



Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO: CIENCIAS DE LA SALUD

**RELACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO, LAS
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DEL
CANCER DE PULMON CON EL TAMAÑO Y EL VOLUMEN
TUMORAL EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO**

Begoña Palomo Antequera



Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO: CIENCIAS DE LA SALUD

**RELACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO, LAS
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DEL
CANCER DE PULMON CON EL TAMAÑO Y EL VOLUMEN
TUMORAL EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO**

Begoña Palomo Antequera



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

| 1.- Título de la Tesis | |
|--|---|
| Español/Otro Idioma: Relación de los factores de riesgo, las características epidemiológicas y clínicas del cáncer de pulmón con el tamaño y el volumen tumoral en el momento del diagnóstico. | Inglés: Relationship between the risk factors, epidemiological and clinical characteristics of lung cancer with tumor size and volume at the time of diagnosis. |
| 2.- Autor | |
| Nombre: Begoña Palomo Antequera | DNI/Pasaporte/NIE: |
| Programa de Doctorado: Ciencias de la Salud | |
| Órgano responsable: Comisión Académica del Programa de Doctorado Ciencias de la Salud | |

RESUMEN (en español)

Introducción: El cáncer de pulmón (CP) además de ser la neoplasia más común en el mundo desde hace varias décadas, es la primera causa de muerte de origen neoplásico. Su incidencia ha aumentado en el último siglo hasta alcanzar cifras de epidemia. Este incremento progresivo es paralelo al consumo de tabaco, su principal factor de riesgo^(1,2). Además del desarrollo de las medidas de prevención primaria, existe un creciente interés en el diagnóstico precoz de esta enfermedad. Se ha demostrado que la detección en estadios iniciales, cuando las herramientas terapéuticas son más eficaces, permite una disminución de la mortalidad⁽³⁾. Es muy importante la adecuada selección de la población en la que se realizaría este screening, fundamentada en la presencia y cuantificación de los factores de riesgo conocidos (tabaquismo, edad, etc.). Existen modelos matemáticos que estiman el riesgo epidemiológico de desarrollar CP, un modelo validado es el $PLCO_{M2012}$ ⁽⁴⁾. Las dimensiones de un tumor cuantificadas mediante el volumen tumoral son una forma de expresar su crecimiento, características y evolución natural⁽⁵⁻⁷⁾. Por ello la medición del volumen y la velocidad de crecimiento tumoral son herramientas útiles que ayudan a definir el comportamiento y el pronóstico de un tumor. Se desconoce si existe alguna relación entre el volumen tumoral al diagnóstico y los factores de riesgo epidemiológicos que aporte valor a los mismos y ayude a una mejor selección de pacientes candidatos a screening de CP⁽⁸⁾.

Hipótesis: El volumen tumoral podría guardar alguna relación con los factores de riesgo de CP que ayude a definir a la población de riesgo susceptible de realizar un screening para esta neoplasia. El CP presenta un patrón de crecimiento de tipo exponencial, basándonos en esta modalidad y en los tiempos de duplicado de volumen tumoral conocidos, podríamos estimar las ventanas de oportunidad temporales sobre los que serían más útiles las medidas de prevención y diagnóstico precoz.

Objetivos: Describir las características epidemiológicas, clínicas, radiológicas, así como la supervivencia y mortalidad de una muestra de población asturiana diagnosticada de CP. Determinar si existe relación entre el volumen tumoral con los factores de riesgo conocidos para este tipo de neoplasia. Estimar la población que hubiera cumplido los criterios de entrada en un screening de CP en la actualidad y 6 años antes del diagnóstico, mediante el modelo de predicción de riesgo $PLCO_{M2012}$. Estudiar la relación entre la probabilidad de ser seleccionado para un screening de CP y el volumen tumoral. Recrear la historia tumoral de esta neoplasia para analizar las edades más adecuadas en las que se deben implementar las medidas de prevención primarias y secundarias del CP.

Material y metodología: Se realizó un estudio observacional y retrospectivo que incluyó a los pacientes diagnosticados de CP en el año 2012, cuyos datos eran accesibles desde el Hospital



Universitario Central de Asturias. Se recogieron múltiples variables epidemiológicas así como datos de supervivencia y dimensiones tumorales. El volumen tumoral se calculó a partir de la medición de sus tres diámetros máximos, asumiendo que tenían una forma elipsoide. Se clasificó a los tumores agrupándolos en terciles de volumen. El riesgo epidemiológico se calculó con el modelo $PLCO_{M2012}$. La estimación de los periodos prepatogénico, el tiempo previo a la detección del tumor y el tiempo de adelanto diagnóstico se realizó a través de un modelo de crecimiento exponencial y unos tiempos de duplicado de volumen conocidos para cada estirpe histológica.

Resultados: Se incluyeron 432 casos, el 79,6% eran varones, la edad media fue de 65,7 años, ésta fue significativamente mayor en los varones (67,1 vs 60,2, $p < 0,001$). Eran fumadores o exfumadores el 91,4% de los individuos (el 96,2% de los varones y el 72,7% de las mujeres $p < 0,001$). La intensidad media de tabaquismo fue de 51 (23,9) pq-año. El 37% de los individuos tenía una profesión de riesgo con probable exposición a carcinógenos, y el 18% estaba expuesto a sílice. El IMC medio fue de 27 (4,1). El 70% tenía un nivel educativo menor o igual a la educación secundaria. El índice de Charlson medio fue de 4,8, los hombres presentaron niveles de comorbilidad mayores que las mujeres (4,5 vs 3,4, $p < 0,001$). Entre las comorbilidades asociadas al tabaco destacaron la EPOC (38%), el enfisema (30%) y la disminución del FEV_1 (58,6%), estos porcentajes fueron significativamente mayores en los varones ($p < 0,05$). El 10,4% presentaban antecedentes familiares de CP, y el 10% tenía antecedentes personales de otras neoplasias. El modo de presentación más frecuente de la neoplasia fue el hallazgo radiológico casual en el 23,1% seguido del dolor torácico (18,8%) y la disnea (18,8%). El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma en ambos sexos, que representó el 45,4% de los casos, seguido del epidermoide (27,8%) y el microcítico (18,3%). El diagnóstico se realizó en estadios avanzados en la mayoría de pacientes (estadio IV:46,8%, III 26,4%) y únicamente en estadios I y II en el 18,3 y 8,6% respectivamente. Recibieron tratamiento quirúrgico el 16,9%, con radioterapia el 14,6%, quimioterapia el 13,9%, combinado el 35,9% y paliativo el 18,8%. Al año sobrevivía el 39,8% y a los dos años el 9,4%. La supervivencia mediana fue de 45 semanas (IC: 38,6-51,3) sin diferencias significativas ($p = 0,744$). Presentaron mejores supervivencias aquellos pacientes con edad menor de 72 años ($p = 0,012$), IMC $\leq 25,6$ o $> 28,3$ ($p = 0,02$), volúmenes tumorales pequeños y medianos respecto a los volúmenes grandes ($p < 0,001$), y estadio tumoral I o II frente a estadios más altos ($p < 0,001$). La estirpe histológica con mayor supervivencia fue la epidermoide (mediana 70 semanas IC: 47,1-92,8), seguida del bronquioloalveolar (mediana 62,8 semanas IC: 0,00-357,2) y el adenocarcinoma (mediana 44,2 semanas IC: 34,9-53,5). También se observó una supervivencia mayor en los que recibían tratamiento quirúrgico (303,1 semanas) y tratamiento combinado (65,7 semanas) frente al resto de tratamientos ($p < 0,001$).

Presentaban volúmenes tumorales pequeños al diagnóstico con más frecuencia aquellos individuos con: antecedentes previos (AP) de neoplasia, los exfumadores, con enfisema, aquellos en los que se realizó el diagnóstico radiológico de manera casual, aquellos con tumores predominantemente endobronquiales y los diagnosticados de tumores de estirpe carcinóide. El volumen tumoral grande se asoció a ser fumador activo, presentar dolor torácico y disnea y con las estirpes histológicas sarcomatoide y bronquioloalveolar. No se observaron diferencias en el volumen tumoral en relación a la carga tabáquica (pq-año), la edad, el sexo, la profesión de riesgo, el FEV_1 %, nivel educativo, índice de Charlson, etc.

Un 15,8% de los pacientes no cumpliría criterios de entrada en un screening en el momento de recogida de datos al diagnóstico de CP según el modelo de predicción de riesgo $PLCOM_{2012}$, y un 29,8% no los cumpliría 6 años antes. Entre estos pacientes diagnosticados de CP y que no serían candidatos a screening, el 40% eran mujeres, la edad media fue de 55 años, tenían una carga tabáquica media de 27 pq-año y un bajo porcentaje de comorbilidades (EPOC 14,6%, enfisema 16,7%, AP neoplasia 2,1%, FEV_1 medio 81%). Por el contrario, los pacientes que cumplían criterios de entrada en el screening, presentaban más factores de riesgo, el 87,8% eran varones, la edad media era de 67,4 años, la carga tabáquica de 60 pq-año, y presentaban un mayor grado de comorbilidad (EPOC 60%, enfisema 41%, AP neoplasia 22,2% y FEV_1 medio 70,8%).

El periodo prepatogénico estimado medio en todas las estirpes tumorales fue de 36,5 años, el



tiempo previo a la detección radiológica 7,3 años y el tiempo de adelanto diagnóstico 3,5 años.

Conclusiones: Se observó un alto porcentaje de mujeres diagnosticadas de CP y en éstas el diagnóstico se realizó a edades más tempranas que los varones. Las mujeres tenían hábito tabáquico en una proporción muy superior al de publicaciones previas^(9,10). Más de un tercio de los pacientes tenía una profesión laboral de riesgo. Se objetivó un alto grado de comorbilidades entre los pacientes con CP, con elevada prevalencia de EPOC y enfisema. La forma de presentación más común de la neoplasia fue el diagnóstico radiológico casual. El adenocarcinoma fue la estirpe histológica más frecuente. La supervivencia global a uno y dos años fue similar a publicaciones previas. No se ha demostrado la existencia de una relación entre el volumen tumoral y los factores de riesgo epidemiológicos cuantificados mediante el modelo PLCO_{M2012}. El volumen tumoral estaba más relacionado con la comorbilidad asociada al tabaquismo y el mayor seguimiento médico que con la carga tabáquica. El volumen tumoral pequeño se diagnóstico en pacientes exfumadores, con historia previa de neoplasia y enfisema pulmonar. Se detectó una población en la que se infraestimó el riesgo de CP, pacientes jóvenes, con elevado porcentaje de mujeres, fumadores de menos de 30 pq-año y escasa comorbilidad asociada. Las ventanas de oportunidad para realizar la prevención primaria del CP y disminuir la mortalidad, estarían situadas desde la mayoría de edad hasta los 55 años, y para realizar la prevención secundaria desde los 55 a los 62 años.

Bibliografía:

- 1) Hernández Hernández J, Martín López MR. Clasificación de los tumores broncopulmonares. En: Álvarez-Sala Walther JL, Casan Clarà P, Rodríguez de Castro F, Rodríguez Hermosa J L, Villena Garrido V (Eds). *Neumología Clínica*. Barcelona. Elsevier; 2010. 451-465.
- 2) Strauss GM, Ritesh Rathore. Cancer de pulmón. En: Crapo DJ, Karlinsky J, Glassroth J, King TE (Eds). *Baum's Neumología*. Madrid: Marbán; 2007. 809-882.
- 3) National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365(5): 395-409.
- 4) Tammemägi MC, Katki HA, Hocking WG, Church TR, Caporaso N, Kvale PA et al. Selection criteria for lung-cancer screening. *N Engl J Med* 2013; 368(8): 728-736.
- 5) Dettnerbeck FC, Gibson CJ. Turning gray: the natural history of lung cancer over time. *J Thorac Oncol* 2008;3(7):781-792.
- 6) Usuda K, Saito Y, Sagawa M, Sato M, Kanma K, Takahashi S et al. Tumor doubling time and prognostic assessment of patients with primary lung cancer. *Cancer*. 1994; 74(8):2239-2244.
- 7) Hasegawa M, Sone S, Takashima S, Li F, Yang ZG, Maruyama Y et al. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. *Br J Radiol* 2000;73(876):1252-1259.
- 8) Callister ME, Baldwin DR, Akram AR, Barnard S, Cane P, Draffan J et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax* 2015;70 Suppl 2:ii1-ii54.
- 9) Sánchez de Cos Escuín J, Miravet Sorribes L, Abal Arca J, Núñez Ares A, Hernández Hernández J, Castañar Jover AM et al. Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de cáncer de pulmón en España (Estudio Epiclip CP-2003). *Arch Bronconeumol* 2006; 42(9): 446-452.
- 10) Alonso-Fernández MA, García-Clemente M, Escudero-Bueno C; Grupo ASTURPAR (Sociedad Asturiana de Patología del Aparato Respiratorio) del Cáncer del Pulmón (GACP). Características del carcinoma broncopulmonar en una región del norte de España. *Arch Bronconeumol* 2005; 41(9): 478-483.

RESUMEN (en Inglés)

Introduction: Lung cancer (LC) is the most common cancer worldwide and the leading cause of death of neoplastic origin. Its incidence has increased in the last century, reaching epidemic proportions. This gradual increase has been parallel to tobacco consumption, its main risk factor^(1,2). Besides the development of primary prevention measures, there is a growing interest in early diagnosis for this disease. Detection in early stages, when therapeutic tools are more effective, allows a reduction in mortality⁽³⁾. It is essential to select properly the population sample for the screen, based on the presence of known risk factors (smoking, age, etc.). There are



mathematical models that estimate the epidemiological risk of developing LC, of which $PLCO_{M2012}$ is a validated model⁽⁴⁾. The dimensions of a tumor quantified as its volume are a way of expressing its growth features and natural evolution⁽⁵⁻⁷⁾. Therefore measuring the volume and rate of tumor growth are useful tools that help to define the behavior and prognosis of a tumor. It is unknown whether there is any relationship between tumor volume at diagnosis and epidemiological risk factors that contribute to value them and help to do a better selection of candidates for screening of LC⁽⁸⁾.

Hypothesis: Tumor volume may have some relation with risk factors of LC, and this could help to define the risk susceptible population screening for this cancer. The LC has a growth pattern that fits the exponential growth model. Considering this model and the known volume doubling times for this tumor, it could be possible to estimate the windows of opportunity in which preventive measures and early diagnosis would be most useful.

Material and methods: An observational and retrospective study was performed including patients diagnosed with LC in 2012 whose data were accessible from the Hospital Universitario Central de Asturias. Multiple epidemiological variables were collected, along with survival information and tumor dimensions data. Tumor volume was calculated from measurements of the three maximum diameters under the assumption that they had an ellipsoidal shape. Tumors were classified into volume tertiles. The epidemiological risk was calculated with the $PLCO_{M2012}$ model. The estimation of the prepathogenic period, the time prior to tumor detection and the time diagnostic advance was determined using an exponential growth model and doubling volume times which were known for each histological type.

Results: 432 cases were included, 79.6% were male, mean age was 65.7 years, the age significantly higher in males (67.1 vs 60.2 years, $p < 0.001$). Smokers or former smokers were 91.4% of individuals (96.2% of men and 72.7% of female $p < 0.001$). The average intensity of smoking was 51 (23.9) pack-years. 37% of individuals had a profession with probable exposure to carcinogens, and 18% was exposed to silica. The mean BMI was 27 (4.1). 70% had less than or equal to secondary education. Charlson index was 4.8 average and men had higher levels of comorbidity than women (4.5 vs 3.4, $p < 0.001$). Among the comorbidities associated with the smoking habit, include COPD (38%), emphysema (30%) and decreased FEV_1 (58.6%), these percentages were significantly higher in males ($p < 0.05$). 10.4% had a family history of LC, and 10% had a history of other malignancies. The most common mode of presentation of the neoplasm was the casual radiological finding in 23.1% followed by chest pain (18.8%) and dyspnea (18.8%). The most common histological type was adenocarcinoma in both sexes, representing 45.4% of cases, followed by epidermoid (27.8%) and small cell (18.3%). The diagnosis was made in advance stage in most of patients (IV: 46.8%, III: 26.4%) and only, in stage I and II in 18.3% and I in 8.6%. Treatments were surgical in 16.9%, with radiotherapy in 14.6%, chemotherapy in 13.9%, with combined treatment in 35.9% and only palliative care in 18.8%. In the first year survived 39.8% of patients and 9.4% in the second year. The median survival was 45 weeks (CI: 38.6-51.3) in both sexes ($p = 0.744$). Patients younger than 72 years had better survivals ($p = 0.012$), BMI < 25.6 or > 28.3 ($p = 0.02$), tumor volumes compared to small and medium large volumes ($p < 0.001$), and tumor stage I or II face higher stages ($p < 0.001$). Histology with longer survival was epidermoid (mean 70 weeks CI 47.1 to 92.8), followed by bronchoalveolar (mean 62.8 weeks CI: 0.00 to 357.2) and adenocarcinoma (mean 44, 2 weeks CI 34.9 to 53.5). Survival was higher in those receiving surgical treatment (303.1 weeks) and combined (65.7 weeks) treatment compared to other treatments ($p < 0.001$) was also observed.

Patients with small tumor volumes were those with a history of malignancy, former smokers, with emphysema, with casual radiological diagnosis and carcinoid tumor, as well those with endobronchial tumors. Large tumor volumes were associated with active smoking, presenting chest pain and breathlessness and sarcomatoid and bronchoalveolar histology. Tumor volume was not associated with the smoking load (pq-years smoked), sex, profession risk, $FEV_1\%$, educational level, Charlson index, etc. 15.8% of patients had not entry criteria on a screening at the time of data collection to the diagnosis of LC, and 29.8% did not fulfill it 6 years earlier.



Among these patients with no entry criteria on a screening, 40% were women, average age 55, smoking an average of 27 pack-years low percentage of comorbidities (COPD 14.6%, emphysema 16.7%, other previous cancer 2.1%, FEV₁ mean 81%). Conversely patients with entry criteria on a screening had more risk factors, 87,8% were women, mean age was 67.4 years, smoked 60 pack-years and had more comorbidities (COPD 60%, emphysema 41%, other previous cancer 22.2%, FEV₁ mean 70.8%). The estimated average prepathogenic period was 36.5 years, prior to CT detection time 7.3 years and advance diagnostic time 3.5 years.

Conclusions: There is a high percentage of women diagnosed with LC and they are diagnosed at younger ages than men. The number of smoking women has increased also regarding figures recorded in past publications^(9,10). A significant part of the studied sample also belongs to professions of risk. Patients had a high degree of comorbidity, with high prevalence of COPD and emphysema. The most common form of presentation of the neoplasm was the casual radiological diagnosis. Adenocarcinoma was the most common histologic type. Overall survival at one and two years was similar to previous publications. It has not been demonstrated the existence of a relationship between tumor volume and epidemiological risk factors quantified by PLCO_{M2012} model. The presence of small tumor volume is more related to comorbidity associated with smoking and increased medical monitoring than with the smoking load. The small volume was diagnosed in former smoker patients with a history of malignancy and pulmonary emphysema. There is a population in which the risk of LC is underestimated: young patients with high percentage of women smoking less than 30 pq-year and low comorbidity. The windows of opportunity for primary prevention of LC and reduced mortality would be located from the 18 to 55 years and for secondary prevention from 55 to 62 years.

References:

- 1) Hernández Hernández J, Martín López MR. Clasificación de los tumores broncopulmonares. En: Álvarez-Sala Walther JL, Casan Clarà P, Rodríguez de Castro F, Rodríguez Hermosa J L, Villena Garrido V (Eds). *Neumología Clínica*. Barcelona. Elsevier; 2010. 451-465.
- 2) Strauss GM, Ritesh Rathore. Cancer de pulmón. En: Crapo DJ, Karlinsky J, Glassroth J, King TE (Eds). *Baum's Neumología*. Madrid: Marbán; 2007. 809-882.
- 3) National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365(5): 395-409.
- 4) Tammemägi MC, Katki HA, Hocking WG, Church TR, Caporaso N, Kvale PA et al. Selection criteria for lung-cancer screening. *N Engl J Med* 2013; 368(8): 728-736.
- 5) Detterbeck FC, Gibson CJ. Turning gray: the natural history of lung cancer over time. *J Thorac Oncol* 2008;3(7):781-792.
- 6) Usuda K, Saito Y, Sagawa M, Sato M, Kanma K, Takahashi S et al. Tumor doubling time and prognostic assessment of patients with primary lung cancer. *Cancer*. 1994; 74(8):2239-2244.
- 7) Hasegawa M, Sone S, Takashima S, Li F, Yang ZG, Maruyama Y et al. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. *Br J Radiol* 2000;73(876):1252-1259.
- 8) Callister ME, Baldwin DR, Akram AR, Barnard S, Cane P, Draffan J et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax* 2015;70 Suppl 2:ii1-ii54.
- 9) Sánchez de Cos Escuín J, Miravet Sorribes L, Abal Arca J, Núñez Ares A, Hernández Hernández J, Castañar Jover AM et al. Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de cáncer de pulmón en España (Estudio Epiclip CP-2003). *Arch Bronconeumol* 2006; 42(9): 446-452.
- 10) Alonso-Fernández MA, García-Clemente M, Escudero-Bueno C; Grupo ASTURPAR (Sociedad Asturiana de Patología del Aparato Respiratorio) del Cáncer del Pulmón (GACP). Características del carcinoma broncopulmonar en una región del norte de España. *Arch Bronconeumol* 2005; 41(9): 478-483.

ÍNDICE

ÍNDICE

| | |
|--|----------|
| Índice..... | I |
| Abreviaturas..... | VIII |
| 1. INTRODUCCIÓN | 1 |
| 1.1. Situación actual del conocimiento epidemiológico en el cáncer de pulmón.... | 3 |
| 1.2. Epidemiología..... | 4 |
| 1.2.1. Cifras globales..... | 4 |
| 1.2.2. Incidencia y mortalidad..... | 6 |
| 1.2.3. Edad..... | 6 |
| 1.2.4. Diferencias en la estirpe histológica..... | 6 |
| 1.3. Etiopatogenia..... | 7 |
| 1.3.1. Factores de riesgo endógenos..... | 7 |
| 1.3.2. Factores de riesgo exógenos..... | 10 |
| 1.4. Principales manifestaciones clínicas..... | 25 |
| 1.5. Clasificación patológica y estadiaje..... | 26 |
| 1.5.1. Clasificación patológica..... | 26 |
| 1.5.2. Clasificación de tumores de la OMS..... | 26 |
| 1.5.3. Estadiaje..... | 28 |
| 1.6. Prevención..... | 31 |
| 1.6.1. Introducción..... | 31 |

| | |
|---|-----------|
| 1.6.2. Prevención primaria..... | 31 |
| 1.6.3. Prevención secundaria..... | 32 |
| 1.6.4. Futuras direcciones en el screening..... | 42 |
| 1.7. Historia natural de la detección clínico radiológica del cáncer de pulmón..... | 43 |
| 1.7.1. Fases en la evolución de un cáncer..... | 43 |
| 1.7.2. Medición de las dimensiones tumorales..... | 43 |
| 1.7.3. Modelos de crecimiento tumoral..... | 47 |
| 1.7.4. Velocidad de crecimiento tumoral..... | 47 |
| 1.7.5. Aplicación práctica actual de las mediciones del tamaño tumoral (diámetro máximo), volumen tumoral y VDT en el manejo de los nódulos pulmonares..... | 50 |
| 2. HIPÓTESIS..... | 51 |
| 3. OBJETIVOS..... | 55 |
| 4. MATERIAL Y METODOLOGÍA..... | 59 |
| 4.1. Características del estudio..... | 61 |
| 4.1.1. Tipo de estudio..... | 61 |
| 4.1.2. Tipo de población..... | 61 |
| 4.1.3. Momento de la realización del estudio..... | 61 |
| 4.1.4. Unidad de observación..... | 61 |
| 4.2. Definición de las variables del estudio..... | 61 |
| 4.3. Definición de las covariables del estudio..... | 63 |
| 4.4. Recreación de la historia tumoral y variables derivadas..... | 69 |

| | |
|--|-----------|
| 4.5. Método de obtención de datos..... | 71 |
| 4.6. Análisis estadístico..... | 71 |
| 4.6.1. Análisis univariante..... | 71 |
| 4.6.2. Análisis multivariante..... | 72 |
| 5. RESULTADOS..... | 73 |
| 5.1. Descripción general de la muestra..... | 75 |
| 5.1.1. Factores de riesgo endógenos..... | 75 |
| 5.1.2. Factores de riesgo exógenos y área sanitaria de procedencia..... | 76 |
| 5.1.3. Motivo de consulta..... | 84 |
| 5.1.4. Características radiológicas..... | 85 |
| 5.1.5. Tamaño tumoral: diámetro máximo..... | 86 |
| 5.1.6. Volumen tumoral..... | 86 |
| 5.1.7. Clasificación anatomopatológica..... | 87 |
| 5.1.8. Estadio tumoral..... | 88 |
| 5.1.9. Tipo de tratamiento..... | 90 |
| 5.1.10. Supervivencia..... | 91 |
| 5.2. Relación del volumen tumoral con los factores de riesgo epidemiológicos, características clínico-radiológicas, tipo histológico, estadio y tratamiento..... | 110 |
| 5.2.1. Factores de riesgo endógenos..... | 110 |
| 5.2.2. Relación del volumen con los factores de riesgo exógenos..... | 112 |
| 5.2.3. Relación entre el volumen tumoral y la sintomatología, estirpe histológica, radiología y estadio tumoral..... | 123 |

| | |
|--|------------|
| 5.3. Riesgo epidemiológico de CP calculado con el modelo PLCO _{M2012} en el momento del diagnóstico y 6 años antes..... | 129 |
| 5.3.1. Relación del volumen tumoral al diagnóstico con el riesgo epidemiológico calculado con el modelo de predicción PLCO _{M2012} | 131 |
| 5.3.2. Características de la población según su puntuación de riesgo epidemiológico de CP medido mediante el modelo PLCO _{M2012} | 132 |
| 5.4. Recreación de la historia tumoral en función de los VTD asignados en cada estirpe histológica..... | 144 |
| 6. DISCUSIÓN..... | 147 |
| 6.1. Descripción general de la muestra..... | 149 |
| 6.1.1. Características generales y comparación con estudios previos..... | 149 |
| 6.1.2. Supervivencia..... | 159 |
| 6.2. Relación del volumen tumoral con los factores de riesgo epidemiológicos, características clínico-radiológicas, tipo histológico, estadio y tratamiento..... | 163 |
| 6.2.1. Factores de riesgo epidemiológicos..... | 164 |
| 6.2.2. Área sanitaria de procedencia, características clínico-radiológicas, tipo histológico, estadio y tratamiento..... | 168 |
| 6.3. Riesgo epidemiológico calculado con el modelo PLCO _{M2012} en el momento del diagnóstico y seis años antes..... | 172 |
| 6.4. Recreación de la historia tumoral en cada estirpe histológica..... | 175 |
| 6.5. Limitaciones..... | 179 |
| 7. CONCLUSIONES..... | 181 |
| 8. BIBLIOGRAFÍA..... | 187 |

ABREVIATURAS:

| | |
|------------------|---|
| ADN | Ácido desoxirribonucleico |
| AJCC | American Joint Committee on Cancer |
| ASTURPAR | Sociedad Asturiana de Patología Respiratoria |
| ATBC | Alpha-Tocopherol Beta Carotene |
| ATS | American Thoracic Society |
| AUC | Área bajo la curva |
| AVAC | Años de vida ajustados por calidad |
| BA | Bronquioloalveolar |
| BTS | British Thoracic Society |
| Ca | Carcinoma |
| CARET | Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial |
| CP | Cáncer de pulmón |
| CPM | Cáncer de pulmón microcítico |
| CPNM | Cáncer de pulmón no microcítico |
| CYP | Genetic polymorphism of metabolic enzymes P450 |
| CHRNA | Receptores colinérgicos nicotínicos |
| EEUU | Estados Unidos |
| EFGR | Epidermal growth factor receptor |
| ENS | Encuesta Nacional de Salud |
| EPOC | Enfermedad pulmonar obstructiva crónica |
| ERS | European Respiratory Society |
| ESR | European Society of Radiology |
| FEV ₁ | Volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada |
| FP | Fibrosis pulmonar |
| GOLD | Global Initiative for Chronic Obstructive Disease |
| GRPR | Receptor del péptido liberador de gastrina ligado al cromosoma X |
| GSTM | Glutación transferasa subclase μ |
| HER | Receptor de factor de crecimiento epidérmico humano |
| HTA | Humo del tabaco ambiental |
| HUCA | Hospital Universitario Central de Asturias |

| | |
|---------|--|
| IARC | Internacional Agency for Resarch on Cáncer |
| IASLC | International Association for the Study of Lung Cancer |
| IC | Intervalo de confianza |
| I-ELCAP | International Early Lung Cancer Action Project |
| IMC | Índice de masa corporal |
| LID | Lóbulo inferior derecho |
| LII | Lóbulo inferior izquierdo |
| LLP | Liverpool Lung Project |
| LM | Lóbulo medio |
| LSD | Lóbulo superior derecho |
| LSI | Lóbulo superior izquierdo |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Nerwork |
| NLST | National Lung Screening Trial |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| PET-FDG | Tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa |
| PLCO | Prostate Lung Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial |
| Pq-año | Paquetes-año |
| Qtx | Quimioterapia |
| RECIST | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors |
| Ref | Referencia |
| Rtx | Radioterapia |
| RR | Riesgo relativo |
| Rx | Radiografía |
| Sd | Síndrome |
| SEPAR | Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica |
| SIADH | Síndrome de secreción inadecuada de hormona anti diurética |
| Tbc | Tuberculosis |
| TCBD | Tomografía computerizada de baja dosis de radiación |
| Tto | Tratamiento |
| UICC | Unión Internacional Contra el Cáncer |
| VDT | Volume doubling time |

1.INTRODUCCIÓN

1.1. SITUACIÓN ACTUAL DEL CONOCIMIENTO EPIDEMIOLÓGICO EN EL CÁNCER DE PULMÓN

Los carcinomas broncopulmonares son las neoplasias que se originan en el árbol traqueobronquial o en el parénquima pulmonar. Entre todos los tumores primitivos, más de 90% pertenecen a los tipos histológicos escamoso, adenocarcinoma, carcinoma de células pequeñas, carcinoma de células grandes y carcinoma adenoescamoso. Se conocen en conjunto como carcinoma broncogénico y, de manera genérica, como cáncer de pulmón (CP) ⁽¹⁾.

El CP es la neoplasia maligna más letal tanto en España y Europa como en el resto del mundo. Su incidencia ha aumentado en el último siglo hasta alcanzar cifras de epidemia. Este incremento progresivo es paralelo al consumo de tabaco, su principal factor de riesgo.

A pesar de que en los países desarrollados como Estados Unidos se ha disminuido el consumo de tabaco así como la incidencia y mortalidad del CP, en los países en vías de desarrollo existe una tendencia creciente al hábito tabáquico, lo que unido al envejecimiento y al aumento de la población ha contribuido a que los números absolutos de nuevos casos de CP y fallecimientos debido a esta entidad hayan aumentado en las últimas décadas en todo el mundo ⁽²⁾.

Por todo ello, además del desarrollo de medidas de prevención primaria, existe un creciente interés en el diagnóstico precoz de esta enfermedad. Se ha demostrado que la detección en estadios más iniciales, cuando las herramientas terapéuticas son más eficaces, permitiría una disminución de la mortalidad ⁽³⁾.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

1.2.1. Cifras globales

El CP además de ser la neoplasia más común en el mundo desde hace varias décadas, es la primera causa de muerte de origen neoplásico. Publicaciones recientes estiman que en 2012 se diagnosticaron en el mundo 1,8 millones de casos de CP (aproximadamente un 13% del total de las neoplasias), de los que se estima 1.6 millones de fallecimientos. Las cifras más elevadas de esta enfermedad se registran en los países con mayores índices de desarrollo, aunque está aumentando el número de casos en los países con menor desarrollo, especialmente en Asia (Fig. 1). Esto contribuirá a la tendencia ascendente de la mortalidad del CP en los próximos años (4).

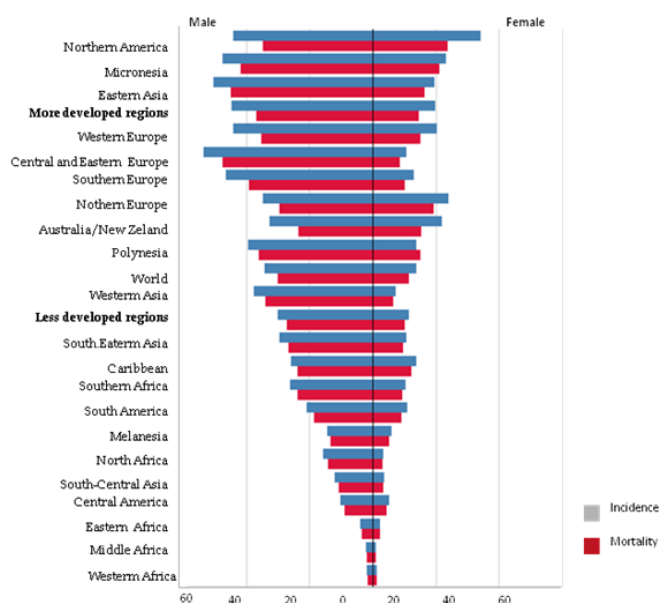


Figura 1: Incidencia y mortalidad de CP en diferentes países. Tomado de GLOBOCAN 2012 (www.globocan.es) (4).

En Estados Unidos (EEUU) se identificaron unos 224.000 casos nuevos en el año 2014, con una mortalidad esperada de unos 159.000 casos(5).

En Europa se diagnosticaron 410.000 casos en el año 2012, con una mortalidad que se sitúa en torno a los 353.000 casos(6).

En España, según los datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística ⁽⁷⁾ el CP fue la tercera causa de muerte en el año 2011, por detrás de las enfermedades isquémicas del corazón y las enfermedades cerebrovasculares, ocasionando 21.487 defunciones. Respecto a otras neoplasias, ocupa el cuarto lugar en incidencia (Fig. 2), pero el primero en mortalidad.

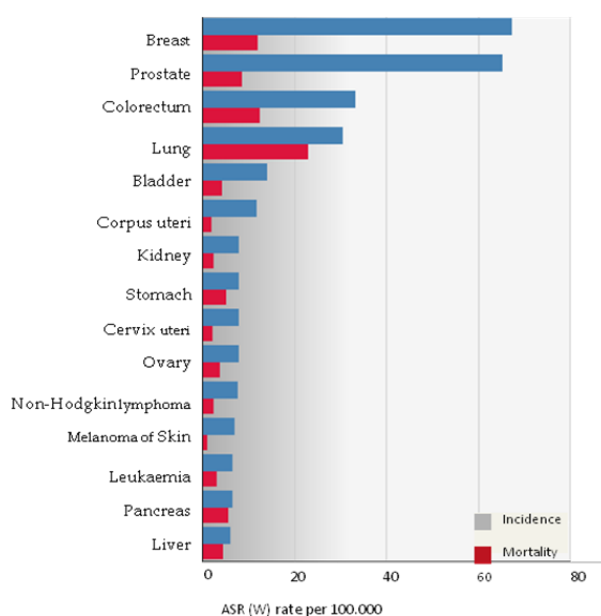


Figura 2: Tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad, en ambos sexos en España. Tomado de GLOBOCAN 2012 (www.globocan.es) ⁽⁸⁾.

En Asturias, se han publicado datos de mortalidad del año 2011 que sitúan al CP como segunda causa de muerte por cáncer en los varones (entre 45-84 años), sólo superado por las neoplasias digestivas. En el sexo femenino, el CP sería la cuarta causa de mortalidad por cáncer, en cifras globales de edad (precedido por los tumores digestivos, tumores de mama y tumores ginecológicos), a excepción de las mujeres de entre los 55-64 años, en las que sería la causa más frecuente de muerte⁽⁹⁾.

1.2.2. Incidencia y mortalidad

Existen variaciones en la incidencia y la mortalidad en los diferentes países, paralelas a la situación en la fase epidémica de este tumor y al consumo de tabaco de la población. Un incremento en el consumo de tabaco se asocia a un aumento en la incidencia de CP unos 20-30 años después, al igual que una disminución en tabaquismo se acompaña de un descenso posterior de las cifras de CP. Por ello, países con tasas previamente muy elevadas de mortalidad como EEUU⁽¹⁰⁾, han experimentado una disminución progresiva en los últimos años, inicialmente en los varones y posteriormente en las mujeres. En España, se ha producido un descenso de mortalidad en los varones desde el año 1995, mientras que en las mujeres persiste un incremento progresivo⁽¹¹⁾.

1.2.3. Edad

La edad de diagnóstico suele ser avanzada, el 75% de los casos se diagnostica a partir de los 60 años de edad ⁽¹²⁾. Esto se debe por una parte al largo periodo prepatogénico de esta enfermedad, de manera que pueden trascurrir más de 40 años desde el inicio del consumo de tabaco hasta el desarrollo de la neoplasia, así como a la elevada incidencia de fumadores en la segunda mitad del siglo XX y al envejecimiento de la población. Por todo ello se prevé que el número de casos de CP en personas de mayor edad se multiplique en los próximos años⁽¹³⁾.

1.2.4. Diferencias en la estirpe histológica

A lo largo del último siglo se ha observado un cambio en la estirpe histológica en las diferentes zonas geográficas. Durante décadas el carcinoma epidermoide fue el tipo histológico más frecuente, aunque en los últimos años ha sido sustituido por el adenocarcinoma, el cual se ha convertido en el tipo histológico más habitual tanto en varones como en mujeres en la mayoría de países.

Desde hace años se sabe que el tabaco aumenta el riesgo de todos los tipos histológicos de CP, aunque inicialmente los estudios epidemiológicos establecieron

una relación más fuerte con el carcinoma epidermoide y el microcítico^(14,15) y una relación menos clara con adenocarcinoma y carcinoma de células grandes. Posteriormente también se ha demostrado la relación etiológica con estas dos entidades^(16,17).

El aumento de frecuencia del adenocarcinoma, puede tener varias explicaciones entre las que se encuentran: las mejoras en las técnicas diagnósticas que permiten una mejor diferenciación (toma de muestras, estudios histológicos e inmunohistoquímicos) y los cambios en la composición de los cigarrillos (con menor contenido de nitritos y aumento de nitrosaminas, además de la aplicación de filtros que permiten inhalaciones más profundas y que favorecen el desarrollo de adenocarcinomas)⁽¹⁸⁾. En España⁽¹⁹⁾, el adenocarcinoma es la variante más frecuente, al igual que en Asturias al menos desde el año 2009, según los datos recogidos en el Registro de Tumores de la Comunidad.

1.3. ETIOPATOGENIA

El tabaco es la principal causa de CP, responsable del 90% los casos⁽²⁰⁾, aunque existen otros factores tanto exógenos como endógenos que pueden contribuir al desarrollo de esta enfermedad.

1.3.1. Factores de riesgo endógenos

1.3.1.1. Sexo

Se ha planteado que las mujeres podrían tener más riesgo de desarrollar CP debido a una mayor susceptibilidad al efecto carcinógeno del tabaco^(21,22). Algunos datos apoyan esta teoría:

- Existen diferencias en las vías metabólicas del tabaco en ambos sexos. Los carcinógenos del tabaco son metabolizados por el complejo citocromo P 450, que contiene enzimas de fase I, responsables de reacciones de oxidación, reducción o hidrólisis que pueden ser activadoras de precarcinógenos y las

enzimas de fase II que realizan la conjugación para favorecer la excreción. Se ha observado que las mujeres fumadoras tienen una sobreexpresión mayor que los varones de las enzimas de fase I, inducidas por la acción estrogénica y por una mayor prevalencia de polimorfismos genéticos que favorecen esta desproporción de enzimas de fase I^(23,24).

- Las mujeres fumadoras tienen niveles más altos de aductos de ADN (formas de ADN que resultan de una unión covalente a carcinogénicos), probablemente también debido a la acción de los estrógenos y una menor capacidad de reparación del ADN⁽²⁵⁾.
- Se han objetivado diferencias en el patrón de mutaciones relacionadas con CP. Las mutaciones en los oncogenes implicados en esta neoplasia pueden tener diferentes frecuencias según el sexo e implicaciones pronósticas debido a la disponibilidad de terapias dirigidas. Las mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor- EGFR*) están presentes en aproximadamente el 16% de los pacientes de raza blanca diagnosticados de adenocarcinoma de pulmón metastásico. Es más frecuente en las mujeres y en los no fumadores. La mutación en el protooncogen *HER2* se detecta en cerca del 2% de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón, principalmente mujeres y nunca fumadores. Otras mutaciones como las ocurridas en el protooncogen *KRAS* no parecen tener relación con el género ⁽²⁶⁾.
- Otro mecanismo implicado es la activación de genes involucrados en la respuesta proliferativa del árbol bronquial y ligados al cromosoma X como la sobreexpresión del receptor del péptido liberador de gastrina (*GRPR*) ⁽²⁷⁾.

No obstante, en las mujeres el CP parece tener un mejor pronóstico y se asocia a supervivencias mayores, esto podría sugerir que la historia natural del CP puede ser diferente en ambos sexos. Este cambio se explica fundamentalmente por las diferencias en el tipo histológico, historia de tabaquismo y los patrones de mutación, para los que se dispone terapias dirigidas que mejoran el pronóstico ^(26,28).

1.3.1.2. Raza y etnia

La raza es una variable compleja asociada habitualmente a un estatus socioeconómico. Existen variaciones importantes en la incidencia de CP entre las diferentes etnias. En las estadísticas globales de la población estadounidense se han publicado mayores tasas de incidencia y mortalidad en varones de raza negra que en el resto de población. Estas diferencias no parecían estar justificadas por otros factores de riesgo conocidos: dieta, ocupación o nivel socioeconómico (evaluado mediante el nivel educativo), sino que parecen deberse a una mayor susceptibilidad al efecto carcinogénico del tabaco, así como a cambios en el hábito de fumar (profundidad y frecuencia de inhalaciones) ⁽²⁹⁾.

1.3.1.3. Antecedentes familiares de CP

Varios estudios sugieren que existe un incremento de riesgo entre los familiares de primer grado de los pacientes con CP, incluso después de realizar los ajustes por edad, sexo y hábito tabáquico ^(30,31). El riesgo es mayor en individuos con varios familiares afectados o que desarrollaron la enfermedad a una edad temprana⁽³²⁾.

Se han descrito alteraciones en varios loci genéticos asociados a CP, especialmente desequilibrios localizados en el cromosoma 6, situados en el locus 6q23-25⁽³³⁾. Otras variaciones en el locus 15 q24-25 también se han asociado además de con CP, con la adicción a la nicotina, enfermedad arterial periférica, desarrollo de EPOC y enfisema ^(34,35).

