).</p>
<p><b>IIIB</b></p>	<p>El cáncer no mide más de 3 cm de ancho, no ha crecido hacia las membranas que rodean los pulmones y no afecta las ramas principales de los bronquios (T1). El cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos que se encuentran cerca de la clavícula en cualquiera de los lados, y/o se propagó a los ganglios linfáticos hiliares o mediastinales que se ubican en el lado opuesto al tumor primario (N3). El cáncer no se ha propagado a partes distantes del cuerpo (M0).</p> <hr/> <p>El tumor presenta una o más de las siguientes características (T2):  Mide más de 3 cm, pero no mide más de 5 cm de ancho.  Ha crecido en un bronquio principal, pero no está dentro de 2 centímetros de la carina (el punto donde la tráquea se divide en los bronquios principales izquierdo y derecho) y no mide más de 5 cm de ancho.  El tumor ha crecido hacia la pleura visceral (las membranas que rodean los pulmones) y no mide más de 5 cm.  El tumor está obstruyendo parcialmente las vías respiratorias (y no mide más de 5 cm).  El cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos que se encuentran cerca de la clavícula en cualquiera de los lados, y/o se propagó a los ganglios linfáticos hiliares o mediastinales que se ubican en el lado opuesto al tumor primario (N3). El cáncer no se ha propagado a partes distantes del cuerpo (M0).</p> <hr/> <p>El tumor presenta una o más de las siguientes características (T3):  Mide más de 5 cm, pero no mide más de 7 cm de ancho.  Ha crecido en la pared torácica, el revestimiento interno de la pared torácica (pleura parietal), el nervio frénico o las membranas del saco que rodea al corazón (pericardio parietal).  Hay dos o más nódulos tumorales separados en el mismo lóbulo del pulmón.  El cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos que se encuentran alrededor de la carina (el punto donde la tráquea se divide en los bronquios izquierdo y derecho), o en el espacio entre los pulmones (mediastino). Estos ganglios linfáticos se encuentran en el mismo lado que el tumor primario del pulmón (N2). El cáncer no se ha propagado a partes distantes del cuerpo (M0).</p>

III C	<p>El tumor presenta una o más de las siguientes características (T3): Mide más de 5 cm, pero no mide más de 7 cm de ancho.</p> <p>Ha crecido en la pared torácica, el revestimiento interno de la pared torácica (pleura parietal), el nervio frénico o las membranas del saco que rodea al corazón (pericardio parietal).</p> <p>Hay dos o más nódulos tumorales separados en el mismo lóbulo del pulmón.</p> <p>El cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos que se encuentran cerca de la clavícula en cualquiera de los lados, y/o se ha propagado a los ganglios linfáticos hiliares o mediastinales que se ubican en el lado opuesto al tumor primario (N3). El cáncer no se ha propagado a partes distantes del cuerpo (M0)</p>
	<p>El tumor presenta una o más de las siguientes características (T4): Su tamaño es mayor de 7 cm.</p> <p>Ha crecido hacia el espacio que existe entre los pulmones (mediastino), el corazón, los vasos sanguíneos grandes cercanos al corazón (tal como la aorta), la tráquea, el tubo que conecta la garganta con el estómago (esófago), el músculo delgado que separa el tórax del abdomen (diafragma), la columna vertebral (espina dorsal) o la carina (el punto donde la tráquea se divide en los bronquios principales izquierdo y derecho).</p> <p>Hay dos o más nódulos tumorales separados en distintos lóbulos del mismo pulmón.</p> <p>El cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos que se encuentran cerca de la clavícula en cualquiera de los lados, y/o se ha propagado a los ganglios linfáticos hiliares o mediastinales que se ubican en el lado opuesto al tumor primario (N3). El cáncer no se ha propagado a partes distantes del cuerpo (M0).</p>
IV	<p>El cáncer puede ser de cualquier tamaño y puede o no haber invadido las estructuras cercanas (cualquier T). Puede o no haber alcanzado los ganglios linfáticos adyacentes (cualquier N). Además, presenta cualquiera de las siguientes características (M1a):</p> <p>El cáncer se ha propagado al otro pulmón.</p> <p>Se detectan células cancerosas en el líquido que rodea el pulmón (llamado <i>derrame pleural maligno</i>).</p> <p>Se detectan células cancerosas en el líquido que rodea el corazón (llamado <i>derrame pericárdico maligno</i>).</p>
	<p>El cáncer puede ser de cualquier tamaño y puede o no haber invadido las estructuras cercanas (cualquier T). Puede o no haber alcanzado los ganglios linfáticos adyacentes (cualquier N). Se ha propagado como un solo tumor fuera del tórax, tal como hacia un ganglio linfático distante o hacia un órgano como el hígado, los huesos o el cerebro (M1b).</p>
	<p>El cáncer puede ser de cualquier tamaño y puede o no haber invadido las estructuras cercanas (cualquier T). Puede o no haber alcanzado los ganglios linfáticos adyacentes (cualquier N). Se ha propagado como más de un tumor fuera del tórax, tal como hacia los ganglios linfáticos distantes y/o hacia otros órganos como el hígado, los huesos o el cerebro (M1c).</p>

TABLA 2: Estadaje y resumen del tratamiento del CNCP. Remarcados los pacientes candidatos a formar parte de la muestra del estudio.

	T1	T2a	T2b	T3	T4
N0	Cirugía <b>Ia</b>	Cirugía +/- QT <b>Ib</b>	Cirugía +/- QT <b>Ila</b>	Cirugía +/- QT <b>Ilb</b>	<b>IRRESECABLE:</b> QT + RT +/- Cirugía <b>RESECABLE:</b> QT +/- RT + Cirugía <b>IIla</b>
N1	Cirugía +/- QT <b>Ilb</b>	Cirugía +/- QT <b>Ilb</b>	Cirugía +/- QT <b>Ilb</b>	Cirugía + QT <b>IIla</b>	<b>IRRESECABLE:</b> QT + RT +/- Cirugía <b>RESECABLE:</b> QT +/- RT + Cirugía <b>IIla</b>
N2	QT neoadyuvante +/- Cirugía <b>IIla</b>	QT neoadyuvante +/- Cirugía <b>IIla</b>	QT neoadyuvante +/- Cirugía <b>IIla</b>	Terapia sistémica <b>IIlb</b>	Terapia sistémica <b>IIlb</b>
N3	Terapia sistémica <b>IIlb</b>	Terapia sistémica <b>IIlb</b>	Terapia sistémica <b>IIlb</b>	Terapia sistémica <b>IIlc</b>	Terapia sistémica <b>IIlc</b>

TABLA 3: Categorías de la escala ECOG utilizada en el estudio.

ECOG	
0	Asintomático. Totalmente activo.
1	Restricción de la actividad intensa. Capaz de hacer trabajo ordinario.
2	Ambulatorio y capaz de autocuidado. Incapaz para trabajar. Levantado más de 50% del tiempo despierto
3	Capaz de algún autocuidado. Vida cama-sillón más del 50% del tiempo despierto.
4	Incapacidad total. Silla-cama el 100% del tiempo despierto.
5	Muerto.

TABLA 4. Tabla de frecuencia y porcentajes de todas las variables analizadas.