1.3.1.4. Antecedentes personales de CP y otras neoplasias

El riesgo de padecer un segundo CP es mayor en la población que lo haya presentado previamente. Esto se ha relacionado con la predisposición genética personal y con el hecho de que los carcinógenos producen un daño difuso en todo el epitelio bronquial, pudiendo desarrollar varias neoplasias en diferentes momentos ⁽³⁶⁾. El riesgo de CP está incrementado en personas que han presentado otras neoplasias, como linfomas (especialmente de Hodgkin), neoplasia testicular, etc. ^(37,38).

1.3.2. Factores de riesgo exógenos

1.3.2.1. Tabaco

1.3.2.1.1. Epidemiología del consumo de tabaco

En 1929 Fritz Lickint⁽³⁹⁾ realizó el primer estudio en el que se relacionaba el tabaco con el CP. Desde entonces se ha demostrado en múltiples estudios que el tabaco es el principal factor de riesgo para desarrollar esta neoplasia. El consumo de tabaco ha variado en el último siglo. Wynder y Graham⁽¹⁴⁾ estimaron que en el año 1900, había un consumo medio de unos 100 cigarrillos por persona/año en EEUU. Cincuenta años más tarde la cifra se incrementaba a 3.500 cigarrillos por persona/año, alcanzando su máximo en los años 60 con un consumo de 4.400 cigarrillos por persona/año⁽⁴⁰⁾. En 1964 se publicó el primer informe del Sistema Nacional de Salud de EEUU sobre el tabaco y salud (*Smoking and Health; Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service*) en el que se informó sobre la magnitud del efecto perjudicial del tabaco asociado a un incremento de CP, EPOC y de las enfermedades coronarias, y se hizo una llamada de atención a la sociedad para que se tomara medidas correctoras al respecto; en ese momento fumaban 70 millones de estadounidenses. Desde entonces, el consumo de tabaco ha disminuido en EEUU progresivamente (Fig. 3). Aun así, se estima que en la actualidad el 20% de los adultos en EEUU continúa fumando ⁽¹³⁾.

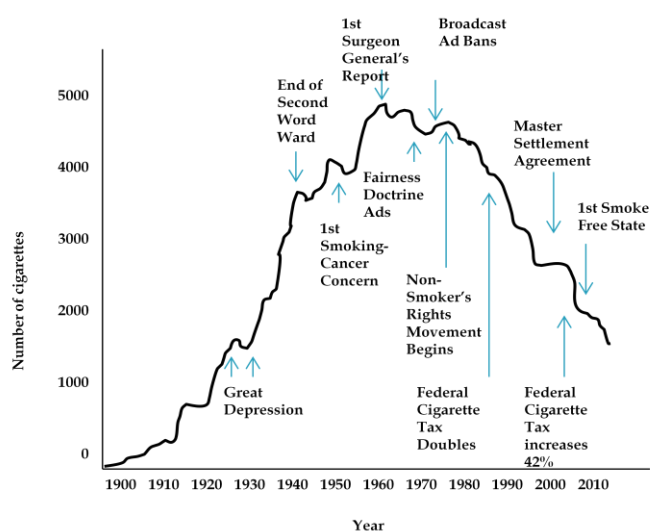


Figura 3: Consumo de cigarrillos per cápita entre 1900-2006. Adaptado de: De la Cruz CS et al ⁽¹³⁾.

En Europa también ha disminuido progresivamente el consumo de tabaco, de modo que en la actualidad el 34% de la población adulta fuma frente al 40% que lo hacía en los años 80 del siglo pasado. En España la prevalencia de consumo fue aumentando progresivamente en el siglo XX. En los varones ascendió hasta finales de los años 70, siendo el pico máximo en 1978 con el 64,7% de fumadores entre la población mayor de 15 años. Desde entonces se ha producido un descenso progresivo. Según los datos publicados en la Encuesta Nacional de Salud (ENS) de 2011/2012⁽⁴¹⁾, el 31,4% de los varones en España consume tabaco. En las mujeres, el incremento se produjo con cierto retraso, desde finales de la década de los 70 hasta un máximo de un 27,2% reflejado en las ENS de 1993. A partir de entonces se inicia un leve pero continuo descenso hasta la actualidad, con un 22,8% de fumadoras mayores de 16 años.

López AD⁽⁴²⁾ describe en su modelo teórico, basado en el consumo de tabaco y la mortalidad atribuida según el sexo, el desarrollo de la epidemia del tabaquismo en cuatro fases (Fig. 4):

- **Primera fase:** el consumo de tabaco es bajo en los hombres (<15%) y muy bajo o inexistente entre las mujeres (>5%), por lo que la morbimortalidad asociada al consumo de tabaco es poco evidente. Fumar es una práctica socialmente bien aceptada y no existen restricciones al consumo por existir

otras prioridades sanitarias (malnutrición, enfermedades infecciosas, etc.)

- **Segunda fase:** el consumo de tabaco aumenta rápidamente entre los varones alcanzando el 50-80% y de forma mucho más lenta en las mujeres. Al final de esta fase, el tabaco provoca el 10% de las muertes de los varones.
- **Tercera fase:** se observa un descenso en el consumo entre los varones y un incremento entre las mujeres, que no alcanza los niveles máximos de los varones y que al final de la etapa comienza a disminuir. Hay un número muy elevado de ex fumadores de edad media-elevada. Fumar comienza a ser inadecuado y la consciencia de los efectos del tabaco sobre la salud están muy extendidos entre la población. Hay un gran aumento de la mortalidad (30% entre varones de 39 a 65 años, y un 5% entre las mujeres). Se comienza a delimitar espacios sin humo en los lugares públicos y se realizan las primeras campañas de prevención en la escuela.
- **Cuarta fase:** la prevalencia disminuye en ambos sexos y la mortalidad va descendiendo progresivamente en los varones.

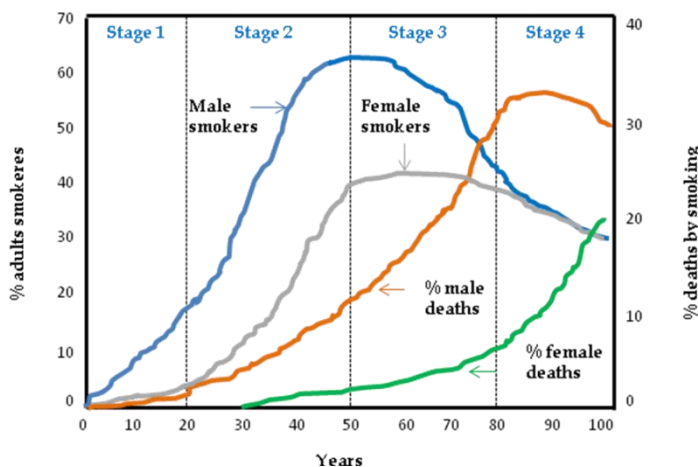


Figura 4: Fases de la epidemia del tabaco. Tomado del *World Cancer Report 2008*. Adaptado de López y col 1994⁽⁴²⁾.

Con el paso del tiempo es de esperar que aparezca una quinta fase caracterizada por la disminución de la mortalidad atribuible al tabaquismo, tanto en hombres como en mujeres ⁽⁴²⁾.

La epidemia del tabaquismo en España se encuentra en la tercera fase. EEUU, Canadá y el Norte de Europa se encontrarían en la cuarta fase.

1.3.2.1.2. Etiopatogenia de la toxicidad pulmonar inducida por el tabaco

El humo del tabaco es un aerosol complejo que contiene compuestos gaseosos y partículas en suspensión. En función de su procedencia se denomina: corriente principal o primaria al humo que es exhalado por el fumador (es la principal fuente de humo para el fumador) y corriente secundaria o lateral, al humo que proviene del extremo de un cigarrillo encendido, pipa o cigarro (puro) (es la principal fuente de humo de tabaco ambiental).

Se han identificado más de 4.000 componentes químicos del humo del cigarrillo. El humo del tabaco está compuesto en un 95% por más de 400 compuestos gaseosos y el resto, por más de 3.500 componentes en forma de partículas⁽⁴³⁾. Entre ellos se han identificado más de 50 carcinógenos: nitrosaminas, hidrocarburos aromáticos policíclicos, benceno, arsénico, cromo, etc.^(44,45).

Aunque el uso de filtros disminuye la cantidad de nicotina y alquitrán en el humo de la corriente principal, también permite que se realicen inhalaciones profundas que llevan a los agentes carcinógenos a zonas más distales (unión bronquiolo-alveolar). Además se consigue una combustión más completa, que contribuye a la formación de nitrosaminas, favoreciendo en su conjunto la formación de adenocarcinomas.

Existen múltiples mecanismos mediante los cuales los carcinógenos mencionados contribuyen a la formación de CP:

- Los carcinógenos procedentes del humo del tabaco, generalmente se metabolizan para favorecer su excreción, aunque la principal vía enzimática es la del citocromo P450. Algunos de los metabolitos producidos por esta vía reaccionan con el ADN para formar uniones covalentes conocidas como aductos de ADN, a este proceso se le llama activación metabólica. Si los aductos no son eliminados y persisten, las células con ADN dañado pueden someterse a apoptosis o pueden continuar la división celular dando lugar a mutaciones permanentes que deriven en una neoplasia ^(20,21) (Fig. 5).

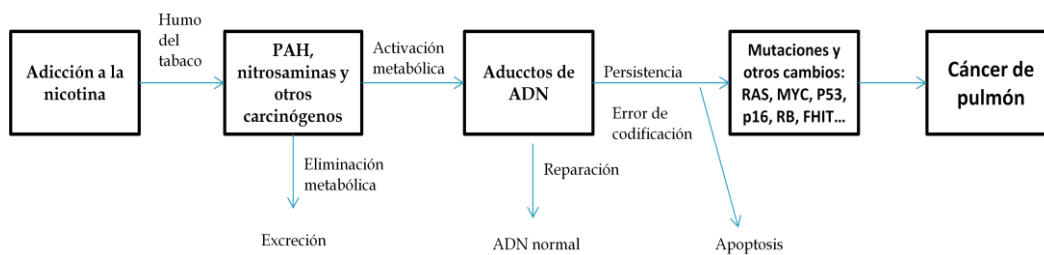


Figura 5: Efecto de los carcinógenos del humo del tabaco en la inducción de múltiples mutaciones. (*PAH: hidrocarburos aromáticos policíclicos). Adaptado de: Heltch⁽⁴⁶⁾

- Las nitrosaminas se han asociado con mutaciones de ADN resultantes de la activación de protooncogenes *KRAS* (presentes en el 24% de los adenocarcinomas de pulmón)^(47,48). Otros componentes del humo de tabaco, como el benzopireno, igualmente pueden alterar genes supresores de tumores como el *TP53*, que están alterados en el 60% de los CP ⁽⁴⁹⁾.
- Los individuos con CP poseen polimorfismos en las enzimas encargadas de la metabolización de estos carcinógenos, como la CYP1A1, CYP2D6 o CYP2E1 del complejo citocromo P450 y la glutatión transferasa subclase μ (*GSTM1*) ⁽⁴⁶⁾.
- La inflamación crónica también está relacionada con la carcinogénesis del CP. Los genes que codifican para ciertas interleucinas (*IL-1*, *IL-6* y *IL-8*), las enzimas de la ciclooxigenasa que participan en la inflamación (por ejemplo, la COX-2) o algunas metaloproteasas de matriz (MMP-1, MMP-2, MMP-3 y MMP-12) que están involucradas en la reparación durante la inflamación, se han asociado con un mayor riesgo de esta neoplasia⁽¹³⁾.

Los fumadores tienen un riesgo 20 veces superior de desarrollar CP respecto a los no fumadores. Además, existe una clara relación dosis-respuesta, de modo que el riesgo es superior cuanto mayor es la duración e intensidad del hábito y cuanto menor es la edad de inicio. Tomando como referencia la población de los no

fumadores, el riesgo aumenta de 2 a 8 veces en los que fuman menos de 15 cigarrillos /día y de 16 a 25 cuando el consumo es de 30 a 40 cigarrillos/día o más⁽¹⁾. El abandono del hábito de fumar conlleva una disminución progresiva del riesgo que se hace evidente a los 5 años del cese del tabaquismo. No obstante, los exfumadores presentan un riesgo de un 10% a un 80% mayor que los sujetos que no han fumado nunca ⁽⁵⁰⁾.

1.3.2.1.3. Tabaquismo pasivo y humo de tabaco ambiental

El humo de tabaco ambiental (HTA) está formado principalmente por la corriente lateral y por la principal exhalada por el fumador. Las personas expuestas al HTA (fumadores pasivos), inhalan gran número de sustancias con capacidad cancerígenas cuyos metabolitos se pueden detectar en orina⁽⁵¹⁾.

El HTA puede contribuir a un aumento del riesgo de CP, existiendo una relación dosis-dependiente entre el grado de exposición y relación de riesgo. Esta exposición puede darse en un ámbito doméstico, donde se ha comprobado que las parejas y familiares de fumadores tienen un riesgo aumentado de CP. De hecho, en algunos estudios se ha estimado que los cónyuges de los fumadores tienen un riesgo incrementado de CP de un 25%⁽⁵²⁾. También se puede producir una exposición al HTA en el medio laboral. En la base de datos CAREX (*CARcinogen EXposure*), el humo del tabaco ha sido referido durante muchos años como el carcinógeno ocupacional con el que han tenido contacto una mayor cantidad de trabajadores, en España, alrededor del 60%⁽⁵³⁾. La exposición laboral supone un incremento de riesgo de un 27% aproximadamente ⁽⁵²⁾.

1.3.2.1.4. CP en no fumadores

Se definen como “no fumadores” aquellas personas que hayan fumado menos de 100 cigarrillos a lo largo de su vida. Se estima que el 15% de los CP en hombres y hasta el 53% en mujeres no son atribuibles al tabaco. Un 25% de los CP en todo el mundo, se dan en no fumadores ⁽⁵⁴⁾. En España las cifras varían entre las series publicadas recientemente. Parente Lamelas y col ⁽⁵⁵⁾ muestran que entre los

pacientes diagnosticados de CP son no fumadores en torno al 18%, de los cuales el 65% son mujeres. En el Registro de Cáncer de Pulmón-II de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) se publicó que un 10,8% de los pacientes con CP eran no fumadores (el 46% de las mujeres y el 4,1% de los hombres) ⁽¹⁹⁾.

La incidencia de CP en no fumadores parece tener una distribución geográfica con predominio en algunos países, especialmente en Asia ⁽¹³⁾. Estudios recientes ⁽⁵⁶⁾ apoyan que el CP en no fumadores es una entidad distinta tanto epidemiológica como biológicamente. Es más frecuente en individuos jóvenes, con predominio del sexo femenino y presenta de forma usual mutaciones en los genes *EGFR*, *HER2*, *EM4-ALK*.

Los principales factores etiológicos asociados al CP en no fumadores son: el tabaquismo pasivo, exposición a radiaciones (radón), asbesto y contaminación doméstica (combustión de carbón y biomasa) ⁽⁵²⁾.

1.3.2.2. Factores ocupacionales y ambientales.

La exposición a carcinógenos en el ámbito laboral es la segunda causa de CP después del tabaco. Doll y Peto⁽⁵⁷⁾ estimaron a comienzos de los años 80 que el 4% de las muertes por cáncer tenían un origen ocupacional al igual que el 15% de los CP en varones y el 5% en mujeres. Actualmente la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que un 9 % de los CP podían tener relación con factores ocupacionales ⁽⁵⁸⁾. Resulta difícil establecer el papel que juegan en cada caso, debido a la falta de información sobre las sustancias a las que están expuestos los trabajadores, la interacción de las mismas y la existencia simultánea de otros factores de riesgo conocidos como el tabaco.

La International Agency for Research on Cancer (IARC), agencia vinculada a la OMS, ha evaluado la capacidad carcinógena de distintos agentes en el entorno ocupacional y se han clasificado en cinco grupos ⁽⁵⁹⁾: grupo 1 (carcinógeno probado), grupo 2 A (carcinógeno probable), grupo 2 B (carcinógeno posible), grupo 3 (no clasificable como carcinógeno en humanos), grupo 4 (probablemente no

carcinógeno). Los carcinógenos del grupo 1 asociados al CP publicados por la IARC en la última revisión del 2012 se exponen en la Tabla 1.

Tabla 1: Carcinógenos especialmente relacionados con el CP recogidos en la última actualización realizada por la IARC en 2012 ⁽⁵⁹⁾.

| Agente | Tipo exposición primaria |
|---|---------------------------------|
| Radiación ionizante | |
| • Emisores de partículas alfa | A, O |
| ○ Radon-222 y sus productos de degradación | A, O |
| ○ Plutonio-239 | O |
| • Radiación X, radiación gamma | A, O |
| Químicos y mezclas | |
| • Bis | O |
| • Carbón | O |
| • Hollín | O |
| • Mostaza de azufre | O |
| • Escapes diésel | A, O |
| Ocupaciones | |
| • Aluminio | O |
| • Carbón, Coque | O |
| • Hierro | O |
| • Pintura | O |
| • Caucho | O |
| Metales | |
| • Arsenico y compuestos inorganicos derivados | A, O |
| • Berilio y sus compuestos | O |
| • Cadmio y sus compuestos | O |
| • Compuestos de cromo (VI) | O |
| • Compuestos de níquel | O |
| Polvo y fibras | |
| • Asbesto en todas sus formas | A, O |
| • Polvo de sílice, cristalina | A, O |
| Hábitos personales | |
| • Carbón, emisiones procedentes de la combustión en el hogar | A A, O |
| • Humo del tabaco, tabaquismo pasivo | |
| Otras exposiciones | |
| • Hábito tabáquico | - |
| • MOPP (vincristine-prednisone-nitrogen mustard-procarbazine mixture) | - |

Abreviaturas: A; exposición ambiental, IARC; International Agency for Research in Cancer, O, exposición ocupacional.

En un estudio ⁽⁶⁰⁾ basado en la base de datos CAREX ⁽⁶¹⁾, se estimó que la cifra aproximada de trabajadores expuestos en Europa (entre los años 1990 y 1993) era de 32 millones, un 23% del total y que la mayoría había tenido una exposición a carcinógenos de tipo 1. En España la población laboral en riesgo se hallaba cerca de los 3.100.000, un 25% de total. Los agentes causales de CP para los que existe una mayor población expuesta son (por orden de relevancia): el tabaco ambiental, sílice cristalina, radón, humos diésel, asbesto, cromo y níquel ⁽⁶²⁾.

1.3.2.2.1. Algunos carcinógenos relevantes pertenecientes al grupo 1 de la IARC

Radiaciones ionizantes.

Todos los tipos de radiación ionizantes son carcinógenas para los seres humanos. Los tipos de radiación detectadas principalmente como carcinógenos pulmonares son partículas alfa, rayos γ y rayos x.

Radiación alfa: radón 222 y sus productos de desintegración

El radón es un gas inerte, inodoro, incoloro y ubicuo procedente de la desintegración natural del radio, el cual a su vez es producto de desintegración del uranio, presente en gran parte del suelo y la corteza terrestre. Se ha descrito la exposición a radón en minas subterráneas, bodegas y cuevas naturales, refinерías de petróleo, etc. Este gas también tiende a acumularse en la parte inferior de los edificios y a vehicularse por la conducción del agua. Recientemente se ha publicado un estudio de exposición ambiental en el domicilio en el que se muestra que las concentraciones de radón residencial en una serie de casos de CP, nunca fumadores, son elevadas ⁽⁶³⁾. El radón y sus productos de desintegración (polonio 238, 214, y 210) emiten partículas alfa radiactivas que cuando impactan con el epitelio bronquial pueden causar alteraciones genéticas y moleculares e iniciar la carcinogénesis.

Radiación X:

Una gran proporción de la dosis de rayos X que recibe la población es por exposición externa relacionada en la mayoría de ocasiones con procedimientos médicos como la tomografía computarizada (TC), la fluoroscopia intervencionista o la radiografía convencional.

*Polvo y fibras**Asbesto*

También conocido como amianto, es un silicato mineral con forma de fibras encadenadas y propiedades aislantes e ignífugas. Este material se ha utilizado en múltiples aplicaciones industriales (minería, aislamientos, industria textil, construcción naval etc.). A pesar de la prohibición de su uso en España desde el año 2001, persiste el contacto con el asbesto ya existente en diferentes estructuras y construcciones, especialmente en algunas profesiones implicadas en demoliciones, desguaces, mantenimiento de edificios, etc. El tiempo medio de latencia para el desarrollo de una neoplasia asociada al asbesto es de 30-40 años.

Se considera al asbesto el carcinógeno ocupacional más importante en España y en Europa, responsable de una elevada proporción de los casos de CP atribuidos a los tóxicos del medio laboral ⁽⁵³⁾. Se ha estimado que en España, un 4% de los tumores pulmonares están relacionados con el asbesto, actuando en sinergia con el tabaco ⁽⁶⁴⁾.

La asbestosis se ha asociado a un mayor riesgo de CP ⁽⁶⁵⁾. No obstante se acepta en general que la asbestosis no es un requisito para atribuir el cáncer a la exposición a asbesto ⁽⁶⁶⁾.

Sílice

El silicio o sílice es el segundo elemento más común en la corteza terrestre después del oxígeno. Se presenta en forma amorfa y cristalizada. Las exposiciones ambientales a la sílice pueden surgir de incendios forestales naturales, erupciones

volcánicas, erosión eólica y las actividades antropogénicas en relación con la minería subterránea y a cielo abierto, explotación de canteras, construcción, fundiciones, limpieza con chorro de arena, industria del vidrio y cerámica, etc.

Desde 1997 la IARC considera a la sílice cristalina como carcinógeno del grupo 1 aunque su inclusión ha sido motivo de polémica debido a que algunos de los estudios en los que se basan presentan defectos metodológicos y sus resultados son dispares, además de las dificultades para cuantificar la importancia de la exposición simultánea a otros carcinógenos (radiaciones, tabaquismo, etc.) y el papel que pueda tener la fibrosis producida por el mineral ⁽⁶²⁾. Publicaciones más recientes muestran una mayor mortalidad por CP en trabajadores expuestos a sílice independientemente de la silicosis o el tabaquismo ⁽⁶⁷⁾.

1.3.2.3. Contaminación ambiental y doméstica

1.3.2.3.1. Contaminación ambiental

La contaminación ambiental se compone de una mezcla de constituyentes derivados de muchas fuentes naturales y antropogénicas, principalmente el transporte, la generación de energía, la industria, la combustión de biomasa y la calefacción doméstica.

En el año 2013 la OMS, a través de la IARC, incluyó la contaminación ambiental del aire como carcinógeno del grupo 1, que se asocia a un aumento de riesgo de CP y vejiga. La asociación entre un aumento del riesgo de CP y la exposición a la contaminación del aire se mide en los diferentes estudios mediante varios indicadores, incluidas las concentraciones de partículas finas ambientales (PM₁₀, PM_{2,5}), NO₂ y las medidas de exposición a las emisiones del tráfico. Entre los estudios más influyentes evaluados para la monografía IARC se encuentra un análisis combinado de CP en 10 países de Europa ⁽⁶⁸⁾. Este metaanálisis muestra un RR 1,22 de CP para PM₁₀ (10 µg/m³) y para PM_{2,5} el incremento de RR fue 1,18 por 5 µg/m³. Un flujo de tráfico intenso a menos de 100 metros de la vivienda también se asoció a un incremento de riesgo de CP.

1.3.2.3.2. Contaminación doméstica:

Aproximadamente 3000 millones de personas en todo el mundo utilizan biomasa (madera, excrementos de animales o residuos agrícolas) como fuente de energía doméstica. La IARC clasificó las emisiones de la combustión de carbón en interiores domésticos como carcinógeno (grupo 1) y de combustible de biomasa (principalmente madera) como un probable carcinógeno humano (grupo 2A). Los usuarios de los combustibles sólidos como el carbón presentan un incremento de riesgo relativo de CP del 1,64 en población europea y norteamericana. En estudios realizados en Asia, existía un riesgo un mayor (OR de 4,93). Entre la población que utiliza madera como combustible también se muestra un mayor riesgo de CP con OR de 1,21⁽⁶⁹⁾.

1.3.2.4. Dieta y obesidad

La dieta podría ser responsable de un 30% de los cánceres⁽¹³⁾. Las dietas bajas en antioxidantes como las vitaminas A, C y E se han asociado al desarrollo de CP. En un estudio prospectivo de una cohorte de trabajadores en EEUU⁽⁷⁰⁾, el β -caroteno o provitamina A parecía tener un papel protector en el CP. Sin embargo estudios posteriores demostraron que la inclusión de suplementos dietéticos de β -caroteno no reduce el riesgo de CP y en algunos casos lo pueden aumentar, por lo que estos suplementos alimenticios están desaconsejados ⁽¹³⁾. Una dieta rica en frutas y vegetales se ha asociado a una menor incidencia de CP, especialmente si se consumen crudos. Los flavonoides presentes en bayas, cítricos, té, chocolate negro y vino tinto tienen propiedades antioxidantes y antiproliferativas. Un estudio prospectivo en población masculina finlandesa⁽⁷¹⁾ mostró que un mayor consumo de flavonoides se asocia a un menor riesgo de CP. Ciertos elementos de la dieta, como la carne roja, productos lácteos, las grasas saturadas o aquellos que contienen nitrosodimetilaminas y nitritos (embutidos) podrían incrementar el riesgo de CP ⁽¹³⁾.

La obesidad se ha convertido en una epidemia mundial. Se estima que en el 2005, el 23% de la población tenía sobrepeso y que casi el 10% presentaba obesidad⁽⁷²⁾. En los países industrializados esas cifras son aún mayores. En España

según datos del INE, en el año 2012 el 53,7% de la población adulta tenía sobrepeso y el 17% obesidad. El sobrepeso se ha asociado con neoplasias como el cáncer de endometrio, mama y colon. También se ha estudiado la relación de la obesidad con el CP, existiendo cierta controversia. Se han publicado trabajos en los que se plantea que un mayor índice de masa corporal (IMC) podría ser un factor protector y un menor IMC como factor de riesgo de CP, aunque teniendo en cuenta el tabaquismo como factor de confusión estas asociaciones no serían representativas^(73,74). En algunas revisiones sobre este tema parece existir una relación inversa entre el IMC y el CP especialmente en los fumadores, siendo débil o nula en los no fumadores ⁽⁷³⁾.

No obstante, en estudios recientes realizados en población china, apuntan a que el IMC tiene una relación inversa con el CP tanto en fumadores como en no fumadores y que la obesidad se asocia a una reducción en la mortalidad por CP⁽⁷⁵⁾. También se han asociado mayores supervivencias en pacientes con mayores IMC o que no presentaran pérdida de peso durante la enfermedad, independientemente de otros factores demográficos, tabaquismo, características tumorales y comorbilidad asociada ⁽⁷⁶⁾.

1.3.2.5. Nivel de educación y estatus social

Existe una asociación inversa entre la mortalidad por CP y el nivel socioeconómico (definido por la profesión, ingresos y nivel educativo). Las mayores diferencias de mortalidad por variaciones en el nivel educativo en población americana, se observaron entre varones de raza blanca con un nivel educativo menor o igual a 12 años (equivalente a la educación secundaria) con riesgo tres veces superior. Parte de esta diferencia se debe a los distintos patrones de tabaquismo entre las clases sociales, con una mayor prevalencia de consumo de tabaco entre los trabajadores con menor nivel educativo. También influye la presencia de otros factores de riesgo como la ocupación, dieta, exposición a ambientes contaminados, etc. Por otra parte puede existir un peor acceso, utilización o calidad de los servicios de asistencia médica ⁽⁷⁷⁾.

1.3.2.6. Otras enfermedades pulmonares relacionadas con el CP

1.3.2.6.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfisema:

Existen evidencias de que la obstrucción al flujo aéreo es un factor de riesgo independiente de otros factores como el tabaco, para el desarrollo de CP ⁽⁷⁸⁾. En un estudio de metaanálisis se estima que por cada descenso del 10% en el FEV₁ predicho (por edad, sexo, talla y peso), se incrementa el riesgo de CP un 20% ⁽⁷⁹⁾ en otros estudios esta cifra se eleva hasta un 37% ⁽⁸⁰⁾. Por ello se propone que estos descensos discretos en la función pulmonar con FEV₁ <90% del predicho, deben ser tenidos en cuenta y podrían utilizarse como criterios de screening de esta neoplasia. Dichos cambios en el FEV₁ están asociados a un mayor riesgo especialmente en las mujeres y se ha asociado más con los carcinomas epidermoides que con otras estirpes histológicas ⁽⁸⁰⁾.

De forma semejante al descenso en el FEV₁, la EPOC también se ha postulado como un factor de riesgo independiente para el CP, con mayor relevancia que la edad y el grado de tabaquismo ⁽⁸¹⁾.

El CP y la EPOC comparten factores de riesgo comunes entre los que se incluyen el hábito tabáquico, la predisposición genética y la exposición ambiental, y a través de ellos también pueden compartir mecanismos patogénicos similares, como la inflamación crónica ⁽⁸²⁾. Por ello los pacientes con EPOC tienen hasta seis veces más riesgo de CP que los fumadores con función pulmonar normal ⁽⁸¹⁾. La inflamación persistente durante años puede explicar en parte el por qué se diagnostican el 50% de casos de CP en exfumadores. El riesgo relativo de desarrollar un CP se incrementa con la severidad de la EPOC ⁽⁸³⁾, aunque proporcionalmente, entre los EPOC GOLD 1 y 2, las enfermedades cardiovasculares y el CP son las causas más importantes de mortalidad ^(84,85).

El enfisema también parece un factor de riesgo independiente asociado al CP aun cuando no se asocia a una obstrucción espirométrica (se incrementa el riesgo relativo (RR) 4,33 en pacientes con obstrucción y RR 2,35 en pacientes sin obstrucción) ⁽⁸⁶⁾, e incluso en no fumadores ⁽⁸⁷⁾. El déficit de alfa1-antitripsina

también conlleva aproximadamente el doble de riesgo de desarrollar CP ⁽⁸⁸⁾.

1.3.2.6.2. Fibrosis pulmonar

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) parece ser un factor de riesgo de CP independiente del tabaquismo. En algunos estudios de cohorte se ha demostrado un incremento de riesgo de hasta 8 veces en relación al grupo control ⁽⁸⁹⁾.

La asbestosis, neumoconiosis y la enfermedad pulmonar asociada a esclerodermia, también pueden conllevar un mayor riesgo de CP, con una patogenia basada en la inflamación crónica, hiperplasia epitelial, dificultad de eliminación de carcinógenos, entre otros ⁽¹³⁾.

1.3.2.6.3. Infecciones

Se ha sugerido que las infecciones tienen un papel en la etiopatogenia del CP, aunque es un tema controvertido. Algunos agentes virales, como el virus del papiloma humano (VPH) y el virus de Epstein Barr (VEB), se han asociado al CP, con grandes diferencias entre los distintos estudios, aunque en general parece que la contribución total a la incidencia de CP es marginal ⁽⁹⁰⁾. El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) también parece incrementar el riesgo de CP, favoreciendo la activación de oncogenes, inhibición de genes supresores de tumores y la inmunosupresión prolongada, que además favorece la coinfección por otros virus con potencial oncogénico ⁽¹³⁾. Así mismo, se ha descrito a la infección tuberculosa como un factor de riesgo para el desarrollo de CP, en base a que esta infección puede producir una inflamación de larga duración, que dé lugar a alteraciones genéticas. Además puede estimular la formación de fibrosis pulmonar, secundaria a la liberación de factores de crecimiento e interleucinas relacionadas (TGF β , IL 4 e IL 13) que parecen tener un papel etiológico en el CP. Algunas publicaciones sobre estudios realizados en población china muestran un riesgo aumentado de desarrollar CP especialmente en la primera década tras la adquisición de la tuberculosis ⁽⁹¹⁾. Igualmente, el tener una historia de neumonía previa puede aumentar el riesgo de presentar un CP a través de un mecanismo de inflamación, independientemente del hábito tabáquico ⁽⁹²⁾.

1.4. PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El modo de presentación y los síntomas o signos que aparecen a lo largo de la evolución de un CP dependen de factores como: la localización inicial del tumor, el tamaño y el crecimiento a nivel locorregional o a distancia en forma de metástasis y la capacidad para producir síndromes paraneoplásicos. Igualmente tiene influencia el tipo histológico y la conducta biológica del tumor.

Aunque la evolución natural del CP conduce a la aparición de síntomas, el empleo creciente de pruebas de imagen ha hecho que cada vez sea más frecuente que la primera sospecha diagnóstica se base en un hallazgo radiológico en pacientes aún asintomáticos.

Los síntomas y signos iniciales más frecuentes del CP son la tos, en un 30-55% (lo que suele reflejar el crecimiento intrabronquial del tumor), el dolor torácico 15-40%, la disnea en un 10-30%, la hemoptisis en un 15-30%, la astenia, anorexia y pérdida de peso hasta en un 20-30%, siendo menos frecuentes otros síntomas como el dolor óseo (5-15%) o la fiebre (5-8%).

La extensión local puede dar lugar a un síndrome de Pancoast, disfonía por afectación del nervio recurrente, parálisis frénica o un síndrome de vena cava superior.

La extensión extratorácica puede ocasionar dolor óseo, adenopatías supraclaviculares o alteraciones neurológicas.

Las metástasis más frecuentes en el CP son: óseas (20-30%), cerebrales (10-50%), suprarrenales (25-45%) y hepáticas (10-25%).

Así mismo, un 10% de los pacientes desarrolla un síndrome paraneoplásico como la hipercalcemia, hiponatremia, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), Sd Cushing, osteoartropatía hipertrófica, acropaquias, polimiositis y dermatomiositis⁽⁹³⁾.

1.5. CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA Y ESTADIAJE

1.5.1. Clasificación patológica

El diagnóstico de CP se basa en la clasificación patológica de la OMS. La edición vigente en la actualidad es la del año 2004. Clásicamente la diferenciación entre el carcinoma de célula pequeña y el resto era el objetivo principal, dado que implicaba diferencias relevantes en el pronóstico y el tratamiento. Actualmente, gracias a los avances realizados especialmente en el campo de la inmunohistoquímica y biología molecular, se puede llegar a un diagnóstico más preciso de los diferentes tipos histológicos y se pueden detectar alteraciones genéticas como las mutaciones en el receptor de factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*) y el reordenamiento en el gen *ALK* que tienen en la actualidad terapias específicas.

1.5.2. Clasificación de tumores de la OMS

En la Tabla 2 se recoge la clasificación de tumores pulmonares de la OMS. Los cuatro tipos principales de CP son: carcinoma de célula escamosa, adenocarcinoma, carcinoma de célula grande y carcinoma de célula pequeña.

Con respecto a los adenocarcinomas cabe destacar que recientemente la *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)*, la *American Thoracic Society (ATS)* y la *European Respiratory Society (ERS)* han desarrollado una nueva clasificación publicada en el año 2011⁽⁹⁴⁾; esta clasificación ordena los adenocarcinomas dependiendo de su grado de invasión y el patrón de crecimiento. Como consecuencia de esta nueva reordenación ha desaparecido el término carcinoma bronquioloalveolar, actualmente llamado adenocarcinoma in situ o adenocarcinoma mínimamente invasivo.

Tabla 2: Clasificación histológica de tumores pulmonares de la OMS (2004), tomado de Monografías Neumomadrid, volumen XIX, Actualización en el carcinoma broncogénico, página 27⁽⁹⁵⁾.

| | |
|---|---|
| A. Tumores epiteliales malignos | |
| Carcinoma de célula escamosa | Hiperplasia adenomatosa atípica Hiperplasia difusa idiopática de la célula neuroendocrina pulmonar |
| Papilar | Tumores mesenquimales |
| De célula clara | Hemangioendoelioma epitelioide |
| De célula pequeña | Angiosarcoma |
| Basaloide | Blastoma pleuropulmonar |
| Carcinoma de célula pequeña | Condroma |
| Carcinoma de célula pequeña combinado | Tumor miofibroblástico difuso pulmonar |
| Adenocarcinoma | Linfangiomatosis pulmonar difusa |
| Mixto | Sarcoma sinovial |
| Acinar | Monofásico |
| Papilar | Bifásico |
| Bronquioloalveolar | Sarcoma de la arteria pulmonar |
| No mucinoso | Sarcoma de la vena pulmonar |
| Mucinoso | B. Tumores epiteliales benignos |
| Mixto o indeterminado | Papilomas |
| Sólido con producción de mucina | Papiloma de célula escamosa |
| Fetal | Exofítico |
| Carcinoma mucinoso (coloide) | Invertido |
| Cistoadenocarcinoma mucinoso | Papiloma glandular |
| De célula en anillo de sello | Papiloma mixto |
| De célula clara | Adenomas |
| Carcinoma de célula grande | Alveolar |
| Carcinoma neuroendocrino de célula grande | Papilar |
| Carcinoma neuroendocrino de célula grande combinado | Adenomas de glándula salival |
| Carcinoma basaloide | Adenoma de glándula mucosa |
| Carcinoma “linfoepitelioma-like” | Adenoma pleomórfico |
| Carcinoma de célula clara | Otros |
| Carcinoma de célula grande fenotipo rabdoide | Cistoadenoma mucinoso |
| Carcinoma adenoescamoso | C. Tumores linfoproliferativos |
| Carcinoma sarcomatoide | Linfoma B tipo MALT de la zona marginal |
| Pleomórfico | Linfoma difuso de célula B grande |
| De célula fusiforme | Granulomatosis linfomatoide |
| De célula gigante | Histiocitosis de célula de Langerhans |
| Carcinosarcoma | D. Otros tumores |
| Blastoma pulmonar | Hamartoma |
| Tumor carcinoide | Hemangioma esclerosante |
| Típico | Tumor de célula clara |
| Atípico | Tumor de célula germinal |
| Tumores de glándula salival | Teratoma maduro |
| Carcinoma mucoepidermoide | Inmaduro |
| Carcinoma adenoide quístico | Otros tumores de célula germinal |
| Carcinoma epitelial-mioepitelial | Timoma intrapulmonar |
| Lesiones preinvasivas | Melanoma |
| Carcinoma escamoso <i>in situ</i> | E. Tumores metastásicos |

1.5.3. Estadiaje

El estadiaje del CP se basa en el sistema de clasificación TNM, cuyo objetivo fundamental es evaluar el tamaño tumoral y su extensión anatómica. En síntesis, se valora el tumor primario (T), la afectación de ganglios regionales (N) y la diseminación a distancia (M). En la actualidad la clasificación vigente es la referida por el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) y la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) en su 7ª edición (Tabla 3).

Se trata de la principal herramienta empleada para conocer el pronóstico de la enfermedad neoplásica. Tanto el estadio clínico como el patológico-quirúrgico se correlacionan con la supervivencia, aunque la supervivencia propia de un estadio patológico siempre es inferior al que se observa para el correspondiente estadio clínico ⁽⁹⁶⁾.

En el futuro, la posible incorporación de nuevos descriptores “no-anatómicos”, fundamentalmente marcadores biológicos celulares y moleculares, ayudarán a clasificar y mejorar la información pronóstica de estos pacientes ⁽⁹⁷⁾.

Tabla 3: Sistema internacional de estadificación TNM- estadios 2009 (7ª edición), adaptado de la Normativa SEPAR sobre la estadificación del cáncer de pulmón⁽⁹⁸⁾ (3).

| 1. DESCRIPTORES TNM | |
|---|--|
| T (Tumor Primario) | |
| • TX | Tumor primario que no puede ser evaluado, o tumor probado por la existencia de células tumorales malignas en esputo o lavados bronquiales pero no visualizado por métodos de imagen o broncoscopia |
| • T0 | Sin evidencia de tumor primario |
| • Tis | Carcinoma in situ |
| • T1 | Tumor ≤3 cm en su mayor diámetro, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal del bronquio lobar (es decir: no hay invasión en el bronquio principal) |
| T1a (Tumor ≤2 cm en su mayor diámetro) | T1b (Tumor >2 cm pero ≤3 cm en su mayor diámetro) |
| • T2 | Tumor >3 cm pero ≤7 cm en su mayor diámetro o tumor con cualquiera de las siguientes características (Los tumores T2 con estas características se clasificarán como T2a si su diámetro es ≤5cm): afecta al bronquio principal, distante 2 cm o más de la carina principal; invade la pleura visceral; asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la región hiliar pero no afecta al pulmón entero |
| T2a (Tumor >3 cm pero ≤5 cm en su mayor diámetro) | T2b (Tumor >5 cm pero ≤7 cm en su mayor diámetro) |
| • T3 | Tumor >7 cm o de cualquier tamaño que invada directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo los tumores del sulcus superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal; o un tumor a menos de 2 cm de la carina principal pero sin invadirla; o asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva del pulmón entero o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en su mismo lóbulo |
| • T4 | Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpo vertebral, carina; o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en un lóbulo diferente del pulmón homolateral |
| N (ganglios linfáticos regionales) | |
| • NX | Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados |
| • N0 | No existen metástasis ganglionares linfáticas regionales |
| • N1 | Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales homolaterales y/o hilares homolaterales e intrapulmonares, incluyendo la afectación por extensión directa |
| • N2 | Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos homolaterales y/o subcarinales |
| • N3 | Metástasis ganglionares linfáticas mediastínicas contralaterales, hilares contralaterales, escalénicas homolaterales o contralaterales, o supraclaviculares |
| M (metástasis a distancia) | |
| • M0 | No existen metástasis a distancia |
| • M1 | Existen metástasis a distancia |
| • M1a | Existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en un lóbulo del pulmón contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural (o pericárdico) maligno |
| • M1b | Existen metástasis a distancia |

| 2. ESTADIOS | | | |
|-------------------------|-------------|-------------|-------|
| Carcinoma oculto | TX | N0 | M0 |
| Estadio 0 | Tis | N0 | M0 |
| Estadio IA | T1a,b | N0 | M0 |
| Estadio IB | T2a | N0 | M0 |
| Estadio IIA | T1a,b | N1 | M0 |
| | T2a | N1 | M0 |
| | T2b | N0 | M0 |
| Estadio IIB | T2b | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| Estadio IIIA | T1,T2 | N2 | M0 |
| | T3 | N1,N2 | M0 |
| | T4 | N0,N1 | M0 |
| Estadio IIIB | T4 | N2 | M0 |
| | Cualquier T | N3 | M0 |
| EstadioIV | Cualquier T | Cualquier N | M1a,b |

1.6. PREVENCIÓN

1.6.1. *Introducción*

Las estrategias para disminuir la incidencia y mortalidad del CP se basan en cuatro medidas principales: evitar el inicio o cesar el consumo de tabaco, la detección temprana, el tratamiento de la enfermedad y la quimioprevención ⁽⁹⁹⁾. De éstos, sólo los programas de prevención y cese del tabaquismo han demostrado reducir el riesgo del CP. Recientemente se ha demostrado que la detección temprana mediante la realización de controles periódicos con tomografía computarizada de baja dosis de radiación (TCBD) logra una disminución de la mortalidad en poblaciones de alto riesgo ⁽³⁾.

1.6.2. *Prevención primaria*

1.6.2.1. **Evitar el inicio del consumo de tabaco**

La prevención del inicio del tabaquismo impide la secuencia de eventos que conducen al desarrollo del cáncer. A pesar de las campañas antitabaco y conocimiento público generalizado de los riesgos asociados con el tabaquismo, una proporción importante de la población es fumadora ⁽⁴¹⁾.

La edad de inicio del tabaquismo también es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de CP, especialmente en la adolescencia cuando los pulmones están en desarrollo y son más susceptibles a los agentes carcinógenos ⁽¹⁰⁰⁾, por lo que es fundamental sumar esfuerzos para evitar el consumo de tabaco especialmente en niños y adolescentes.

1.6.2.2. **Fomentar el abandono tabáquico**

No hay duda de que dejar de fumar disminuye el riesgo de CP. Peto et al ⁽¹⁰¹⁾ publicaron dos estudios caso-control de gran tamaño realizados desde 1950 hasta 1990 en el Reino Unido. En ellos se probó que el abandono del hábito tabáquico reducía a casi a la mitad la mortalidad esperada por CP, además de disminuir el

riesgo de otras comorbilidades asociadas. El riesgo de CP también parece relacionado con la edad de abandono del tabaco. Para los hombres que habían dejado de fumar a edades 60, 50, 40 y 30 años, el riesgo acumulado de CP a los 70 años fueron 10%, 6%, 3%, y 2%, respectivamente⁽¹⁰²⁾.

Los fumadores que dejan de fumar durante más de 15 años tienen una reducción del 80% al 90% en comparación con las personas que continúan fumando. Dejar de fumar a los 50-60 años de edad evita la mayor parte del riesgo de desarrollar CP, y dejar de fumar en la treintena evita más del 90% del riesgo ⁽¹⁰¹⁾.

1.6.2.3. Quimioprevención

La quimioprevención consiste en el uso de agentes naturales o sintéticos, para inhibir, retrasar o revertir la carcinogénesis. En algunas neoplasias como el cáncer de colon, próstata y mama, se ha utilizado con éxito. En el campo del CP también se han realizado numerosos ensayos clínicos utilizando diferentes estrategias de quimioprevención en CP, aunque desafortunadamente no se ha demostrado ningún beneficio, y en algunos casos los tratamientos han sido paradójicamente perjudiciales con respecto al placebo. En el estudio ATBC (*Alpha-Tocopherol Beta Carotene*) los sujetos que tomaron beta caroteno (sólo o con alfatocoferol) tuvieron con más frecuencia CP y mayor mortalidad. En el estudio CARET (*Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial*) también se confirmó el efecto perjudicial del betacaroteno aumentando el CP y la mortalidad ⁽¹³⁾.

1.6.3. Prevención secundaria

En el momento del diagnóstico, generalmente el CP se encuentra en un estadio avanzado. Tan solo el 20-30% se encuentran en estadios tempranos (estadios I-II de la clasificación TNM). Ésta es una de las razones por las que a pesar de las mejoras en las técnicas diagnósticas y terapéuticas, apenas se ha conseguido una mejoría en la supervivencia. En España, la supervivencia global a los 5 años se sitúa cercana al 8%⁽¹⁰³⁾ y del 10,7 % en Europa, según el estudio EURCARE 5⁽¹⁰⁴⁾.

Por estas razones, se han sumado esfuerzos en la búsqueda de técnicas que permitan un diagnóstico en estadios precoces cuando existe una mayor eficacia terapéutica. Las características de esta enfermedad justifican la realización de un cribado o screening dado que el CP tiene elevada morbilidad y mortalidad, elevada prevalencia en poblaciones de riesgo, factores de riesgo identificados, una fase preclínica larga en algunos tipos de esta neoplasia y la evidencia de que el tratamiento es más efectivo en los estadios iniciales de la enfermedad ⁽¹⁰⁵⁾.

1.6.3.1. Herramientas de screening

1.6.3.1.1. Radiografía de tórax y citología de esputo.

Los estudios que emplearon la radiografía (Rx) de tórax y/o la citología de esputo no demostraron un efecto en la mortalidad de CP, por lo que no están recomendados como método de screening ^(106,107).

Entre los estudios que han utilizado la Rx tórax cabe destacar el “*Mayo Lung Project*” que fue el primer estudio norteamericano en evaluar el valor de realizar screening con Rx tórax y citología de esputo en varones fumadores de más de un paquete al día entre 1971 y 1986. Se comparó la diferencia entre realizar Rx de tórax y citología de esputo tres veces al año con una Rx anual. Los resultados mostraron que el cribado más frecuente detectaba un mayor número de CP en estadios más tempranos pero no se produjo una disminución de la mortalidad. El *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial*, comparó la realización de Rx de tórax tres veces al año frente a la atención médica habitual a demanda, durante cuatro años. Al igual que el Mayo Lung Project, se objetivó que una elevada proporción de CPNM se detectaba en estadios iniciales (el 60% se diagnosticó en estadios I-II)⁽¹⁰⁸⁾, pero no se encontraron diferencias de mortalidad con el grupo control⁽¹⁰⁹⁾, por lo que el debate sobre la utilización de Rx simple de tórax en pacientes asintomáticos parece definitivamente cerrado.

1.6.3.1.2. Tomografía computerizada helicoidal de baja radiación (TCBD)

El desarrollo tecnológico ha permitido mejorar las pruebas de imagen superando los resultados de la Rx de tórax como método diagnóstico y de cribado. Se ha demostrado que el TCBD tiene una mayor capacidad para detectar nódulos pulmonares y CP en estadios iniciales, que la Rx de tórax⁽³⁾.

Entre los posibles beneficios del uso del TCBD se incluyen: 1) el descenso de la mortalidad ligada al CP y mejoría en la supervivencia, 2) mejoría en la calidad de vida derivada del diagnóstico precoz en comparación con el diagnóstico en clínico habitual, 3) detección de otras enfermedades además del CP que requieran tratamiento.

Existen múltiples investigaciones que orientan a estos hechos:

National Lung Screening Trial

El Instituto Nacional del Cáncer (NCI) diseñó el *National Lung Screening Trial* (NLST), un ensayo aleatorizado, para determinar si el cribado con TCBD, en comparación con la Rx de tórax, reduciría la mortalidad por CP. Se incluyeron un total de 53.456 personas con alto riesgo de CP definido por: edad entre 55 y 74 años, tabaquismo de al menos 30 pq-año y si eran exfumadores desde hacía menos de 15 años. Se dividieron en dos grupos en los que se realizó una TCBD o Rx tórax en el momento de inclusión y anualmente durante dos años. El ratio acumulado de CP fue 649 (2,4%). Se objetivó que la mayoría de los CP en el grupo de TCBD estaban en el estadio I o II (70% en el grupo TCBD respecto al 56,7% en el grupo de Rx tórax), por tanto se consiguió demostrar un incremento en el número de CP detectados en estadios precoces. Así mismo se obtuvo una disminución de la mortalidad total del 6,7% y del 20% por CP en el grupo de TCBD. Con ello se demostró por primera vez la utilidad de un método de screening en la reducción de mortalidad por CP. Los resultados del NLST indican que para prevenir una muerte causada por el CP, se debe realizar screening a 320 individuos de alto riesgo ⁽³⁾.

Otros estudios de cribado con TCBD

Actualmente existen otros ensayos aleatorizados en Europa dirigidos a evaluar mejor el papel del TCBD en el screening de CP: *Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial* (NELSON), *Detection And screening of early lung cancer with Novel imaging TEchnology* (DANTE), *Danish Lung Cancer Screening Trial* (DLCST), el *Multicentric Italian Lung Detection Trial* (MILD), el *Italian Lung Cancer Computed Tomography screening trial* (ITALUNG), el *German Lung Cancer Screening Intervention Study* (LUSI) y el *United Kingdom Lung Cancer Screening trial* (UKLS). Estos ensayos difieren en las estrategias de reclutamiento y número de rondas de screening, aunque todos incluyen solamente fumadores severos (actuales o exfumadores) y no se emplea ningún método de screening en los grupos control (a diferencia del NLST).

El ensayo aleatorizado NELSON⁽¹¹⁰⁾ se ha realizado en los Países Bajos y Bélgica y se espera la publicación de sus resultados en el año 2016. En este estudio se ha comparado la realización del screening con TCBD en 7.557 fumadores y exfumadores frente a un grupo control de 7.871 individuos en los que no se realiza ninguna intervención (salvo un programa de abandono del tabaco). Está diseñado para detectar un 25% de descenso en la mortalidad por CP en 10 años, así como los efectos del screening en la calidad de vida, abandono del hábito tabáquico y estimación de coste efectividad. En las primeras dos rondas del screening se ha detectado un 1,2% de CP. La proporción de CP en estadio I en la primera ronda de TCBD fue del 64% (similar al 59,3% de la primera ronda del NLST). Este ensayo también evalúa si el manejo de los nódulos pulmonares en función de protocolos basados en volumetría y tiempo de duplicación de volumen reduce los falsos positivos asociados con el screening con TCBD.

Entre los estudios no aleatorizados cabe destacar *el International Early Lung Cancer Action Program* (I-ECALP). Se trata de un estudio que incluye a 31.567 individuos de varios países (EE.UU., Canadá, China, Israel, Japón, España, Italia, etc.) con elevado riesgo para desarrollar CP, en los que se realiza un TC basal y otro TC al año de inclusión. En el I-ECALP, Henschke et al⁽¹¹¹⁾ informaron de la detección

de un elevado porcentaje de tumores en estadio I (85%), con una supervivencia estimada a los 10 años entre estos individuos del 92%, y del 62% para el global de casos diagnosticados de CP, si se realizaba una resección quirúrgica en el primer mes del diagnóstico.

Recomendaciones de las sociedades científicas

Basándose en estos datos, diferentes sociedades científicas han realizado sus propuestas respecto a la realización del screening de CP, con matizaciones en los criterios de inclusión, factores de riesgo, frecuencia del cribado y periodo de seguimiento:

- En el año 2012, el *American College of Chest Physicians (ACCP)*, la *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* y la *American Thoracic Society (ATS)* recomiendan el screening de CP con TCBD, usando criterios de elección similares al NLST (edad entre 55 y 74 años, que han fumado más de 30 pq-año y que son fumadores en la actualidad o han dejado de fumar en los últimos 15 años) pero sólo dentro de un entorno clínico similar al NSLT⁽¹¹²⁾.
- La *American Association for Thoracic Surgery (AATS)*⁽¹¹³⁾ propone un screening anual con TCBD en tres grupos de riesgo:
 - Fumadores actuales y exfumadores con edades entre 55 a 79 años con una historia de tabaquismo de 30 pq-año (hasta los 79 años) (nivel de evidencia 1).
 - Individuos con edades entre 50 y 79 años que tengan una carga tabáquica de al menos 20 pq-año y comorbilidades adicionales que condicionen un riesgo acumulado de CP $\geq 5\%$ (calculado según el modelo de predicción de riesgo del *Liverpool Lung Project-LLP*) durante los siguientes 5 años (nivel de evidencia 2).
 - Los supervivientes a largo plazo de CP con edades entre 55 y 79 años (hasta los 79 años) (nivel de evidencia 3).

- En el 2014, el *U. S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement*⁽¹¹⁴⁾, publicó sus recomendaciones, en las que se aconseja un screening anual con TCBD en pacientes con edades entre los 55 y los 80 años con una historia de tabaquismo de 30 pq-año, que fumen en la actualidad o hayan abandonado el hábito en los últimos 15 años. El screening debería interrumpirse al superar los 15 años del cese de tabaquismo, o si existiese un problema de salud que limitara las expectativas de vida o impidiera una cirugía pulmonar curativa (grado de recomendación B).
- La última versión de las guías inglesas *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) V2. 2015*⁽¹¹⁵⁾, también propone la realización de screening con TCBD en individuos de alto riesgo:
 - Grupo 1: individuos entre 55-74 años fumadores de ≥ 30 pq-año, fumadores en la actualidad o exfumadores que lo hayan dejado en los últimos 15 años. Este grupo es la categoría 1, en la que se recomienda seguimiento durante dos años.
 - Grupo 2: individuos de ≥ 50 años, fumadores de ≥ 20 pq-año y otro factor de riesgo adicional, como tener una neoplasia previamente, historia de enfermedad pulmonar, antecedentes familiares de CP, exposición a radón o exposición laboral a carcinógenos (categoría 2A).
- La ESR/ERS (*European Society of Radiology y la European Respiratory Society*) también publicaron durante el 2015 una guía conjunta en la que se recomienda la realización de screening dentro de ensayos clínicos y la práctica clínica en centros multidisciplinarios acreditados, que incluyan programas de abandono del tabaco y a individuos entre 55 y 80 años, que hayan fumado al menos 30 pq-año o a fumadores o exfumadores que hayan dejado de fumar en los últimos 15 años ⁽¹¹⁶⁾.

A pesar de la mejora en la mortalidad con el uso de TCBD y el resto de potenciales beneficios, este tipo de screening conlleva unos riesgos entre los que se han descrito: 1) falsos positivos (que implican pruebas invasivas innecesarias, mayor coste y empeoramiento de la calidad de vida), 2) falsos-negativos, que pueden retrasar o impedir el diagnóstico y tratamiento; 3) detección inútil de tumores pequeños agresivos que han metastatizado; 4) detección de neoplasias indolentes (por ejemplo, el sobrediagnóstico) en pacientes que no hubieran

presentado clínicamente enfermedad y se ven sometidos a terapias innecesarias; 5) resultados indeterminados que requieren pruebas adicionales; 6) exposición a radiación; 7) complicaciones físicas derivadas de los procesos diagnósticos, etc.

Otro dato relevante es que el screening con TCBD es más caro que muchos otros programas de cribado, por lo que se están realizando estudios de coste-efectividad para evaluarlo. Las investigaciones iniciales realizadas en el marco del NLST estiman que este screening costaría 81.000 dólares por años de vida ajustados por calidad (AVAC) y unos 52.000 por año de vida ganado, por lo que este coste sería menor del umbral máximo de 100.000 dólares por AVAC ganado, considerado como costo eficiente por algunos expertos en EEUU⁽¹¹⁷⁾. No obstante, son necesarios estudios adicionales en circunstancias más reales y más alejadas las utópicas condiciones del NSLT.

Uno de los puntos clave para que sea posible la realización del screening de CP está en la selección de pacientes ⁽¹¹⁸⁾, protocolos clínicos y radiológicos eficientes⁽¹¹⁹⁾.

Con respecto al primer paso, de selección de pacientes, se han elaborado varios modelos de predicción de riesgo con el fin de priorizar a los individuos con mayores probabilidades de desarrollar CP.

1.6.3.1.3. Cuantificación del riesgo de CP. Modelos epidemiológicos.

Aunque el tabaco es el principal agente de riesgo implicado en la selección e inclusión de pacientes en los estudios de screening de CP, existen otros factores que pueden ayudar a una mejor definición de la población de riesgo obteniendo por tanto un incremento en la efectividad de este tipo de intervenciones. Con este fin, se han desarrollado modelos predictores de riesgo que han incorporado otras variables asociadas a CP. Esto se ha hecho a partir de estudios de casos y controles y utilizando análisis uni y multivariante y se han seleccionado los factores de riesgo estadísticamente significativos, generando a continuación una puntuación de riesgo final de cada individuo a partir de la suma de riesgo establecida para cada factor epidemiológico. Los más relevantes publicados en la última década son:

Modelo de Bach

Publicado en 2003, se realizó a partir de los datos derivados del ensayo *β-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET)*. Bach et al⁽¹²⁰⁾ desarrollaron un modelo para estimar el riesgo absoluto de que un individuo sea diagnosticado de CP en 10 años.

Los predictores de riesgo escogidos fueron: edad, sexo, historia previa de exposición a asbesto, duración del tabaquismo, media de cantidad de tabaco fumada por día y la duración de la abstinencia en los exfumadores. En la global del modelo el AUC (área bajo la curva) fue 0,69.

Modelo de Spitz

Publicado en el año 2007, se basó en un estudio en el que se incluyeron 1.851 casos de CP y 2.001 controles de forma apareada. Spitz et al⁽¹²¹⁾ desarrollaron un modelo que incorpora información clínica para predecir el riesgo en un año de CP en fumadores actuales, exfumadores y no fumadores. Las variables clínicas incluyen: exposición a tabaquismo ambiental, historia familiar de CP, exposición a polvo de madera o asbesto, antecedente de otra enfermedad pulmonar (enfisema, etc.) e historia de tabaquismo (pq-año, edad de cese del hábito tabáquico). La concordancia estadística en la validación de los grupos obtuvo un AUC de: 0,57, 0,63 y 0,58 para los no fumadores, exfumadores y fumadores.

Liverpool Lung Project (LLP)

En este modelo⁽¹²²⁾, que se publicó en el año 2008, se incluyeron 579 casos de CP y 1.157 controles. Se analizaron diferentes factores de riesgo (historia de tabaquismo y duración del mismo, diagnóstico previo de neumonía, exposición ocupacional al asbesto, diagnóstico previo de otra neoplasia, historia familiar de CP) para predecir el riesgo relativo de tener un CP en cinco años. En la valoración global del modelo, el AUC fue de 0,71.

Modelo del Prostate Lung Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO)

Los modelos del PLCO⁽¹²³⁾, se publicaron en el año 2011, y están basados en datos obtenidos de 70.962 individuos incluidos en el gran ensayo de screening del PLCO, en el que se incluyeron individuos entre 55-74 años sin antecedentes de neoplasia. Se diseñaron dos modelos, para el total de individuos y para los fumadores ocasionales. Ambos modelos incluían como factores de riesgo: edad, estatus socioeconómico (basado en el nivel educacional), IMC, historia familiar de CP, EPOC, realización de Rx de tórax reciente, tabaquismo, pq-año y duración del tabaquismo. El modelo 2 (fumadores ocasionales) incluía, además, el tiempo desde el abandono del tabaquismo. Durante los 9 años de seguimiento se detectaron 1.040 casos de CP. Los modelos 1 y 2 obtuvieron un AUC de 0,857 y 0,805, y en la validación externa los modelos 1 y 2 obtuvieron un AUC de 0,841 y 0,784, confirmando un alto poder de discriminación entre los individuos de alto y bajo riesgo.

Modelo de predicción de riesgo PLCO_{M2012}

En el año 2013 se publicó una modificación del modelo publicado en el año 2011 del ensayo PLCO⁽¹¹⁸⁾, que lo hacía aplicable a la población del estudio NLST. Para su realización, se incluyeron los participantes fumadores del PLCO y los participantes del estudio NLST con un seguimiento de 6 años. Se estratificó el grupo de intervención del PLCO en base al cumplimiento de los criterios de inclusión del NLST. Las variables consideradas para la realización del modelo se tomaron de la literatura y del modelo previo aplicado en el PLCO. Mediante diferentes análisis estadísticos, se obtuvieron las variables incluidas en el modelo PLCO_{M2012} (Tabla 4).

Tabla 4: Factores de riesgo empleados en el modelo modificado de regresión logística PLCO_{M2012}. Tomado de Tammemägi MC et al, 2013⁽¹¹⁸⁾.

| Modified Logistic-Regression Prediction Model (PLCO _{M2012}) of Cancer Risk for 36,286 Control Participants Who Had Ever Smoked.* | | | |
|--|---------------------|---------|------------------|
| Variable | Odds Ratio (95% CI) | P Value | Beta Coefficient |
| Age, per 1-yr increase† | 1.081 (1.057-1.105) | < 0.001 | 0.0778868 |
| Race or ethnic group‡ | | | |
| White | 1.000 | | Reference group |
| Black | 1.484 (1.057-2.033) | 0.01 | 0.3944778 |
| Hispanic | 0.475 (1.195-1.160) | 0.10 | -0.7434744 |
| Asian | 0.627 (0.332-1.185) | 0.15 | -0.466585 |
| American Indian or Alaskan Native | 1 | | 0 |
| Native Hawaiian o Pacific Islander | 2.793 (0.992-7.862) | 0.05 | 1.027152 |
| Education, per increased of level†§ | 0.922 (0.874-0.972) | 0.003 | -0.0812744 |
| Body- mass index, per 1 unit increase† | 0.973 (0.955-0.991) | 0.003 | -0.0274194 |
| Chronic obstructive pulmonary disease (yes vs no) | 1.427 (1.162-1.751) | 0.001 | 0.3553063 |
| Personal history of cancer (yes vs no) | 1.582 (1.172-2.128) | 0.003 | 0.4589971 |
| Family history of lung cancer (yes vs no) | 1.799 (1.471-2.200) | <0.001 | 0.587185 |
| Smoking status (current vs former) | 1.297 (1.047-1.605) | 0.02 | 0.2597431 |
| Smoking intensity ¶ | | | -1.822606 |
| Duration of smoking, per 1-yr increase† | 1.032 (1.014-1.051) | 0.001 | 0.0317321 |
| Smoking quit time, per 1-yr increase† | 0.970 (0.950-0.990) | 0.003 | -0.0308572 |
| Model Constant | | | -4.532506 |
| * To calculate the 6-year probability of lung cancer in an individual person with the use of categorical variables, multiply the variable or the level beta coefficient of the variable by 1 if the factor is present and by 0 if it is absent. For continuous variables other than smoking intensity, subtract the centering value from the person's value and multiply the difference by the beta coefficient of the variable. For smoking intensity, calculate the contribution of the variable to the model by dividing by 10, exponentiating by the power -1, centering by subtracting 0.4021541613, and multiplying this number by the beta coefficient of the variable. Add together all the previously calculated beta-coefficient products and the model constant. This sum is called the model logit. To obtain the person's 6-year lung-cancer probability, calculate $e^{\text{logit}} / (1 + e^{\text{logit}})$. CI denotes confidence interval. | | | |
| † Age was centered on 62 years, education was centered on level 4, body-mass index was centered on 27, duration of smoking was centered on 27 years, and smoking quit time was centered on 10 year. | | | |
| ‡ Race or ethnic group was self-reported. | | | |
| § Education was measured in six ordinal levels: less than high-school graduate (level 1), high-school graduate (level 2), some training after high school (level 3), some college (level 4), college graduate (level 5), and postgraduate or professional degree (level 6). | | | |
| ¶ Smoking intensity (the average number of cigarettes smoked per day) had a nonlinear association with lung cancer, and this variable was transformed. For this reason, the odds ratio is not directly interpretable in a meaningful fashion. | | | |

Se clasificó a los individuos en tres categorías según la probabilidad de desarrollar CP en 6 años: bajo riesgo si éste era menor del 1%, riesgo intermedio si estaba entre el 1 y 2% y alto riesgo si era igual o mayor del 2%. El punto de corte

definido como positivo para la realización de screening fue de 1,3455%.

Se demostró un riesgo incrementado en relación con la edad, raza negra, menor estatus socioeconómico (determinado por un menor nivel educacional), menor IMC, historia de EPOC, historia personal de cáncer, tabaquismo actual, mayor intensidad de tabaquismo, duración y en exfumadores un menor tiempo desde el abandono del tabaquismo. Se excluyó como factor predictor de realización de una Rx en los 3 años previos. En comparación con el PLCO_{M2011}, se consiguió cierta mejoría. El AUC para el grupo control y de intervención en el primer modelo (PLCO_{M2011}) fue de 0,809 y 0,784, y en el PLCO_{M2012} de 0,803 y 0,797 respectivamente. En comparación con los criterios NLST, los criterios del PLCO_{M2012} mejoraban la sensibilidad un 83% vs 71,1%, $P < 0,001$, y el valor predictivo positivo (4% vs 3,4%, $p=0.01$), si perder sensibilidad (62,9% y 62,7% respectivamente; $P=0.54$). Evitando perder la detección del 41,3% de los casos de neoplasia. Este modelo está disponible *on line* en: www.brocku.ca/cancerpredictionresearch.

1.6.4. Futuras direcciones en el screening

Con el objetivo de mejorar la identificación de los individuos de alto riesgo de CP, existen múltiples proyectos en desarrollo, que deberán mostrar su utilidad en la práctica clínica ⁽¹²⁴⁾.

- Perfeccionamiento e incorporación de nuevas variables a los modelos de predicción de riesgo de CP (marcadores genéticos, función pulmonar, etc.).
- Uso de otros métodos como apoyo al LDTC: tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG).
- Análisis molecular de marcadores tumorales en el esputo.
- Broncoscopia con fluorescencia.
- Análisis de los compuestos orgánicos volátiles en el aire exhalado.
- Estudios de genómica y proteómica en muestras respiratorias.
- Microarrays de proteínas de suero para la detección de marcadores tumorales.

1.7. HISTORIA NATURAL DE LA DETECCIÓN CLÍNICO RADIOLÓGICA DEL CÁNCER DE PULMÓN

1.7.1. Fases en la evolución de un cáncer.

Según la teoría monoclonal, generalmente aceptada, el cáncer es una anomalía genética que se origina a partir de una única célula. Esta célula crece y se multiplica, aunque durante un periodo de tiempo el tumor tiene un tamaño tan pequeño que es indetectable. Posteriormente en algún momento el tumor es lo suficientemente grande para detectarse mediante estudios de imagen, pero demasiado pequeño para causar síntomas. Finalmente se produce un deterioro en el estado físico del paciente que requiere atención médica.

El tiempo transcurrido desde la transformación maligna inicial a la detección clínica se denomina fase preclínica y en general supone las $\frac{3}{4}$ partes de la vida de un tumor. Si se realiza el diagnóstico de manera previa a la aparición de síntomas el tiempo entre el diagnóstico incidental y el diagnóstico habitual en la presentación clínica es el tiempo de adelanto diagnóstico. El tiempo entre el diagnóstico y la muerte es el tiempo de supervivencia. Si el diagnóstico se realiza antes de la presentación de síntomas, su supervivencia puede ser mayor (independientemente del tratamiento) debido al tiempo de adelanto diagnóstico (Fig. 6)

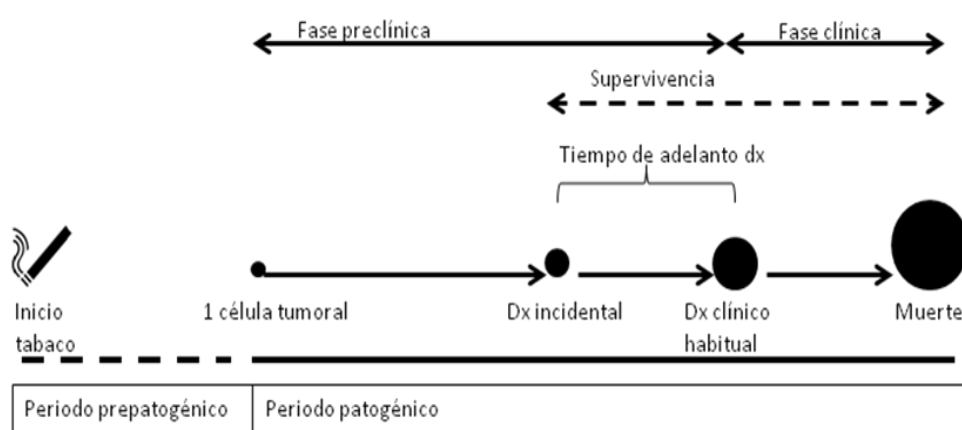


Figura 6: Esquema de las etapas de la enfermedad en el CP.

El tamaño del tumor primario es una causa importante de mortalidad, aunque no la única, debido a la capacidad de metastatizar a distancia por vía linfática y vía sanguínea. También los factores del huésped, como el sistema inmune y el microambiente en el que están implicadas múltiples citoquinas, tienen un papel importante en la predicción de la historia natural de una neoplasia⁽¹²⁵⁾.

En la práctica habitual, la valoración de la progresión de una neoplasia se realiza mediante la cuantificación del crecimiento tumoral que se obtiene a partir de los cambios en el volumen tumoral (de forma más exacta que la medida del diámetro máximo). Para predecir el comportamiento de un tumor, son necesarias la aplicación de modelos de crecimiento tumoral y la estimación de la velocidad de crecimiento⁽¹²⁵⁾.

1.7.2. Medición de las dimensiones tumorales: tamaño y volumen tumoral

La medición del tamaño del tumor es importante en el estadiaje, para evaluar la extensión en el momento del diagnóstico, así como para evaluar la progresión y la respuesta al tratamiento. Las dimensiones tumorales guardan además una estrecha relación con la supervivencia del paciente⁽¹²⁶⁾.

Clásicamente la respuesta al tratamiento de los tumores sólidos también se fundamenta en los cambios de tamaño. A finales de los años 90 la OMS publica unos criterios basados en el producto de los diámetros perpendiculares máximos. Posteriormente, son modificados en el año 2000 mediante los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) y en el año 2009 la nueva actualización RECIST 1.1⁽¹²⁷⁾, los cuales toman como referencia una medida unidimensional máxima, debido a que refieren que no existe una suficiente estandarización en la realización en las mediciones volumétricas.

Dentro de los grandes estudios de screening de CP la medición del tamaño de los nódulos pulmonares tiene una gran importancia para valorar el grado de malignidad, aunque los criterios metodológicos difieren. Como ejemplo de estas diferencias está el estudio I ELCAP (International Early Lung Cancer Action Project)

en el que se utiliza la medida de los diámetros medios, mientras que el NLST usa el diámetro máximo. Es por tanto importante prestar atención a la definición de tamaño en la interpretación y comparación de estudios.

Desde hace años, se han usado las medidas de los diámetros máximos del tumor (medido en los primeros estudios en la Rx simple y posteriormente en la TC de tórax) y se ha realizado un cálculo aproximado del volumen asumiendo una forma esférica. De esta manera, se obtenían cifras de volumen tumoral que se han empleado para la valoración de la progresión de nódulos y neoplasias pulmonares^(126,128).

Este cálculo aproximado tiene limitaciones debido a la inexactitud en las diferentes metodologías para obtener las mediciones y el importante sesgo que supone asumir que todas las neoplasias tienen una forma esférica. Los avances tecnológicos de los últimos años han permitido mejorar la medición del volumen tumoral, mejorando las limitaciones previas y ajustándose de forma más real a la forma no siempre geométrica de los tumores, por lo que se ha propuesto utilizar la medida del volumen tumoral como referencia para evaluar la respuesta al tratamiento. De esta manera, es posible evaluar masas que crecen o se reducen de forma irregular y se obtienen datos de la carga tumoral más fiable, con una predicción de la respuesta más exacta, temprana y reproducible^(129,130).

Existen muchos métodos de medición de volumen mediante TC, tanto manuales como automáticos. Algunos autores han comparado el uso de diferentes métodos de medición volumétricos: métodos esféricos, elípticos y basados en el perímetro ⁽¹²⁸⁾. Estas tres metodologías tienen una alta correlación entre sí, pero parecen superiores el basado en el perímetro y el método elíptico.

Fuera del ámbito de la investigación, en la práctica habitual de la oncología radioterapéutica, los métodos más utilizados para la medición del volumen tumoral se basan en la medición del perímetro del tumor y la medición de las áreas de las secciones transversales ⁽¹²⁸⁾. En el ámbito del diagnóstico radiológico se emplean

software que combinan técnicas de segmentación de nódulos y las técnicas de análisis de su forma⁽¹³¹⁾.

Otro concepto relevante relacionado con el volumen tumoral y empleado durante décadas en la valoración del comportamiento maligno de un nódulo pulmonar o en la progresión de un tumor, es la velocidad o índice de crecimiento, generalmente expresados como el tiempo de duplicación de volumen (VDT o *Volumen Doubling Time*)^(132,133). Usuda et al⁽¹²⁶⁾ introdujeron el término VDT como parámetro para evaluar el pronóstico en el screening con Rx de tórax de CP considerando el VDT como un factor pronóstico independiente, por lo que los CP con VDT mayores están asociados con un mejor pronóstico. El cálculo del VDT está basado en la fórmula modificada de Schwartz⁽¹³⁴⁾ y un modelo de crecimiento exponencial (Fig. 7)

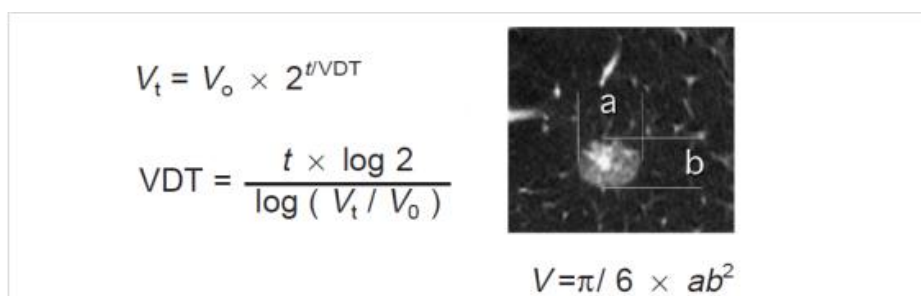


Figura 7: Fórmula utilizada para calcular el VDT. t intervalo entre dos TC; V_0 , volumen tumoral en el CT inicial; V_1 , volumen tumoral en el segundo TC; V , volumen tumoral; a, diámetro máximo del tumor, b, dimensión perpendicular del tumor. Tomado de Hasegawa et al⁽¹³⁵⁾.

Estudios más recientes como el publicado por Henschke et al⁽¹³⁶⁾, utilizan una metodología similar para la calcular los VDT, pero con medidas procedentes de TC de tórax y en un contexto de screening de CP, a diferencia de otras investigaciones previa realizadas en el ámbito de la práctica clínica y con medios diagnósticos menos sensibles^(132,133).

1.7.3. Modelos de crecimiento tumoral

Los modelos de crecimiento tumoral más empleados son ⁽¹²⁵⁾:

- **Modelo exponencial.** Este modelo postula que todas las células están en la misma fase de crecimiento y se dividen a un ritmo constante a lo largo de la vida del tumor, de manera que cada vez que se duplica el tiempo, se duplica el volumen. Basándose en esto y asumiendo que las células tienen un diámetro de $10\mu\text{m}$, serían necesarias 30 duplicaciones para alcanzar un diámetro de 1 cm, 35 para alcanzar los 3 cm y 40 para tener un diámetro de 10 cm (con un peso aproximado de 1kg). Se considera que al alcanzar 40 o 41 duplicaciones el tamaño tumoral causa por sí mismo la muerte.
- **Modelo Gompertziano.** Este modelo asume que el índice de células en división es constante, pero la fracción de células tumorales que está en crecimiento disminuye con el tiempo (debido a la carencia de aporte sanguíneo y de nutrientes, exceso de productos de desecho, inhibición por contacto o aglomeración celular). Este modelo predice un VDT progresivamente mayor a medida que el tamaño aumenta, de manera que el máximo índice de crecimiento ocurre cuando el tumor tiene aproximadamente un tercio de su tamaño máximo. Este modelo predice una fase preclínica más corta que el modelo exponencial y una supervivencia mayor después del diagnóstico. La mayoría de los tumores en humanos siguen una curva de crecimiento Gompertziana.

1.7.4. Velocidad de crecimiento tumoral

Afirmar que las neoplasias crecen o duplican su tamaño a una velocidad constante como se propone en un modelo de crecimiento exponencial es inexacto como ya se ha referido previamente (posiblemente el modelo Gompertziano se ajusta más a la realidad) pero nos ayuda a valorar de una forma sencilla las diferencias en el comportamiento de las diferentes lesiones en las pruebas de imagen en la práctica clínica.

Estudios previos han estimado que son necesarias 20 duplicaciones entre la primera división celular y que la lesión neoplásica tenga un milímetro de diámetro, 22 duplicaciones antes de que el tumor sea teóricamente visible (con un volumen de 4 mm³) y 28 duplicaciones antes de que el tumor sea claramente visible mediante screening con TC. Del mismo modo, son necesarias 35 duplicaciones antes de alcanzar un tamaño clínicamente llamativo y 40 a 41 duplicaciones hasta alcanzar un diámetro de 100 mm, que es letal habitualmente^(137,138) (Fig. 8).

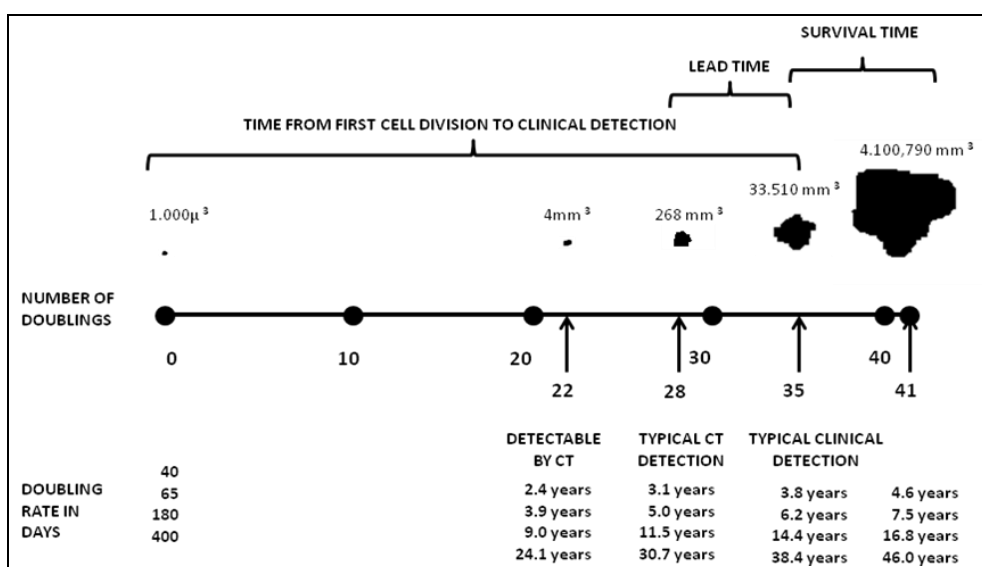


Figura 8: Línea temporal de la progresión del CP definida por el número de duplicaciones e índice de duplicado de volumen. El índice de duplicado de volumen fue calculado mediante la fórmula $DR = (t \cdot \ln 2) / \ln (d_2 / d_1)$ donde t equivale al tiempo en días, d1 y d2 al diámetro en el primer y segundo CT. Adaptado de Detterbeck et al⁽¹²⁵⁾.

Existe un amplio espectro de índices de crecimiento de neoplasias pulmonares. Según Detterbeck et al⁽¹²⁵⁾ el VDT podría variar en función de:

- **Diagnóstico dentro de un screening o hallazgo en la práctica clínica:** El tiempo medio de VDT es de 135 días en pacientes diagnosticados de forma rutinaria en la práctica clínica. En estudios de screening mediante Rx de tórax es de 150 días y en estudios de screening con TC de 480 días. Esto lleva a pensar que los screening con CT tienden a identificar una población con un comportamiento neoplásico menos agresivo, con menor velocidad de crecimiento especialmente para los adenocarcinomas y carcinomas bronquioloalveolares.

- **Sexo:** las mujeres presentan un tiempo de duplicado aproximadamente dos veces mayor que los hombres (rango 1.4-2.9). Esta diferencia parece comprobarse con los diferentes métodos de screening de CP. Si el método empleado es Rx de tórax se estima un VDT de 250 y 125 días para mujeres y hombres respectivamente, con el empleo de TC los VDT serían de 600 vs 350 días.
- **Edad:** no hay evidencias de que los pacientes ancianos tengan tumores de crecimiento más lento, de hecho parece probable que haya una mayor proporción de pacientes ancianos con VDT <100 días⁽¹³⁹⁾.
- **Características radiológicas:** se han descrito VDT progresivamente mayores para los tumores sólidos, semisólidos, y opacidades en vidrio deslustrado detectados mediante TC, con VDT medios de 150, 475 y 850 días respectivamente⁽¹³⁶⁾.
- **Estirpe tumoral:** el VDT también varía con las estirpes histológicas, teniendo de menor a mayor: carcinoma escamoso, microcítico, adenocarcinoma y carcinoma bronquioloalveolar. Algunos ejemplos:
 - Geddes⁽¹³⁸⁾ propuso los siguientes VDT:
 - 30 días, lo que correspondería a un tumor de células pequeñas muy agresivo
 - 90 días, que correspondería a un carcinoma escamoso
 - 120 días, carcinoma de células grandes
 - 150-180 días para un adenocarcinoma medio o más agresivo.
 - Estudios más recientes⁽¹³⁶⁾ obtuvieron VDT de:
 - 40 días para los CP de células pequeñas
 - 82 días para los de células grandes/ neuroendocrinos
 - 88 días para los escamosos
 - 140 días para los adenocarcinomas sólidos
 - 251 días para los adenocarcinomas subsólidos.
 - 98 días como media global.

En términos generales y en base a la revisión de datos epidemiológicos y asumiendo que el VDT del tumor se ajusta a la historia natural de CP, la evidencia sugiere que el tiempo de doblaje de tumor correspondiente a 40-70 días es el más

consistente con los CP que causan la muerte, con supervivencias menores de un año⁽¹³⁷⁾, lesiones con VDT ≥ 600 días se consideran de bajo riesgo de desarrollar malignidad⁽¹⁴⁰⁾.

1.7.5. Aplicación práctica actual de las mediciones del tamaño tumoral (diámetro máximo), volumen tumoral y VDT en el manejo de los nódulos pulmonares

Independientemente de los cambios metodológicos empleados en las últimas décadas, la cuantificación de las dimensiones de un nódulo pulmonar es cada vez más necesaria para el correcto manejo dentro de la práctica clínica y los estudios de screening.

Claro ejemplo de este hecho es la reciente publicación de las guías de manejo de nódulos pulmonares publicados por la BTS (*British Thoracic Society*)⁽¹⁴¹⁾, donde se recomienda el seguimiento para nódulos pulmonares que superan el umbral de ≥ 5 mm o 80 mm^3 haciéndose patente la recomendación del uso preferible del análisis volumétrico automático y el VDT para el correcto manejo en el seguimiento. Así, un aumento $\geq 25\%$ del volumen al igual que un tiempo de duplicado de volumen menor de 400 días se consideraron cambios significativos y sugestivos de malignidad.

Dentro de los estudios de screening como el NLST⁽³⁾ el tamaño de los nódulos se midió con el diámetro máximo (como se ha comentado previamente). En el NLST se consideró positivo el screening si se objetivaba un nódulo no calcificado ≥ 4 mm, requerían seguimiento aquellos de 4-10 mm y valoración por Neumología los mayores de 10 mm. Estudios más recientes como el NELSON utilizan técnicas volumétricas para reducción la variabilidad intraobservador. En este estudio el umbral para considerar positivo el screening se situó en 10 mm de diámetro o 50 mm^3 de volumen. Los que medían entre 5-10 mm o $50\text{-}500 \text{ mm}^3$ representaron un grupo indeterminado que requirieron un seguimiento más estrecho al estipulado en el screening (<1 año). Un cambio en el volumen $>25\%$ también se consideró un resultado positivo para malignidad⁽¹⁴²⁾.