VARIABLE	CATEGORIAS	%	FRECUENCIA
SEXO	HOMBRES	79,5%	124
	MUJERES	20,5%	32
ECOG	0	45,5%	71
	≥1	54,5%	85
Histología	Adenocarcinoma	48,1%	75
	Ca. Escamoso	46,2%	72
	Indiferenciado de células grandes	1,3%	2
	Neuroendocrino de célula grande	1,9%	3
	Adenoescamoso	2,5%	4
Estadío	Ia	2,6%	4
	Ib	11,5%	18
	IIa	5,8%	9
	IIb	42,9%	67
	IIIa	27,6%	43
	IIIb	8,3%	13
	IIIc	0%	0
	IV	0,6%	1
DESCONOCIDO	0,6%	1	
Tabaco	Fumador (nº paquetes/año)	37,8%	59
	Ex-fumador (> 1 año)	51,3%	80
	No fumador	6,4%	10
	DESCONOCIDO	4,5%	7
Tipo de cirugía	Bilobectomía	5,8%	9
	Lobectomía	68,6%	107
	Neumonectomía	12,2%	19
	Otros	4,5%	7
	Mixtos	7,1%	11
	DESCONOCIDO	1,9%	3
Linfadenectomía	No	1,3%	2
	Sí	95,5%	149
	DESCONOCIDO	3,2%	5
Complicaciones postquirúrgicas	No	69,2%	108
	Sí	25,6%	40

VARIABLE	CATEGORIAS	%	FRECUENCIA
QT	No	12,8%	20
	Sí	87,2%	136
Tipo de QT	NO	12,8%	20
	Cisplatino- Vinorelvina	76,9%	120
	Cisplatino- Docetaxel	1,9%	3
	Cisplatino - Etopósido	0,6%	1
	Carboplatino - Pacitaxel	3,2%	5
	Carboplatino - Etopósido	0,6%	1
	Carboplatino - Gemcitamina	0,6%	1
	Carboplatino - Vinorelvina	0,6%	1
	Cisplatino- Pemetrexed	2,6%	4
Número de ciclos	0	13,5%	21
	1	3,8%	6
	2	3,2%	5
	3	3,8%	6
	4	75,6%	118
	DESCONOCIDO	1,3%	2
LÓBULOS	DERECHO	4,5%	7
	IZQUIERDO	1,3%	2
	DESCONOCIDO	1,3%	2

VARIABLE	CATEGORIAS	%	FRECUENCIA
MUERTO	Sí	35,3%	55
	No	64,1%	100
	DESCONOCIDO	0,6%	1
Sigue	No (fallecido)	35,3%	55
	Sí	64,1%	100
	DESCONOCIDO	0,6%	1
RT	Sí	25,6%	40
	No	73,06%	114
	DESCONOCIDO	1,3%	2
Recaída	No	56,4%	88
	Sí	42,3%	66
	DESCONOCIDO	1,3%	2
Recaída localizada	Torácica	51,5%	34
	A distancia	30,3%	20
	Ambas	18,2%	12

SUPERIOR	33,3%
MEDIO	3,2%
INFERIOR	14,1%
SUPERIOR	30,1%
INFERIOR	12,2%

TABLA 5. Tabla de frecuencia de pacientes que recibieron o no quimioterapia. En caso de haberla recibido: esquema de tratamiento.

		Frecuencia	Porcentaje
<b>ESQUEMA DE QT</b>	NO QT	20	12,8
	Cisplatino-Vinorelbina	120	76,9
	Cisplatino-Docetaxel	3	1,9
	Cisplatino - Etopósido	1	,6
	Carboplatino - Tax	5	3,2
	Carboplatino - Etopósido	1	,6
	Carboplatino - Gemcitamina	1	,6
	Carboplatino - Vinorelvina	1	,6
	Cisplatino-Pemetrexed	4	2,6
	Total	156	100,0

		Frecuencia	Porcentaje
<b>QT</b>	NO	20	12,8
	SÍ	136	87,2
	Total	156	100,0

TABLA 6. Tabla de frecuencia de pacientes con indicación o no de quimioterapia. En caso de haberla recibido, numero de ciclos.

		Frecuencia	Porcentaje
<b>NÚMERO DE CICLOS</b>	No indicación QT	15	9,6
	0	6	3,8
	1	6	3,8
	2	5	3,2
	3	6	3,8
	4	118	75,6
	Total	156	100,0

TABLA 7. Tabla de frecuencia de pacientes que recibieron o no radioterapia

		Frecuencia	Porcentaje
<b>RT</b>	DESCONOCIDO	1	,6
	NO	115	73,7
	SÍ	40	25,6
	Total	156	100,0

TABLA 8. Histología del tumor en función del ECOG

	ADENOCARCINOMA	CA ESCAMOSO	INIDIFERENCIADO DE CÉLULAS GRANDES	NEUROENDOCRINO DE CÉLULAS GRANDES	ADENOESCAMOSO	TOTAL
ECOG 0	44	22	2	3	0	71
ECOG 1	31	50	0	0	4	85
Total	75	72	2	3	4	156

TABLA 9. Histología del tumor relacionada con el hábito de fumar

	ADENOCARCINOMA	CA ESCAMOSO	INIDIFERENCIADO DE CÉLULAS GRANDES	NEUROENDOCRINO DE CÉLULAS GRANDES	ADENOESCAMOSO	TOTAL
NO FUMADOR	8	0	0	0	2	10
EX FUMADOR	41	38	0	0	1	80
FUMADOR	23	31	1	3	1	59
DESCONOCIDO	3	3	1	0	0	7
Total	75	72	2	3	4	156

TABLA 10. Histología del tumor en función del sexo

	ADENOCARCINOMA	CA ESCAMOSO	INIDIFERENCIADO DE CÉLULAS GRANDES	NEUROENDOCRINO DE CÉLULAS GRANDES	ADENOESCAMOSO	TOTAL
HOMBRE	51	67	1	2	3	124
MUJER	24	5	1	1	1	32
Total	75	72	2	3	4	156

TABLA 11. Histología del tumor comparada con la localización del mismo

	ADENOCARCINOMA	CA ESCAMOSO	INIDIFERENCIADO DE CÉLULAS GRANDES	NEUROENDO- CRINO DE CÉLULAS GRANDES	ADENOESCAMO- SO	TOTAL
L. DERECHO	43	42	0	1	0	86
L. IZQUIERDO	30	29	2	2	4	67
MIXTO	1	0	0	0	0	1
DESCONOCIDO	1	1	0	0	0	2
Total	75	72	2	3	4	156

TABLA 12. Histología del tumor comparada con las complicaciones postquirúrgicas

		ADENOCAR- CINOMA	CA ESCAMOSO	INIDIFERENCIA- DO DE CÉLULAS GRANDES	NEUROENDOCR- INO DE CÉLULAS GRANDES	ADENOES- CAMOSO	TOTAL
Complicaciones postquirúrgicas	NO	55	49	0	1	3	108
	SÍ	16	19	2	2	1	38
	DESCONOCIDO	4	4	0	0	0	8
	Total	77	72	2	3	4	156

TABLA 13. Histología del tumor comparada con el tipo de cirugía realizado

		ADENOCAR- CINOMA	CA ESCAMOSO	INIDIFEREN- CIADO DE CÉLULAS GRANDES	NEUROEN- DOCRINO DE CÉLULAS GRANDES	ADENOES- CAMOSO	TOTAL
Tipo de cirugía	BILOBECTOMÍA	2	7	0	0	0	9
	LOBECTOMÍA	59	43	0	3	2	107
	NEUMONECTOMÍA	4	14	0	0	1	19
	OTROS	3	3	0	0	1	7
	MIXTOS	5	4	2	0	0	11
	DESCONOCIDO	2	1	0	0	0	3
	Total	75	72	2	3	4	156

TABLA 14. Recaída localizada comparada con la histología del tumor

		Recaída localizada			Total
		EN TÓRAX	A DSITANCIA	AMBAS	
Histología	ADENOCARCINOMA	22	11	6	39
	CA ESCAMOSO	10	6	5	21
	NEUROENDOCRINO DE CÉLULA GRANDE	0	0	1	1
	ADENOESCAMOSO	0	2	0	2
Total		33	20	12	65

TABLA 15. Recaída localizada comparada con el tipo de quimioterapia recibida

		EN TÓRAX	A DSITANCIA	AMBAS	Total
QT	NO	7	2	3	12
	SÍ	25	18	9	52
Total		32	20	12	64

TABLA 16. Recaída localizada comparada con el tipo de cirugía realizada

		Recaída localizada			Total
		EN TÓRAX	A DSITANCIA	AMBAS	
Tipo de cirugía	BILOBECTOMÍA	1	2	0	3
	LOBECTOMÍA	21	14	6	41
	NEUMONECTOMÍA	4	1	3	8
	OTROS	4	1	1	6
	MIXTOS	3	2	2	7
	Total	33	22	12	65

TABLA 17. Radioterapia en función del sexo

		RT			Total
		DESCONOCIDO	NO	SÍ	
Sexo	HOMBRE	1	94	29	124
	MUJER	0	21	11	32
Total		1	115	40	156