2.HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

Tal como ha quedado expuesto en la introducción, el CP es un problema sanitario de primera magnitud, no sólo en Asturias sino en España y en el mundo. Dando por sentado que la abstención tabáquica es la mejor y más importante manera de prevenir esta auténtica epidemia, estamos también en condiciones de formular los siguientes aspectos:

- El diagnóstico precoz del CP disminuye su mortalidad y mejora la supervivencia.
- La aplicación de métodos de cribado para realizar un diagnóstico precoz requiere de una adecuada selección de la población, que debe estar dirigida a unos factores de riesgo conocidos.
- Las dimensiones de un tumor, cuantificadas mediante el volumen tumoral, son una forma de expresar su crecimiento, características y evolución natural.
- Según nuestro conocimiento, no existen referencias previas que analicen la posible relación entre los factores de riesgo y el volumen tumoral en el CP.

En base a los antecedentes comentados, se formulan las siguientes hipótesis:

- La probabilidad de padecer CP puede estimarse teóricamente mediante modelos matemáticos basados en los factores de riesgo conocidos (sexo, edad, tabaquismo, actividad laboral, etc.). Un ejemplo de modelo validado es el $PLCO_{M2012}$.
- Sólo las personas con una mayor probabilidad de padecer CP serían candidatos a las medidas de despistaje radiológico programado con TC de baja radiación.
- El volumen tumoral podría guardar alguna relación con los factores relacionados con el CP que ayuden a definir la población de riesgo susceptible de screening para esta neoplasia.

- El CP tiene un patrón de crecimiento que se ajusta al modelo de crecimiento de tipo exponencial. Basándonos en esta modalidad y en los tiempos de duplicado de volumen tumoral conocidos, podríamos estimar las ventanas de oportunidad temporales sobre las que serían más útiles las medidas de prevención y diagnóstico precoz.

3.OBJETIVOS

OBJETIVOS

- Describir las características epidemiológicas, clínicas, radiológicas, así como la supervivencia y mortalidad de una muestra de población asturiana diagnosticada de CP.
- Determinar si existe relación entre el volumen tumoral medido en el momento del diagnóstico con los factores de riesgo conocidos para este tipo de neoplasia.
- Estimar la población que hubiera cumplido los criterios de entrada en un screening de CP en la actualidad y 6 años antes del diagnóstico, mediante el modelo de predicción de riesgo $PLCO_{M2012}$.
- Estudiar la relación entre la probabilidad de ser seleccionando para realizar un screening de CP con el volumen tumoral y demás variables clínico-epidemiológicas.
- Recrear la historia tumoral en base a una velocidad de crecimiento para cada estirpe histológica y al modelo de crecimiento exponencial, con el fin de analizar las edades más adecuadas en las que se deben implementar las medidas de prevención primarias y secundarias del CP.

4.MATERIAL Y METODOLOGÍA

4.1. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

4.1.1. Tipo de estudio

El presente es un estudio de tipo observacional.

4.1.2. Tipo de población

El estudio incluye los casos diagnosticados de CP, recogidos en el Registro del Banco de Tumores de Asturias durante el año 2012, cuyos datos clínicos y radiológicos eran accesibles desde el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). En los individuos en los que el diagnóstico anatomopatológico de CP suponía una recidiva tumoral, se tomaron los datos recogidos en el diagnóstico inicial.

4.1.3. Momento de la realización del estudio

Estudio retrospectivo, realizado en el período 2013-2014.

4.1.4. Unidad de observación

Individuos. Análisis individual.

4.2. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO.

- **Volumen tumoral** (variable cuantitativa, expresada en mm³).

Las dimensiones del tumor se obtuvieron a partir de mediciones manuales de los ejes antero-posterior, transversales y cráneo caudal de la masa tumoral (Figs. 9 y 10). En caso de presentar varios nódulos o masas, se realizó la medición de la lesión de mayor tamaño.

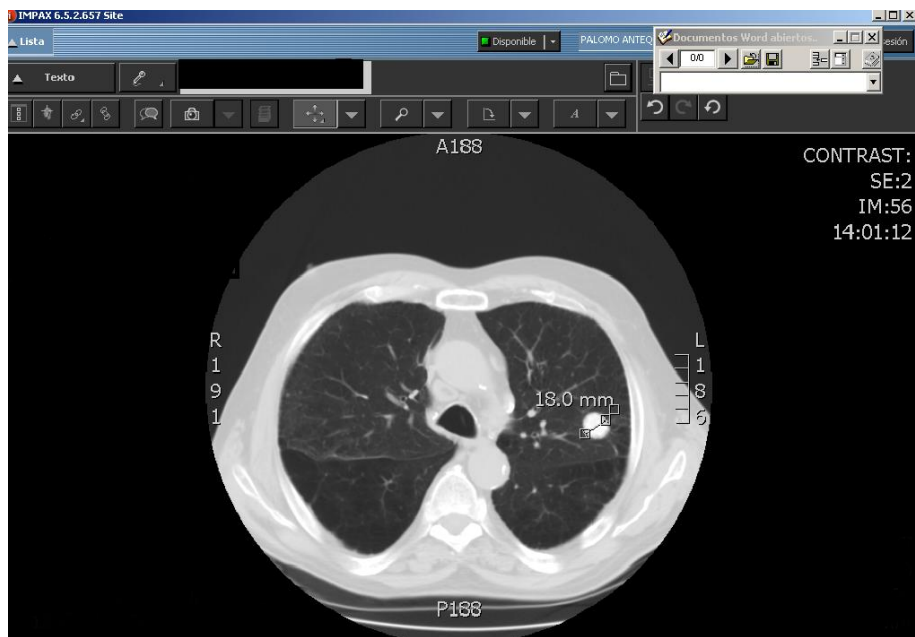


Figura 9: Corte axial de la TC de tórax, con medición manual de un nódulo pulmonar mediante el programa informático de radiología IMPAX.

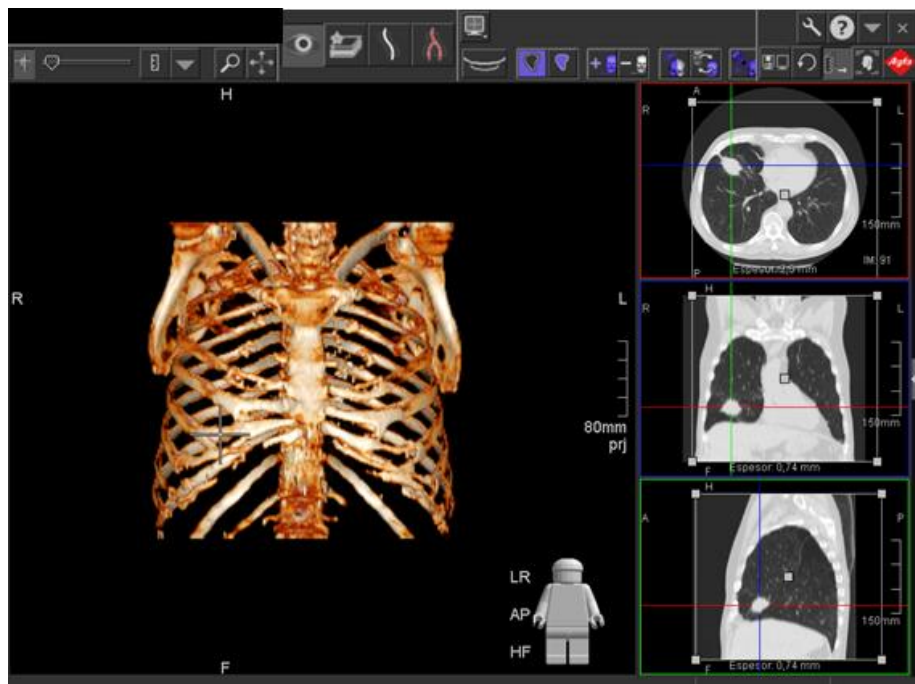


Figura 10: Representación de la reconstrucción tumoral en los tres ejes espaciales mediante el programa informático de radiología IMPAX.

El cálculo del volumen se realizó asumiendo una forma elipsoide, utilizando la fórmula: $V = \frac{4\pi}{3} \cdot abc$

Donde a , b y c son las longitudes de los semiejes del elipsoide respecto de los ejes x , y , z . (Fig. 11).

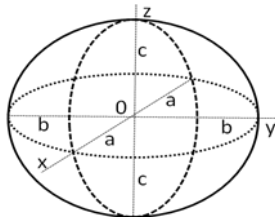


Figura 11: ejes (x,y,z) y semiejes (a,b,c) de un elipsoide

En el análisis de relación con los factores de riesgo se empleó la agrupación de los volúmenes en terciles. Refiriéndonos posteriormente a tumores pequeños como aquellos del primer tercil, tumores medianos a los del segundo tercil y tumores grandes a los pertenecientes al tercer tercil.

- **Tamaño tumoral** (variable cuantitativa, expresada en mm)

Se define como tamaño tumoral a la longitud del diámetro máximo medido en cada nódulo.

4.3. DEFINICIÓN DE LAS COVARIABLES DEL ESTUDIO

- **Edad.** Años de edad en el momento del diagnóstico, cuantitativa.
- **Sexo.** Cualitativa. 0=varón, 1=mujer.
- **Área sanitaria de origen.** Cualitativa: 1= Hospital de Jarrio, 2= Hospital Carmen y Severo Ochoa, 3= Hospital San Agustín, 4= Hospital Universitario Central de Asturias, 5= Hospital de Cabueñes, 6=Hospital del Oriente de Asturias, 7= Hospital Álvarez Buylla, 8= Hospital Valle del Nalón.
- **Tabaquismo.** Cualitativa.
 - **No fumadores:** Definidos como aquellos individuos que han fumado menos de 100 cigarrillos a lo largo de su vida. Cualitativa: 0= no fumador.

- **Exfumadores:** Individuos que han abandonado el hábito tabáquico al menos 6 meses antes del diagnóstico. Cualitativa: 1= exfumador.
- **Fumadores activos:** Aquellos que han fumado en el mes previo al diagnóstico. Cualitativa: 2= fumador activo
- **Tiempo de exfumador:** Tiempo desde el abandono del hábito tabáquico. Cuantitativa, expresada en años.
- **Consumo de tabaco.** Cuantitativa, expresado como:
 - **Paquetes-año:** Número de cigarrillos fumados al día multiplicado por número de años que lleva fumando y dividido entre 20.
 - **Cigarrillos-día:** Número de cigarrillos fumados al día. En los casos en los que se fumaba puros o pipa se hizo la equivalencia a cigarrillos que se detalla en el apéndice B del cuestionario de Fargestrom (puro grande=5 cigarrillos, puro pequeño=3 cigarrillos, pipa=3 cigarrillos).
- **IMC.** Cuantitativa. Se calcula según la expresión matemática: $IMC = \text{peso (Kg)} / \text{talla (metros)}^2$
- **Exposición laboral a carcinógenos:**
 - **Sílice.** Cualitativa: 0=no, 1=si
 - **Asbesto.** Cualitativa: 0=no, 1=si
- **Profesión de riesgo:** Cualitativa: 0=no, 1=riesgo intermedio (posible exposición a carcinógenos relacionados con CP: conductor, soldador, electricista, fontanero, pintor, mecánico, albañil, aparejador, arquitecto, trabajador del ferrocarril, metalurgia, tornero, calderero). 2=si (exposición conocida a asbesto o sílice).
- **Historia personal de neoplasia.** Cualitativa: 0=no, 1=si
- **Historia familiar de CP:** Presencia de familiares en primer o segundo grado con diagnóstico de CP. Cualitativa: 0=no, 1=si
- **Nivel educativo** (recogido de la referencia bibliográfica ⁽¹¹⁸⁾). Cualitativa: 1=valor menor que la educación secundaria, 2=educación secundaria, 3=alguna formación tras la educación secundaria (no universitaria), 4=algunos años de universidad, 5=licenciado universitario, 6=formación post universitaria. (Tabla 5).

Tabla 5: Asignación de niveles educativos en función de la profesión.

| | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Nivel educativo 1 | Modista | Actor |
| Agricultura | Operario | Administrativo |
| Ganadería | Ordenanza | Diseñador gráfico |
| Limpieza | Panadero | Empresario |
| Marinero | Peluquería | Fotomecánica |
| Minero | Portero | Funcionario |
| Mozo de almacén | Ebanista | Trabajador social |
| Nivel educativo 2 | Transportista | Nivel educativo 5 |
| Albañil | Nivel educativo 3 | Abogado |
| Ama de casa | Auxiliar de enfermería | Aparejador |
| Celador | Electricista | Banquero |
| Cocinero | Fontanero | Economista |
| Comercial | Fotógrafo | Enfermero |
| Conductor | Hostelería | Informático |
| Construcción | Maquinista naval | Ingeniero |
| Dependiente tienda | Mecánico | Médico |
| Instalador de parquet | Soldador | Músico |
| Jardinero | Técnico de obras | Profesor |
| Metalurgia | Tornero | Químico |
| Militar | Nivel educativo 4 | Sacerdote |

- **Comorbilidad:** Índice de Charlson ajustado por edad^(143,144) (Tabla 6).
Cualitativa: 0-1 puntos=ausencia de comorbilidad, 2 puntos=comorbilidad baja, >3puntos=comorbilidad alta. En esta variable no se incluyó la puntuación por CP.

Tabla 6: Índice de comorbilidad de Charlson

| | |
|--|---|
| Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG | 1 |
| Insuficiencia cardiaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardiaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos, o vasodilatadores. | 1 |
| Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de by-pass arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de aorta (torácica o abdominal)de >6cm de diámetro | 1 |
| Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o ACV transitorio | 1 |
| Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico | 1 |
| Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma. | 1 |
| Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes, y artritis reumatoide. | 1 |
| Úlcera gástrica duodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras | 1 |
| Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica | 1 |
| Hemiplejia: evidencia de hemiplejia o paraplejia como consecuencia de un ACV u otra condición | 2 |
| Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes sin diálisis, o bien con creatininas>3 mg/dl objetivadas de forma rápida y mantenida | 2 |
| Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar | 2 |
| Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas | 2 |
| Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas | 2 |
| Linfomas: incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma | 2 |
| Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía) | 3 |
| Tumor o neoplasia sólida con metástasis | 6 |
| Sida definido: no incluye portadores asintomáticos | 6 |
| Índice de comorbilidad (suma puntuación total)= | |
| Comentarios: Se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta 3≥ puntos. Predicción de la mortalidad en seguimientos cortos (<3 años); índice 0: (12% mortalidad/año); índice 3-4: (52%); índice ≥ (85%). En seguimientos prolongados (>5 años), la predicción de mortalidad deberá corregirse con el factor edad. Esta corrección se efectúa añadiendo un punto al índice por cada década existente a partir de los 50 años. | |

- **EPOC.** Cualitativa: 0=no, 1=si. Definido como $FEV_1/FVC < 70\%$ del valor de referencia.
- **Enfisema.** Cualitativa: 0=no, 1=si. Recogido como antecedente en la historia clínica o pruebas radiológicas al diagnóstico del CP.
- **Asma.** Cualitativa: 0=no, 1=si.
- **Neumoconiosis.** Cualitativa: 0=no, 1=si.
- **Fibrosis pulmonar.** Cualitativa: 0=no, 1=si.
- **Tuberculosis.** Cualitativa: 0=no, 1=si.
- **Lesión radiológica sugestiva de tuberculosis.** Cualitativa: 0=no, 1=si. Definida en los informes radiológicos como lesiones granulomatosas calcificadas, calcificaciones apicales o cavitaciones sugestivas de lesiones post específicas.
- **FEV₁.** Cuantitativa, expresada como porcentaje del valor de referencia.
- **Localización radiológica del CP:**
 - **En el parénquima pulmonar.** Cualitativa: 1=lóbulo superior derecho (LSD), 2=lóbulo medio (LM), 3=lóbulo inferior derecho (LID), 4= lóbulo superior izquierdo (LSI), 5= lóbulo inferior izquierdo (LII)
 - **Localización endobronquial.** Cualitativa: 0=no, 1=si.
- **Sintomatología.** Cualitativa: 1=disnea, 2=dolor, 3=hemoptisis, 4=hallazgo casual, 5=tos, 6=clínica digestiva, 7=disfonía, 8=clínica neurológica, 9=dolor periférico, 10= fiebre, 11= edema facial.
- **Presencia de síndrome general.** Cualitativa: 0=no, 1=si.
- **Histología 1.** Cualitativa: 1=adenocarcinoma, 2=epidermoide, 3=células grandes, 4=indiferenciado, 5=bronquioloalveolar, 6=microcítico, 7=sarcomatoide, 8=carcinoide (Se ha mantenido el diagnóstico recogido en la historia clínica, manteniendo la nomenclatura bronquioloalveolar).
- **Histología 2.** Cualitativa: 1: ca. no microcítico, 2: ca. microcítico.
- **Estadio.** Cualitativa: 1= estadio I, 2=estadio II, 3=estadio III, 4=estadio IV
- **Tratamiento.** Cualitativa: 0=paliativo sintomático, 1= cirugía, 2=radioterapia, 3=quimioterapia, 4=combinación de dos o más tratamientos.

- **Supervivencia.** Cuantitativa expresada en semanas. El seguimiento comienza el 1 de enero del 2012 y finaliza el 15 de mayo del 2014 (122 semanas), a excepción de los pacientes incluidos en el registro del banco de tumores que eran recidivas durante el 2012, 22 individuos en total (que tuvieron sus diagnósticos iniciales desde 15 de Mayo del 2007 hasta el 1 de octubre del 2011). En ese caso se tomaron los datos iniciales del diagnóstico y el tiempo de seguimiento fue mayor, de 365 semanas.
- **Mortalidad** (en el primer año de seguimiento). Cualitativa: 0=no, 1=si.
- **Puntuación de riesgo obtenida mediante el modelo PLCO_{M2012} en el momento del diagnóstico y seis años antes del diagnóstico.** Cuantitativa. Se calculó el riesgo de desarrollar CP a través de la aplicación disponible *online* (www.brocky.ca/cancerpredictionresearch) con los datos epidemiológicos recogidos en el momento del diagnóstico y también se realizó el cálculo del riesgo que tendrían 6 años antes del diagnóstico modificando las variables tiempo dependientes (edad, intensidad del tabaquismo y duración del tabaquismo). Se escogió la cifra de 6 años porque el modelo PLCO está diseñado con una capacidad de predicción de riesgo de ese número de años y es un tiempo suficiente para desarrollar un tumor en individuos con factores de riesgo.
- **Riesgo epidemiológico de CP calculado con el modelo PLCO_{M2012}:** Cualitativa.
 - **Bajo riesgo epidemiológico (no candidatos a screening):** pacientes con puntuaciones en el modelo PLCO_{M2012} $\leq 0,013455$.
 - **Alto riesgo epidemiológico (candidatos a screening):** pacientes con puntuaciones en el modelo PLCO_{M2012} $> 0,013455$.
- **Tiempo previo a la detección radiológica.** Cuantitativa.
- **Tiempo de adelanto diagnóstico.** Cuantitativa.
- **Periodo prepatogénico.** Cuantitativa.

4.4. RECREACIÓN DE LA HISTORIA TUMORAL Y VARIABLES DERIVADAS.

Para realizar una recreación de la historia tumoral de este grupo de pacientes y del posible tiempo de evolución de los tumores, se tomó como referencia el modelo de crecimiento de tipo exponencial y se asignaron unos tiempos de duplicado de volumen (VDT) en función de la estirpe histológica y en base a referencias bibliográficas publicadas previamente⁽¹³⁶⁾.

Los VDT aplicados fueron: 40 días para los microcíticos, 82 días para los de células grandes y carcinoides atípicos, 88 días para los escamosos, 140 días para los adenocarcinomas, carcinomas bronquioloalveolares (BA) y carcinoides y 98 días para los indiferenciados y sarcomatoides (no disponemos de información sobre los VDT de los tumores indiferenciados y sarcomatoides por lo que se propuso una cifra de 98 días, cifra que se ha citado como posible velocidad media de las diferentes estirpes)⁽¹³⁶⁾. Tampoco se disponía de referencias en relación a los tumores carcinoides típicos, pero en general presentan un crecimiento más lento que otros tumores, por lo que se ha planteado un VTD de 200 días).

Para el cálculo del tiempo transcurrido desde la aparición de la primera célula tumoral hasta alcanzar un tamaño suficiente para ser detectado mediante TC, se tomaron como medidas de referencia el tamaño medio de una célula tumoral (1000 μm), y como tamaño para la detección mediante TC, 5 mm de diámetro (tamaño suficiente para ser visto con seguridad por cualquier observador y que además implica un seguimiento por sospecha de malignidad si se encuentra en la práctica clínica⁽¹⁴¹⁾).

Un tumor esférico de 5 mm de diámetro tendría un volumen de 65,45 mm^3 . Asumiendo que la medida inicial del tumor es $10 \times 10^{-7} \text{ mm}^3$ y que en una unidad de tiempo dobla su volumen, se calculó el número de duplicaciones hasta llegar a 65,45 mm^3 mediante un modelo exponencial.

$$\text{Número de duplicaciones} = \log_2 \frac{\text{Volumen final}}{\text{Volumen inicial}}$$

Si asumimos que: N° duplicaciones= k , se busca el k que satisfaga que, $10 \times 10^{-7} * 2^k = 65,45$ o, lo que es lo mismo $2^k = 65,45 * 10^{-6}$. Tomando logaritmos en base 2, se concluye que $k = \log_2 (65,45 * 10^8) = 25,96$ (26 duplicaciones).

Se estimó que eran necesarias 26 duplicaciones para llegar a un volumen de $65,45 \text{ mm}^3$, similar a una lesión de 5 mm de diámetro máximo. El cálculo del número de duplicaciones necesarias, y por tanto el tiempo transcurrido, para llegar a obtener el volumen medido en el momento del diagnóstico, se obtuvo empleando la misma ecuación logarítmica, sustituyendo $65,45 \text{ mm}^3$ por el volumen tumoral medido en cada uno de los pacientes.

En los fumadores, en los que se tomó como referencia de edad de inicio de tabaquismo los 18 años ^(145,146), se calculó también el tiempo pasado desde el inicio del tabaquismo, el inicio tumor a nivel celular y el diagnóstico final del tumor.

Las variables obtenidas a partir de los datos previos son las siguientes (Fig. 12):

- **Tiempo previo a la detección radiológica:** Tiempo correspondiente a 26 duplicaciones.
- **Tiempo de adelanto diagnóstico:** Tiempo transcurrido desde las 26 duplicaciones hasta alcanzar el volumen final.
- **Periodo prepatogénico:** Edad al diagnóstico - (edad de inicio del tabaquismo + tiempo previo al diagnóstico + tiempo de adelanto diagnóstico).

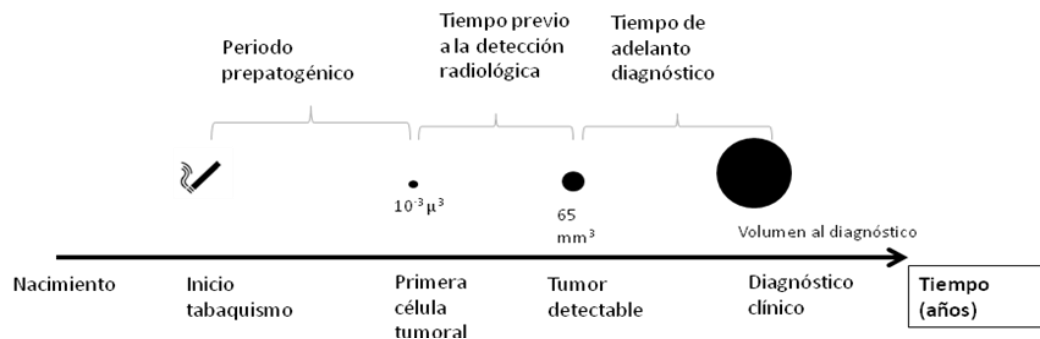


Figura 12: Representación de la historia natural de un tumor en fumadores.

Estas nuevas variables se expresan en datos agrupados según el tipo histológico:

- CP de células no pequeñas (CPNM): Adenocarcinomas, Ca. Escamosos, Ca. BA, Ca. Indiferenciado, Ca. Células grandes, Ca. sarcomatoide.
- CP de células pequeñas o microcítico (CPM).

4.5. MÉTODO DE OBTENCIÓN DE DATOS

- **Información clínica:** Datos secundarios, recogidos retrospectivamente mediante el programa informático de historias clínicas hospitalarias HpDoctor.
- **Información radiológica:** Se realizó una revisión de los TC de tórax para la medición de tumores mediante el programa informático de radiología IMPAX. Los TC multicorte se efectuaron con un equipo Aquilion 64, Toshiba Medical Systems, con una adquisición de 1 mm de grosor y 0.5 mm de intervalo de reconstrucción (voltaje del tubo 120 KV y 180-400 mAs de intensidad). Los estudios se realizaron tras la administración de 125 mL de contraste yodado con una concentración de yodo de 320 mg/mL (Optiray® Covidien), administrado con una bomba de inyección (Optivantage DH, Tyco, Mallinckrodt) a 4 mL/seg, seguido de 20 mL de suero salino al 0.9%. Todas las imágenes fueron analizadas en una estación de trabajo Workstation Vitrea® 2 versión 4.1.2.0 y evaluadas usando reconstrucciones axiales y multiplanares (Fig. 10).
- **Estimación de riesgo epidemiológico de CP:** Las puntuaciones de riesgo de CP se calcularon mediante el modelo PLCO_{M2012} a través de una aplicación de dicho modelo publicada *on line* en: www.brocku.ca/cancerpredictionresearch.

4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.6.1. Análisis univariante.

- Las variables continuas se describen mediante medias y desviaciones típicas, también se dan la mediana así como los valores mínimo y máximo.

- Las variables categóricas se describen mediante frecuencias absolutas y relativas.
- La comparación entre variables continuas se realizó mediante las pruebas robustas de Welch o pruebas de Kruskal-Wallis cuando no se cumplía alguno de los requisitos para hacer pruebas paramétricas.
- La independencia de las variables categóricas fue contrastada mediante el test chi-cuadrado.
- Se utilizó el estimador de Kaplan-Meier para calcular las curvas de supervivencia y los Hazard Ratio derivados del modelo de riesgos proporcionales de Cox para medir el efecto de las covariables sobre esta supervivencia.

4.6.2. Análisis multivariante

Finalmente, el modelo multivariante se construyó a partir de un método de inclusión por pasos sucesivos basado en la razón de verosimilitud.

Las diferencias entre grupos fueron consideradas estadísticamente significativas para un valor de $p < 0.05$. Todos los cálculos se realizaron con el programa estadístico SPSS 17.0 para el sistema operativo Windows.

5. RESULTADOS

5.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA

De las 770 neoplasias pulmonares incluidas en el Registro de Tumores de Asturias durante el año 2012, se recogió la información disponible en el HUCA correspondiente a 432 individuos procedentes de las distintas áreas sanitarias. Se realizó un seguimiento de al menos un año de evolución de las historias para la evaluación de la supervivencia.

5.1.1. Factores de riesgo endógenos

5.1.1.1. Sexo y edad.

Se valoraron un total de 432 individuos, de los cuales 344 (79,6%) eran de sexo masculino. La edad media de los varones fue mayor respecto a las mujeres (67,1 vs 60,2) ($p < 0,001$; Tabla 7).

Tabla 7: Edad en ambos sexos ($p < 0,001$)

| | Edad | | | | |
|---------------|-------|-----------|---------|--------|--------|
| | Media | Desv.tip. | Mediana | Mínimo | Máximo |
| Hombre | 67,1 | 10,2 | 66,5 | 37 | 92 |
| Mujer | 60,2 | 12,4 | 59,5 | 25 | 88 |
| Total | 65,7 | 11 | 65,0 | 25 | 92 |

5.1.1.2. Antecedentes personales de neoplasia

En 43 individuos (34 varones y 9 mujeres), aproximadamente el 10% de la muestra, había antecedentes de otras neoplasias, el 17,8% de los varones y el 15,9% de las mujeres ($p = 0,598$).

5.1.1.3. Antecedentes familiares de CP

En 45 individuos (36 varones y 9 mujeres), el 10,4% del total, existían antecedentes familiares de CP, el 10,5% de los varones y el 10,2% de las mujeres ($p=1$). La mayoría de estos casos, el 69%, correspondía a familiares de primer grado.

5.1.2. Factores de riesgo exógenos y área sanitaria de procedencia

5.1.2.1. Tabaco:

El 8,6% (37/432) de la muestra eran no fumadores, de los cuales un 64,9% (24/37) eran mujeres. El resto de pacientes eran exfumadores (46,5%) o fumadores activos (44,9%), predominando el sexo masculino en estos grupos ($p<0,001$;Tabla 8).

Tabla 8: Hábito tabáquico en ambos sexos ($p<0,001$).

| Tabaquismo | Sexo (%) | | Total (%) |
|--------------|-----------------|-----------------|------------------|
| | Hombre | Mujer | |
| No fumador | 13 (3,8) | 24 (27,3) | 37 (8,6) |
| Exfumador | 177 (51,5) | 24 (27,3) | 201 (46,5) |
| Fumador | 154 (44,8) | 40 (45,5) | 194 (44,9) |
| Total | 344(100) | 88 (100) | 432 (100) |

En cuanto al tiempo de abandono tabáquico la media se situaba en 12 años, con una desviación típica de 10 años, sin encontrarse diferencias significativas entre hombres y mujeres (Tabla 9).

La mayoría de los individuos, el 69% (142/201) había dejado de fumar en los últimos 15 años ($p=0,0887$;Tabla 10).

Tabla 9: Tiempo de abandono tabáquico en hombres y mujeres.

| | Tiempo de abandono tabaco | | | | |
|----------------|---------------------------|--------|-----------|--------|--------|
| | N | Media | Desv. típ | Mínimo | Máximo |
| Mujeres | 24 | 8,90 | 8,668 | 1 | 30 |
| Hombres | 177 | 12,52 | 10,322 | 1 | 50 |
| Total | 201 | 12,085 | 10,1875 | 1 | 50 |

Tabla 10: Tiempo desde el abandono del consumo hasta el diagnóstico de CP (p=0,0887)

| Años de abandono del tabaco | Sexo (%) | | Total (%) |
|-----------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | Hombre | Mujer | |
| <5 | 62 (35,0) | 11 (45,8) | 73 (36,3) |
| 6-10 | 27 (15,3) | 5 (20,8) | 32 (15,9) |
| 11-15 | 33 (18,6) | 4 (16,7) | 37 (18,4) |
| 16-20 | 21 (11,9) | 2 (8,3) | 23 (11,4) |
| >20 | 34 (19,2) | 2 (8,3) | 36 (17,9) |
| Total | 177 (100) | 24 (100) | 201 (100) |

En cuanto a la intensidad de tabaquismo, el consumo medio (excluyendo a los no fumadores) fue de 27,1 (11,8) cigarrillos-día. La duración media de tabaquismo era de 38,6 (11,4) años. En paquetes-año, la media fue de 51,1 (23,9).

En promedio, las mujeres fumadoras tuvieron una carga tabáquica inferior por tener menor intensidad y duración del tabaquismo que los hombres (p<0,001; Tabla 11).

Tabla 11: Descripción de la intensidad de tabaquismo expresada en cigarrillos-día y pq-año, así como la duración del tabaquismo ($p < 0,001$)

| | Sexo | N | Media | Desv. típ | Mediana | Mínimo | Máximo |
|------------------------|--------|-----|-------|-----------|---------|--------|--------|
| Cigarrillos-día | Hombre | 331 | 27,7 | 12,3 | 20 | 3 | 80 |
| | Mujer | 64 | 24,0 | 7,9 | 20 | 3 | 45 |
| | Total | 395 | 27,1 | 11,8 | 20 | 3 | 80 |
| Años tabaquismo | Hombre | 331 | 39,4 | 11,5 | 40 | 10 | 80 |
| | Mujer | 64 | 34,4 | 10,3 | 35 | 14 | 65 |
| | Total | 395 | 38,6 | 11,4 | 40 | 10 | 80 |
| Paquetes-año | Hombre | 331 | 52,9 | 24,5 | 50 | 2 | 150 |
| | Mujer | 64 | 41,4 | 18,7 | 40 | 3 | 120 |
| | Total | 395 | 51,1 | 23,9 | 45 | 2 | 150 |

5.1.2.2. Factores ocupacionales

En 79 individuos (todos varones), el 18% de la muestra, existía una exposición laboral de alto riesgo por exposición reconocida a sílice en 78 casos y asbesto en 9 casos. De los 9 individuos expuestos a asbesto 8 también habían tenido exposición a sílice.

En cuanto a la clasificación del riesgo laboral de las profesiones, el 18 % (80/432) tenía una exposición de riesgo intermedio. En 273/432, el 63%, tenía una profesión de bajo riesgo, sin exposición laboral conocida a carcinógenos. Las diferencias de riesgo laboral fueron significativas entre ambos sexos, solo un 1,1% de las mujeres (1/88) tenían una profesión que podía considerarse de riesgo intermedio.

5.1.2.3. IMC

Se obtuvo el IMC de 366 individuos (268 varones). El 2,2% (80/366) presentaba un IMC <18 (bajo peso), el 19,7% (72/366) IMC 18-23,9 (normopeso), el 49,4% (180/366) entre 24 - 30 (sobrepeso), el 19,9% (73/366) >30 (obesidad).

Globalmente, los varones tenían una media de IMC mayor que las mujeres ($p=0,015$; Tabla 12).

Tabla 12. IMC en ambos sexos ($p=0,015$).

| | IMC | | | | | |
|---------------|-----|-------|------------|---------|--------|--------|
| | N | Media | Desv. típ. | Mediana | Mínimo | Máximo |
| Hombre | 268 | 27,29 | 3,82 | 27,51 | 17,00 | 41,15 |
| Mujer | 68 | 25,65 | 5,064 | 25,10 | 17,63 | 41,00 |
| Total | 336 | 26,96 | 4,15 | 27,09 | 17,00 | 41,15 |

5.1.2.4. FEV₁

Se recogieron los datos de función pulmonar en 302 individuos (249 varones). El FEV₁ medio fue de 73,7% (desviación típica 20,5), aunque se obtuvo una diferencia significativa entre ambos sexos ($p=0,009$), dado que los varones presentaban peores cifras de función pulmonar (72,2% des. tip.19,7)) que las mujeres (81,1% (desv. tip. 18,2)).

En conjunto, el 58,9% (177/302) de la muestra, el 61,8% de los varones y el 43,3% de las mujeres, tenían un FEV₁ <80%

5.1.2.5. Nivel educativo

El 71,3% de la muestra tenía un nivel educativo igual o menor a la educación secundaria, el 12% había realizado algún tipo de formación (no universitaria) tras la educación secundaria y el 16,7% había recibido más de un año de formación universitaria. Existía un mayor porcentaje de mujeres con un nivel educativo superior, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,001$; Tabla 13).

Tabla 13: Nivel educativo en ambos sexos ($p=0,001$).

| Nivel educativo | Sexo (%) | | Total (%) |
|-----------------|------------|-----------|------------|
| | Hombre | Mujer | |
| 1 | 106 (30,8) | 11 (12,5) | 117 (27,1) |
| 2 | 140 (40,7) | 51 (58) | 191 (44,2) |
| 3 | 46 (13,4) | 6 (6,8) | 52 (12) |
| 4 | 22 (6,4) | 12 (13,6) | 34 (7,9) |
| 5 | 29 (8,4) | 8 (9,1) | 37 (8,6) |
| 6 | 1 (0,3) | 0 | 1 (0,2) |
| Total | 344 | 88 (100) | 432 (100) |

5.1.2.6. Otras enfermedades relacionadas con CP

5.1.2.6.1. Comorbilidad global: Índice de Charlson.

En conjunto, la gran mayoría de los pacientes tenía una comorbilidad moderada o alta. Solamente un 6,7% tuvo una comorbilidad baja o ausencia de la misma (es decir, un Charlson de 0 ó 1).

La media del índice de comorbilidad de Charlson en todos los sujetos fue de 4,8 (2,09), con diferencias significativas en ambos sexos ($p < 0,001$). En las mujeres el índice medio fue de 3,43 (2,13) y en los varones de 4,56 (2,17). Los hombres obtuvieron con más frecuencia puntuaciones mayores. Así, el 88,4% de los varones tenía una puntuación ≥ 3 puntos, mientras que en las mujeres, solo ocurrió en el 58% de los casos ($p < 0,001$; Tablas 14 y 15).

Tabla 14: Distribución de puntuaciones del Índice de Charlson en ambos sexos ($p < 0,001$).

| I. Charlson | Sexo (%) | | Total (%) |
|--------------|------------|-----------|------------|
| | Hombre | Mujer | |
| 0-1 | 14 (4,1) | 15 (17) | 29 (6,7) |
| 2-3 | 74 (21,5) | 37 (42) | 111 (25,7) |
| 4-5 | 137 (39,8) | 20 (22,7) | 157 (36,3) |
| 6-7 | 82 (23,8) | 13 (14,8) | 95 (22) |
| >7 | 37 (10,8) | 3 (3,4) | 40 (9,3) |
| Total | 344 (100) | 88 (100) | 432 (100) |

Tabla 15: Puntuaciones del índice de Charlson agrupadas como comorbilidad leve (0-1) o ausente (2), moderada y grave (≥ 3) ($p < 0,001$).

| Índice de Charlson | Sexo (%) | | Total (%) |
|--------------------|------------|----------|------------|
| | Hombre | Mujer | |
| 0-1 | 14 (4,1) | 15 (17) | 29 (6,7) |
| 2 | 26 (7,5) | 22 (25) | 48 (11,1) |
| ≥ 3 | 304 (88,4) | 51 (56) | 355 (82,2) |
| Total | 344 (100) | 88 (100) | 432 (100) |

5.1.2.6.2. EPOC y clasificación GOLD

Aproximadamente el 38% (164/432) de los individuos tenía asociada una EPOC. Este diagnóstico estaba presente en el 43% de los varones y el 18% de las mujeres, siendo esta diferencia significativa ($p < 0,001$; Tabla 16).

Tabla 16: Diagnóstico de EPOC en ambos sexos ($p < 0,001$).

| Diagnóstico de EPOC | Sexo (%) | | Total (%) |
|---------------------|-----------|-----------|-----------|
| | Hombre | Mujer | |
| No | 196 (57) | 72 (81,8) | 268 (62) |
| Si | 148 (43) | 16 (18,2) | 164 (38) |
| Total | 344 (100) | 88 (100) | 432 (100) |

En la clasificación de GOLD, la mayoría de los pacientes eran GOLD 2, 109/161 (67,7%), y GOLD 3, 35/161 (21,7%), con una minoría de GOLD 1, 13/161 (8,1%) y GOLD 4, 4/161 (2,5%). No existían diferencias significativas en esta clasificación entre hombres y mujeres ($p = 0,551$; Tabla 17).

Tabla 17: Clasificación GOLD en ambos sexos ($p = 0,551$).

| Sexo | Clasificación GOLD (%) | | | | Total (%) |
|---------------|------------------------|-----------|-----------|---------|------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Hombre | 13 (100) | 97 (89) | 31 (88,6) | 4 (100) | 145 (90,1) |
| Mujer | 0 (0) | 12 (11) | 4 (11,4) | 0 (0) | 16 (9,9) |
| Total | 13 (100) | 109 (100) | 35 (100) | 4 (100) | 161 (100) |

5.1.2.6.3. Enfisema

El enfisema estaba presente en el 30% (129/432) de los individuos. No hubo diferencias significativas entre la presencia de enfisema en hombres (31,4%) y mujeres (23,9%) ($p = 0,193$; Tabla 18).

Tabla 18: Diagnóstico de enfisema en ambos sexos (p=0,193)

| Sexo | Enfisema (%) | | Total (%) |
|---------------|--------------|------------|------------|
| | No | Si | |
| Hombre | 236 (7,9) | 108 (83,7) | 344 (79,6) |
| Mujer | 67 (22,1) | 21 (16,3) | 88 (20,4) |
| Total | 303 (100) | 129 (100) | 432 (100) |

5.1.2.6.4. Asma

Tenían antecedentes de asma 9 individuos (2,1% del total), 6 varones y 9 mujeres (1,7% y 3,4% respectivamente), sin diferencias significativas entre ambos sexos (p=0,396).

5.1.2.6.5. Neumoconiosis

En 15 individuos (3,5% de la muestra, todos varones) se había hecho el diagnóstico de neumoconiosis, correspondiendo a un 4,4% de los mismos.

5.1.2.6.6. Asbestosis

Ninguno de los individuos tenía el diagnóstico de asbestosis.

5.1.2.6.7. Fibrosis pulmonar

En 7 individuos (1,6% del total; 6 varones y 1 mujer) constaba el diagnóstico de fibrosis pulmonar, sin encontrarse diferencias entre ambos sexos (p=1).

5.1.2.6.8. Tuberculosis

En 29 individuos (25 varones y 4 mujeres) que representan el 6,7% del total, constaba en la historia clínica el antecedente de haber tenido una tuberculosis pulmonar sin diferencias significativas entre sexos (p=0,477).

En 64 individuos (52 varones y 12 mujeres), el 14,8%, de la muestra había alguna alteración radiológica que podría sugerir un contacto con la infección tuberculosa, el 15,1% de los varones y 13,6% de las mujeres ($p=0,86$).

5.1.2.6.9. Neumonía previa

En 54 individuos (43 varones y 11 mujeres), un 12,5% de la muestra, tenía antecedente de neumonía previa (sin diferencias entre ambos sexos $p=1$). El tiempo medio desde la neumonía era de 8 (9,3) años, sin haber diferencias entre hombres y mujeres (medias de 8,08 y 7,7 años respectivamente) ($p=0,51$).

5.1.2.1. Procedencia

En cuanto al área de procedencia, la mayoría de los casos procedía del Área Sanitaria IV (HUCA), con un 63% de los casos (271/432), seguido del Área Sanitaria III (Hospital San Agustín de Avilés) con 8,3% (36/432), Área Sanitaria VIII (Hospital Valle del Nalón) con un 7,2% (31/432), Área Sanitaria VII (Hospital Álvarez Buylla) 5,6% (24/432), Área Sanitaria VI con 4,4% (19/432), las Aéreas V y I: 3,9% (17/432) cada una de ellas y el Área Sanitaria II con un 3% de los casos (13/432).

5.1.3. Motivo de consulta.

La causa más frecuente del diagnóstico de CP fue el hallazgo casual en un 23,1% del total de casos.