TABLA 18. Radioterapia en función de la histología

	ADENOCAR - CINOMA	CA ESCA- MOSO	INIDFERENCIA- DO DE CÉLULA GRANDE	NEUROEN- DOCRINO DE CÉLULA GRANDE	ADENOESCA - MOSO	
RT NO	57	53	2	1	1	114
RT SÍ	17	18	0	2	3	40
DESC	1	1	0	0	0	2
Total	75	72	2	3	4	156

TABLA 19. Radioterapia en función del Estado Inicial

		RT			Total
		DESCONOCIDO	NO	SÍ	
Estadio inicial	Ia	0	4	0	4
	Ib	0	18	0	18
	IIa	0	9	0	9
	IIb	0	56	11	67
	IIIa	0	22	21	43
	IIIb	0	6	7	13
	IV	0	0	1	1
	DESCONOCIDO	1	0	0	1
Total		1	115	40	156

TABLA 20. Supervivencia GLOBAL en meses

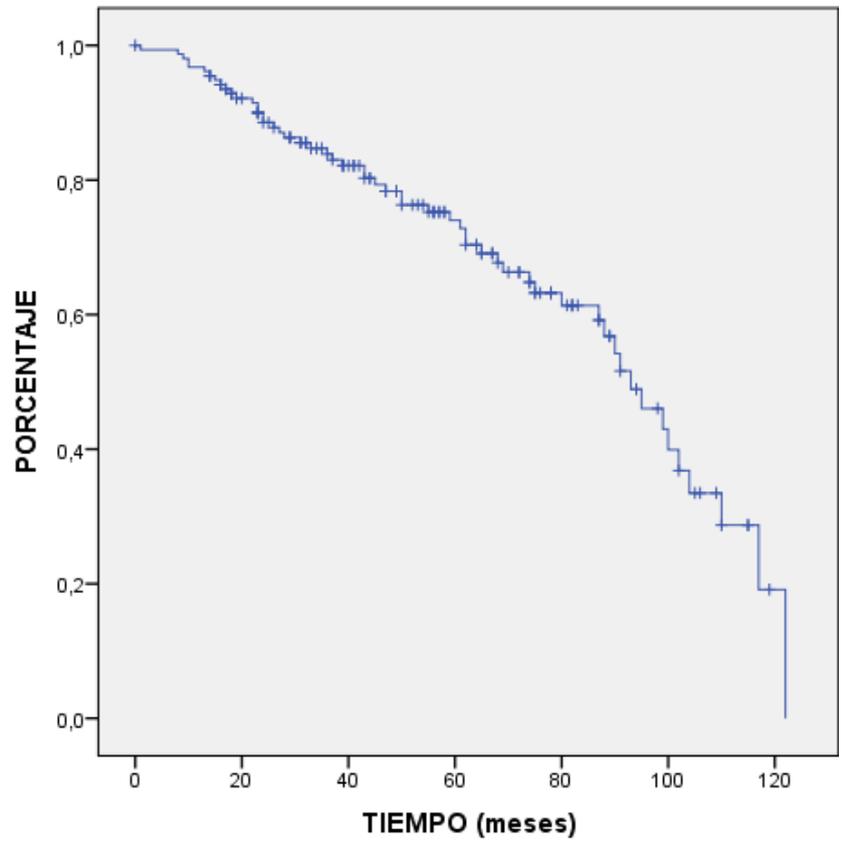


TABLA 21. Supervivencia hasta la recaída (TTP) en meses de los 46 pacientes que han recaído

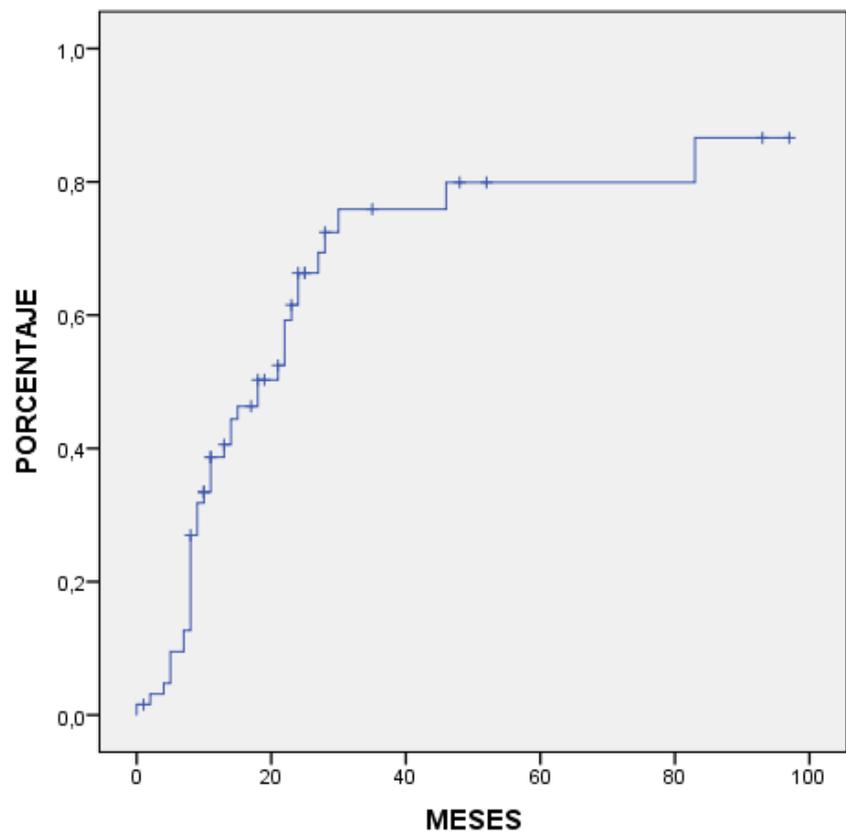


TABLA 22. Supervivencia desde la recaída en meses

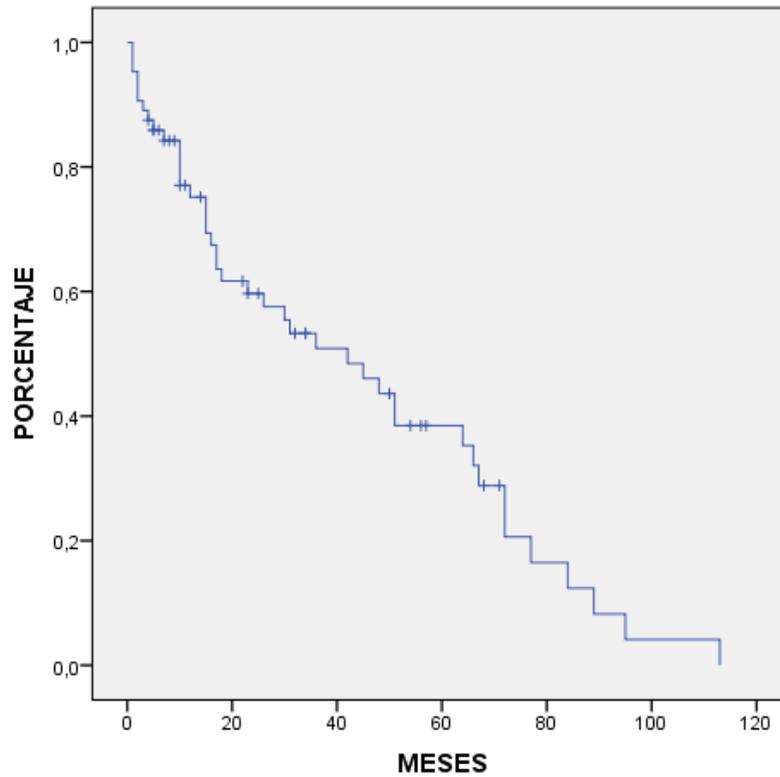


TABLA 23. SV EN FUNCIÓN DE LA HISTOLOGÍA

(Variable Histología reagrupada en: 0: adenocarcinoma (azul); 1: carcinoma escamoso (verde)). Se han eliminado de la gráfica los casos de histología desconocida y el resto de variables para facilitar su interpretación; estos datos están recogidos en las tablas y han sido analizados.