La sintomatología más habitual como motivo de consulta fue: dolor torácico (18,8%), disnea (18,8%), tos (11,1%), hemoptisis (9,5%), sintomatología neurológica (7,2%), dolor periférico (5,6%) clínica digestiva (2,8%), disfonía (1,6%), fiebre (1,2%) y edema facial (0,5%). No se encontraron diferencias significativas entre ambos sexos ($p=0,225$; Tabla 19).

El síndrome general estaba presente en 147/432 pacientes (aproximadamente el 34%), de los cuales 115/147 (79%) eran varones. No se encontraron diferencias significativas entre ambos sexos $p=0,616$.

Tabla 19: Frecuencias de síntomas que motivaron el diagnóstico en ambos sexos (p=0,225).

| Síntomas | Sexo (%) | | Total (%) |
|---------------------|------------------|-----------------|------------------|
| | Hombre | Mujer | |
| Disnea | 61 (17,7) | 20 (22,7) | 81 (18,8) |
| Dolor | 63 (18,3) | 18 (20,5) | 81 (18,8) |
| Hemoptisis | 34 (9,9) | 7 (8) | 41 (9,5) |
| Hallazgo casual | 85 (24,7) | 15 (17) | 100 (23,1) |
| Tos | 39 (11,3) | 9 (10,2) | 48 (11,1) |
| Clínica digestiva | 9 (2,6) | 3 (3,4) | 12 (2,8) |
| Disfonía | 7 (2) | 0 (0) | 7 (1,6) |
| Clínica neurológica | 23 (6,7) | 8 (9,1) | 31 (7,2) |
| Dolor periférico | 17 (4,9) | 7 (8) | 24 (5,6) |
| Fiebre | 4 (1,2) | 1 (1,1) | 5 (1,2) |
| Edema facial | 2 (0,6) | 0 (0) | 2 (0,5) |
| Total | 344 (100) | 88 (100) | 432 (100) |

5.1.4. Características radiológicas

En 7 individuos (2% de la muestra) había lesiones únicamente endobronquiales, sin existir diferencias significativas entre hombres y mujeres, $p=0,225$.

La localización predominante de las neoplasias fue en los lóbulos superiores y corresponde en porcentaje (excluyendo las lesiones endobronquiales) con: LSD 36%, LSI 31%, LID 17%, LII 14%, LM 2%. No se encontraron diferencias significativas entre ambos sexos ($p= 0,08$).

5.1.5. Tamaño tumoral: diámetro máximo

El tamaño medio de la muestra fue de 46,7mm, con medias mayores en los hombres pero sin diferencias significativas ($p=0,055$; Tabla 20).

Tabla 20: Descripción de medidas del diámetro máximo de las neoplasias en ambos sexos ($p=0,055$).

| | Diámetro (mm) | | | | | |
|---------------|---------------|-------|------------|---------|--------|--------|
| | N | Media | Desv. típ. | Mediana | Mínimo | Máximo |
| Hombre | 328 | 47,8 | 25,7 | 43 | 8 | 160 |
| Mujer | 83 | 42,3 | 22,5 | 36 | 9 | 108 |
| Total | 411 | 46,7 | 25,2 | 42 | 8 | 160 |

5.1.6. Volumen tumoral

El volumen medio total fue de 70.708,54 mm³, sin diferencias significativas entre ambos géneros ($p=0,15$; Tabla 21).

Tabla 21: Medidas de volumen tumoral en ambos sexos ($p=0,15$).

| | Volumen (m m ³) | | | | | |
|---------------|-----------------------------|---------|------------|---------|--------|---------|
| | N | Media | Desv. típ. | Mediana | Mínimo | Máximo |
| Hombre | 328 | 75269,7 | 152525,3 | 28954,2 | 335,1 | 1960296 |
| Mujer | 83 | 52683,5 | 89702,6 | 22430,3 | 301,6 | 491451 |
| Total | 411 | 70708,5 | 142289,0 | 27477,6 | 301,6 | 1960296 |

En las agrupaciones en terciles de los volúmenes (agrupados como tumores pequeños, medianos y grandes), tampoco se observan diferencias significativas en las medidas de ambos sexos ($p=0,06$), aunque hay un mayor porcentaje de varones con tumores en el tercil mas alto (tumores grandes) (Tabla 22).

Tabla 22: Agrupación de los volúmenes tumorales en terciles (p=0,06).

| Volumen | Sexo (%) | | Total (%) |
|----------------|------------|-----------|------------|
| | Hombre | Mujer | |
| Pequeño | 108 (32,9) | 29 (34,9) | 137 (33,3) |
| Mediano | 103 (31,4) | 35 (42,2) | 138 (33,6) |
| Grande | 117 (35,7) | 19 (22,9) | 136 (33,1) |
| Total | 328 | 83 (100) | 411 (100) |

5.1.7. Clasificación anatomopatológica

La estirpe histológica más frecuente fue el adenocarcinoma (45,4%), seguido del epidermoide (27,8%) y el microcítico (18,3%). Se observaron diferencias significativas entre ambos sexos ($p= 0,005$), siendo mucho más frecuente el adenocarcinoma en las mujeres que en los hombres (59,1 vs 41,9%) y el epidermoide en los varones (31,4 vs 13,6%) ($p=0,005$;Tabla 23).

Tabla 23: Clasificación anatomopatológica en ambos sexos (p=0,005).

| Clasificación anatomopatológica | Sexo (%) | | Total (%) |
|---------------------------------|------------------|-----------------|------------------|
| | Hombre | Mujer | |
| Adenocarcinoma | 144 (41,9) | 52 (59,1) | 196 (45,4) |
| Epidermoide | 108 (31,4) | 12 (13,6) | 120 (27,8) |
| Células grandes | 9 (2,6) | 0 | 9 (2,1) |
| Indiferenciado | 11 (3,2) | 3 (3,4) | 14 (3,2) |
| Bronquioloalveolar | 4 (1,2) | 0 | 4 (0,9) |
| Microcítico | 61 (17,7) | 18 (20,5) | 79 (18,3) |
| Sarcomatoide | 4 (1,2) | 0 | 4 (0,9) |
| Carcinoide | 3 (0,9) | 3 (3,4) | 6 (1,4) |
| Total | 344 (100) | 88 (100) | 432 (100) |

5.1.8. Estadio tumoral

La mayoría de los casos se diagnosticaron en un estadio tumoral avanzado. Un 46,8% en estadio IV, un 26,4% en estadio III, 8,6% en estadio II y 18,3% en estadio I. No se observaron diferencias significativas entre ambos sexos (p=0,922;Tabla 24).

Tabla 24: Estadios tumorales en hombres y mujeres (p=0,922).

| Estadio tumoral | Sexo (%) | | Total (%) |
|-----------------|------------------|-----------------|------------------|
| | Hombre | Mujer | |
| I | 62 (18) | 17 (19,3) | 79 (18,3) |
| II | 30 (8,7) | 7 (8) | 37 (8,6) |
| III | 93 (27) | 21 (23,9) | 114 (26,4) |
| IV | 159 (46,2) | 43 (48,9) | 202 (46,8) |
| Total | 344 (100) | 88 (100) | 432 (100) |

Dentro de cada estadio tumoral observamos que los carcinomas microcíticos, sarcomatoides, indiferenciados, BA y adenocarcinomas se diagnostican con más frecuencia en el estadio IV. Únicamente los tumores carcinoides se diagnostican con más frecuencia en el estadio I (p<0,001;Tabla 25).

Tabla 25: Frecuencias de los estadios TNM en cada estirpe histológica (p<0,001).

| Estadio | Anatomía patológica (%) | | | | | | | | Total (%) |
|--------------|-------------------------|------------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|------------------|
| | Adeno | Epider | Cél. grandes | Indif | BA | Microcít | Sarco mat | Carcinoides | |
| I | 43 (22) | 24 (20) | 2 (22,2) | 2 (14,3) | 1 (25) | 1 (1,3) | 1 (25) | 5 (83,5) | 79 (18,3) |
| II | 15 (7,6) | 18 (15) | 2 (22,2) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1,3) | 0 (0) | 1 (16,7) | 37 (8,6) |
| III | 45 (23) | 42 (35) | 2 (22) | 2 (14,3) | 1 (25) | 22 (27,8) | 0 (0) | 0 (0) | 114 (26,4) |
| IV | 93 (47,4) | 36 (30) | 3 (33,4) | 10 (71,4) | 2 (50) | 55 (69,7) | 3 (75) | 0 (0) | 202 (46,7) |
| Total | 196 (100) | 120 (100) | 9 (100) | 14 (100) | 4 (100) | 79 (100) | 4 (100) | 6 (100) | 432 (100) |

5.1.9. Tipo de tratamiento

El tratamiento recibido de inicio fue: paliativo en el 18,8%, quirúrgico en el 16,9%, con radioterapia en el 14,6%, quimioterapia 13,9% y con una combinación de dos o más modalidades en el 35,9%. Sin diferencias significativas entre ambos sexos ($p= 0,733$; Tabla 26).

Tabla 26: Tratamiento en ambos sexos ($p=0,733$)

| Tratamiento | Sexo (%) | | Total (%) |
|---------------|-----------|-----------|------------|
| | Hombre | Mujer | |
| Paliativo | 64 (18,6) | 17 (19,3) | 81 (18,8) |
| Cirugía | 58 (16,9) | 15 (17) | 73 (16,9) |
| Radioterapia | 56 (16,3) | 7 (8) | 63 (14,6) |
| Quimioterapia | 49 (14,2) | 11 (12,5) | 60 (13,9) |
| Tto combinado | 117 (34) | 38 (43,2) | 155 (35,9) |
| Total | 344 (100) | 88 (100) | 432 (100) |

5.1.10. Supervivencia

5.1.10.1. Supervivencia total.

De los 432 pacientes iniciales, durante el seguimiento se produjeron 272 eventos. En la Tabla 27 se muestra que la mediana de tiempo de supervivencia fue de 45 semanas (IC del 95% 38,7-51,3). En la Figura 13 se representa la curva de supervivencia global.

Al año sobrevivían 172 individuos (39,8% del total), de los cuales el 87,2% tenía CPNM.

Tabla 27: Media y mediana del tiempo de supervivencia global.

| Supervivencia total | | | | | | | |
|---------------------|--------------|-----------------|-----------------|------------|--------------|-----------------|-----------------|
| Media | | | | Mediana | | | |
| Estimación | Error típico | IC (95%) | | Estimación | Error típico | IC (95%) | |
| | | Límite inferior | Límite superior | | | Límite inferior | Límite superior |
| 96,342 | 8,979 | 78,744 | 113,940 | 45,000 | 3,232 | 38,664 | 51,336 |

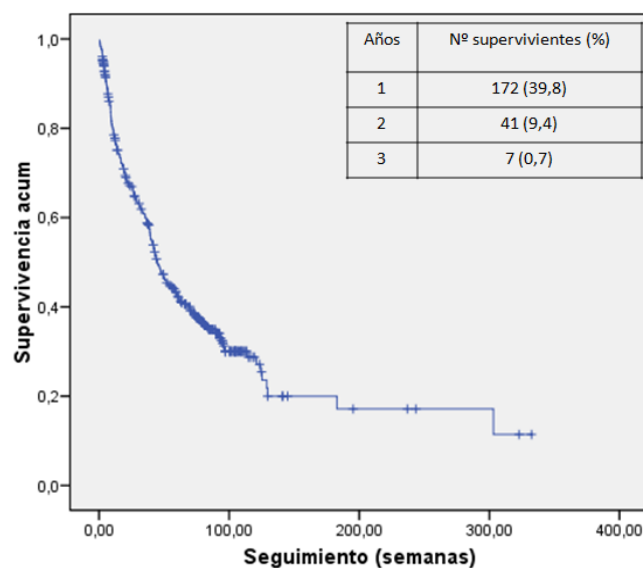


Figura 13: Curva de supervivencia en el total de pacientes.

Se realizó el análisis temporal de supervivencia con las siguientes variables: el sexo, la edad, el hábito tabáquico, la EPOC, el IMC, el índice de Charlson, el volumen tumoral, el estadio histológico y el tratamiento.

En el análisis univariante resultaron estadísticamente significativos para una supervivencia mayor la edad, el IMC, el volumen, el estadio tumoral y la estirpe histológica.

Por el contrario, no se ha detectado relación con la supervivencia total en el sexo, el hábito tabáquico, la EPOC y el I. de Charlson.

5.1.10.2. Supervivencia en ambos sexos.

Las medianas de supervivencia en hombres y mujeres fueron iguales, 45 semanas (con IC del 95% de 37,8-52,2 para los varones y 32,2-57,7 para las mujeres). No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia de ambos sexos ($p=0,744$) (Tabla 28; Fig. 14).

Tabla 28: Medianas de supervivencia en semanas en ambos sexos ($p=0,744$).

| Sexo | Mediana | | | |
|--------|------------|--------------|-----------------|-----------------|
| | Estimación | Error típico | IC (95%) | |
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| Hombre | 45,000 | 3,669 | 37,809 | 52,191 |
| Mujer | 45,000 | 6,512 | 32,237 | 57,763 |
| Total | 45,000 | 3,232 | 38,664 | 51,336 |

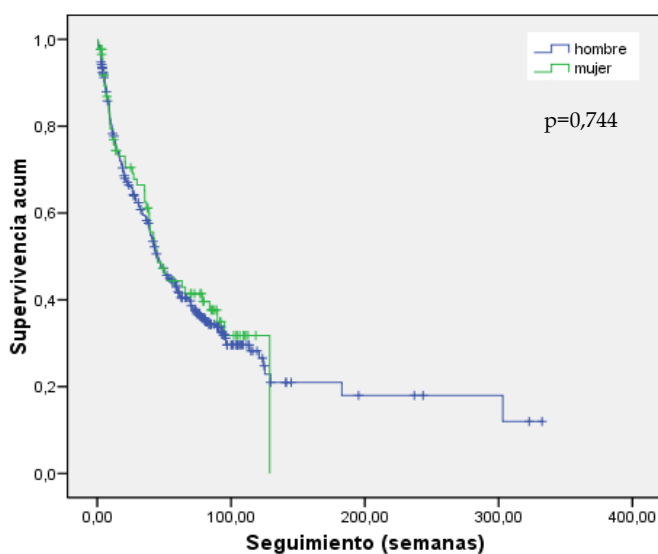


Figura 14: Curvas de supervivencia en hombres y mujeres.

5.1.10.3. La edad.

Las medianas de supervivencia en función de la edad fueron mayores en el grupo de pacientes con edades comprendidas entre los 62 y 71 años, siendo estas diferencias significativas $p=0,012$ (Tabla 29; Fig.15).

En la tabla de la regresión de Cox anexa (Tabla 30) se muestra cómo al tomar como grupo de referencia el grupo de menor edad se observa que las principales diferencias están entre el primer y el tercer terciles de edad, es decir, entre los menores de 61 y mayores de 72 años.

Tabla 29: Medianas de supervivencia en relación a la edad agrupada en terciles (p=0,012).

| Edad | Mediana | | | |
|--------------|---------------|--------------|-----------------|-----------------|
| | Estimación | Error típico | IC (95%) | |
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| ≤61 | 44,571 | 3,539 | 37,365 | 51,508 |
| 62-71 | 61,143 | 7,934 | 45,593 | 76,693 |
| ≥72 | 32,000 | 7,649 | 17,007 | 46,993 |
| Total | 45,000 | 3,232 | 38,664 | 51,336 |

Tabla 30: Análisis de regresión de Cox para calcular los Hard Ratio (edad).

| | Sig. | HR | IC 95% para HR | |
|----------------------|-------|---------|----------------|----------|
| | | | Inferior | Superior |
| Edad agrupada | 0,012 | | | |
| ≤61 | | 1 (ref) | | |
| ≤61 vs 62-71 | 0,677 | 0,940 | 0,700 | 1,260 |
| ≤61 vs ≥72 | 0,018 | 1,417 | 1,062 | 1,891 |

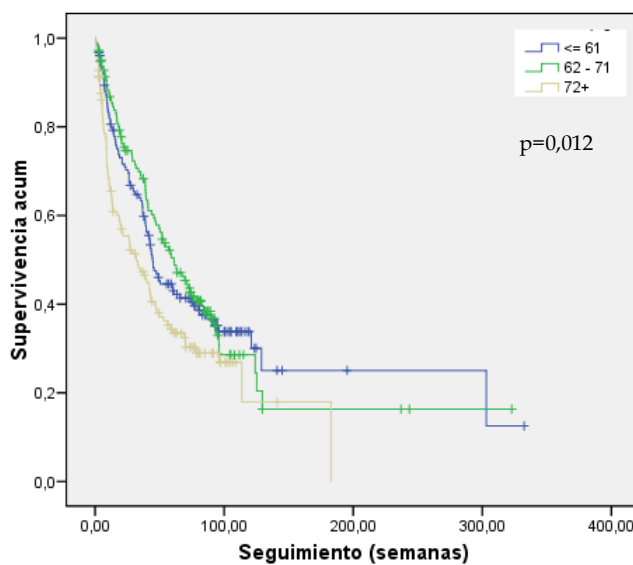


Figura 15: Curvas de supervivencia en función de la edad.

5.1.10.4. Hábito tabáquico.

La mediana de supervivencia entre no fumadores, exfumadores y fumadores fue de 50 ,53 y 41 respectivamente. Estas diferencias no alcanzaron el nivel de significación estadística ($p=0,127$; Tablas 31 y 32). En la Figura 16 se representan las curvas de supervivencia en función del hábito tabáquico.

Tabla 31: Medianas de supervivencia en relación al hábito tabáquico ($p=0,127$).

| Tabaquismo | Mediana | | | |
|------------|------------|--------------|-----------------|-----------------|
| | Estimación | Error típico | IC (95%) | |
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| No fumador | 50,28 | 26,70 | 0,00 | 102,63 |
| Exfumador | 53,00 | 6,64 | 39,97 | 66,03 |
| Fumador | 41,14 | 2,72 | 35,80 | 46,47 |
| Total | 45,00 | 3,23 | 38,66 | 51,33 |

Tabla 32: Análisis de regresión de Cox (hábito tabáquico)

| | Sig. | HR | IC 95% para HR | |
|-------------------------|-------|---------|-----------------|-----------------|
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| Tabaquismo | 0,127 | | | |
| No fumador | | 1 (Ref) | | |
| No fumador vs exfumador | 0,764 | 1,077 | 0,664 | 1,747 |
| No fumador vs fumador | 0,209 | 1,362 | 0,841 | 2,205 |

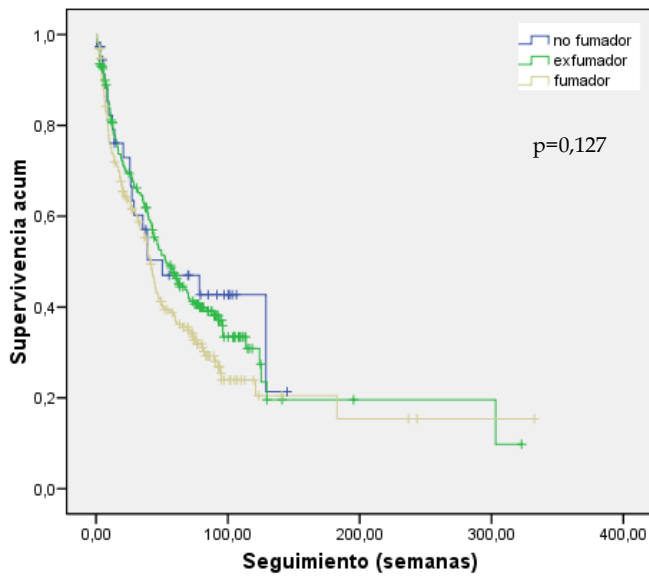


Figura 16: Curvas de supervivencia en función del hábito tabáquico.

5.1.10.5. Presencia del diagnóstico de EPOC.

La mediana de supervivencia en los pacientes no diagnosticados de EPOC fue de 42 semanas y en los diagnosticados de EPOC de 59 semanas, aunque estas diferencias no fueron significativas ($p=0,86$; Tablas 33 y 34; Fig 17).

Tabla 33: Medianas de supervivencia en relación al diagnóstico de EPOC ($p=0,86$).

| EPOC | Mediana | | | |
|--------|------------|--------------|-----------------|-----------------|
| | Estimación | Error típico | IC (95%) | |
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| No | 42,000 | 2,413 | 37,271 | 46,729 |
| Si | 59,000 | 7,470 | 44,360 | 73,640 |
| Global | 45,000 | 3,232 | 38,664 | 51,336 |

Tabla 34: Análisis de regresión de Cox (EPOC)

| | Sig. | HR | IC 95% para HR | |
|------|-------|-------|-----------------|-----------------|
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| EPOC | 0,086 | 0,805 | 0,629 | 1,031 |

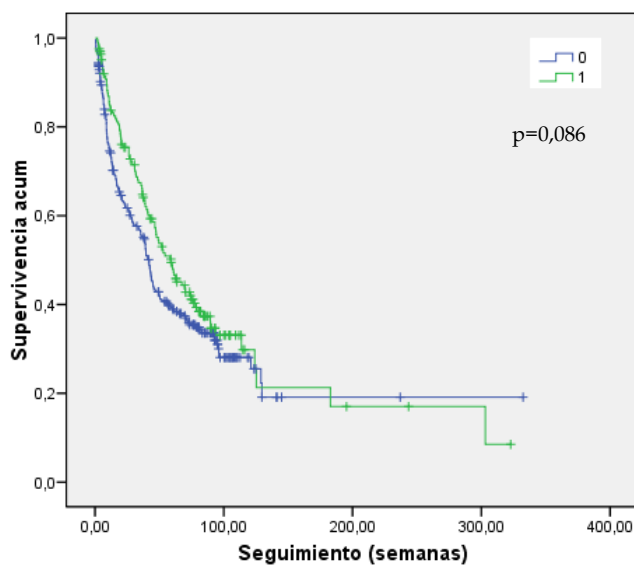


Figura 17: Curvas de supervivencia en función del diagnóstico de EPOC (0= no EPOC, 1= EPOC).

5.1.10.6. IMC

Los individuos con un IMC $<25,63$ o $>28,31$, tienen supervivencias medianas mayores (de 65,7 y 82 semanas) respecto al grupo del segundo tercil de IMC (mediana 40,8 semanas), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,02$; Tablas 35 y 36. Fig. 18).

Tabla 35: Medianas de supervivencia en relación al IMC ($p=0,002$)

| IMC | Mediana | | | |
|---------------|------------|--------------|-----------------|-----------------|
| | Estimación | Error típico | IC (95%) | |
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| $\leq 25,63$ | 65,714 | 14,853 | 36,603 | 94,826 |
| 25,64-28,30 | 40,857 | 3,649 | 33,706 | 48,009 |
| $> 28,31$ | 82,714 | 21,234 | 41,096 | 124,333 |
| Global | 58,714 | 6,704 | 45,575 | 71,854 |

Tabla 36: Análisis de regresión de Cox (IMC)

| | Sig. | HR | IC 95% para HR | |
|-----------------------------|-------|---------|-----------------|-----------------|
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| IMC | 0,002 | | | |
| $\leq 25,63$ | | 1 (ref) | | |
| $\leq 25,63$ vs 25,64-28,30 | 0,017 | 1,510 | 1,078 | 2,115 |
| $\leq 25,63$ vs $> 28,31$ | 0,329 | 0,834 | 0,580 | 1,200 |

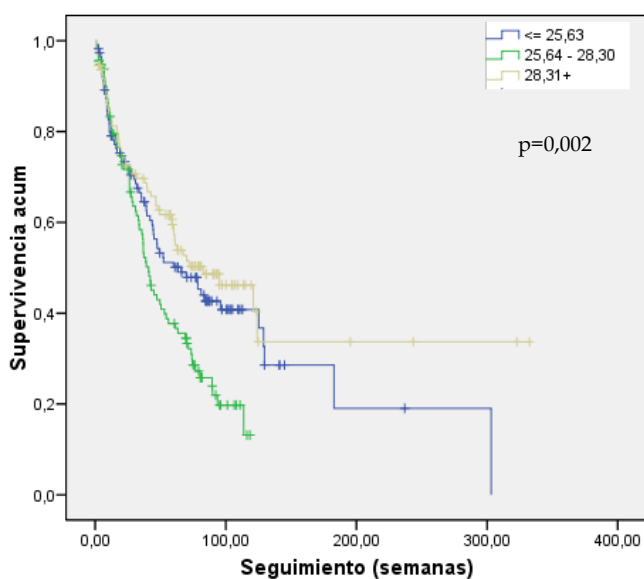


Figura 18: Curvas de supervivencia en función del IMC.

5.1.10.7. Índice de Charlson

No hubo diferencias significativas en la supervivencia en función del grado de comorbilidad medido por el Índice de Charlson ($p=0,614$; Tablas 37 y 38; Fig 19).

Tabla 37: Medianas de supervivencia en relación al Índice de Charlson ($p=0,614$).

| Índice de Charlson | Mediana | | | |
|--------------------|------------|--------------|-----------------|-----------------|
| | Estimación | Error típico | IC (95%) | |
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| 0-1 | 41,143 | 3,301 | 34,673 | 47,613 |
| 2 | 42,000 | 2,930 | 36,258 | 47,742 |
| ≥ 3 | 47,286 | 4,852 | 37,776 | 56,795 |
| Global | 45,000 | 3,232 | 38,664 | 51,336 |

Tabla 38: Análisis de regresión de Cox (Índice de Charlson)

| | Sig. | HR | IC 95% HR | |
|-----------------|-------|---------|-----------------|-----------------|
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| I. Charlson | 0,614 | | | |
| 0-1 | | 1 (ref) | | |
| 0-1 vs 2 | 0,853 | 0,948 | 0,542 | 1,659 |
| 0-1 vs ≥ 3 | 0,435 | 0,435 | 0,527 | 1,318 |

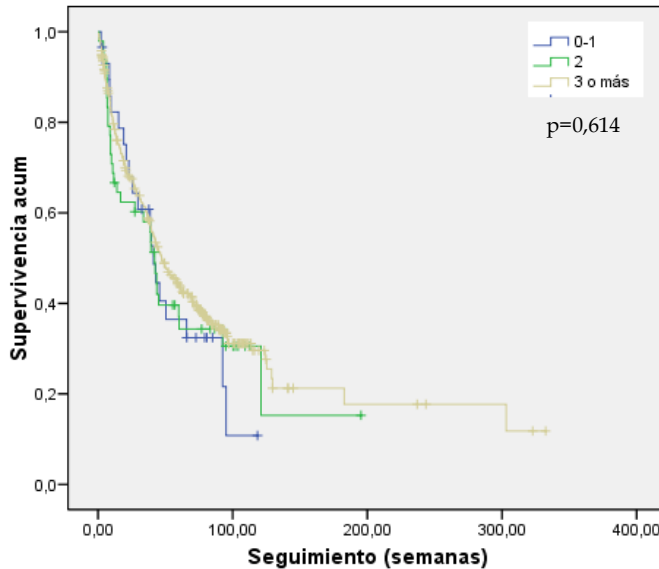


Figura 19: Curvas de supervivencia en función del Índice de Charlson

5.1.10.8. Volumen tumoral.

Los tumores pequeños presentaron supervivencias mayores que los tumores medianos y grandes, estas diferencias especialmente entre los tumores pequeños y grandes fueron significativas. ($p < 0,001$; Tabla 39y 40; Fig. 20)

Tabla 39: Medianas de supervivencia en relación al volumen tumoral ($p < 0,0001$).

| Volumen | Mediana | | | |
|---------|------------|--------------|-----------------|-----------------|
| | Estimación | Error típico | IC (95%) | |
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| Pequeño | 78,429 | 14,092 | 50,808 | 106,049 |
| Mediano | 50,286 | 7,922 | 34,758 | 65,814 |
| Grande | 33,571 | 5,888 | 22,032 | 45,111 |
| Global | 46,429 | 4,362 | 37,879 | 54,978 |

Tabla 40: Análisis de regresión de Cox (volumen tumoral)

| | Sig. | HR | IC 95% HR | |
|--------------------|-------|---------|-----------------|-----------------|
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| Volumen | 0,000 | | | |
| Pequeño | | 1 (ref) | | |
| Pequeño vs Mediano | 0,219 | 1,225 | 0,886 | 1,694 |
| Pequeño vs Grande | 0,000 | 1,928 | 1,414 | 2,628 |

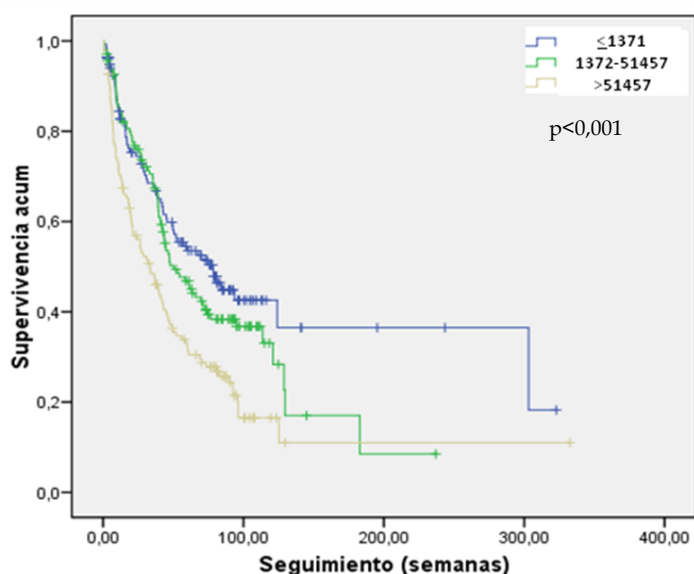


Figura 20: Curvas de supervivencia en función del volumen tumoral agrupado en terciles.

5.1.10.9. Estadio tumoral.

Los pacientes con estadios tumorales menores presentaban supervivencias más prolongadas (182 semanas en el estadio I, respecto a 72 y 17 semanas en los estadios III y IV). Estas diferencias fueron relevantes entre los tumores localizados (estadio I y II) y el resto $<0,001$. (Tablas 41 y 42 y Fig. 21). Cabe destacar en este apartado, que se incluyeron en el estudio pacientes que inicialmente tenían un diagnóstico previo al año 2012 (y recidivaron en este año), siendo el más antiguo de Mayo del 2007 (10 pacientes con estadio I, 9 con estadio III, 3 con estadio IV). También se debe señalar que no se pudo realizar un seguimiento lo suficientemente largo de los 37 pacientes diagnosticados en el estadio II por lo que no se pudo calcular la supervivencia mediana.

Tabla 41: Medianas de supervivencia en relación al estadio tumoral ($p < 0,0001$).

| Estadio tumoral | Mediana | | | |
|-----------------|------------|--------------|-----------------|-----------------|
| | Estimación | Error típico | IC (95%) | |
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| I | 182,857 | 71,528 | 42661 | 323,053 |
| II | . | . | . | . |
| III | 71,714 | 10,689 | 50,765 | 92,664 |
| IV | 17,000 | 2,481 | 12,138 | 21,862 |
| Global | 45,000 | 3,232 | 38,664 | 51,336 |

Tabla 42: Análisis de regresión de Cox (estadio tumoral).

| | Sig. | HR | IC 95% para HR | |
|----------|-------|---------|-----------------|-----------------|
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| Estadio | 0,000 | | | |
| I | | 1 (ref) | | |
| I vs II | 0,573 | 1,251 | 0,574 | 2,725 |
| I vs III | 0,000 | 2,864 | 1,699 | 4,827 |
| I vs IV | 0,000 | 8,265 | 5,026 | 13,593 |

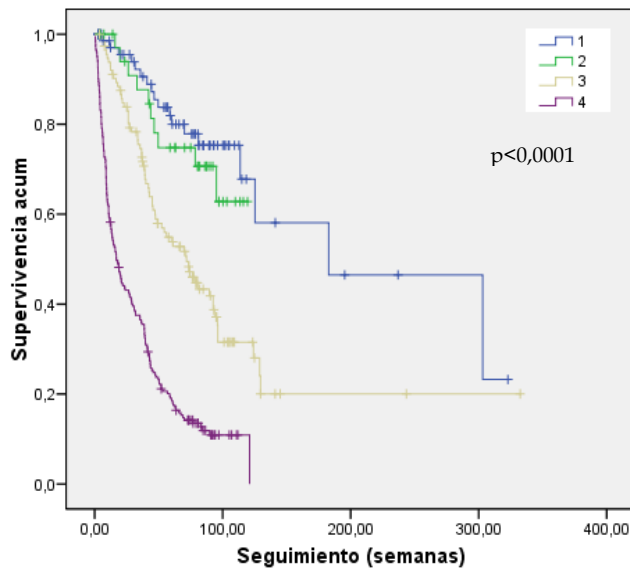


Figura 21: Curvas de supervivencia en función del estadio tumoral.

5.1.10.10. Estirpe histológica.

Se observaron diferencias significativas en la supervivencia en función de la estirpe histológica. El carcinoma epidermoide fue el de mayor tiempo de supervivencia, seguido del BA y el adenocarcinoma. En el análisis de regresión de Cox se observan diferencias significativas principalmente entre la supervivencia del adenocarcinoma (tomado como grupo de referencia) con los carcinomas indiferenciados y microcíticos (Tablas 43 y 44, Fig. 22).

Tabla 43: Medianas de supervivencia en cada estirpe histológica ($p < 0,0001$).

| Estirpe histológica | Mediana | | | |
|---------------------|------------|--------------|-----------------|-----------------|
| | Estimación | Error típico | IC (95%) | |
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| Adenocarcinoma | 44,286 | 4,743 | 34,989 | 53,582 |
| Epidermoide | 70,000 | 11,680 | 47,107 | 92,893 |
| Cél. Grandes | . | . | . | . |
| Indiferenciado | 9,714 | 4,410 | 1,071 | 18,358 |
| BA | 62,857 | 150,21 | 0,000 | 357,277 |
| Microcítico | 32,000 | 8,792 | 14,768 | 49,232 |
| Sarcomatoide | 18,571 | 9,143 | 0,651 | 36,491 |
| Global | 44,286 | 3,002 | 38,401 | 50,170 |

Tabla 44: Análisis de regresión de Cox (histología)

| | Sig. | HR | IC 95% para HR | |
|-----------------------|-------|---------|-----------------|-----------------|
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| Histología | 0,000 | | | |
| Adeno | | 1 (ref) | | |
| Adeno vs Epi | 0,235 | 0,832 | 0,614 | 1,127 |
| Adeno vs Cel. grandes | 0,163 | 0,442 | 0,140 | 1,393 |
| Adeno vs Indif | 0,003 | 2,442 | 1,345 | 4,435 |
| Adeno vs BA | 0,346 | 0,557 | 0,165 | 1,881 |
| Adeno vs Microcítico | 0,000 | 1,848 | 1,368 | 2,497 |
| Adeno vs sarcomatoide | 0,106 | 2,279 | 0,839 | 6,191 |
| Adeno vs carcinoide | 0,929 | 0,000 | 0,000 | 2,179 |

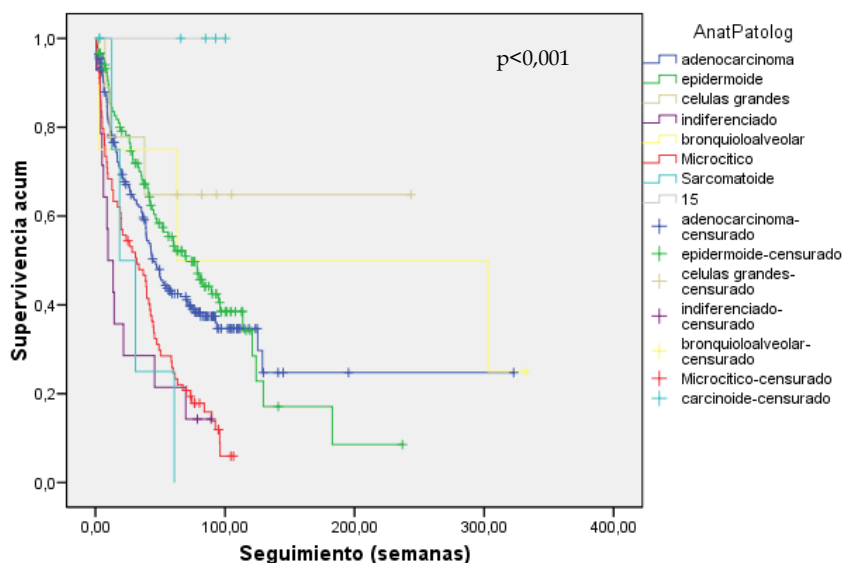


Figura 22: Curvas de supervivencia en función de la estirpe histológica.

5.1.10.11. Tratamiento.

Existían diferencias significativas en las supervivencias de los pacientes respecto al tratamiento, las mayores se registraron en el grupo que recibió tratamiento quirúrgico, seguido de los que tuvieron un tratamiento combinado ($p < 0,001$; Tablas 45 y 46, Fig. 23).

Tabla 45: Medianas de supervivencia en relación al tratamiento ($p < 0,0001$).

| Tratamiento | Mediana | | | |
|---------------|------------|--------------|-----------------|-----------------|
| | Estimación | Error típico | IC (95%) | |
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| Paliativo | 8,857 | 0,429 | 8,017 | 9,697 |
| Cirugía | 303,143 | . | . | . |
| Radioterapia | 42,143 | 8,563 | 25,358 | 58,927 |
| Quimioterapia | 41,143 | 3,082 | 35,103 | 47,183 |
| Tto combinado | 65,714 | 9,900 | 46,311 | 85,118 |
| Global | 45,000 | 3,232 | 38,664 | 51,336 |

Tabla 46: Análisis de regresión de Cox (tratamiento)

| | Sig. | HR | IC 95% para HR | |
|----------------------------------|-------|---------|-----------------|-----------------|
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| Tratamiento | 0,000 | | | |
| Paliativo | | 1 (ref) | | |
| Paliativo vs cirugía | 0,000 | 4,847 | 3,540 | 6,637 |
| Paliativo vs radioterapia | 0,000 | 0,224 | 0,119 | 0,419 |
| Paliativo vs quimio | 0,090 | 1,368 | 0,953 | 1,963 |
| Paliativo vs combinado | 0,012 | 1,576 | 1,105 | 2,248 |

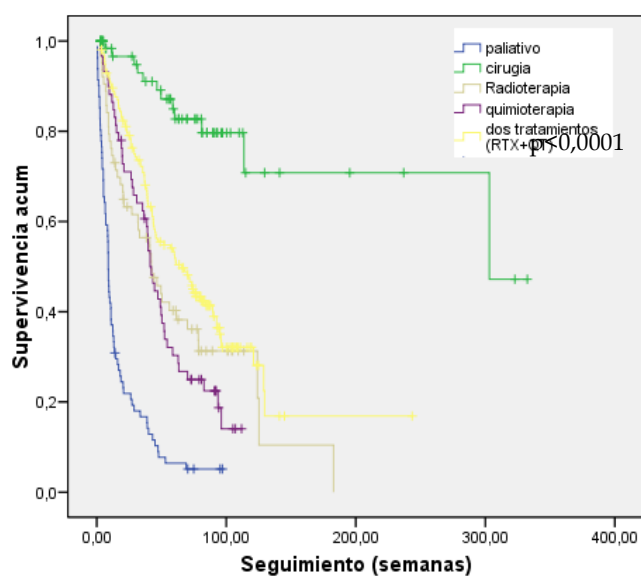


Figura 23: Curvas de supervivencia en función del tratamiento.

5.1.10.12. Modelo multivariante de supervivencia.

El modelo multivariante se realizó con 411 pacientes, debido a que se excluyeron 21 pacientes que presentaban lesiones tumorales no medibles por presencia de atelectasia, derrame pleural o localización endobronquial. En la Tabla 47 se exponen los resultados del análisis multivariante de regresión logística con las variables estudiadas que obtuvieron significación estadística: tratamiento, IMC, estadio tumoral y volumen.

El tipo de tratamiento tuvo una relevancia significativa en la supervivencia, en comparación con el tratamiento paliativo todos los demás obtenían supervivencias significativamente mayores.

El IMC agrupado en terciles, se asoció con la supervivencia. Obtuvieron supervivencias significativamente mayores aquellos pacientes con los IMC en el primer y tercer tercil (grupos que no tuvieron diferencias significativas entre ellos), respecto a los pacientes del segundo tercil de IMC (es decir con un IMC entre 25,6-28,30) ($p=0,048$).

En cuanto al estadio tumoral hubo diferencias significativas entre el estadio I, II y III, pero si entre el estadio I y IV, de manera que las principales diferencias de supervivencia se objetivaron entre los estadios locales o localmente avanzados y la enfermedad extendida con metástasis a distancia.

El volumen agrupado en terciles, también tuvo diferencias significativas en cuanto a la supervivencia. No existían diferencias significativas en la supervivencia entre los tumores pequeños y medianos, pero sí entre los tumores pequeños en comparación con los tumores grandes.

Tabla 47: Modelo multivariante de las variables influentes en la supervivencia.

| | Sig. | HR | IC 95% para HR | |
|-------------------------------------|-------|-------|-----------------|-----------------|
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| Tratamiento | 0,000 | | | |
| Tto Paliativo | | 1 | | |
| Tto Paliativo vs Quirúrgico | 0,000 | 0,152 | 0,067 | 0,343 |
| Tto Paliativo vs Radioterapia | 0,005 | 0,513 | 0,320 | 0,822 |
| Tto Paliativo vs Quimioterapia | 0,000 | 0,367 | 0,231 | 0,583 |
| Tto Paliativo vs Tto combinado | 0,000 | 0,244 | 0,163 | 0,366 |
| IMC | 0,012 | | | |
| IMC primer tercil | | 1 | | |
| IMC primer tercil vs segundo tercil | 0,048 | 1,416 | 1,003 | 2,001 |
| IMC primer tercil vs tercer tercil | 0,308 | 0,821 | 0,562 | 1,199 |
| Estadio | 0,000 | | | |
| I | | 1 | | |
| I vs II | 0,465 | 0,712 | 0,286 | 1,772 |
| I vs III | 0,078 | 1,785 | 0,937 | 3,400 |
| I vs IV | 0,000 | 3,712 | 1,939 | 7,105 |
| Volumen | 0,008 | | | |
| Pequeños | | 1 | | |
| Pequeños vs Medianos | 0,402 | 0,848 | 0,578 | 1,246 |
| Pequeños vs Grandes | 0,045 | 1,458 | 1,008 | 2,108 |

5.2. RELACIÓN DEL VOLUMEN TUMORAL CON LOS FACTORES DE RIESGO EPIDEMIOLÓGICOS, CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-RADIOLÓGICAS, TIPO HISTOLÓGICO, ESTADIO Y TRATAMIENTO

5.2.1. Factores de riesgo endógenos

5.2.1.1. Edad

No se encontraron diferencias significativas en la edad de los pacientes con tumores pequeños, medianos o grandes (Tabla 48).