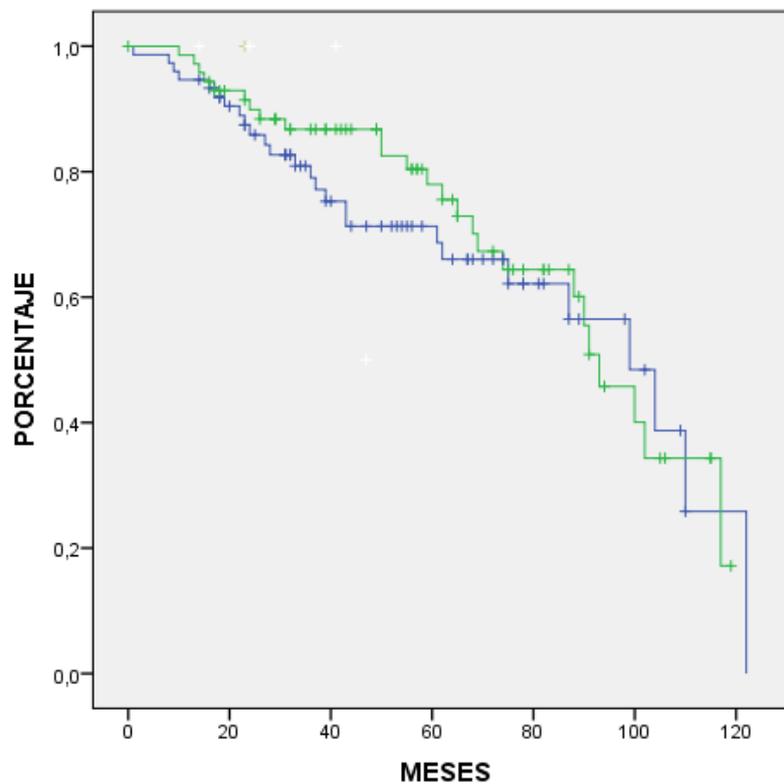


TABLA 24. Supervivencia en función de la edad

(Variable Edad reagrupada en: 1:  $\leq 60$  años (azul); 2: entre 61 y 70 (verde); 3:  $>70$  años (amarillo))

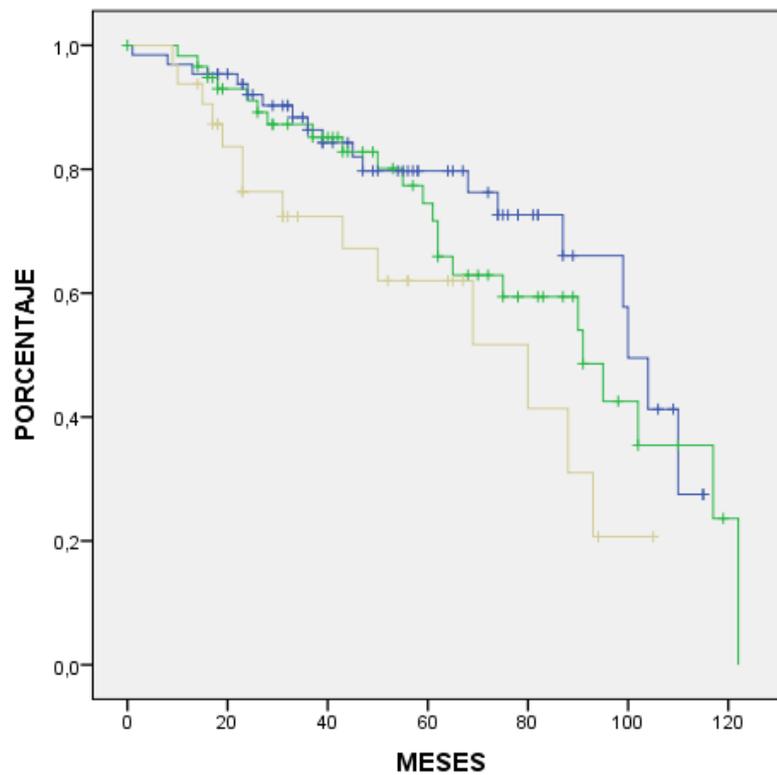


TABLA 25. Supervivencia en función del ECOG

(ECOG = 0: azul, ECOG = 1 : verde)

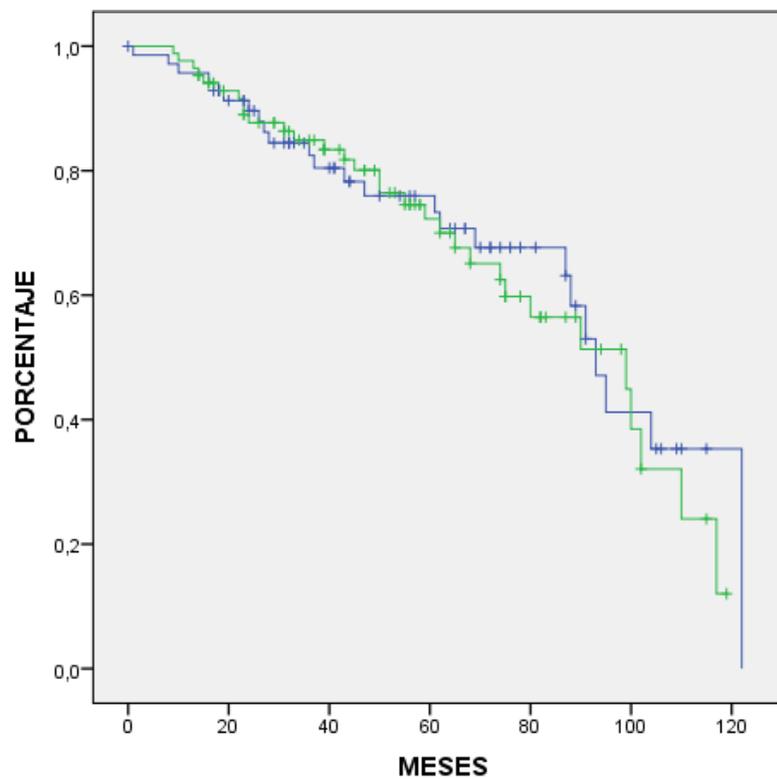


TABLA 26. SV EN FUNCIÓN DEL ESTADIO INICIAL

(Variable Estadio Inicial reagrupada en: 1: estadios Ia y Ib (azul); 2: estadios IIa y IIb (verde); 3: estadios IIIa, IIIb, IIIc y IV (amarillo)). Se han eliminado los casos DESCNOCIDOS de la gráfica para facilitar su interpretación.

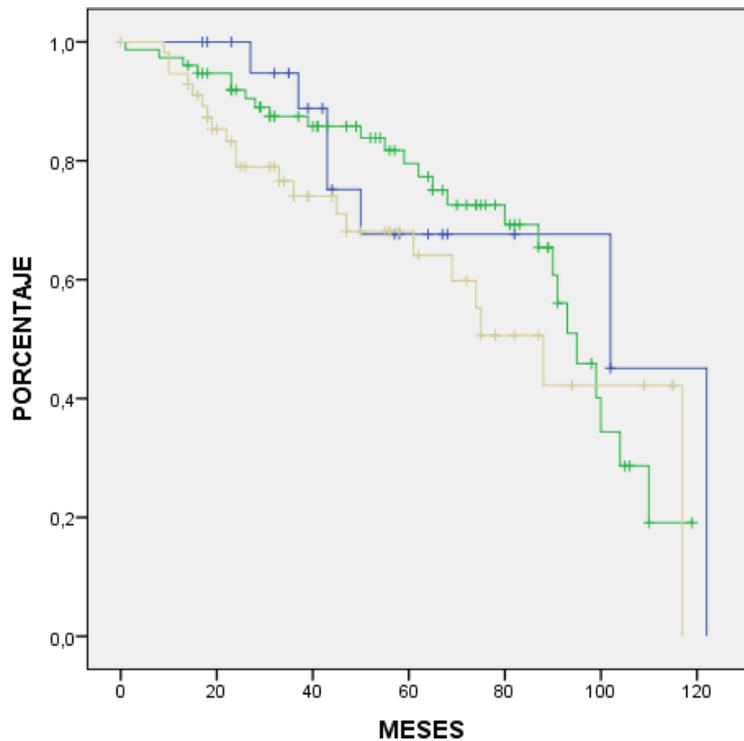


TABLA 27. SV EN FUNCIÓN DEL TABACO

(DESCONOCIDO: lila, No fumador: azul, Fumador: amarillo, Ex fumador: verde)