Tabla 48: Edad y volumen tumoral (p=0,272).

| Volumen | Edad | | | | | |
|----------------|------|-------|-----------|---------|--------|--------|
| | N | Media | Desv.tip. | Mediana | Mínimo | Máximo |
| Pequeño | 137 | 64,4 | 11,6 | 64 | 25 | 86 |
| Mediano | 138 | 65,8 | 11,4 | 65 | 38 | 92 |
| Grande | 136 | 66,9 | 10,4 | 66 | 44 | 88 |
| Total | 411 | 65,7 | 11,1 | 65 | 25 | 92 |

5.2.1.2. Sexo

Los volúmenes tumorales mayores eran más frecuentes en los varones, pero sin alcanzar diferencias significativas con las mujeres (p=0,06; Tabla 49).

Tabla 49: Sexo y volumen tumoral (p=0,06).

| Volumen | Sexo (%) | | Total (%) |
|--------------|------------|-----------|------------|
| | Hombre | Mujer | |
| Pequeño | 108 (32,9) | 29 (34,9) | 137 (33,3) |
| Mediano | 103 (31,4) | 35 (42,2) | 138 (33,6) |
| Grande | 117 (35,7) | 19 (22,9) | 136 (33,1) |
| Total | 328 (100) | 83 (100) | 411 (100) |

5.2.1.3. Antecedentes personales de neoplasia

Los pacientes con historia personal de cáncer presentaban con mayor frecuencia tumores pequeños y medianos. Esta diferencia fue significativa respecto a los pacientes sin antecedentes de otras neoplasias (p=0,018; Tabla 50)

Tabla 50: Antecedentes personales de neoplasia y volumen tumoral.

| Volumen | Historia personal de cáncer (%) | | Total (%) |
|--------------|---------------------------------|-----------|------------|
| | No | Si | |
| Pequeño | 106 (31,4) | 31 (42,5) | 137 (33,3) |
| Mediano | 110 (32,5) | 28 (38,4) | 138 (33,6) |
| Grande | 122 (36,1) | 14 (19,2) | 136 (33,1) |
| Total | 328 (100) | 73 (100) | 411 (100) |

p= 0.018

5.2.1.4. Antecedentes familiares de CP

No se encontraron diferencias significativas en el volumen tumoral entre los pacientes con o sin antecedentes de CP en la familia (p=0,349; Tabla 51).

Tabla 51: Antecedentes familiares de CP y volumen tumoral (p= 0,349).

| Volumen | Antecedentes familiares de CP (%) | | Total (%) |
|----------------|-----------------------------------|-----------|------------|
| | No | Si | |
| Pequeño | 127 (34,4) | 10 (23,8) | 137 (33,3) |
| Mediano | 123 (33,3) | 15 (35,7) | 138 (33,6) |
| Grande | 119 (32,3) | 17 (40,5) | 136 (33,1) |
| Total | 369 (100) | 42 (100) | 411 (100) |

5.2.2. Relación del volumen con los factores de riesgo exógenos

5.2.2.1. Tabaco

El hábito tabáquico se relacionó con el volumen tumoral de forma significativa (p=0,012). Los tumores pequeños se dieron con más frecuencia en el grupo de los exfumadores 79/137 (57,7%). Los tumores medianos y grandes se diagnosticaron con más frecuencia en los fumadores actuales (46,4% y 52,9%) (p=0,012; Tabla 52).

Tabla 52: Hábito tabáquico y volumen tumoral (p=0,012).

| Volumen | Tabaquismo (%) | | | Total (%) |
|----------------|----------------|-----------|-----------|------------|
| | No fumador | Exfumador | Fumador | |
| Pequeño | 11 (30,6) | 79 (41,1) | 47 (25,7) | 137 (33,3) |
| Mediano | 16 (44,4) | 58 (30,2) | 64 (35) | 138 (33,6) |
| Grande | 9 (25) | 55 (28,6) | 72 (39,3) | 136 (33,1) |
| Total | 36 (100) | 192 (100) | 183 (100) | 411 (100) |

No se observan diferencias significativas en la carga tabáquica (duración del tabaquismo y cantidad fumada en cigarrillos-día y paquetes-año) en los diferentes volúmenes tumorales (Tabla 53).

Tabla 53: Carga tabáquica y volumen tumoral (prueba robusta de Welch $p=0,065$, $p=0,08$ y $p=0,264$).

| | Volumen | N | Media | Mediana | Mínimo | Máximo |
|---------------------|---------|-----|-------|---------|--------|--------|
| Cigarrillos- día | Pequeño | 137 | 25,20 | 20,00 | 0 | 60 |
| | Mediano | 138 | 22,51 | 20,00 | 0 | 60 |
| | Grande | 136 | 25,98 | 20,00 | 0 | 60 |
| | Total | 411 | 24,55 | 20,00 | 0 | 60 |
| Años tabaquismo | Pequeño | 137 | 34,19 | 35,00 | 0 | 80 |
| | Mediano | 138 | 34,46 | 39,50 | 0 | 80 |
| | Grande | 136 | 36,85 | 40,00 | 0 | 68 |
| | Total | 411 | 35,16 | 37,00 | 0 | 80 |
| Paquetes-año | Pequeño | 137 | 46,33 | 42,00 | 0 | 120 |
| | Mediano | 138 | 42,43 | 40,00 | 0 | 150 |
| | Grande | 136 | 50,10 | 50,00 | 0 | 150 |
| | Total | 411 | 46,27 | 42,00 | 0 | 150 |

Aunque se puede intuir una tendencia a que aparezcan tumores más grandes en individuos más fumadores, no existe correlación significativa entre el volumen y la cantidad de tabaco fumada, cuantificada en paquetes-año ($p=0,06$; Fig. 24).

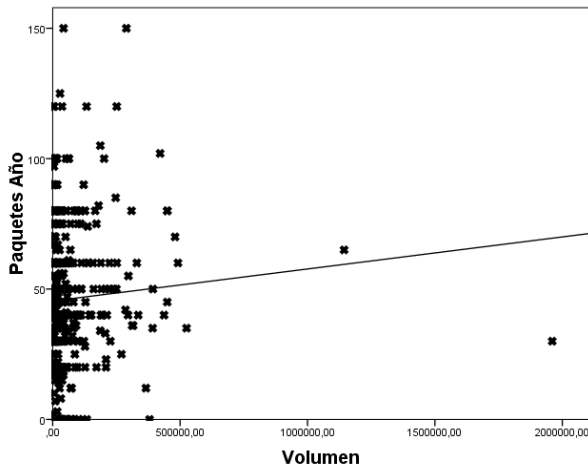


Figura 24: Gráfica de dispersión de las variables paquetes- año y volumen.

No se apreciaron diferencias significativas en el tiempo de exfumador con respecto a los diferentes volúmenes tumorales ($p=0,087$; Tabla 54).

Tabla 54: Tiempo desde el cese de consumo y duración del hábito tabáquico y el volumen tumoral ($p=0,087$).

| Volumen | Años exfumador | | | | | |
|---------|----------------|-------|-----------|---------|--------|--------|
| | N | Media | Desv.Tip. | Mediana | Mínimo | Máximo |
| Pequeño | 79 | 10,51 | 9,14 | 7,00 | 0,5 | 40 |
| Mediano | 58 | 12,34 | 8,24 | 11,00 | 1 | 32 |
| Grande | 55 | 13,74 | 11,55 | 12,00 | 1 | 50 |
| Total | 192 | 11,99 | 9,99 | 10 | 0,5 | 50 |

5.2.2.2. Factores ocupacionales

Tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto a la presencia de exposición laboral a sílice y asbesto en los tumores pequeños, medianos o grandes ($p=0,321$; Tabla 55).

Tabla 55: Exposición laboral a sílice y/o asbesto y el volumen tumoral (p=0,321).

| Volumen | Exposición sílice y/o asbesto (%) | | Total (%) |
|--------------|-----------------------------------|------------|------------|
| | No exposición | Exposición | |
| Pequeño | 119 (34,9) | 18 (25,7) | 137 (33,3) |
| Mediano | 111 (32,6) | 27 (38,6) | 138 (33,6) |
| Grande | 111 (32,6) | 25 (35,7) | 136 (33,1) |
| Total | 341 (100) | 70 (100) | 411 (100) |

Así mismo, tampoco se objetivó asociación entre el volumen tumoral y el nivel de riesgo (bajo, intermedio o alto) asignado para cada profesión (p=0,463; Tabla 56).

Tabla 56: Nivel de riesgo profesional y volumen tumoral (p=0,463).

| Volumen | Riesgo profesional (%) | | | Total (%) |
|--------------|------------------------|------------|-----------|------------|
| | Bajo | Intermedio | Alto | |
| Pequeño | 92 (35,8) | 25 (32,5) | 20 (26) | 137 (33,3) |
| Mediano | 86 (33,5) | 23 (29,9) | 29 (37,7) | 138 (33,6) |
| Grande | 79 (30,7) | 29 (37,7) | 28 (36,4) | 136 (33,1) |
| Total | 257 (100) | 77 (100) | 77 (100) | 411 (100) |

5.2.2.3. IMC.

Los pacientes con tumores más pequeños presentaban IMC medios mayores (27,49) respecto a los tumores medianos y grandes (con IMC respectivos de 26,24 y 26,91), aunque sin alcanzar la significación estadística (p=0,086; Tabla 57).

Tabla 57: IMC y volumen tumoral (p=0,086)

| Volumen | IMC | | | | | |
|---------|-----|-------|------------|---------|--------|--------|
| | N | Media | Desv. típ. | Mediana | Mínimo | Máximo |
| Pequeño | 119 | 27,49 | 4,61 | 27,72 | 17,20 | 41,15 |
| Mediano | 101 | 26,24 | 3,98 | 26,89 | 17,00 | 36,60 |
| Grande | 106 | 26,91 | 3,73 | 27,25 | 17,90 | 37,83 |
| Total | 326 | 26,91 | 4,16 | 27,04 | 17,00 | 41,15 |

5.2.2.4. FEV₁

No hay diferencias significativas en la función pulmonar expresada como el FEV₁% en los tumores pequeños, medianos y grandes (p=0,426; Tabla 58), pero existe una débil correlación negativa entre el FEV₁ y el volumen, de manera que a menores FEV₁ existe una tendencia a diagnosticar tumores con volúmenes mayores (Fig. 25).

Tabla 58: FEV₁% y volumen tumoral (p=0,426).

| Volumen | FEV ₁ % | | | | |
|---------|--------------------|-------|---------|--------|--------|
| | N | Media | Mediana | Mínimo | Máximo |
| Pequeño | 110 | 75,75 | 74,50 | 25 | 126 |
| Mediano | 92 | 71,98 | 71,50 | 28 | 119 |
| Grande | 91 | 73,90 | 74,00 | 27 | 124 |
| Total | 293 | 73,99 | 73,00 | 25 | 126 |

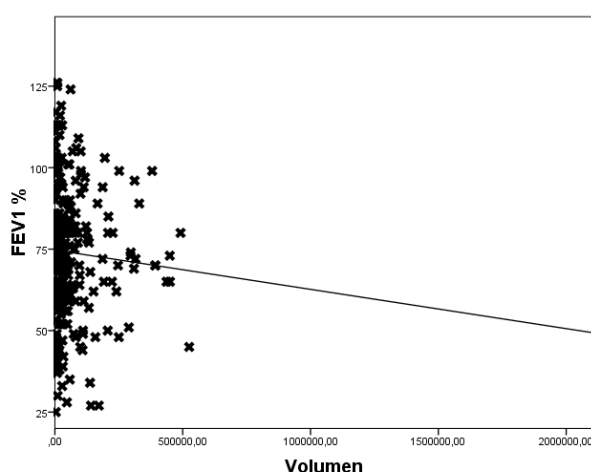


Figura 25: Gráfica de correlación del volumen y el FEV₁%

5.2.2.5. Nivel educativo

No se hallaron diferencias en el nivel educativo con respecto al volumen tumoral ($p=0,282$; Tabla 59)

Tabla 59: Nivel educativo y volumen tumoral ($p=0,282$)

| Volumen | Nivel educativo | | | | | | Total |
|----------------|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------|------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | |
| Pequeño | 26 (23) | 67 (37) | 21 (41,2) | 10 (33,3) | 13 (37,1) | (0) | 137 (33,3) |
| Mediano | 46 (40,7) | 55 (30,4) | 13 (25,5) | 12 (40) | 12 (34,3) | (0) | 138 (33,6) |
| Grande | 41 (36,3) | 59 (32,6) | 17 (33,3) | 8(26,7) | 10 (28,6) | 1 (100) | 136 (33,1) |
| Total | 113 (100) | 181 (100) | 51 (100) | 30 (100) | 35 (100) | 1 (100) | 411 (100) |

5.2.2.6. Otras enfermedades relacionadas con CP

5.2.2.6.1. Charlson

Aunque entre los individuos con menor grado de comorbilidad había una tendencia a tener tumores más pequeños, no se alcanzó el nivel de significación en las diferencias observadas ($p=0,255$; Tabla 60).

Tabla 60: Índice de comorbilidad de Charlson y volumen tumoral (p=0,255).

| Volumen | Índice de Charlson (%) | | | Total (%) |
|----------------|------------------------|-----------|------------|------------|
| | ≤1 | 2 | ≥3 | |
| Pequeño | 14 (50) | 12 (26,7) | 111 (32,8) | 137 (33,3) |
| Mediano | 9 (32,1) | 16 (35,6) | 113 (33,4) | 138 (33,6) |
| Grande | 5 (17,9) | 17 (37,8) | 114 (33,7) | 136 (33,1) |
| Total | 28 (100) | 45 (100) | 338 (100) | 411 (100) |

Las medias de puntuación de comorbilidad (medidas mediante el Índice de Charlson) fueron similares en los tres grupos de volumen tumoral (p=0,858; Tabla 61).

Tabla 61: Tabla descriptiva de las puntuaciones del índice de Charlson en cada tercil de volumen (p=0,858).

| Volumen | Índice de Charlson | | | | | |
|----------------|--------------------|-------|------------|---------|--------|--------|
| | N | Media | Desv. tip. | Mediana | Mínimo | Máximo |
| Pequeño | 137 | 4,6 | 2,4 | 4 | 0 | 13 |
| Mediano | 138 | 4,6 | 2,1 | 4 | 0 | 12 |
| Grande | 136 | 4,7 | 2,0 | 5 | 1 | 10 |
| Total | 411 | 4,6 | 2,2 | 4 | 0 | 13 |

5.2.2.6.2. EPOC

No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la frecuencia de presencia o ausencia del diagnóstico de EPOC en la distribución en terciles del volumen tumoral, p=0,238 (Tabla 62). Tampoco se encontraron diferencias en las frecuencias de las EPOC GOLD 1, 2, 3, 4 en los tumores pequeños, medianos o grandes (p=0,325; Tablas 63).

Tabla 62: Diagnóstico de EPOC y volumen tumoral (p=0,238).

| Volumen | EPOC (%) | | Total (%) |
|----------------|-----------|-----------|------------|
| | No | Si | |
| Pequeño | 77 (30,6) | 60 (37,7) | 137 (33,3) |
| Mediano | 85 (33,7) | 53 (33,3) | 138 (33,6) |
| Grande | 90 (35,7) | 46 (28,9) | 136 (33,1) |
| Total | 252 (100) | 159 (100) | 411 (100) |

Tabla 63: Clasificación GOLD y volumen tumoral (p=0,325).

| Volumen | Clasificación GOLD (%) | | | | Total (%) |
|----------------|------------------------|-----------|-----------|---------|-----------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Pequeño | 5 (38,5) | 36 (33,6) | 18 (54,5) | 1 (25) | 60 (38,2) |
| Mediano | 4 (30,8) | 41 (38,3) | 6 (18,2) | 1 (25) | 52 (33,1) |
| Grande | 4 (30,8) | 30 (28) | 9 (27,3) | 2 (50) | 45 (28,7) |
| Total | 13 (100) | 107 (100) | 33 (100) | 4 (100) | 157 (100) |

5.2.2.6.3. Enfisema

Entre los pacientes con enfisema, son más frecuentes los tumores de menor volumen, correspondiendo a un 43,7% de los mismos, porcentaje que es significativamente mayor que el correspondiente a tumores de pequeño volumen en los pacientes sin enfisema (29%) (p=0,01; Tabla 64).

Tabla 64: Enfisema y volumen tumoral (p=0,010)

| Volumen | Enfisema (%) | | Total (%) |
|----------------|--------------|-----------|------------|
| | No | Si | |
| Pequeño | 82 (28,8) | 55 (43,7) | 137 (33,3) |
| Mediano | 105 (36,8) | 33 (26,2) | 138 (33,6) |
| Grande | 98 (34,4) | 38 (30,2) | 136 (33,1) |
| Total | 285 (100) | 126 (100) | 411 (100) |

5.2.2.6.4. Neumoconiosis

No se observaron diferencias relevantes en los volúmenes pulmonares en base al diagnóstico previo de neumoconiosis (p=0,487; Tabla 65).

Tabla 65: Neumoconiosis y volumen tumoral (p=0,487).

| Volumen | Neumoconiosis (%) | | Total (%) |
|----------------|-------------------|----------|------------|
| | No | Si | |
| Pequeño | 133 (33,5) | 4 (28,6) | 137 (33,3) |
| Mediano | 133 (33,5) | 5 (35,7) | 138 (33,6) |
| Grande | 131 (33) | 5 (35,7) | 136 (33,1) |
| Total | 397 (100) | 14 (100) | 411 (100) |

5.2.2.6.5. Fibrosis pulmonar

Así mismo, tampoco se observaron diferencias significativas en los volúmenes pulmonares en base al diagnóstico de fibrosis pulmonar (p=1,000; Tabla 66).

Tabla 66: Fibrosis pulmonar y volumen tumoral ($p=1,000$).

| Volumen | Fibrosis pulmonar (%) | | Total (%) |
|--------------|-----------------------|----------|------------|
| | No | Si | |
| Pequeño | 135 (33,3) | 2 (33,3) | 137 (33,3) |
| Mediano | 136 (33,6) | 2 (33,3) | 138 (33,6) |
| Grande | 134 (33,1) | 2 (33,3) | 136 (33,1) |
| Total | 405 (100) | 6 (100) | 411 (100) |

5.2.2.6.6. Tuberculosis

No se observaron diferencias significativas respecto al volumen tumoral en función del diagnóstico previo de tuberculosis ($p= 0,587$;Tabla 67).

Tabla 67: Tuberculosis y volumen tumoral ($p=0,587$).

| Volumen | Tuberculosis previa (%) | | Total (%) |
|--------------|-------------------------|----------|------------|
| | No | Si | |
| Pequeño | 127 (32,9) | 10 (40) | 137 (33,3) |
| Mediano | 129 (33,4) | 9 (36) | 138 (33,6) |
| Grande | 130 (33,7) | 6 (24) | 136 (33,1) |
| Total | 386 (100) | 25 (100) | 411 (100) |

De igual forma, tampoco se encontró relación entre la presencia de lesiones radiológicas sugestivas de tuberculosis pulmonar y el volumen tumoral ($p=0,422$;Tabla 68).

Tabla 68: Lesiones radiológicas sugestivas de infección por tuberculosis y volumen tumoral (p=0,422).

| Volumen | Lesiones radiológicas sugestivas TBC (%) | | Total (%) |
|----------------|--|-----------|------------|
| | No | Si | |
| Pequeño | 117 (33,5) | 20 (32,3) | 137 (33,3) |
| Mediano | 113 (32,4) | 25 (40,3) | 138 (33,6) |
| Grande | 119 (34,1) | 17 (27,4) | 136 (33,1) |
| Total | 349 (100) | 62 (100) | 411 (100) |

5.2.2.6.7. Neumonía previa

No se encontraron diferencias en las dimensiones del tumor en relación al antecedente previo de neumonía (p=0,900;Tabla 69)

Tabla 69: Diagnóstico previo de neumonía y volumen tumoral (p=0,900).

| Volumen | Neumonía previa (%) | | Total (%) |
|----------------|---------------------|-----------|------------|
| | No | Si | |
| Pequeño | 119 (33,1) | 18 (34,6) | 137 (33,3) |
| Mediano | 122 (34) | 16 (30,8) | 138 (33,6) |
| Grande | 118 (32,9) | 18 (34,6) | 136 (33,1) |
| Total | 359 (100) | 52 (100) | 411 (100) |

p= 0.900

5.2.3. Relación entre el volumen tumoral y la sintomatología, estirpe histológica, radiología y estadio tumoral.

5.2.3.1. Motivo de consulta

Los hallazgos casuales y el dolor periférico estuvieron relacionados con los tumores pequeños. La fiebre y disfonía se presentaron con más frecuencia como tumores grandes ($p=0,001$; Tabla 70). En los pacientes con síndrome general, fue frecuente que los tumores presentaran volúmenes grandes ($p=0,001$; Tabla 71).

Tabla 70: Motivo de consulta y volumen tumoral ($p=0,001$)

| Motivo consulta | Volumen (%) | | | Total (%) |
|---------------------|-------------|------------|------------|-----------|
| | Pequeño | Mediano | Grande | |
| Disnea | 17 (23,6) | 27 (37,5) | 28 (38,9) | 72 (100) |
| Dolor torácico | 22 (27,5) | 25 (31,3) | 33 (41,3) | 80 (100) |
| Hemoptisis | 7 (18,4) | 14 (36,8) | 17 (44,7) | 38 (100) |
| Hallazgo casual | 50 (51) | 30 (30,6) | 18 (18,4) | 98 (100) |
| Tos | 18 (37,5) | 17 (35,4) | 13 (27,1) | 48 (100) |
| Clínica digestiva | 3 (25,0) | 3 (25,5) | 6 (50,0) | 12 (100) |
| Disfonía | 1 (16,7) | 0 (0,0) | 5 (83,3) | 6 (100) |
| Clínica neurológica | 8 (27,6) | 11 (37,9) | 10 (34,5) | 29 (100) |
| Dolor periférico | 10 (47,6) | 8 (38,1) | 3 (14,3) | 21 (100) |
| Fiebre | 1 (20,0) | 1 (20,0) | 3 (60,0) | 5 (100) |
| Edema facial | 0 (0,0) | 2 (100,0) | 0 (0,0) | 2 (100) |
| Total | 137 (33,3) | 138 (33,6) | 136 (33,1) | 411 (100) |

Tabla 71: Síndrome general y volumen tumoral (p<0,001)

| Volumen | Síndrome general (%) | | Total (%) |
|--------------|----------------------|-----------|------------|
| | No | Si | |
| Pequeño | 106 (39) | 31 (22,3) | 137 (33,3) |
| Mediano | 89 (32,7) | 49 (35,3) | 138 (33,6) |
| Grande | 77 (28,3) | 59 (42,4) | 136 (33,1) |
| Total | 272 (100) | 139 (100) | 411(100) |

5.2.3.2. Características radiológicas

En 7 casos se realizó la medición aproximada de la lesión neoplásica endobronquial. Los pacientes con tumores endobronquiales presentaban volúmenes tumorales más pequeños (p=0,011; Tabla 72).

Tabla 72: Lesiones endobronquiales y volumen tumoral (p=0,011).

| Volumen | Lesiones endobronquiales (%) | | Total (%) |
|--------------|------------------------------|----------|------------|
| | No | Si | |
| Pequeño | 131 (32,4) | 6 (85,7) | 137 (33,3) |
| Mediano | 137 (33,9) | 1 (14,3) | 138 (33,6) |
| Grande | 136 (33,7) | 0 (0) | 136 (33,1) |
| Total | 404 (100) | 7 (100) | 411(100) |

No se objetivaron diferencias significativas entre las localizaciones tumorales en los distintos lóbulos pulmonares en las lesiones medibles (411 de las 432) (p=0,314;Tabla 73).

Tabla 73: Localización radiológica en los lóbulos pulmonares y volumen tumoral (p=0,314)

| Localización en lóbulos pulmonares | Volumen (%) | | | Total (%) |
|------------------------------------|-------------|------------|------------|-----------|
| | Pequeño | Mediano | Grande | |
| Endobronquial | 6 (85,7) | 1 (14,3) | 0 (0) | 7 (100) |
| LSD | 57 (37,5) | 49 (32,2) | 46 (30,3) | 152 (100) |
| LM | 2 (33,3) | 1 (16,7) | 3 (50) | 6 (100) |
| LID | 20(29,9) | 28 (41,8) | 19 (28,3) | 67 (100) |
| LSI | 36 (29) | 40 (32,3) | 48 (37,7) | 124 (100) |
| LII | 16 (29,1) | 19 (34,5) | 20 (36,4) | 55 (100) |
| Total | 137 (33,3) | 138 (33,6) | 136 (33,1) | 411 (100) |

5.2.3.3. Clasificación anatomopatológica

Las estirpes histológicas que con más frecuencia se presentan como tumores de volumen grande fueron los sarcomatoides (75%), BA (66,7%), indiferenciados (53,8%) y microcíticos (52,1%), siendo estos resultados significativos $p < 0,001$. Los que se presentaron al diagnóstico con volúmenes pequeños fueron los carcinoides y ca. de células grandes, o pequeños-medianos como en el caso del adenocarcinoma. Los epidermoides tuvieron un volumen variable, distribuido de forma similar en los tres terciles (Tabla 74).

Tabla 74: Estirpe histológica y volumen tumoral (p<0,001)

| Anatomía patológica | Volumen (%) | | | Total (%) |
|---------------------|-------------|------------|------------|-----------|
| | Pequeño | Mediano | Grande | |
| Adenocarcinoma | 70 (37) | 76 (40,2) | 43 (22,8) | 189 (100) |
| Epidermoide | 40 (34,5) | 36 (31) | 40 (34,5) | 116 (100) |
| Cel. grandes | 4 (44,4) | 2 (22,2) | 3 (33,3) | 9 (100) |
| Indiferenciado | 3 (23,1) | 3 (23,1) | 7 (53,8) | 13 (100) |
| BA | 1 (33,3) | 0 (0,0) | 2 (66,7) | 3 (100) |
| Microcítico | 13 (18,3) | 21 (29,6) | 37 (52,1) | 71 (100) |
| Sarcomatoide | 1 (25) | 0 (0,0) | 3 (75) | 4 (100) |
| Carcinoide | 5 (83) | 0 (0,0) | 1 (16,7) | 6(100) |
| Total | 137 (33,3) | 138 (33,6) | 136 (33,1) | 411(100) |

5.2.3.4. Estadio tumoral

Existe una relación significativa entre el estadio tumoral TNM y los volúmenes. Los tumores mayores correspondían a los estadios III y IV (p<0,001; Tabla 75).

Tabla 75: Estadio TNM y volumen tumoral (p<0,001).

| Estadio tumoral-TNM | Volumen (%) | | | Total (%) |
|---------------------|-------------|-----------|-----------|------------|
| | Pequeño | Mediano | Grande | |
| I | 55 (40,1) | 19 (13,8) | 4 (3) | 78 (19) |
| II | 11 (8,0) | 15 (10,9) | 10 (7,3) | 36 (8,7) |
| III | 20 (14,6) | 38 (27,5) | 53 (39) | 111 (27) |
| IV | 51 (37,3) | 66 (48,8) | 69 (50,7) | 186 (45,3) |
| Total | 137 (100) | 138 (100) | 136 (100) | 411 (100) |

Los volúmenes tumorales mayores también tuvieron una correlación con los estadios más avanzados en cuanto al tamaño del tumor primario (T), afectación ganglionar (N) y la presencia de metástasis a distancia (M) de manera significativa ($p < 0,001$, $p < 0,001$ y $p = 0,022$, respectivamente; Tablas 76, 77 y 78).

Tabla 76: Descriptor (T) de la clasificación TNM y volumen tumoral ($p < 0,001$).

| Volumen | Estadio tumoral- descriptor T (%) | | | | Total (%) |
|----------------|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Pequeño | 63 (94,0) | 42 (33,1) | 13 (18,1) | 17 (12,0) | 135 (33,1) |
| Mediano | 4 (6,0) | 60 (42,7) | 24 (33,3) | 49 (34,5) | 137 (33,6) |
| Grande | 0 (0,0) | 25 (19,7) | 35 (48,6) | 76 (53,5) | 136 (33,1) |
| Total | 67 (100) | 127 (100) | 72 (100) | 142 (100) | 408 (100) |

Tabla 77: Descriptor (N) de la clasificación TNM y el volumen tumoral ($p < 0,001$).

| Volumen | Estadio tumoral- descriptor N (%) | | | | Total (%) |
|----------------|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| Pequeño | 73 (50) | 6 (20,0) | 35 (30,2) | 18 (16,5) | 132 (32,9) |
| Mediano | 42 (28,8) | 13 (43,3) | 40 (34,5) | 41 (37,6) | 136 (33,9) |
| Grande | 31 (21,2) | 11 (36,7) | 41 (35,3) | 50 (45,9) | 133 (33,2) |
| Total | 146(100) | 30 (100) | 116 (100) | 109 (100) | 401 (100) |

Tabla 78: Descriptor (M) y volumen tumoral (p=0,022)

| Volumen | Estadio tumoral- descriptor M (%) | | Total (%) |
|----------------|-----------------------------------|-----------|------------|
| | 0 | 1 | |
| Pequeño | 86 (39,1) | 50 (26,5) | 136 (33,3) |
| Mediano | 70 (31,8) | 68 (36) | 138 (33,6) |
| Grande | 64 (29,1) | 71 (37,6) | 135 (33,1) |
| Total | 220 (100) | 189 (100) | 409 (100) |

5.2.3.4.1. Tipo de tratamiento

Dado que el volumen está relacionado con el estadio tumoral, también tiene una importante relación con los diferentes tratamientos. Así los tumores pequeños recibieron con más frecuencia tratamiento quirúrgico 48/137 (35%) o tratamiento combinado 39/137 (28,5%), y los tumores con mayor tamaño tuvieron con mayor frecuencia tratamiento combinado 56/136 (41,2%), paliativo 32/136 (23,5%) y radioterapia 23/136 (16,9%). (p<0,001;Tabla 79).

Tabla 79: Tratamiento inicial y el volumen tumoral (p<0,001).

| Volumen | Tratamiento (%) | | | | | Total (%) |
|----------------|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| | Paliativo | Cirugía | RTX | QTX | Dos ttos | |
| Pequeño | 17 (22,7) | 48 (66,7) | 19 (31,7) | 14 (25) | 39 (26,4) | 137 (33,3) |
| Mediano | 26 (34,7) | 17 (23,6) | 18 (30) | 24 (42,9) | 53 (35,8) | 138 (33,6) |
| Grande | 32 (42,7) | 7 (9,7) | 23 (38,3) | 18 (32,1) | 56 (37,8) | 136 (33,1) |
| Total | 75 (100) | 72 (100) | 60 (100) | 56 (100) | 148 (100) | 411 (100) |

5.2.3.5. Área sanitaria de procedencia

No se encontró relación entre el área sanitaria de procedencia con el volumen tumoral (p=0,359).

5.3. RIESGO EPIDEMIOLÓGICO DE CP CALCULADO CON EL MODELO PLCO_{M2012} EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO Y 6 AÑOS ANTES.

El modelo PLCO_{M2012} sólo es aplicable a personas con antecedente de hábito tabáquico. En nuestra muestra el 8,6% de individuos eran no fumadores, por lo que este modelo tendría una sensibilidad menor de 91,4%.

De los 395 fumadores, se ha podido calcular la puntuación en 309 de los mismos, debido a la pérdida de información sobre algunas variables requeridas, principalmente el IMC.

Se realizó el cálculo del riesgo epidemiológico de desarrollar CP utilizando el modelo PLCO_{M2012} con los datos recogidos en el momento del diagnóstico. Además, se calculó del riesgo que tendrían 6 años antes del diagnóstico del CP modificando las variables dependientes del tiempo (edad, intensidad y duración del tabaquismo).

La puntuación estimada 6 años antes fue menor que la puntuación actual, con medias de 0,052 y 0,082 (Tabla 80).

Tabla 80: Puntuaciones de riesgo epidemiológico de CP en el momento del diagnóstico y 6 años antes calculadas con el modelo PLCO_{M2012}.

| Puntuaciones riesgo Modelo PLCO M2012 | N | Media | Mediana | Desv. tip. | Mínimo | Máximo |
|---|-----|------------|------------|-------------|----------|----------|
| Al diagnóstico CP | 309 | 0,08238386 | 0,04309667 | 0,121720208 | 0,000008 | 0,985264 |
| 6 años antes diagnóstico CP | 309 | 0,05225863 | 0,02729357 | 0,073201329 | 0,000005 | 0,607853 |

En el momento del diagnóstico de CP, el 15,8% (49/309) de los pacientes no cumplirían los criterios de entrada en un screening según el modelo de predicción PLCO_{M2012}, es decir, no habrían obtenido una puntuación de riesgo >0,01345 (Fig. 26). Ese porcentaje hubiera sido mayor 6 años antes, alcanzando una cifra del 29,8% (92/309) (Fig. 27).

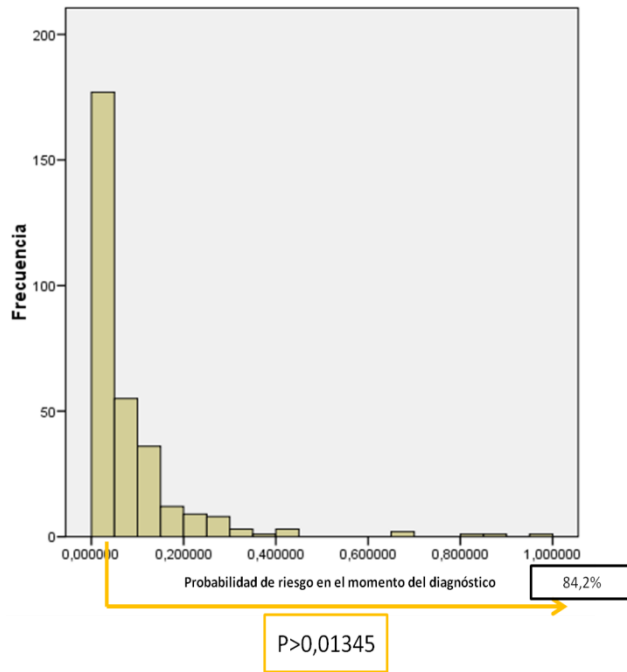


Figura 26: Representación de la distribución de frecuencias en función de la probabilidad estimada de desarrollar CP en el momento del diagnóstico.

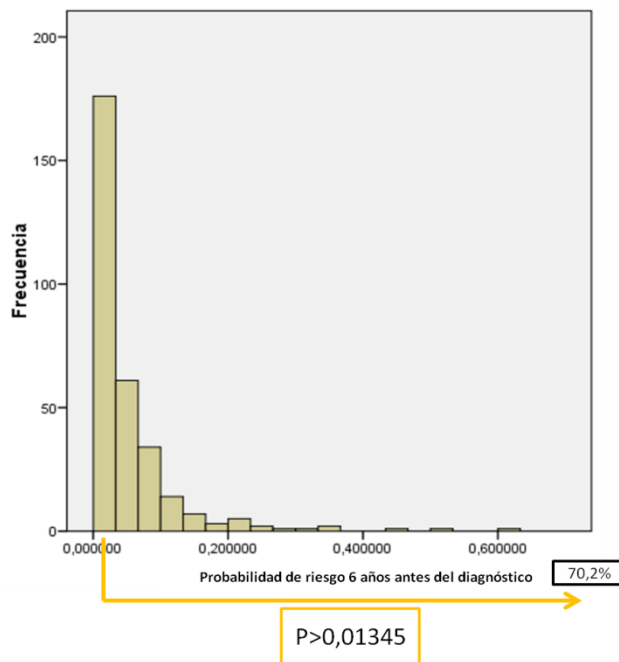


Figura 27: Representación de la distribución de frecuencias en función de la probabilidad estimada de desarrollar CP seis años antes del diagnóstico.

5.3.1. RELACIÓN DEL VOLUMEN TUMORAL AL DIAGNÓSTICO CON EL RIESGO EPIDEMIOLÓGICO CALCULADO CON EL MODELO DE PREDICCIÓN PLCO_{M2012}

No se observaron diferencias significativas en las puntuaciones de riesgo epidemiológico calculadas mediante el modelo PLCO_{M2012} para los pacientes con tumores pequeños, medianos o grandes ($p=0,296$; Tabla 81).

Tabla 81: Riesgo epidemiológico estimado de desarrollar CP y el volumen tumoral ($p=0,296$).

| Volumen | Puntuaciones riesgo Modelo PLCO _{M2012} | | | | | |
|---------|--|-------|---------|------------|--------|--------|
| | N | Media | Mediana | Desv. tip. | Mínimo | Máximo |
| Pequeño | 110 | 0,081 | 0,148 | 0,037 | 0,00 | 0,99 |
| Mediano | 93 | 0,097 | 0,129 | 0,048 | 0,00 | 0,68 |
| Grande | 97 | 0,071 | 0,075 | 0,046 | 0,01 | 0,40 |
| Total | 100 | 0,083 | 0,123 | 0,044 | 0,00 | 0,99 |

No se obtuvieron diferencias significativas en cuanto al volumen tumoral entre los pacientes que presentaban un alto riesgo epidemiológico y superaban el umbral de riesgo para entrar en el screening (puntuación de riesgo $>0,01345$) y los que no lo hacían ($p= 0.154$; Tabla 82).

Tabla 82: Proporciones en los grupos de bajo y alto riesgo y el volumen tumoral ($p= 0,154$)

| Volumen | Riesgo epidemiológico de CP(%) | | Total (%) |
|---------|--------------------------------|-----------|------------|
| | Bajo | Alto | |
| Pequeño | 18 (38,3) | 92 (36,4) | 110 (36,7) |
| Mediano | 19 (40,4) | 74 (29,2) | 93 (31) |
| Grande | 10 (21,3) | 87 (34,4) | 97 (32,3) |
| Total | 47 (100) | 253 (100) | 300 (100) |

5.3.2. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN SEGÚN SU PUNTUACIÓN DE RIESGO EPIDEMIOLÓGICO DE CP MEDIDO MEDIANTE EL MODELO PLCO_{M2012}.

5.3.2.1. Factores de riesgo endógenos

5.3.2.1.1. Edad

La edad se relacionó significativamente con las puntuaciones de riesgo. Los individuos de menor riesgo ($p \leq 0,013455$) tenían una edad media de 55,42 años, significativamente menor que los individuos de alto riesgo ($p > 0,013455$) cuya edad media era de 67,62 años ($p < 0,001$; Tabla 83).

Tabla 83: Edad y el riesgo epidemiológico de CP calculado mediante el modelo PLCO_{M2012} ($p < 0,001$).

| Riesgo epidemiológico de CP | Edad | | | | | |
|-----------------------------|------|-------|-----------|----------|--------|--------|
| | N | Media | Desv. tip | Mediana. | Mínimo | Máximo |
| Bajo | 48 | 55,4 | 53 | 9,3 | 37 | 80 |
| Alto | 261 | 67,6 | 67, | 9,2 | 49 | 86 |
| Total | 309 | 65,7 | 65 | 10,2 | 37 | 86 |

5.3.2.1.2. Sexo

Se objetivaron diferencias significativas entre ambos sexos en la probabilidad de entrar en el screening. Entre los pacientes que superan el umbral de riesgo, el 87,7% (229/261) eran varones, y en global, el 88,8% (229/258) de los varones y 62,7% (32/51) de las mujeres cumplían criterios de entrada en un screening de CP ($p < 0,001$; Tabla 84).

Tabla 84: Sexo y el riesgo epidemiológico de CP calculado mediante el modelo PLCO_{M2012} (p<0,001).

| Sexo | Riesgo epidemiológico de CP (%) | | Total (%) |
|---------------|---------------------------------|------------|------------|
| | Bajo | Alto | |
| Hombre | 29 (60,4) | 229 (87,7) | 258 (83,5) |
| Mujer | 19 (39,6) | 32 (12,3) | 51 (16,5) |
| Total | 48 (100) | 261 (100) | 309 (100) |

5.3.2.1.3. Antecedentes personales de neoplasia

La presencia de antecedentes personales de neoplasia se asoció significativamente a mayores puntuaciones de riesgo de CP. El 98,7% de los individuos con antecedente de neoplasia previa obtuvieron puntuaciones de riesgo elevadas (p<0,001;Tabla 85).

Tabla 85: Historia de neoplasia previa y el riesgo epidemiológico de CP calculado mediante el modelo PLCO_{M2012} (p<0,001).

| Historia personal de cáncer | Riesgo epidemiológico de CP (%) | | Total (%) |
|-----------------------------|---------------------------------|------------|------------|
| | Bajo | Alto | |
| No | 47 (97,9) | 203 (77,8) | 250 (80,9) |
| Si | 1 (2,1) | 58 (22,2) | 59 (19,1) |
| Total | 48 (100) | 261 (100) | 309 (100) |

5.3.2.1.4. Antecedentes familiares de CP

No se objetivó que los antecedentes de CP en la familia fueran significativamente más frecuentes en el grupo de alto riesgo (p<0,001;Tabla 86).

Tabla 86: Antecedentes familiares de CP y el riesgo epidemiológico de CP calculado mediante el modelo PLCO_{M2012} (p=1.000).

| Antecedentes familiares de CP | Riesgo epidemiológico de CP (%) | | Total (%) |
|-------------------------------|---------------------------------|------------|-----------|
| | Bajo | Alto | |
| No | 43 (89,6) | 229 (87,7) | 272 (88) |
| Si | 5 (10,4) | 32 (12,3) | 37 (12) |
| Total | 48 (100) | 261 (100) | 309 (100) |

5.3.2.2. Factores de riesgo exógenos: tabaco, factores ocupacionales, comorbilidades, etc.

5.3.2.2.1. Tabaco

No se objetivó una relación entre la probabilidad de riesgo calculada con el modelo PLCO_{M2012} y el estado de fumador o exfumador (p=0,157; Tabla 87).

Tabla 87: Hábito tabáquico y el riesgo epidemiológico de CP calculado mediante el modelo PLCO_{M2012} (p=0,157)

| Hábito tabáquico | Riesgo epidemiológico de CP (%) | | Total (%) |
|------------------|---------------------------------|------------|------------|
| | Bajo | Alto | |
| Exfumador | 31 (64,6) | 138 (52,9) | 169 (54,7) |
| Fumador | 17 (35,4) | 123 (47,1) | 140 (45,3) |
| Total | 48 (100) | 261 (100) | 309 (100) |

Existen diferencias significativas en la intensidad y duración del tabaquismo entre los individuos catalogados de alto riesgo y los que no lo eran. Los individuos de bajo riesgo epidemiológico fumaban una media de 20,9 cigarrillos al día, y durante una media de 27,42 años.

Los individuos con puntuaciones de alto riesgo epidemiológico ($>0,013455$) fumaban una media de 28,8 cigarrillos al día y durante una media de 41 años ($p<0,001$;Tabla 88).