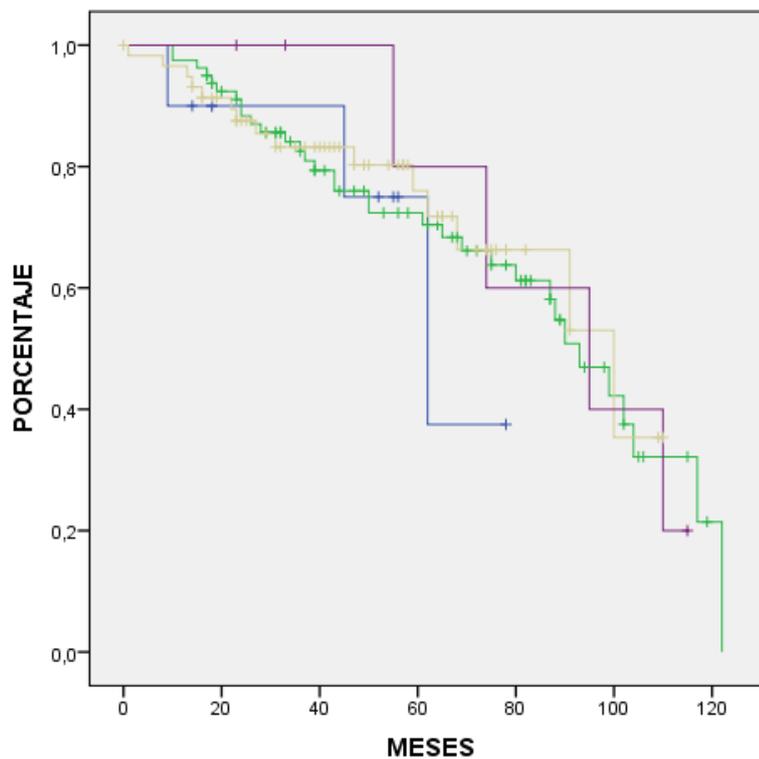


TABLA 28 → SV EN FUNCIÓN DEL TIPO DE CIRUGÍA: (Bilobectomía: color azul; Lobectomía: amarillo; Neumonectomía: lila)

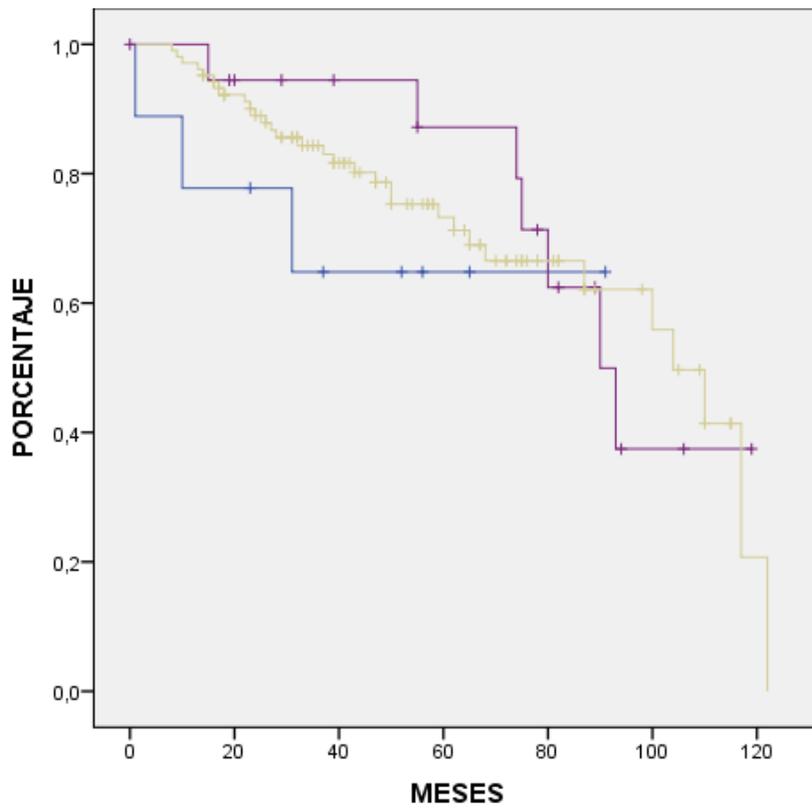


TABLA 29 → SV EN FUNCIÓN LAS COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS: (No complicaciones: color azul; Sí complicaciones: amarillo; Desconocido: lila)

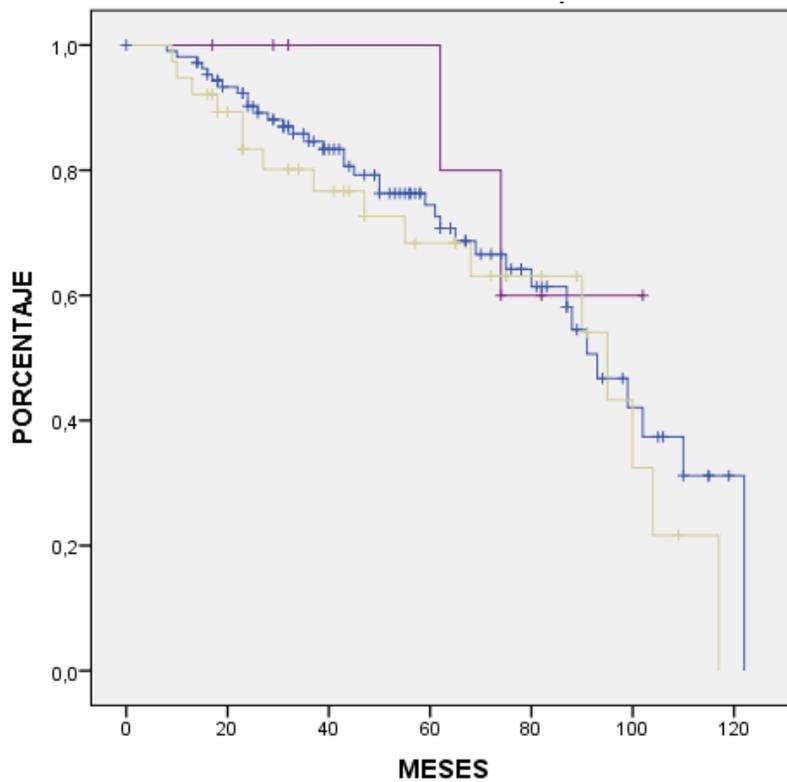


TABLA 30. Supervivencia en función del tipo de QT

(DESCONOCIDO: azul, Cisplatino: verde, Carbopaltino: amarillo)

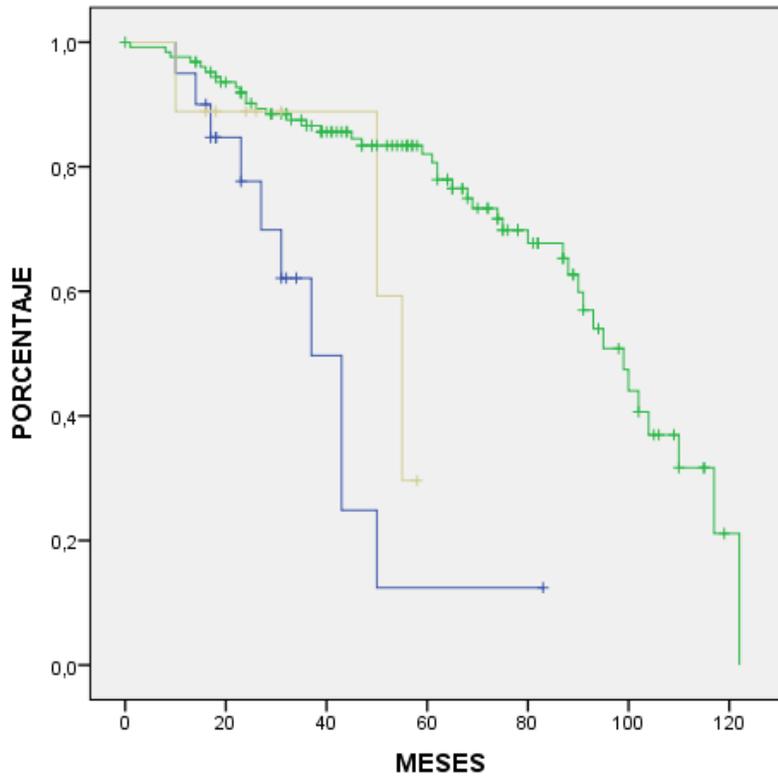


TABLA 31. Supervivencia en función del sexo

(Hombres: azul, Mujeres: verde)

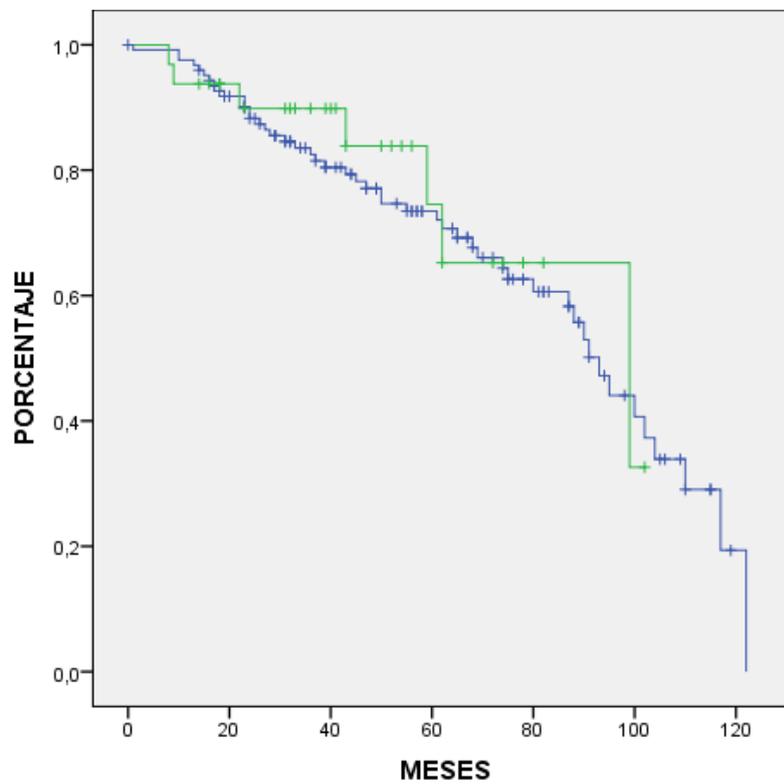


TABLA 31. Complicaciones quirúrgicas más frecuentes y frecuencia de cada una de ellas

Atelectasia	Fiebre y disnea	Fuga aérea persistente	Hemorragia postquirúrgica	Fibrobroncoscopia aspirativa por tapón mucoso	Dolor crónico postoperatorio	ITU (E.coli)	Neumonía nosocomial	Hipotensión, arritmias	Seroma en región de herida quirúrgica
3	22	14	5	1	3	1	6	3	1

TABLA 31. Antecedentes personales y familiares de interés

Exposición a hipoclorito sódico en su ambiente laboral	1
Otro carcinoma de pulmón	9
Neumonía	1
TBC	2
Aneurisma de aorta abdominal	3
Otros cánceres**	27
Síndrome de Mallory - Weiss	1
Quilotórax hipertensivo en cavidad de neumonectomía	1
Rotura esplénica	1
Empiema	4
VIH	3
Toxoplasmosis en SNC	1
Contacto laboral con amianto	2
MINERO	1
VHC	2
Histiocitosis X	1
Déficit factor VII	1
Antecedentes familiares de cáncer de pulmón	2
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria	1
TEP y neumotórax	4
Mieloma múltiple	1
Profesión ebanista	1
VHB	1
HTP	1
Esclerodermia, Síndrome de Raynaud.	1
Esclerosis múltiple	1

\*\* (Próstata, vejiga, gástrico, endometrio, mama, melanoma, subglotis, hipofaringe, meningioma)

TABLA 32. Características de algunos tumores y frecuencia de las mismas

ALK	SARCOMATOID E	E-cadherina: positivo	EGFR mutado (delección exón 19)	ADK	PDL 1 +
2	3		8	2	3