Tabla 88: Cigarrillos-día, duración del tabaquismo y el riesgo epidemiológico de CP calculado mediante el modelo $PLCO_{M2012}$ ($p<0,001$).

| | Riesgo epidemiológico | N | Media | Mediana | Desv. | | |
|-----------------|-----------------------|-----|-------|---------|-------|--------|--------|
| | | | | | tip. | Mínimo | Máximo |
| Cigarrillos-día | Bajo | 48 | 20,9 | 10,5 | 20 | 3 | 45 |
| | Alto | 261 | 28,8 | 11,8 | 20 | 5 | 80 |
| Años tabaquismo | Bajo | 48 | 27,4 | 8,0 | 30 | 12 | 50 |
| | Alto | 261 | 41,1 | 10,7 | 40 | 20 | 80 |

5.3.2.2.2. Factores ocupacionales

Los individuos con exposición a sílice, presentaban con mayor frecuencia puntuaciones de riesgo $>0,013456$, pero sin alcanzar diferencias significativas ($p=0,054$; Tabla 89)

Tabla 89: Exposición a sílice y el riesgo epidemiológico de CP calculado mediante el modelo $PLCO_{M2012}$ ($p=0,054$).

| Exposición a sílice | Riesgo epidemiológico de CP (%) | | Total (%) |
|---------------------|---------------------------------|-----------|-----------|
| | Bajo | Alto | |
| No | 43 (89,6) | 201 (77) | 244 (79) |
| Si | 5 (10,4) | 60 (33) | 65 (21) |
| Total | 48 (100) | 261 (100) | 309 (100) |

No se encontraron diferencias en las puntuaciones de riesgo entre los individuos expuestos o no a asbesto ($p=1,000$; Tabla 90).

Tabla 90: Relación entre la exposición a asbesto y el riesgo epidemiológico de CP calculado mediante el modelo $PLCO_{M2012}$ ($p=1.000$).

| Exposición a asbesto | Riesgo epidemiológico de CP (%) | | Total (%) |
|----------------------|---------------------------------|------------|------------|
| | Bajo | Alto | |
| No | 47 (97,9) | 254 (97,3) | 301 (97,4) |
| Si | 1 (2,1) | 7 (2,7) | 8 (2,6) |
| Total | 48 (100) | 261 (100) | 309 (100) |

No se observaron diferencias significativas entre el riesgo de las profesiones y la probabilidad de superar o no el umbral de riesgo para ser candidato a screening en el momento del diagnóstico ($p=0,079$; Tabla 91).

Tabla 91: Profesiones (riesgo bajo, intermedio, alto) y el riesgo epidemiológico de CP calculado mediante el modelo $PLCO_{M2012}$ ($p=0,079$).

| Riesgo profesional | Riesgo epidemiológico de CP (%) | | Total% |
|--------------------|---------------------------------|------------|------------|
| | Bajo | Alto | |
| Bajo | 35 (72,9) | 149 (57,1) | 184 (59,5) |
| Intermedio | 8 (16,7) | 51 (19,5) | 59 (19,1) |
| Alto | 5 (10,4) | 61 (23,4) | 66 (21,4) |
| Total | 48 (100) | 261 (100) | 309 (100) |

5.3.2.2.3. IMC

No hubo diferencias significativas en el IMC entre los individuos de alto o bajo riesgo epidemiológico ($p=0,345$; Tabla 92).

Tabla 92: IMC y el riesgo epidemiológico de CP calculado mediante el modelo PLCO_{M2012} (p=0,345).

| Riesgo epidemiológico de CP | IMC | | | | | |
|-----------------------------|-----|-------|-----------|----------|--------|--------|
| | N | Media | Desv. tip | Mediana. | Mínimo | Máximo |
| Bajo | 48 | 27,5 | 4,1 | 27,8 | 19 | 36,2 |
| Alto | 261 | 26,9 | 4,1 | 27 | 17 | 41,1 |
| Total | 309 | 26,9 | 4,1 | 27,2 | 17 | 41,1 |

5.3.2.2.4. FEV₁

El FEV₁ fue significativamente mayor en los individuos de bajo riesgo epidemiológico, con una media de 81,6 vs 70,8% de los pacientes de alto riesgo (p=0,002; Tabla 93).

Tabla 93: FEV₁ y el riesgo epidemiológico de CP calculado mediante el modelo PLCO_{M2012} (p=0,002)

| Riesgo epidemiológico de CP | FEV1% | | | | | |
|-----------------------------|-------|-------|-----------|----------|--------|--------|
| | N | Media | Desv. tip | Mediana. | Mínimo | Máximo |
| Bajo | 37 | 81,59 | 17,926 | 80,00 | 50 | 126 |
| Alto | 231 | 70,82 | 19,588 | 71,00 | 25 | 124 |
| Total | 268 | 72,31 | 19,690 | 74,00 | 25 | 126 |

Existe una ligera correlación negativa, entre el FEV₁ y tener puntuaciones de riesgo altas (Fig. 28). Aunque significativa, es muy pequeña. En la gráfica se observa que la tendencia es prácticamente inapreciable.

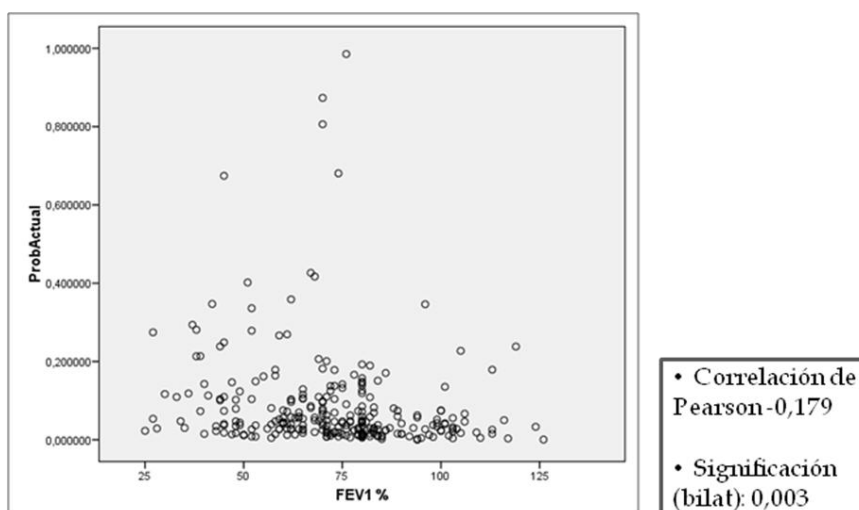


Figura 28: Correlación entre el FEV₁% y la probabilidad de riesgo calculada mediante el modelo PLCO_{M2012} en el momento del diagnóstico.

Dividiendo a los pacientes por la mediana de FEV₁ (es decir, un FEV₁: 74%) se observó que los que tenían un menor FEV₁ presentaron puntuaciones de riesgo en torno al doble que los que tienen FEV₁ > 75% (p<,0001; Tabla 94).

Tabla 94: FEV₁% agrupado y el riesgo epidemiológico de CP calculado mediante el modelo PLCO_{M2012} (p<,0,0001).

| FEV ₁ % | Riesgo epidemiológico de CP | | | | | |
|--------------------|-----------------------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| | N | Media | Desv.tip. | Mediana | Mínimo | Máximo |
| ≤ 74 | 139 | 0,107879 | 0,1366025 | 0,0580318 | 0,004818 | 0,873327 |
| > 75 | 129 | 0,064083 | 0,1139006 | 0,0322115 | 0,000008 | 0,985264 |
| Total | 268 | 0,086798 | 0,1278464 | 0,0452074 | 0,000008 | 0,985264 |

5.3.2.2.5. Nivel educativo

No se objetivaron diferencias significativas en las puntuaciones de riesgo respecto al nivel educativo (p=0,136;Tabla 95).

Tabla 95: Nivel educativo y el riesgo epidemiológico de CP calculado mediante el modelo PLCO_{M2012} (p=0,163).

| Nivel educativo | Riesgo epidemiológico de CP (%) | | Total % |
|-----------------|---------------------------------|------------|------------|
| | Bajo | Alto | |
| 1 | 9 (18,8) | 83 (31,8) | 92 (29,8) |
| 2 | 21 (43,8) | 114 (43,7) | 135 (43,7) |
| 3 | 7 (14,6) | 26 (10) | 33 (10,7) |
| 4 | 7 (14,6) | 17 (6,5) | 24 (7,8) |
| 5 | 4 (8,3) | 21 (8) | 25 (8,1) |
| 6 | 48 (100) | 261 (100) | 309 (100) |
| Total | 9 (18,8) | 83 (31,8) | 92 (29,8) |

5.3.2.2.6. Grado de comorbilidad: Índice de Charlson

Los pacientes con mayor grado de comorbilidad en el índice de Charlson, superaban con más frecuencia el umbral de riesgo del modelo PLCO_{M2012}. Así entre los de alto riesgo epidemiológico, el 1,1% (3/261) tenía un nivel de comorbilidad bajo, el 7,7% (20/261) pertenecía al grupo con nivel de comorbilidad moderada y el 91,2% (238/261) tenía un nivel de comorbilidad alto. Las diferencias de comorbilidad entre los grupos de riesgo, fueron significativas (p<0,001;Tabla 96).

Tabla 96: Índice de comorbilidad de Charlson y el riesgo epidemiológico de CP calculado mediante el modelo PLCO_{M2012} (p<0,001).

| Índice de Charlson | Riesgo epidemiológico de CP (%) | | Total (%) |
|--------------------|---------------------------------|------------|------------|
| | Bajo | Alto | |
| ≤1 | 10 (20,8) | 3 (1,1) | 13 (4,2) |
| 2 | 14 (29,2) | 20 (7,7) | 34 (11) |
| ≥3 | 24 (50) | 238 (91,2) | 262 (84,8) |
| Total | 48 (100) | 261 (100) | 309 (100) |

5.3.2.2.7. Otras enfermedades relacionadas con CP

EPOC

El diagnóstico de EPOC se relacionó de forma significativa con tener mayores puntuaciones de riesgo de CP (p<0,001;Tabla 97), así el 55,9% de los individuos de alto riesgo epidemiológico presentaba el diagnóstico de EPOC frente al 14,6% de los clasificados como de bajo riesgo.

Tabla 97: Diagnóstico de EPOC y el riesgo epidemiológico de CP calculado mediante el modelo PLCO_{M2012} (p<0,001).

| EPOC | Riesgo epidemiológico de CP (%) | | Total (%) |
|--------------|---------------------------------|------------|------------|
| | Bajo | Alto | |
| No | 41 (85,4) | 115 (44,1) | 156 (50,5) |
| Si | 7 (14,6) | 146 (55,9) | 153 (49,5) |
| Total | 48 (100) | 261 (100) | 309 (100) |

Sin embargo la gravedad de la EPOC cuantificada mediante la clasificación GOLD, no se relacionó con las puntuaciones de riesgo de CP (p=0,120; Tabla 98).

Tabla 98: Estadio GOLD y el riesgo epidemiológico de CP calculado mediante el modelo PLCO_{M2012} (p=0,120)

| Clasificación GOLD | Riesgo epidemiológico de CP (%) | | Total (%) |
|--------------------|---------------------------------|-----------|------------|
| | Bajo | Alto | |
| 1 | 2 (28,6) | 10 (6,9) | 12 (7,9) |
| 2 | 5 (71,4) | 97 (66,9) | 102 (67,1) |
| 3 | 0 (0) | 34 (23,4) | 34 (22,4) |
| 4 | 0 (0) | 4 (2,8) | 4 (2,6) |
| Total | 7 (100) | 145 (100) | 152 (100) |

Enfisema

La presencia de enfisema pulmonar se relacionó de forma significativa con tener puntuaciones de riesgo mayores. El 93% (107/115) de los individuos con enfisema estaban catalogados como de alto riesgo epidemiológico (p<0,001;Tabla 99).

Tabla 99: Enfisema y el riesgo epidemiológico de CP calculado mediante el modelo PLCO_{M2012} (p<0,001).

| Enfisema | Riesgo epidemiológico de CP (%) | | Total (%) |
|--------------|---------------------------------|-----------|------------|
| | Bajo | Alto | |
| No | 40 (83,3) | 154 (59) | 194 (62,8) |
| Si | 8 (16,7) | 107 (41) | 115 (37,2) |
| Total | 48 (100) | 261 (100) | 309 (100) |

Neumoconiosis

El diagnóstico previo de neumoconiosis no tuvo variaciones significativas entre los dos grupos de riesgo epidemiológico (p=0,704;Tabla 100).

Tabla 100: Neumoconiosis y el riesgo epidemiológico de CP calculado mediante el modelo PLCO_{M2012} (p=0,704).

| Neumoconiosis | Riesgo epidemiológico de CP (%) | | Total (%) |
|---------------|---------------------------------|------------|------------|
| | Bajo | Alto | |
| No | 47 (97,9) | 248 (98,1) | 295 (98,1) |
| Si | 1 (2,1) | 13 (1,9) | 14 (1,9) |
| Total | 48 (100) | 261 (100) | 309 (100) |

Fibrosis pulmonar

No se objetivaron diferencias significativas en las puntuaciones de riesgo en relación al diagnóstico de FP (Tabla 101)

Tabla 101: Fibrosis pulmonar y el riesgo epidemiológico de CP calculado mediante el modelo PLCO_{M2012} (p=0,57)

| Fibrosis pulmonar | Riesgo epidemiológico de CP (%) | | Total (%) |
|-------------------|---------------------------------|------------|------------|
| | Bajo | Alto | |
| No | 47 (97,9) | 257 (98,5) | 304 (98,4) |
| Si | 1 (2,1) | 4 (1,5) | 5(1,6) |
| Total | 48 (100) | 261 (100) | 309 (100) |

Tuberculosis

El diagnóstico de tuberculosis así como la presencia de lesiones radiológicas sugestivas de tuberculosis no fueron significativamente diferentes en los dos grupos de riesgo epidemiológico (p=0,766 y 0,0864; Tablas 102 y 103).

Tabla 102: Tuberculosis y el riesgo epidemiológico de CP calculado mediante el modelo PLCO_{M2012} (p=0,766).

| Tuberculosis | Riesgo epidemiológico de CP (%) | | Total (%) |
|--------------|---------------------------------|------------|------------|
| | Bajo | Alto | |
| No | 44 (91,7) | 242 (92,7) | 286 (92,6) |
| Si | 4 (8,3) | 19 (7,3) | 23 (7,4) |
| Total | 48 (100) | 261 (100) | 309 (100) |

Tabla 103: Lesiones sugestivas de infección tuberculosa y el riesgo epidemiológico de CP calculado mediante el modelo PLCO_{M2012} (p=0,834).

| Lesiones sugestivas de infección tuberculosa | Riesgo epidemiológico de CP (%) | | Total (%) |
|--|---------------------------------|------------|------------|
| | Bajo | Alto | |
| No | 41 (85,4) | 218 (83,5) | 259 (83,8) |
| Si | 7 (14,6) | 43 (16,5) | 50 (16,2) |
| Total | 48 (100) | 261 (100) | 309 (100) |

Neumonía previa

El diagnóstico de neumonía previa no se relacionó con la clasificación de riesgo epidemiológico (p=0,264;Tabla 104)

Tabla 104: Neumonía previa y el riesgo epidemiológico de CP calculado mediante el modelo PLCO_{M2012} (p=0,264).

| Neumonía | Riesgo epidemiológico de CP (%) | | Total (%) |
|----------|---------------------------------|------------|------------|
| | Bajo | Alto | |
| No | 44 (91,7) | 220 (84,3) | 264 (85,4) |
| Si | 4 (8,3) | 41 (15,7) | 45 (14,6) |

5.4. RECREACIÓN DE LA HISTORIA TUMORAL EN FUNCIÓN DE LOS VTD ASIGNADOS EN CADA ESTIRPE HISTOLÓGICA

La recreación de la historia tumoral se realizó calculando los periodos prepatogénico, el tiempo previo a la detección del tumor y el tiempo de adelanto diagnóstico en los 395 individuos con antecedente de hábito tabáquico, debido a que en este grupo de pacientes estaba identificado el inicio de exposición al principal agente carcinógeno con el inicio de tabaquismo. Se tomó como referencia para el inicio del tabaquismo la edad de 18 años.

El periodo prepatogénico medio fue de 36,6 años con una desviación típica de 11,5 años. Los tumores con mayor periodo prepatogénico fueron los tumores sarcomatoides, indiferenciados y microcíticos (44,4, 43,8 y 42,6 años respectivamente). Los que presentaban menores tiempos prepatogénicos fueron los carcinoides (12,7 años).

El tiempo previo a la detección del tumor obtuvo una cifra media de 7,3 años. Los tumores con mayor tiempo previo al diagnóstico fueron los tumores carcinoides con una media de 11,4 años y los adenocarcinomas, con una cifra de 10 años. Los tumores de rápido crecimiento como los microcíticos fueron los que presentaron tiempos previos al diagnóstico más bajos, con medias de 2,8 años.

El tiempo de adelanto diagnóstico global fue de 3,45 (1,3) años, esta cifra era mayor en aquellos tumores de crecimiento lento como los adenocarcinomas y carcinomas BA, con medias de 4,6 y 5,3 años respectivamente, y menores en tumores de crecimiento rápido como los ca. microcíticos que tenían una media de 1,5 años (Tabla 105).

Tabla 105: Estimación del tiempo previo al diagnóstico y tiempo de adelanto diagnóstico en años en cada estirpe histológica en los pacientes con antecedentes de hábito tabáquico.

| Histología 1 | | Periodo prepatogénico | Tiempo previo a la detección del tumor | Tiempo de adelanto diagnóstico |
|-----------------------|--------------|-----------------------|--|--------------------------------|
| Adenocarcinoma | Media | 31,61 | 9,97 | 4,59 |
| | Desv. Típ. | 11,28 | 0,00 | 0,76 |
| Epidermoide | Media | 39,47 | 6,26 | 2,98 |
| | Desv. Típ. | 9,45 | 0,00 | 0,51 |
| Cel. Grandes | Media | 40,97 | 5,84 | 2,74 |
| | Desv. Típ. | 4,31 | 0,00 | 0,33 |
| Indiferenciado | Media | 43,85 | 6,98 | 3,61 |
| | Desv. Típ. | 12,70 | 0,00 | 1,05 |
| BA | Media | 35,49 | 8,54 | 5,28 |
| | Desv. Típ. | 14,45 | 0,00 | 1,07 |
| Microcítico | Media | 42,65 | 2,84 | 1,46 |
| | Desv. Típ. | 8,81 | 0,00 | 0,21 |
| Sarcomatoide | Media | 44,42 | 6,98 | 3,59 |
| | Desv. Típ. | 11,25 | 0,00 | 0,50 |
| Carcinoide | Media | 12,73 | 11,44 | 3,15 |
| | Desv. Típ. | 12,20 | 4,85 | 0,62 |
| Total | Media | 36,55 | 7,30 | 3,45 |
| | Desv. Típ. | 11,46 | 2,75 | 1,33 |

También se realizaron estos cálculos agrupando a los CP en microcíticos y no microcíticos (Tabla 106).

Tabla 106: Estimación del tiempo previo al diagnóstico y tiempo de adelanto diagnóstico en años en los CPNM y CPM en los pacientes con antecedentes de hábito tabáquico.

| Histología 2 | | Periodo prepatogénico | Tiempo previo a la detección del tumor | Tiempo de adelanto diagnóstico |
|----------------|------------|-----------------------|--|--------------------------------|
| No microcítico | Media | 35,21 | 8,36 | 3,89 |
| | Desv. Típ. | 11,55 | 1,87 | 1,04 |
| Microcítico | Media | 42,65 | 2,84 | 1,46 |
| | Desv. Típ. | 8,81 | 0,00 | 0,21 |

6.DISCUSIÓN

El CP es una enfermedad con gran impacto social y sanitario. El propósito de este trabajo es contribuir al conocimiento epidemiológico de los pacientes con CP en nuestra región, prestando una especial relevancia a las dimensiones del tumor primario, en forma de volumen tumoral. No tenemos conocimiento de que el volumen tumoral haya sido relacionado previamente con los factores de riesgo epidemiológicos habituales. Además, como complemento a una visión global de esta enfermedad, se ha recreado su historia tumoral desde el periodo prepatogénico. Nuestra intención es analizar las ventanas de oportunidad temporal para hacer una mejor utilización de los recursos diagnósticos.

6.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA

6.1.1. *Características generales y comparación con estudios previos*

El presente estudio analizó un gran número de los casos diagnosticados de CP en Asturias en el año 2012, lo que aporta solidez a los resultados obtenidos. A diferencia de investigaciones previas, realizadas hace más de una década^(145,147), está basado íntegramente en diagnósticos anatomopatológicos y recoge una información epidemiológica más extensa, que nos permite caracterizar mejor a la población. Cabe destacar que los pacientes incluidos, tanto por el objetivo del trabajo como por el diseño (estudio retrospectivo con casos mayoritariamente del área sanitaria IV, única área con servicio de Cirugía Torácica, con un acceso parcial a los pacientes del resto de áreas), pueden no ser representativos del conjunto de pacientes con CP de la región. Sin embargo, los resultados obtenidos pueden ser comparables con estudios previos y nos pueden ayudar para establecer algunas inferencias, especialmente en lo que a tendencias se refiere.

En primer lugar debemos destacar que el número de casos recogido durante el año 2012 en el Registro de Tumores es muy superior al descrito en el estudio de Alonso et al ⁽¹⁴⁷⁾ durante el año 2001, unos 740 (si excluimos los casos de recidiva) y 521 casos respectivamente. Aunque en esta tesis no se han calculado las tasas de incidencia, la población de Asturias se ha mantenido

prácticamente estable en la última década, lo que hace intuir que está aumentando el número de casos y la incidencia de CP, como se predice en publicaciones previas ^(2,4), si bien habría que tener en cuenta otros factores confusores como el envejecimiento de la población en esta región.

La edad media de los pacientes fue de 65,7 años, algo menor que en otras series regionales y nacionales publicadas con anterioridad que superaban los 67 años ^(12,147), aunque era prácticamente idéntica a otras publicaciones más recientes ⁽¹⁴⁸⁾. Sólo un 34% de los individuos tenía una edad superior a los 70 años, porcentaje menor al de la serie publicada por Alonso-Fernández et al que fue un 8% mayor ⁽¹⁴⁷⁾. Se observó una diferencia significativa entre ambos sexos, con un diagnóstico más temprano en las mujeres (edad media de 60 años) respecto a los hombres (media 67 años). Este dato contrasta con estudios previos ^(12,147), en los que no se identifican estas diferencias entre ambos géneros, y podría estar en relación con una mayor susceptibilidad femenina ^(21,22) que a su vez favorecería la aparición de CP a edades más tempranas y una probable mayor exposición a carcinógenos, como el tabaco, que en décadas previas.

El análisis de distribución por sexo indica un claro predominio de esta enfermedad en los varones (79,6%) aunque en menor medida que en estudios anteriores de la región (92-93%)^(145,147) y nacionales (89% y 83,8%)^(12,148). El elevado porcentaje de mujeres diagnosticadas de CP (20,4%) concuerdan con las tendencias de mortalidad registradas, que muestran un aumento de casos en mujeres frente a una estabilización en los hombres ⁽⁴⁾ (Fig. 29).

El consumo de tabaco es el principal factor de riesgo para el desarrollo del CP y es conocida la clara relación dosis-efecto. En nuestro estudio el conjunto de fumadores y exfumadores representó el 96,2% de los varones y el 72,7% de las mujeres, lo que supone una prevalencia de mujeres con antecedentes de hábito tabáquico muy superior a la publicada en series regionales y nacionales situada entre 32-54%^(12,148). De manera complementaria a esta información, cabe matizar que eran no fumadores el 8,6% de los individuos (27,3% de las mujeres y 2,5% de los varones). Esto supone un leve aumento del global de no fumadores (respecto

al 6% de Alonso-Fdez el al) pero con una disminución importante de las mujeres no fumadoras, situadas actualmente en el 27,3% frente al 56% estimado hace 10 años en Asturias (Fig 29). La posible influencia del tabaquismo pasivo no ha sido objeto de estudio en el presente trabajo. En los varones se aprecia que el porcentaje de exfumadores sobrepasa ya al de fumadores actuales, tendencia que se mantiene desde hace pocos años⁽¹²⁾. La mayoría de los individuos había dejado de fumar en los últimos 15 años con una media de 12 años desde el abandono tabáquico. Estos resultados son similares a los publicados en el estudio EPICLIP-2003 ⁽¹²⁾, donde el 79% de los pacientes habían dejado de fumar en los últimos 15 años, con una media de 10,2 años desde el abandono del consumo. Así mismo, estos datos son coherentes con los estudios que afirman que existe un riesgo aumentado de desarrollo de CP también en los exfumadores, especialmente en los 10-15 años desde el abandono del tabaco ⁽¹⁴⁹⁾.

La intensidad media de tabaquismo fue de 51,1 (23,9) pq-año en ambos sexos, siendo el promedio superior en los varones 52,9 (24,5) vs 41,4 (18,7) en las mujeres. Estudios previos reflejan cifras algo mayores en Asturias con medias de 54,7(24,6) pq-año. En otras regiones se han publicado cifras más elevadas, con medias de 67 (30,7) pq-año⁽¹⁵⁰⁾, 65,4 pq-año en varones y 58,1 pq año en mujeres⁽¹²⁾.

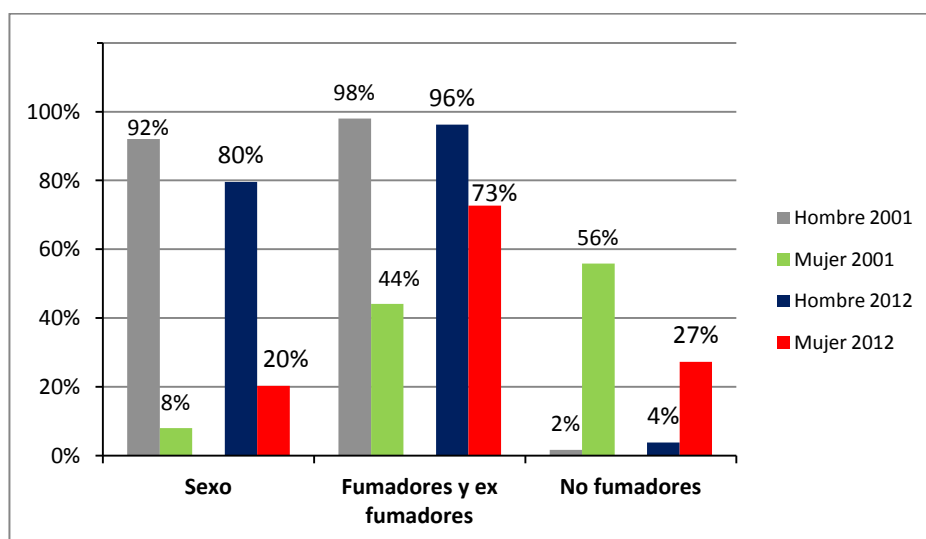


Figura 29: Frecuencias de género y hábito tabáquico en los años 2001 y 2012 en Asturias. (Los porcentajes en el género son respecto al total de casos y en fumadores, exfumadores y no fumadores respecto al total de hombres y mujeres).

En cuanto a otros factores de riesgo de CP cabe destacar que el 37% de los individuos tenía una profesión con probable exposición a carcinógenos ambientales, un alto porcentaje secundario a la importante presencia en nuestra región de la minería y otras industrias. Debido a la dificultad para la recogida de la historia laboral completa y el factor confusor del tabaquismo, no existen estudios recientes que aporten cifras sobre la prevalencia de CP en la exposición laboral en España. Según los datos recogidos en la base de datos CAREX⁽⁵³⁾, en España estarían expuestos un 12,9 y 1,8% de los trabajadores a sílice y asbesto, respectivamente. En nuestro caso existía exposición a sílice en el 18% de los casos y a asbesto en un 2% de la muestra, en la mayoría de los casos coincidiendo con la exposición a sílice. Además, se estimó que el 18 % tenía una profesión con riesgo intermedio de CP, aunque la mayoría el 63,2% presentaba una profesión con riesgo bajo de exposición a carcinógenos relacionados con CP. En el trabajo publicado por Caicoya M et al ⁽¹⁴⁵⁾ en el año 2003, se aportan cifras superiores para la población con ocupación de posible riesgo, situada en torno al 50,2% y la de ocupación sin riesgo (38,7%).

Un bajo IMC, es otro factor de riesgo más controvertido y menos conocido ya que existen pocos trabajos que recojan el peso y la talla. En nuestro estudio, el IMC medio fue 27 (desviación típica 4,1) similar a otros registros españoles ⁽¹⁵¹⁾. El 70% de los pacientes tenían un IMC>25 en el momento del diagnóstico y solamente un 2,2% tenía un IMC menor de 18, por lo que el bajo peso no parece tener una especial relevancia en nuestra serie. No obstante, posiblemente sería más útil conocer el porcentaje de pérdida de ponderal como factor pronóstico.

El nivel educativo es un indicador utilizado para enmarcar a los pacientes en una clase socioeconómica, aunque pocas veces se recoge en las investigaciones epidemiológicas. En nuestro estudio la mayoría de los pacientes (70%) tenía un nivel educativo menor o igual a la educación secundaria. En otra publicación de casos y controles de nuestra región⁽¹⁴⁵⁾ también se recogió el nivel socioeconómico

de estos pacientes constatándose que el 33,5 % de los mismos pertenecían a la clase V (trabajadores no cualificados). Estos datos apoyan la teoría de que existe un mayor riesgo de CP entre los individuos menos cualificados, ya sea por un acceso a puestos de trabajo con mayor exposición a carcinógenos, un mayor consumo de tabaco o peores condiciones socio sanitarias.

Debido a que el CP suele diagnosticarse en personas fumadoras y exfumadoras de edad avanzada, no es sorprendente la elevada frecuencia de comorbilidad. En nuestros casos, el índice de Charlson tuvo un valor medio de 4,8 y solamente un 6,7% de los pacientes presentaba una comorbilidad baja o ausente. Esto refleja un mayor grado de enfermedades asociadas que en estudios de otras regiones ⁽¹⁵²⁾ donde más del 50% tenía un índice de comorbilidad ≤ 1 . Aunque en el citado estudio se utiliza el I. Charlson clásico, no ajustado por edad, lo que puede hacer más difícil la comparación de datos.

Entre las enfermedades asociadas al CP destacó principalmente la EPOC presente en un 38% de los casos (43% en varones y 18,2% en mujeres). En un estudio de cohorte gallego publicado recientemente, se da una prevalencia de EPOC muy similar, 39,8% ⁽¹⁵⁰⁾; de igual manera, en otro estudio multicéntrico nacional se refiere un 47,9% de comorbilidad respiratoria en hombres y un 21,4% en mujeres⁽¹⁴⁸⁾. Lamelas P et al también aportan en un artículo publicado en el 2014 cifras de 42,3% de individuos diagnosticados de EPOC en fumadores y 8,6% en no fumadores ⁽⁵⁵⁾. Otros estudios refieren cifras incluso más altas, llegando al 67,4% de pacientes con CP y diagnóstico de CP en una consulta especializada⁽¹⁵³⁾. Estos datos reflejan la alta prevalencia de fumadores y sus comorbilidades entre los pacientes con CP.

La función pulmonar expresada como FEV₁ promedio era del 73,7 (20,5)%, siendo significativamente menor en los varones que en las mujeres (72,2 vs 81,1%), el 58,6% de los pacientes presentaban un FEV₁ menor del 80%. La mayoría de los pacientes presentaban una obstrucción moderada-grave, el 67,7% de los EPOC pertenecientes al nivel GOLD 2 y el 21,7% al nivel GOLD 3. En estudios

previos también se reflejan cifras de FEV₁ promedio menores de 62(19)% y estaban situados en su mayoría en la clasificación GOLD 2 y 3 (en el 53,6 y 24%)(¹⁵⁰). En conjunto, estos datos indicaron un alto porcentaje de pacientes con disminución en la función pulmonar y obstrucción moderada-grave. Entre nuestros casos fue mayor el número de individuos con descenso en el FEV₁% y probable obstrucción espirométrica que el número pacientes diagnosticados previamente de EPOC. Estos datos apoyarían el valor de añadir el descenso del FEV₁ (respecto a los valores de referencia normales) como factor de riesgo de CP (^{81,154}).

El enfisema radiológico estaba presente en el 30% de los pacientes cifra inferior a las referidas en otros estudios. Aunque no existen muchas publicaciones en sobre la prevalencia del enfisema en series grandes de casos con CP, citamos dos investigaciones recientes. La primera, realizada en el contexto de la práctica clínica, mostraba que el 72% de los pacientes diagnosticados de CP tenía enfisema radiológico respecto al 28% de los controles. En el otro caso, se trataba de pacientes diagnósticados dentro de un estudio de screening, en los que se objetivó que el 60% presentaba enfisema frente al 23% de los controles(¹⁵¹). El hecho de considerar el enfisema como factor de riesgo de CP desde hace relativamente pocos años, en los que existe un mayor interés en el screening de CP y están más disponibles los medios tecnológicos necesarios para su adecuada evaluación y cuantificación, hace que los datos de prevalencia sean relativamente desconocidos.

Otras enfermedades pulmonares predisponentes al desarrollo de CP se describieron en porcentajes bajos. Existían lesiones de fibrosis pulmonar en solo el 1,6%, sin embargo eran más frecuentes las lesiones post específicas, presentes en el 14,8% de los casos, aunque solamente tenía el diagnóstico de tuberculosis previa el 6,7% de los individuos. Estas cifras pueden no ser representativas debido al desconocimiento de su origen en muchos casos, aunque la tuberculosis es una enfermedad de elevada prevalencia en Asturias y es de esperar un elevado porcentaje de la población con lesiones residuales. Presentó antecedentes de

neumonía el 12,5% de la muestra, con un tiempo medio transcurrido desde la misma de unos 8 años, cifra que apoya la teoría de que la neumonía actúa como factor predisponente al CP, a pesar de que en ocasiones, el propio tumor predisponga a la inmunosupresión y favorezca la aparición de infecciones pulmonares, en cuyo caso, el periodo de tiempo entre el diagnóstico de la neumonía y el tumor sería mucho más corto⁽⁹²⁾.

En nuestra serie, se registraron antecedentes familiares de CP en el 10,4% de los casos (de los cuales el 69% eran familiares de primer grado); este porcentaje, es inferior al recogido en estudios previos que aportan cifras del 25%⁽¹⁵¹⁾. Existe la posibilidad de que haya habido un sesgo de memoria en nuestro estudio debido a las características retrospectivas del mismo.

El modo de presentación más habitual del CP fue un hallazgo radiológico casual (en un 23% de los casos) cifra muy superior a otras publicadas en torno al 11,6%⁽¹⁵⁵⁾. Las siguientes causas más frecuentes de motivo de consulta fueron, el dolor torácico y disnea, ambos en el 18,8% de los casos, seguidas de tos (11,1%), hemoptisis (9,5%) y clínica neurológica (7,2%). El síndrome general estaba presente en el 34% de los pacientes, aunque no constaba como causa más frecuente de motivo de consulta, probablemente porque en la gran mayoría de las ocasiones los pacientes eran valorados en un servicio de Neumología y estaban previamente seleccionados, a diferencia de otros estudios en los que se incluía servicios de Medicina Interna que valoran una mayor variedad de patologías. En este aspecto, en publicaciones previas, los síntomas que motivaron con más frecuencia la consulta médica son variables, en algunas el síndrome general (20%), el dolor torácico (19%) y la hemoptisis (17%)⁽¹⁵⁵⁾. En otras publicaciones basadas en estudios multicéntricos, en promedio, los síntomas más frecuentes son la tos (31%), la pérdida de peso (23,8%), y el dolor torácico (22%), ocupando un lugar menos relevante los hallazgos radiológicos (13,7%)⁽¹²⁾. En cualquier caso, cada vez es mayor la proporción de pacientes en la que se detecta el tumor de una manera casual debido a una anormalidad radiológica sin síntomas inicialmente atribuidos a tumor. Se trata a menudo de pacientes con enfermedades previas

(EPOC, antecedentes de neoplasias, etc) y edad avanzada, que realizan pruebas por un motivo diferente a la sospecha de CP y en los que acaba confirmándose la enfermedad. Este dato es un reflejo del envejecimiento de la población y de un probable mayor uso de pruebas diagnósticas que hace unos años.

El tipo histológico más frecuente en ambos sexos fue el adenocarcinoma que representaba el 45,4% de la muestra, seguido del epidermoide (31,4%) y CPM (17,7%). El adenocarcinoma constituía el 41,9% de los CP en varones y el 59,1% en mujeres. Estos porcentajes confirman la tendencia al aumento del número de diagnósticos de adenocarcinoma en los últimos años ⁽¹⁴⁸⁾ (Fig. 30) En el estudio publicado por Alonso-Fernández et al (en el año 2005) con pacientes de nuestra región, aún se observaba un predominio de la estirpe epidermoide, que suponía el 47,2% del total ⁽¹⁴⁷⁾ (Fig. 31). Este cambio en el tipo histológico también es coherente con el conocimiento previo sobre el aumento mundial del adenocarcinoma hasta convertirse en la estirpe más común, principalmente por el cambio en la composición de los cigarrillos, con más nitrosaminas y menor cantidad de alquitrán y nicotina, y un comportamiento modificado de los fumadores, que realizan inhalaciones más profundas y rápidas para obtener una mayor absorción de la nicotina, esto favorece la llegada de humo a zonas más distales y al desarrollo de adenocarcinomas. También debemos añadir como factor influyente, el aumento de casos de CP en no fumadores y mujeres en los que es más frecuente el adenocarcinoma.

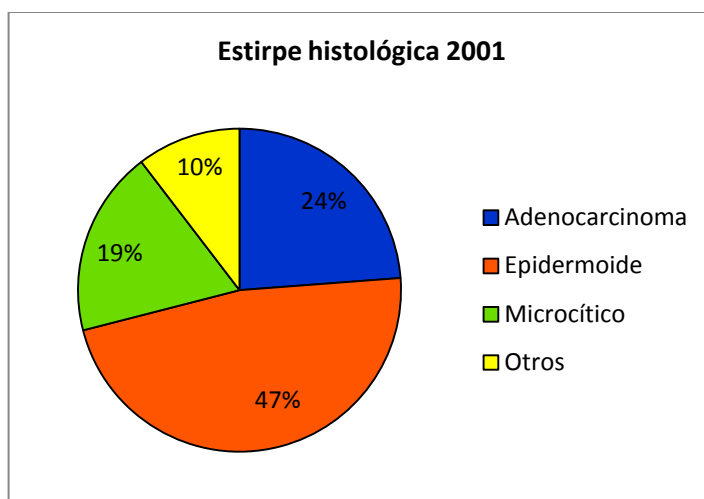


Figura 30: Frecuencias de cada estirpe histológica de CP en el año 2001 en Asturias.

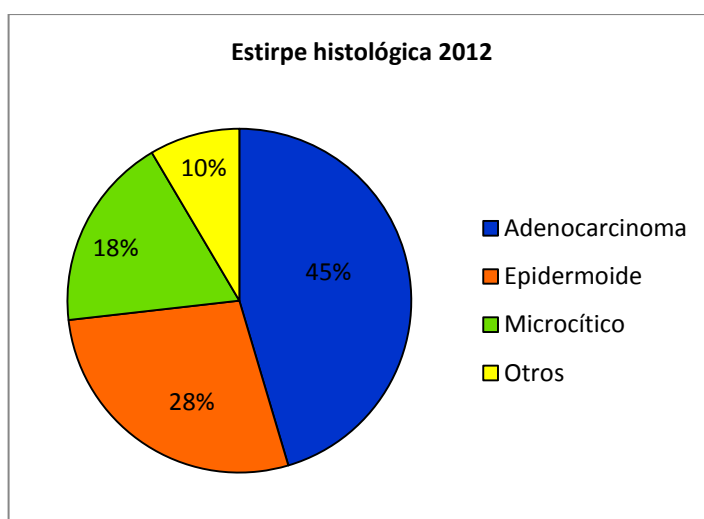


Figura 31: Frecuencias de cada estirpe histológica en el año 2012 en Asturias.

En cuanto a la extensión tumoral y la clasificación TNM, es destacable que el 26,9% de nuestros pacientes presentaban CP locales (I: 18,3%, II: 8,6%), el 26,4% localmente avanzados (III) y el 46,8% se presentaba como enfermedad metastásica (estadio IV) en el momento del diagnóstico (el 41,6% de los CPNM y el 69,6% de los CPM). En estudios previos de la región hay un mayor número de pacientes en estadios locales (I: 34,5% y II 34,7%) y menor el número de pacientes diagnosticados en estadio IV (34,7%)⁽¹⁴⁷⁾. Otros estudios multicéntricos, presentaron cifras más cercanas a las nuestras con un menor porcentaje de pacientes en estadios I y II (16,4 Y 3,5%) y un alto porcentaje de pacientes en

estadio IV 42,5%⁽¹²⁾. Las variaciones en las proporciones de los estadios podrían estar influidas por las diferentes clasificaciones TNM empleadas, en nuestro caso se utilizó la 7ª versión de estadificación de CP publicada en 2009 por la IASLC, mientras que en los estudios previos mencionados^(12,147) se utilizó la 5ª versión publicada en 1997. Además el empleo rutinario actual de métodos diagnósticos con elevada sensibilidad como el TC-PET también contribuyó a una mejor estadificación una mayor detección de enfermedad metastásica.

Dentro de cada estirpe, se diagnosticaron con más frecuencia en el estadio IV los carcinomas sarcomatoides, los indiferenciados, CPM, BA y adenocarcinomas. La estirpe diagnosticada con más frecuencia en estadio I fue el carcinoide. Esto estaría justificado por la propia biología de cada tumor, con diferente agresividad, aunque también influyen múltiples condicionantes como la localización tumoral, la presencia de sintomatología y la demora diagnóstica.

En cuanto al tratamiento aplicado, las posibles combinaciones de modalidades terapéuticas iniciales se clasificaron en 5 grandes grupos: cirugía, radioterapia, quimioterapia, tratamiento combinado de inicio y medidas paliativas.

El porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico fue el 16,9%, (20,33% si excluimos a los CPM, dado que ninguno recibió tratamiento quirúrgico), tratamiento paliativo el 18,8% y el tratamiento combinado de inicio 35,9%. En estudios multicéntricos previos⁽¹²⁾ el promedio de tratamientos quirúrgicos fue similar, 14,9% y si se consideraban solo los CPNM, la proporción aumentaba hasta el 19,9%. En el artículo de Alonso et al⁽¹⁴⁷⁾, se refieren cifras mayores, en torno al 21,3% del global y un 28% de los CPNM. Sin embargo, debemos destacar, que en dichas publicaciones también se registraron cifras mayores de pacientes que recibieron solo medidas paliativas, en torno al 26-30%.