## GRÁFICOS

GRÁFICO 1



GRÁFICO 2

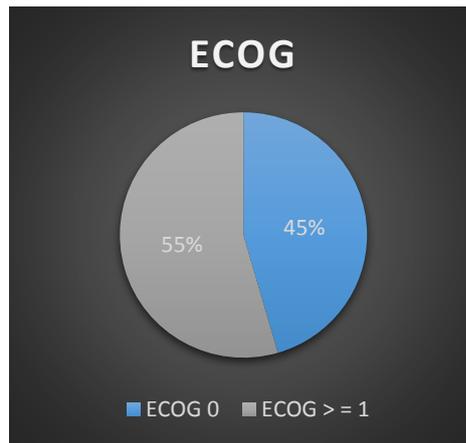


GRÁFICO 3

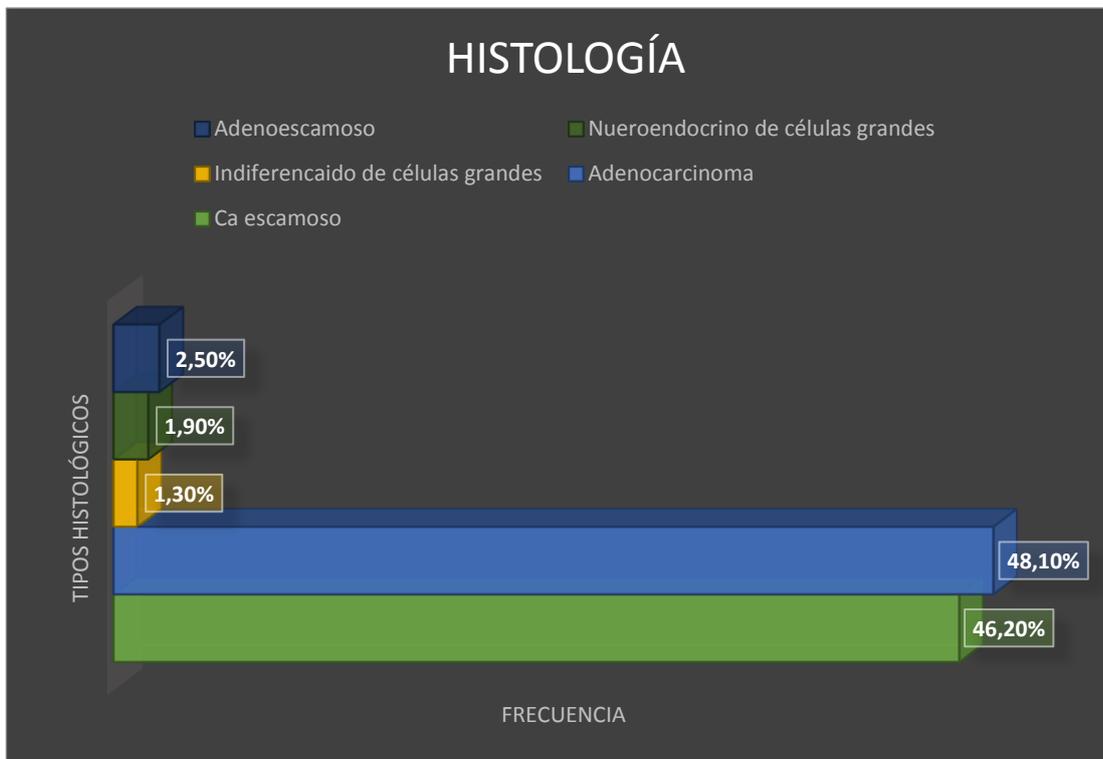


GRÁFICO 4



GRÁFICO 5

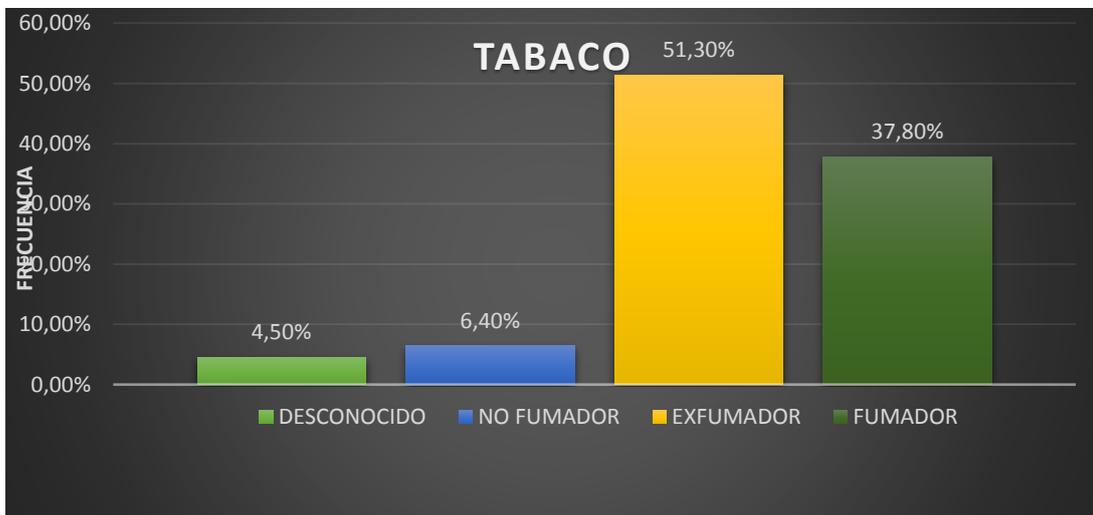


GRÁFICO 6

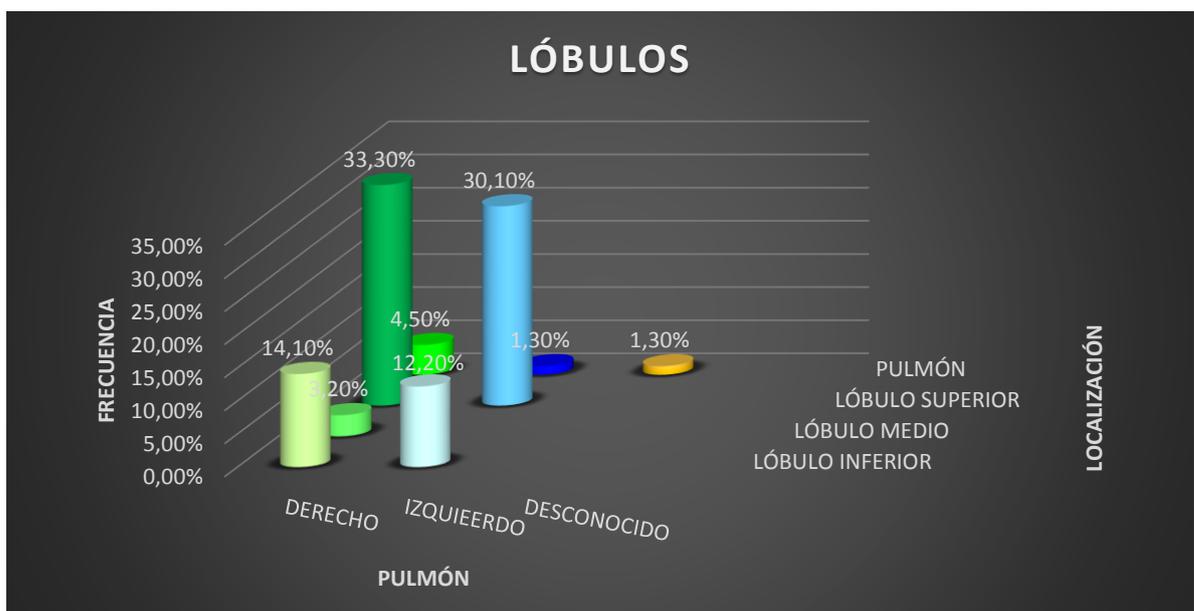


GRÁFICO 7



GRÁFICO 8



GRÁFICO 9

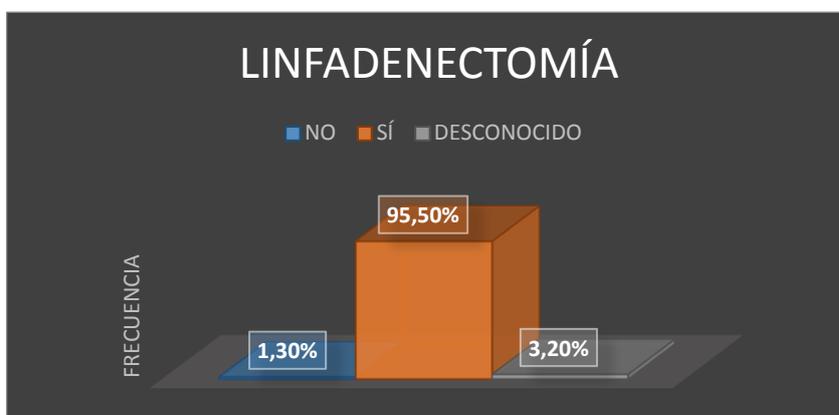


GRÁFICO 10

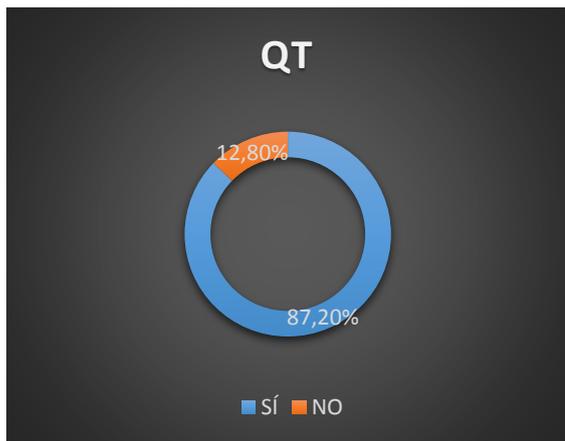


GRÁFICO 11



GRÁFICO 12

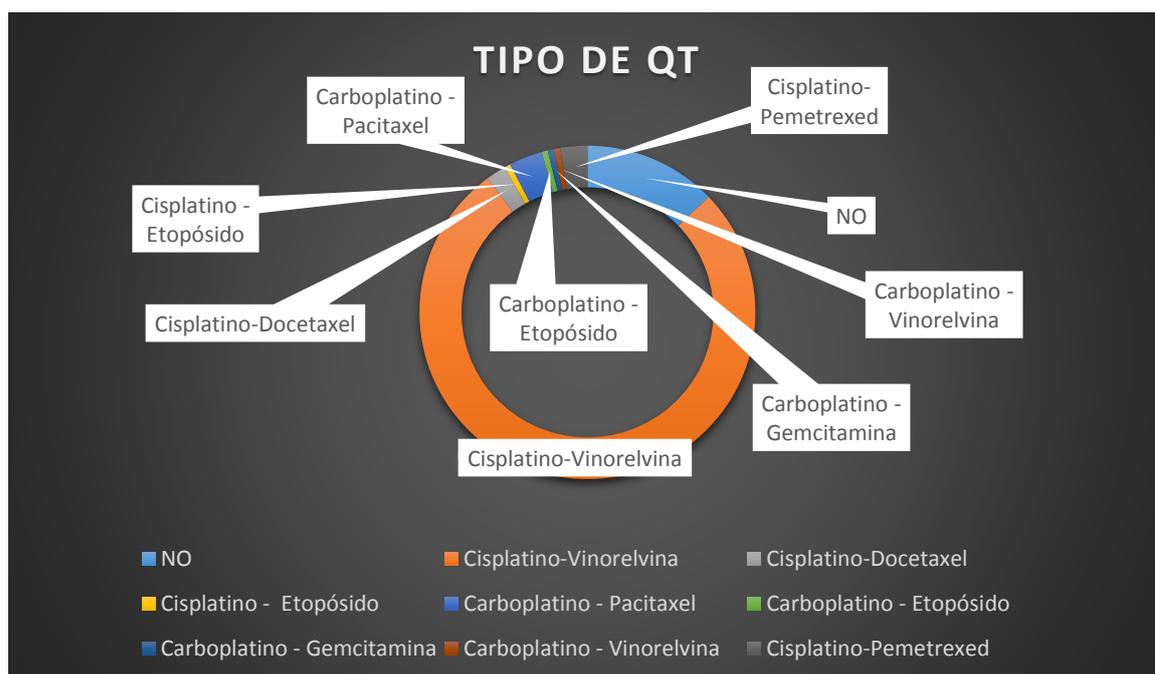


GRÁFICO 13



GRÁFICO 14



GRÁFICO 15

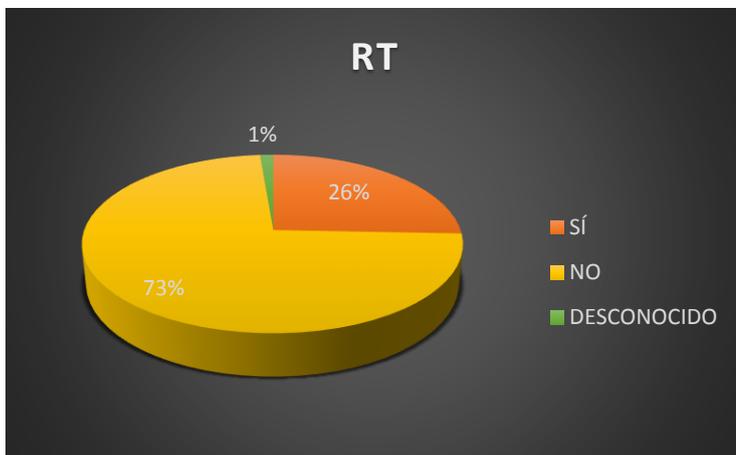


GRÁFICO 16

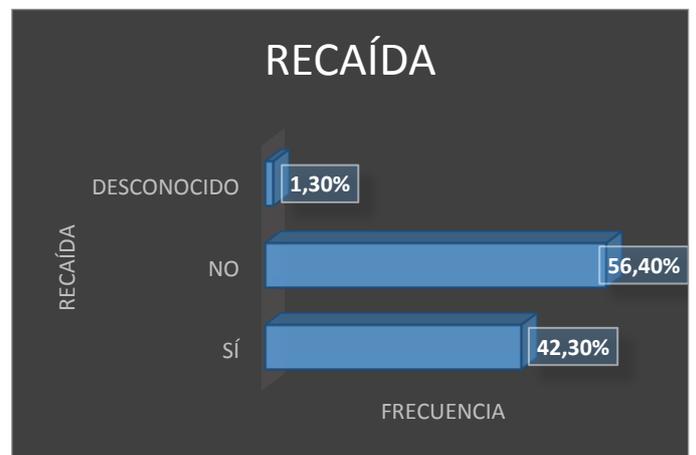


GRÁFICO 17



## BIBLIOGRAFÍA:

1. Burdett, S., Stewart, L. and Rydzewska, L. (2019). Quimioterapia y cirugía versus cirugía sola en el cáncer de pulmón de células no pequeñas. [online] Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas. Disponible en:  
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006157.pub2/full?highlightAbstract=withdrawn%7Cancer%7Cpulmon>
2. Seom.org. (2019). Cáncer de pulmón - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica 2019. [online] Disponible en:  
<https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-pulmon?start=1>
3. Seom.org. (2019). Cifras cáncer de pulmón - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica 2019. [online] Disponible en:  
<https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>
4. Aecc.org. (2018). Factores de riesgo del cáncer de pulmón – AECC: Asociación Española contra el cáncer. [online] Disponible en:  
<https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-pulmon/factores-riesgo-cancer-pulmon>
5. Schraufnagel DE, Balmes J, Cowl CT, De Matteis S, Jung SH, Mortimer K, et al. Air Pollution and Non-Communicable Diseases: A review by the Forum of International Respiratory Societies' Environmental Committee. Part 2: Air pollution and organ systems. Chest. 2018 Nov 9. pii: S0012-3692(18)32722-3. doi: 10.1016/j.chest.2018.10.041.
6. Pérez Martínez, O., Vidal García, I. and Montero Martínez, C. (2019). La supervivencia en cáncer de pulmón en estadios iniciales es mayor en mujeres y en más de la mitad no alcanza los cinco años. [online] Separ.es. Disponible en:  
[https://www.separ.es/sites/default/files/SEPAR\\_diagnostico\\_cancer\\_pulmon.pdf](https://www.separ.es/sites/default/files/SEPAR_diagnostico_cancer_pulmon.pdf)
7. Valdivia Bautista J. Tratamiento del Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas. Rev Esp Patol Torac 2017; 29 (2) Suplemento 1: 111-116.

8. Redacción médica (2019). El cáncer de pulmón tiene una supervivencia global de un 10% a los 5 años– Publicación médica de Neumología. [online] Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/neumologia/el-cancer-de-pulmon-tiene-una-supervivencia-global-de-un-10-a-los-5-anos-4500>
9. Harrison. and Longo, D. (2012). Principios de medicina interna. 16th ed. México: McGraw-Hill.
10. Mongil Poce R. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN. 6.4 8ª Edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón. Rev Esp Patol Torac 2017; 29 (2) Suplemento 1: 63-65. [online] Disponible en: <https://www.neumosur.net/files/publicaciones/consensos/CAPITULO-6-4.pdf>
11. Álvarez FV , Trueba IM , Sanchis JB , López-Rodó LM , et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica sobre el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico. Arco Bronconeumol. 2016 Mayo; 52 Supl. 1: 2-62
12. Rami-Porta R1, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2015 Jul; 10(7):990-1003. doi: 10.1097
13. Villar Álvarez F. Sumario ejecutivo de las recomendaciones SEPAR de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. SEPAR. Julio 2016; Vol. 52. Núm. 7. páginas 345-406
14. ITACC.es (2016). Quimioterapia neoadyuvante, adyuvante y concomitante, ¿qué son? – ITACC: Instituto de Técnicas Avanzadas contra el Cáncer. [online] Disponible en: <https://itaccancer.es/es/noticias/quimioterapia-neoadyuvante-adyuvante-y-concomitante-que-son/>
15. Jean-Yves Douillard, Rafael Rosell, Mario De Lena, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. The Lancet oncology. 2006 [SEPTEMBER 01], VOLUME 7, ISSUE 9, P719-727. [online] Disponible en: <https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS147020450670804X/fulltext>

16. Pilar Lianes Barragán. Enfermedad avanzada: revisión crítica del tratamiento Actual de primera línea. En: IX Congreso SEOM. Unidad de Oncología y Cuidados Paliativos Hospital de Mataró. 2018. Barcelona. P: 116 – 122.
17. Del Rosario G. Cáncer de pulmón: una carrera humanitaria contra la muerte. EFE Salud. Madrid. 2018. [online] Disponible en:  
<https://www.efesalud.com/cancer-pulmon-carrera-humanitaria-contra-muerte>
18. Hirotsugu Kenmotsu, Nobuyuki Yamamoto, Takeharu Yamanaka, et al. Randomized phase III study of pemetrexed/cisplatin (Pem/Cis) versus vinorelbine /cisplatin (Vnr/Cis) for completely resected stage II-IIIa non-squamous non-small-cell lung cancer (Ns-NSCLC): The JIPANG study. 2019 ASCO Annual Meeting. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 8501). [online] Disponible en:  
[http://abstracts.asco.org/239/AbstView\\_239\\_256887.html](http://abstracts.asco.org/239/AbstView_239_256887.html)
19. Cáncer de pulmón - células no pequeñas: Estadísticas. ASCO. Junta Editorial de Cancer.Net, 08/2017. [online] Disponible en:  
<https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-de-pulmon-n-celulas-no-pequenas/estadisticas>