Estos datos nos orientan a dos hechos: por una parte, no se ha realizado un mayor porcentaje de cirugías dado que como hemos visto existe un elevado número de pacientes diagnosticados en estadios avanzados y con elevada comorbilidad asociada que limitan este tipo de tratamiento; por otra parte, parece que existe una tendencia creciente de la aplicación de los tratamientos con radioterapia y quimioterapia, solos o en combinación (en el 64,3% de los casos) con intención curativa, declinándose el tratamiento paliativo de inicio para un menor número de pacientes. El desarrollo de los nuevos tratamientos quimioterápicos y terapias dirigidas, como los inhibidores de la tirosin quinasa, y las mejoras en los equipos de radioterapia han contribuido con seguridad a este hecho.

6.1.2. Supervivencia

Nuestra investigación se realizó con 432 pacientes de diferentes áreas sanitarias, lo que pudo dificultar el seguimiento y contribuir a modificar los resultados. Al año vivían 172 pacientes (39,8%) de los cuales el 87,2% eran CPNM y a los dos años del 9,4%. Nuestras cifras son algo menores a las publicadas por Alonso-Fernández et al, que refiere una supervivencia al año del 40% y a los dos años del 14%. En estudio EUROCORE-5 se publicaron supervivencias en España del 37,7% al año y 10,7% a los cinco años de seguimiento, siendo la media europea del 39% al año y 13% a los 5 años. En el estudio EPICLIP 2003 se estiman unas supervivencias medias del 13,8% a los 3 años. El presente trabajo no abarca un periodo de 3 o 5 años para evaluar la supervivencia, por lo que nuestros resultados no pueden ser comparados en igualdad de condiciones con estudios epidemiológicos como el EUROCORE⁽¹⁵⁶⁾ ni el EPICLIP-2003⁽¹⁵⁷⁾.

En nuestro caso, la supervivencia se analizó a los dos años y cuatro meses del comienzo el estudio (Mayo de 2014) para la mayoría de pacientes, (exceptuando 22 pacientes en cuyo caso el seguimiento fue mayor). La mediana de supervivencia global fue de 45 semanas (IC del 95% 38,7-51,3), igual en hombres (45 semanas; IC: 37,8-52,2) y mujeres (45 semanas; IC: 32,2-57,7). Estas

cifras son coherentes con las publicadas previamente en Asturias⁽¹⁴⁷⁾ de 36,4 semanas en global, 36,7 semanas en varones y 31,7 semanas en mujeres.

En función de la extensión tumoral, los estadios localizados tuvieron una supervivencia mayor (posiblemente influenciada por el mayor tiempo de seguimiento muy prolongado de algunos pacientes, especialmente de estadio I que se habían diagnosticado en el año 2007), de manera que la mediana de supervivencia en el estadio I fueron 182 semanas (IC 42,6-323,5), mientras que en los estadios III y IV fueron 71 (IC 50,7-92,6) y 17 (IC 12,1-21,8) semanas respectivamente. En estudios previos de la región⁽¹⁴⁷⁾ se observaron medianas menores, de 63 semanas para el estadio I y 44,7 y 20,9 para el estadio III y IV a los 3,5 años del comienzo del estudio. En el artículo publicado por de Cos JS et al ⁽¹⁵⁷⁾ con datos recogidos de varios centros españoles, se registraron supervivencias también menores, de 24,5 meses (98 semanas) para los estadios I y II, 9 meses (36 semanas) para el estadio III y 5 meses (20 semanas) para el estadio IV, aunque los autores matizan que existían diferencias entre los centros, dependiendo fundamentalmente del acceso y aplicación del tratamiento quirúrgico. De nuevo, debemos destacar que el uso generalizado actual del PET-TC previamente a la cirugía define de forma más segura el estadiaje y la definición de los verdaderos estadios I, lo que justificaría la mejor supervivencia de los estadios I del presente estudio, respecto a los realizados hace una década.

De forma similar a lo sucedido en el estadio tumoral, los volúmenes tumorales menores presentaban supervivencias mayores, 78,4 semanas en los tumores pequeños (del primer tercil de volumen) frente a 33,5 semanas en los grandes (tercer tercil de volumen).

También existieron diferencias significativas en la supervivencia en función de las diferentes estirpes histológicas, de manera que los carcinomas epidermoides los que presentaban supervivencias más prolongadas (mediana 70 semanas), seguidos de los BA (63 semanas) y los adenocarcinomas (40 semanas). Las estirpes con supervivencias menores fueron los los indiferenciados (10 semanas), sarcomatoides (19 semanas) y los microcíticos (32 semanas).

En este punto debemos tener en cuenta que el estadio al diagnóstico sea lo que probablemente tenga un mayor peso en la supervivencia, aunque la estirpe histológica y la agresividad natural del tumor también tengan un carácter fundamental. En un estudio gallego⁽¹⁵²⁾, se observan supervivencias medias menores, pero manteniendo la tendencia a presentar supervivencias más largas en las estirpes epidermoides y adenocarcinoma (50,2 y 38,3 semanas respectivamente) frente a los microcíticos (31,4 semanas). En otras investigaciones realizadas a nivel nacional se diferenciaron las estirpes únicamente en CPCP o CPNCP, presentando supervivencias entre 24 y 32 semanas respectivamente⁽¹⁵⁷⁾. Se ofrecen cifras más próximas a las nuestras en estudios de la región con medianas de 35,1 y 39,7 semanas para los CPM y CPNM⁽¹⁴⁷⁾.

De forma adicional se analizó la relación de otros factores pronósticos con la supervivencia. En general una mayor edad se corresponde con una menor supervivencia, especialmente en el grupo mayor de 72 años. Esto probablemente se deba a un mayor grado de comorbilidad y diagnóstico en estadios avanzados con menores opciones terapéuticas, aunque curiosamente en nuestros pacientes no se objetivaron diferencias significativas en la supervivencia en función del I. de Charlson. Tampoco se obtuvieron diferencias en cuanto al hábito tabáquico y la presencia del diagnóstico de EPOC.

El modelo multivariante se realizó con las variables: tratamiento, IMC, estadio tumoral y volumen agrupado en terciles. Entre las variables asociadas a una mayor supervivencia, se puso de manifiesto, como era de esperar que cualquier modalidad con intención terapéutica presentaba supervivencias significativamente superiores al tratamiento paliativo. Los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico tuvieron supervivencias medianas de 303 semanas, seguidos del tratamiento combinado (65 semanas). Los pacientes que recibieron tratamiento paliativo tuvieron una supervivencia mediana de 9 semanas únicamente. Nuestros datos muestran supervivencias mayores que los pacientes del estudio de Alonso-Fernández MA et al⁽¹⁴⁷⁾, que también

mostraron supervivencias muy superiores en aquellos pacientes sometidos a cirugía (69,3 semanas), quimioterapia sola o en combinación con radioterapia (39,6 semanas) y radioterapia (30 semanas) respecto a los que solamente reciben tratamiento paliativo (13,3 semanas). Nuestros resultados también son más favorables que estudios multicéntricos⁽¹⁵⁶⁾, que presentaron supervivencias de 144 semanas (36 meses) para los pacientes con tratamiento quirúrgico, 32 semanas (8 meses) para los pacientes que recibieron tratamiento con quimio y/o radioterapia y 8 semanas (2 meses) para aquellos en los que se tomaron solamente medidas paliativas.

El IMC se posicionó como un factor influyente en la supervivencia. Un mal nivel nutricional, y un bajo estado ponderal pueden condicionar, a priori, cambios en la supervivencia debido a que ambos se asocian al síndrome general e implican inmunodepresión y mayores tasas de fracaso terapéutico. Por otra parte la obesidad se asocia con un aumento de las comorbilidades que pueden condicionar el tratamiento (por ejemplo, las enfermedades cardiovasculares pueden limitar las opciones de cirugía y quimioterapia). A pesar de esto, los pacientes con IMC <25,6 y un IMC >28,3 presentaron supervivencias significativamente mayores que aquellos con IMC 25,6-28,3. Es decir, que los individuos con tendencia al normopeso y obesidad, presentaban supervivencias más prolongadas que aquellos con sobrepeso. Es posible que los pacientes normopeso presenten menos comorbilidades asociadas y que los obesos tengan un mayor seguimiento médico que justifiquen estos datos.

En cuanto al estadio tumoral no se encontraron diferencias significativas entre el estadio I con II y III pero sí con el IV donde se produce un cambio radical en la supervivencia; estos datos son un fiel reflejo de las opciones terapéuticas aplicadas, además de la evolución natural de la enfermedad.

El volumen se comportó de manera similar al estadio tumoral, de manera que no hubo diferencias significativas entre los tumores pequeños y medianos, pero sí entre éstos y los tumores grandes. Probablemente esto también vaya asociado al tipo de tratamiento aplicado de manera que los tumores pequeños y

medianos tengan más opciones quirúrgicas además de con radioterapia y/o quimioterapia.

6.2. RELACIÓN DEL VOLUMEN TUMORAL CON LOS FACTORES DE RIESGO EPIDEMIOLÓGICOS, CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-RADIOLÓGICAS, TIPO HISTOLÓGICO, ESTADIO Y TRATAMIENTO.

En los últimos 15 años el análisis volumétrico (calculado por métodos manuales, automáticos o semiautomáticos) ha cobrado mayor interés y se ha propuesto como una herramienta útil en la medición inicial y evaluación del crecimiento de los nódulos pulmonares.

Las dimensiones de un nódulo pulmonar nos ayudan a determinar su naturaleza (benigna o maligna) y sus medidas nos ayudan a realizar su seguimiento y respuesta al tratamiento.

El estadio tumoral en el momento del diagnóstico, basado parcialmente en su tamaño, es el determinante principal del pronóstico de la enfermedad y de la supervivencia del paciente ⁽¹⁵⁸⁾.

El tamaño tumoral al diagnóstico también se ha sugerido como reflejo del crecimiento de un tumor. Se ha propuesto la teoría de que los tumores más pequeños al diagnóstico tienen VTD mayores (y por tanto menor velocidad de crecimiento) que los tumores grandes que presentarían velocidades de crecimiento mayores. Esto se ha objetivado en estudios realizados dentro de la práctica clínica habitual y dentro de los protocolos de screening^(126,135).

Son muy escasas las publicaciones que hablen sobre la relación o posible asociación del tamaño tumoral, basado en el diámetro máximo, con ciertas características epidemiológicas como se ha publicado recientemente en el artículo de Chen et al ⁽¹⁴⁶⁾. Pero hasta ahora no se había realizado un estudio que relacione el volumen tumoral con los principales factores de riesgo utilizados en los modelos de predicción de riesgo aplicados como herramientas de selección de pacientes para los estudios de screening.

En nuestra investigación se analizó la posible relación del volumen tumoral, con varias características epidemiológicas y clínico-radiológicas, además de con el tipo histológico, estadio y tratamiento.

6.2.1. Factores de riesgo epidemiológicos.

6.2.1.1. Factores de riesgo endógenos

En el presente estudio se objetivó que entre los factores de riesgo endógenos, los pacientes con historia previa de neoplasia presentaban con mayor frecuencia tumores de volumen pequeño. Esto podría estar relacionado con un mayor seguimiento de estos pacientes en los que es más habitual realizar pruebas de imagen que permitan visualizar los tumores con dimensiones menores (Fig. 32). Por el contrario, no se objetivaron diferencias en cuanto al volumen tumoral respecto a la edad, el sexo, ni los antecedentes familiares de CP.

Se comprobó que los varones presentaban diámetros tumorales algo mayores que las mujeres, pero las diferencias no alcanzaron la significación estadística (los diámetros medios en varones y mujeres fueron 47,8 y 42,3 cm respectivamente). En el cálculo del volumen tumoral también se observó esta misma tendencia. Aunque no son totalmente comparables por las diferencias metodológicas, podemos nombrar como referencia el artículo de Chen et al⁽¹⁴⁶⁾, en el que se objetivó que los varones presentaban al diagnóstico tumores de mayor tamaño (con diámetros medios de 3,4 y 3 cm respectivamente). En dicho artículo se propone como causa principal de esta diferencia a la carga tabáquica (como se explica en el punto de factores de riesgo exógenos), mucho mayor en los varones. También se han objetivado distintos VDT en ambos sexos. Las mujeres, en las que son predominantes los adenocarcinomas, presentan habitualmente VTD más prolongados que los varones⁽¹²⁵⁾, pero son un grupo poblacional considerado históricamente de bajo riesgo de CP, por lo pueden tener una baja sospecha

diagnóstica inicial y como consecuencia una demora diagnóstica que hace que al final no difieran en las dimensiones del tumor primario, ni en el estadio tumoral al diagnóstico.

La edad mediana era similar en los tres grupos de volumen tumoral comparados, sin tener un peso importante en el tamaño del tumor al diagnóstico. Se desconoce si existen diferencias de VTD asociadas a la edad, aunque en un estudio se observaron menores VTD en mayores de 70 años⁽¹³⁹⁾.

Una pequeña proporción de pacientes tenía antecedentes de CP de primer o segundo grado en la familia, sin que este factor tuviera una relación significativa con el volumen tumoral.

En cuanto a otros factores de riesgo, tampoco se objetivaron diferencias en el IMC respecto al volumen tumoral.

6.2.1.2. Factores de riesgo exógenos.

Entre los factores de riesgo exógenos, el volumen tumoral se relacionó con el hábito tabáquico y la presencia de enfisema.

Los exfumadores presentaban con más frecuencia tumores pequeños, los fumadores actuales tumores grandes, y en los no fumadores eran más habituales los tumores medianos. Sin embargo no se encontró relación entre el volumen tumoral y el consumo de tabaco medido como pq-año o cigarrillos-día, ni con la duración del tabaquismo (que era similar en fumadores y exfumadores). Uno de los objetivos principales del artículo de Chen et al⁽¹⁴⁶⁾, fue la búsqueda de la existencia de una teórica relación del consumo de tabaco con el tamaño tumoral. En su estudio se observó que los pacientes fumadores y exfumadores tenían tamaños tumorales más grandes, así como una relación entre la carga tabáquica (cigarrillos-día y número de años fumados) y el tamaño tumoral. Este hecho se justificó por la hipótesis de que la nicotina estimula el crecimiento celular a través de la activación de los receptores colinérgicos nicotínicos (en concreto los CHRNA3), que parecen tener una mayor expresión en los pacientes

fumadores. Estos datos sugieren que el tabaco podría acelerar el crecimiento tumoral a través de una mayor expresión de los receptores nicotínicos colinérgicos ^(159,160).

En nuestro caso, no parece confirmarse esta teoría dado que no existe una relación directa entre el volumen tumoral y la carga tabáquica. El diagnóstico de tumores grandes parece obedecer a la historia natural de la enfermedad, que presenta un largo periodo silente en cuanto a sintomatología.

El volumen tumoral pequeño parece más relacionado con la sospecha diagnóstica de alguna enfermedad asociada al tabaquismo y es posible que los pacientes exfumadores tengan un mayor seguimiento médico por un mayor grado de comorbilidad (Fig. 32). La revisión posterior de nuestros datos apoya esta teoría, de manera que se observó una mayor comorbilidad global entre los pacientes exfumadores y fumadores activos medida con I. Charlson que era ≥ 3 para el 51,5% (183/355) de los primeros y el 40,5% (144/355) de los segundos. Si comparamos el porcentaje de pacientes diagnosticados de EPOC en ambos grupos, observamos que el 93,3% (97/104) de los exfumadores estaban diagnosticados de EPOC, y solamente el 51,5% (66/128) de los fumadores tenían este diagnóstico. Sabemos que el abandono del tabaquismo reduce a largo plazo el riesgo de CP y otras comorbilidades asociadas, pero en los primeros años de abstinencia, este riesgo es similar a los fumadores activos, incluso pueden presentar una prevalencia falsamente mayor (como se muestra en nuestros datos), porque se ha abandonado el tabaco tras presentar sintomatología o el diagnóstico de alguna enfermedad asociada al mismo.

El diagnóstico de enfisema también se relacionó con un volumen tumoral pequeño al diagnóstico, presumiblemente por el mismo motivo (un mayor seguimiento médico), dado que el enfisema se diagnostica mediante pruebas de imagen, que a su vez se realizan con más frecuencia en pacientes con patologías previas. Paradójicamente, en el artículo de Chen et al, se observaron volúmenes tumorales mayores en pacientes con enfisema, aunque cabe comentar que la

diferencia, a pesar de que fue significativa, era mínima, solamente de 0,5 cm de media. También debemos mencionar que en este artículo hubo un gran porcentaje de neoplasias en estadio I (50%), por lo que, en general los tumores eran pequeños y parece más difícil obtener diferencias clínicamente significativas.

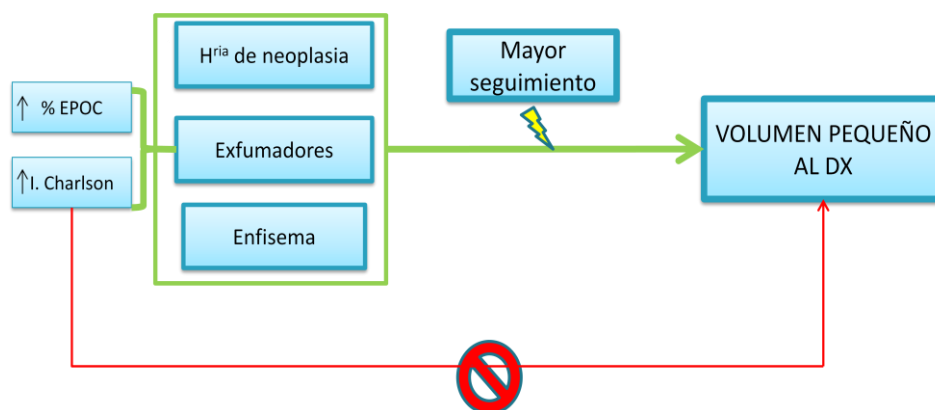


Figura 32: Relación del volumen tumoral pequeño con los factores de riesgo epidemiológicos.

No obstante al igual que con el tabaquismo (cuantificado en pq- año), no se observó una relación directa entre el volumen tumoral y el I. Charlson o la EPOC que no variaron significativamente entre los tres grupos de tamaño tumoral. Estos factores de riesgo parecen condicionar la aparición del tumor, pero no su volumen.

Tampoco se objetivó una relación entre el FEV₁ y el volumen tumoral agrupado en terciles. La mayoría de casos eran estadios GOLD 2, con descensos moderados del FEV₁, lo que pudo dificultar la observación de diferencias significativas. A pesar de esto, se obtuvo una débil correlación negativa entre el FEV₁% y el volumen tumoral en mm³ (en valores absolutos), por lo que sería necesaria una muestra mayor para una mejor interpretación.

En cuanto a otras patologías pulmonares que pueden favorecer el desarrollo del CP a través del mecanismo de inflamación crónica, estarían la fibrosis pulmonar, tuberculosis y el antecedente de neumonía previa, pero ninguna de ellas parece tener relación con el volumen tumoral. Es posible que la

causa de no advertir diferencias en los volúmenes tumorales en los pacientes con estas enfermedades se deba a una muestra escasa de estas entidades en nuestros pacientes.

Asturias es una región con un alto porcentaje de puestos de trabajo asociados a la industria y a la minería, con exposición a productos que junto al trabajo que favorecen la carcinogénesis y que podrían influir en un rápido crecimiento tumoral, pero a su vez con un seguimiento laboral más estricto que en otras profesiones. En nuestra serie, el 37% se clasificó como de profesión de riesgo alto o intermedio, sin embargo, ni la profesión de riesgo ni la exposición a sílice o asbesto condicionaron diferencias en el volumen tumoral.

6.2.2. Área sanitaria de procedencia, características clínico-radiológicas, tipo histológico, estadio y tratamiento.

No se objetivaron diferencias en el volumen tumoral en los pacientes de las distintas áreas sanitarias de Asturias. Este dato más allá de tener una implicación fisiopatológica, podría reflejar una desigualdad en el acceso a la atención médica o a las pruebas diagnósticas. Sin embargo, Asturias es una región con amplia cobertura sanitaria y servicios de Neumología en todas sus áreas sanitarias, lo que facilita la atención médica especializada independientemente del lugar de residencia.

Tampoco se objetivaron diferencias entre los diferentes motivos de consulta, llamando la atención que los hallazgos casuales y el dolor extratorácico se presentaron de forma más frecuente como tumores pequeños (en un 51 y 47,6% respectivamente). Es lógico presuponer que los tumores que no han causado síntomas y que han sido descubiertos de forma casual tengan unas dimensiones menores. Sin embargo, es destacable que los pacientes con tumores que causan dolor fuera del tórax (generalmente asociado a metástasis) tengan un volumen primario bajo. Para explicar este hecho revisamos estos casos y constatamos que

se trata de 23 pacientes, de los cuales 21 eran estadios IV y 2 eran estadios IIIB. Se clasificaron como tumores con volumen pequeño porque aunque se realizó la medición de la masa tumoral de mayor tamaño, presentaban varios nódulos pulmonares en muchos casos bilaterales. En estos pacientes, para estimar la importancia del volumen tumoral total habría que cuantificar la suma del volumen de los nódulos de mayor tamaño presuponiendo que forman parte de un mismo primario de rápido crecimiento. Por lo mencionado anteriormente, el dolor periférico no estaba en realidad asociado a tumores pequeños únicos, si no a estadios avanzados con enfermedad metastásica.

En los tumores grandes, los síntomas más frecuentes fueron el dolor torácico y la disnea. Los síntomas más asociados a tumores grandes son la disfonía y la fiebre, que cuando estaban presentes correspondieron a tumores grandes en el 83,3 y 60% respectivamente. La causa de que un tumor produzca disfonía es la afectación del nervio recurrente laríngeo, habitualmente por la infiltración directa, afectación metastásica o adenopática, lo que clasifica al tumor en estadio T4, contraindicando el tratamiento quirúrgico. También es plausible que la fiebre sea consecuencia de tumores grandes ya que esta descrita en relación a infecciones (generalmente neumonías post obstructivas) o como parte del síndrome paraneoplásico debido a la producción de sustancias pirógenas por el tumor.

El síndrome general, que es una de las formas más frecuentes de síndrome paraneoplásico, también se presentó en elevada proporción en los tumores grandes, a pesar de que en la literatura no parece tener relación con el estadio tumoral⁽¹⁶¹⁾. Dicho síndrome se atribuye a la presencia de mediadores como el factor de necrosis tumoral o a sustancias hormonales como la epinefrina, la corticotropina o la insulina ⁽⁹³⁾.

Las características radiológicas variaron fundamentalmente en cuanto a la localización endo o extrabronquial del tumor. Los endobronquiales se diagnosticaron con volúmenes pequeños en la mayoría de los casos, debido a que este tipo de lesiones provoca sintomatología que obliga a realizar consulta médica. Fuera de esa matización, no se observaron diferencias significativas entre las localizaciones en los lóbulos pulmonares. Aunque se ha descrito una mayor frecuencia de CP en lóbulos superiores por tener una mayor ventilación y exposición a carcinógenos inhalados. Una vez establecido el tumor, este factor no parece ser determinante en el volumen tumoral en el momento diagnóstico.

En cuanto a la histología tumoral, en el estudio publicado por Chen et al⁽¹⁴⁶⁾ se objetivaron diferencias significativas entre las estirpes de CPNM estudiadas, de manera que el carcinoma escamoso presentaba diámetros mayores que el adenocarcinoma (con medias de 4 y 2,8 cm respectivamente). Los autores justifican estas diferencias por el papel etiopatogénico que cumple el tabaco, tanto en la aparición del tumor como en el crecimiento del mismo. Así, el carcinoma epidermoide que tiene una fuerte asociación con el tabaco, tendría tamaños grandes por una mayor estimulación de factores de crecimiento activados a través de esta vía.

En nuestro caso, analizamos tanto CPNM como CPM, de manera que los tumores que presentaban volúmenes más grandes al diagnóstico eran los sarcomatoides, los BA, los carcinomas indiferenciados y los microcíticos. Por el contrario, tenían volúmenes pequeños con más frecuencia al diagnóstico, los carcinoideas, los carcinomas de células grandes y en menor medida los adenocarcinomas. Los carcinomas epidermoides tenían una distribución similar en todos los tamaños. Estos datos son coherentes con dos hechos. Por una parte, parece cumplirse la premisa de que los tumores en los que se han descrito menores VDT, presentan volúmenes al diagnóstico mayores; probablemente porque se trata de tumores con mayor agresividad y alto índice de crecimiento. Por otra parte, cada estirpe histológica presenta un patrón de crecimiento y se asocia a VDT diferentes, difíciles de conocer con exactitud, pero con tendencias

marcadas en diversos estudios, de manera que los carcinomas microcíticos suelen presentar VDT menores que los carcinomas escamosos y los adenocarcinomas. Al igual que los carcinoides, especialmente los típicos, que presentan VDT mayores, existiendo pautas menos claras pero con velocidades intermedias para el resto de estirpes.

Respecto al estadio tumoral, objetivamos que existía una relación significativa entre el volumen y el estadio TNM. No obstante en la revisión de casos se encontró un grupo de pacientes con volúmenes grandes clasificados como estadio I. Esto pudo deberse a que la forma tumoral es irregular lo que puede llevar a la infra estimación del tamaño midiendo solamente uno o dos diámetros, o al error de medición en tumores asociados a atelectasia en los que la distinción de la masa tumoral del parénquima colapsado puede ser difícil.

En cuanto al tipo de tratamiento, los tumores que recibían tratamiento paliativo solían presentar volúmenes grandes. La cirugía se aplicó de forma mayoritaria en tumores pequeños mientras que la radioterapia o la combinación de radioterapia y quimioterapia se aplicó con más frecuencia en los tumores grandes.

6.3. RIESGO EPIDEMIOLÓGICO CALCULADO CON EL MODELO PLCO_{M2012} EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO Y SEIS AÑOS ANTES.

La selección adecuada de una población para hacer un estudio de screening es fundamental. Por ello, existen muchos modelos de predicción de riesgo que tienen este objeto, la mayoría aplicados en un contexto de investigación. Nosotros hemos empleado el modelo PLCO_{M2012} en una población ya diagnosticada de CP.

Entre las limitaciones iniciales encontradas estaba la imposibilidad de aplicación del modelo en la población no fumadora, un 8,6% del total en nuestro caso. Este es un dato no despreciable dado que el CP en no fumadores es una causa importante de mortalidad neoplásica.

En nuestra muestra se objetivó además que un 15,8% de los pacientes no cumplirían criterios de entrada en un screening por no superar el nivel umbral de riesgo. Este porcentaje fue mayor en la estimación de riesgo realizado con las puntuaciones calculadas para seis años antes del diagnóstico, situándose en el 29,8%. En el estudio de las variables epidemiológicas de los pacientes con CP con puntuaciones de riesgo alto (Fig. 33) en el modelo PLCO_{M2012} se observó que estos pacientes presentaban edades mayores que los de bajo riesgo (con una media de 12 años de diferencia), eran mayoritariamente varones, casi la cuarta parte tenía antecedentes personales de neoplasia y, eran fumadores o exfumadores de unos 30 cigarrillos al día, durante una media de 40 años. Además tenían una peor función pulmonar, con FEV₁ medio del 70,8%. De hecho se observó que los pacientes que tuvieron un FEV₁ ≤ 74% (menor del FEV₁ mediano) obtenían cerca del doble de puntuación de riesgo que los que presentaban un FEV₁ > 74%. También poseían una mayor comorbilidad medida por el índice de Charlson y entre las enfermedades asociadas al tabaquismo el 54% presentaban EPOC y el 41% enfisema, este sería el perfil de paciente de alto riesgo y alta sospecha diagnóstica dado que tiene puntuaciones altas en las variables más valoradas en los estudios de screening.

Por el contrario, se definió un grupo poblacional en el que había una baja sospecha diagnóstica y epidemiológica (Fig. 34), pero que presentaba también CP por lo que el riesgo había sido infraestimado. Este grupo estaba representado principalmente por pacientes más jóvenes con una media de 55 años de edad, en el que casi el 40% eran mujeres, sin antecedentes personales de neoplasia, fumadores o exfumadores de un pq-día desde hace menos de 30 años. Presentaban una función pulmonar normal (media) normal, con menor comorbilidad medida por el I. de Charlson, y la mayoría (85%) sin diagnóstico de EPOC y enfisema.

De estos datos podemos deducir dos cuestiones. Por una parte, que aunque el modelo $PLCO_{M2012}$ recoge las principales variables de interés infraestima un grupo de población, a los “no fumadores” y a los “menos fumadores”. El CP es la séptima causa de muerte por cáncer entre los no fumadores y por tanto una causa importante de mortalidad a nivel mundial⁽¹⁶²⁾. Los principales factores de riesgo en esta población incluyen la edad, la exposición ambiental a tabaco y otros carcinógenos ambientales y ocupacionales, así como la susceptibilidad genética, factores hormonales, enfermedades pulmonares preexistentes y virus oncogénicos. A pesar de que estos factores son conocidos, no existen buenos predictores de riesgo en los pacientes no fumadores, ni datos que recomienden el screening en esta población⁽¹⁶³⁾.

Además, se aprecia que existen variables que podrían complementar este modelo como el enfisema, FEV_1 y el índice de Charlson, dado que están asociadas al tabaquismo y pueden representar de manera más completa el efecto perjudicial del tabaco en cada individuo.

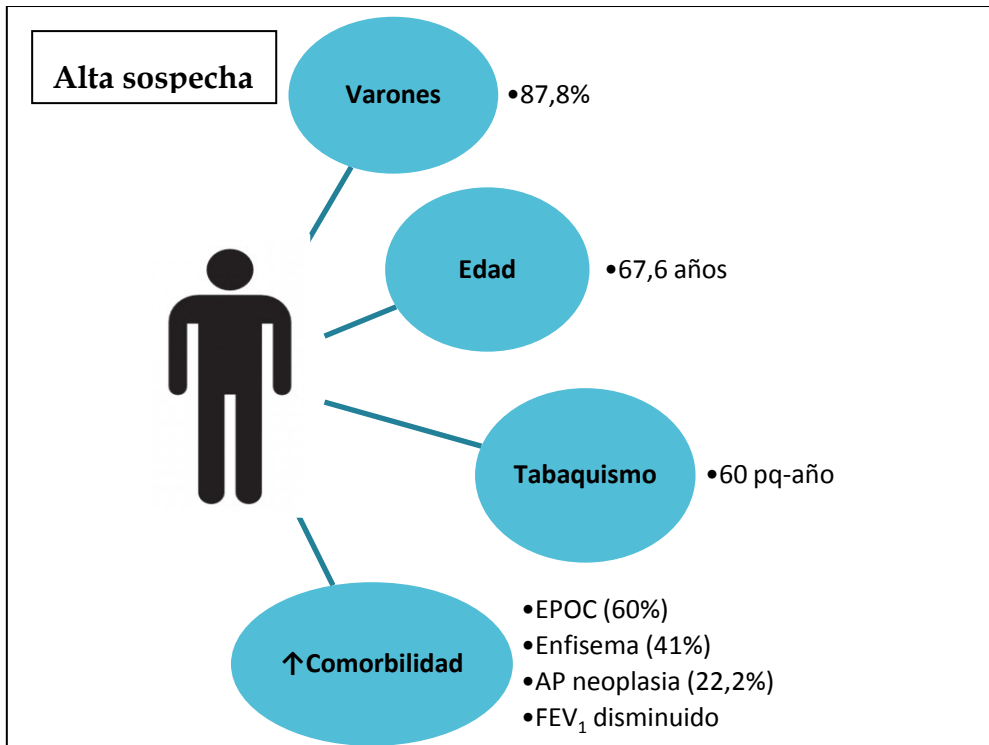


Figura 33: Perfil de pacientes en los que existe alta sospecha de CP

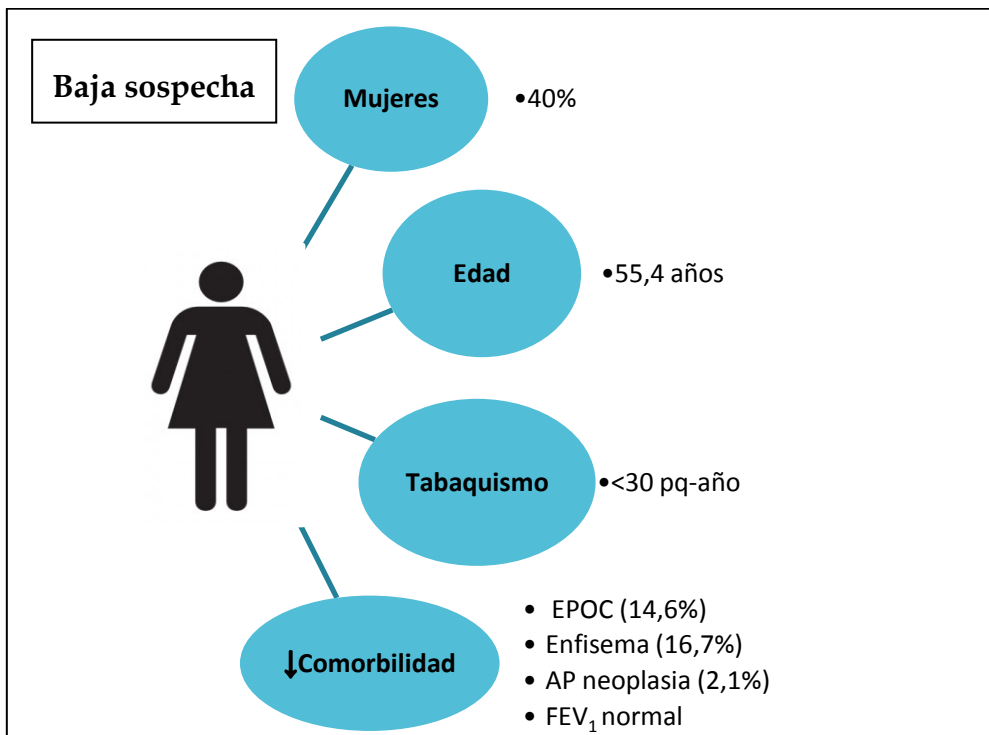


Figura 34: Perfil de pacientes en los que existe baja sospecha de CP

6.4. RECREACIÓN DE LA HISTORIA TUMORAL EN CADA ESTIRPE HISTOLÓGICA

La historia natural del CP implica generalmente un largo periodo prepatogénico, dado que se diagnostica en pacientes que han fumado o han estado expuestos a situaciones que favorecen su carcinogénesis durante años.

En nuestro caso, a partir de unos VDT conocidos (publicados previamente) y conociendo la edad de diagnóstico, se estimó el periodo prepatogénico en los pacientes fumadores, que era de 36,6 (12,2) años, obteniéndose periodos más largos en los tumores microcíticos, BA y de células grandes.

Aunque todos los tumores están asociados al tabaco, la asociación es más fuerte con el carcinoma microcítico. Esto podría implicar también que es necesaria una alta carga tabáquica y un mayor número de años para desarrollar este tumor. Este comportamiento también se ha visto en otros tumores neuroendocrinos como los tumores de células grandes y en otros tipos de tumores como los BA, si bien estos datos pueden no ser valorables por el escaso número de casos de estas estirpes. Al agrupar las estirpes histológicas diferenciando únicamente entre CPNM y CPM, se observó que el global de los CP microcíticos tenían periodos de prepatogénicos mayores que los CPNM.

En cuanto al tiempo previo a la detección del tumor, se obtuvo una cifra media de 7,3 años, siendo mayor en los tumores carcinoides (11 años) y los adenocarcinomas (10 años), con una media de 8,3 años en los CPNM y 2,8 años en los CP microcíticos, lo que refleja los VDT más cortos y mayor velocidad de crecimiento.

El tiempo de adelanto diagnóstico, también fue menor en los CP microcíticos 1,5 años respecto a 3,9 años en CPNM, de los cuales el adenocarcinoma y el carcinoma BA representa tiempos más largos, de 4,6 y 5,3 años respectivamente.

Estos datos, de manera orientativa, nos ayudan a especular sobre las ventanas temporales de oportunidad que tenemos para prevenir o hacer un diagnóstico precoz del CP (Fig. 35).

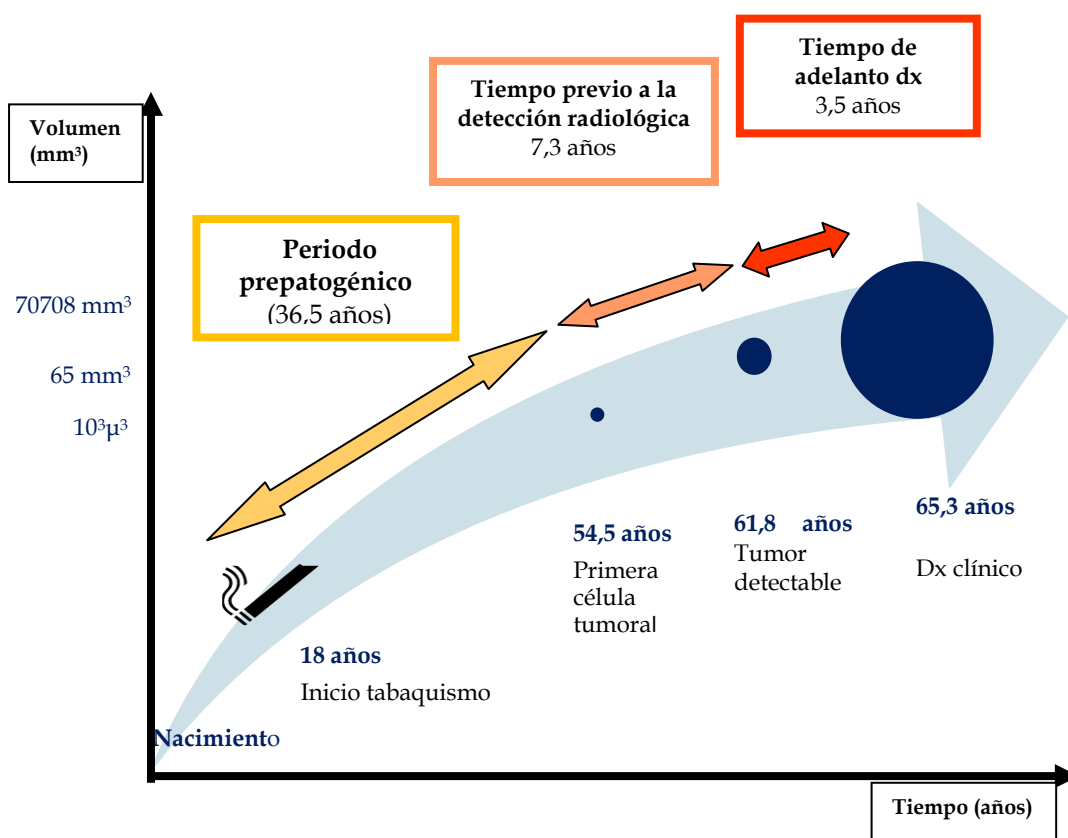


Figura 35: Representación de la historia natural de un tumor en los fumadores de nuestra muestra.

La mejor edad para realizar la prevención primaria evitando el inicio del tabaquismo es la adolescencia, antes de cumplir la mayoría de edad, dado que es el momento en el que esta medida puede ser más eficaz⁽²⁾.

Disponemos de más de 36 años desde el inicio del tabaquismo hasta que aparezca la primera célula tumoral y por tanto sería el tiempo idóneo para realizar una prevención secundaria mediante el fomento y promoción del abandono del hábito tabáquico, evitando la aparición del CP y del resto de comorbilidades asociadas al tabaquismo.

Posteriormente, cada estirpe tumoral y sus VDT marcan los tiempos que disponemos desde la aparición de la primera célula tumoral hasta la posible detección mediante TC del tumor, de modo que aunque la media son 7,3 años este periodo varía entre los CPNM y CPM (8 vs 3 años). En este tiempo sería necesario intentar seleccionar a la población para hacer estudios de screening, mediante estimaciones de riesgo epidemiológicas, marcadores tumorales en sangre o aire exhalado, etc.

Una vez que el CP es detectable y tiene un tamaño significativo 5 mm (diámetro) o 63 mm³ (volumen) disponemos de una media de 3,5 años, 3,9 en los CPNM y 1,5 años en los CPM, para realizar un diagnóstico precoz y por tanto tener opciones de mejorar la supervivencia y disminuir la mortalidad.

Cabe matizar que a pesar del número creciente de sociedades que recomiendan el TCBD para la realización de screening del CP, en Europa no hay un consenso claro sobre algunas cuestiones del mismo⁽¹¹⁶⁾. La edad de inicio recomendada en la mayoría de casos es de 55 años, cifra que coincide con nuestra estimación del inicio de la carcinogénesis. Con respecto al número de años en los que se debe prolongar, el NLST recomienda 3 años; otras sociedades una vez al año, hasta los 80 años o hasta que se haya dejado de fumar durante más de 15 años. Con nuestra interpretación sobre la recreación de la historia natural de un tumor y los tiempos calculados en nuestra muestra, parece apropiado prolongar el periodo de screening más allá de tres años, dado que el tiempo medio para que un tumor sea detectable fue de 7,3 años.

Según nuestros datos, disponemos de unos 10 años para realizar pruebas que nos permitan un diagnóstico más temprano que la práctica habitual (aunque no necesariamente precoz), preferentemente desde los 55 hasta los 62 años. Estas cifras coinciden con las edades recomendadas para el comienzo del screening, sin existir consenso en cuando terminarlo, aunque parece lógico no extenderlo más allá de los 80 años, cuando este tipo de medidas preventivas pueden tener menor utilidad.

En estos últimos años, con las mejoras en las pruebas de imagen se ha recobrado el interés en la realización del screening del CP y los resultados parecen prometedores. Su aplicación en la práctica clínica parece cada vez más cercana, pero requiere además de medios económicos y una metodología de realización estricta. Recientemente se ha publicado una de revisión⁽¹⁶⁴⁾ en la que se proponen unas recomendaciones básicas para la aplicación de este tipo de programas de cribado, incluyendo una clasificación de nódulos pulmonares de entidad similar a la clasificación empleada en el screening del cáncer de mama. No obstante aún estamos lejos de la implantación universal del screening del CP mediante TCBD.

A pesar de todo lo descrito y reafirmar que la evitación del inicio o cese del tabaquismo son las medidas más eficaces, los esfuerzos más importantes en cuanto a investigación farmacológica y clínica, así como las mayores inversiones económicas, se han concentrado en el diagnóstico clínico y tratamiento del CP sin conseguir hasta ahora modificar el curso de la enfermedad. Por ello, parece necesario adelantarnos más en el tiempo y redoblar nuestros esfuerzos para actuar en los inicios de la misma, incluso a nivel celular, mediante la obtención de marcadores tumorales precoces o cuando el volumen es pequeño y tenemos opciones curativas o más aun, previamente al momento en el que se comienza a fumar el primer cigarrillo.

6.5. LIMITACIONES

Entre las limitaciones de este estudio está el hecho de que la muestra utilizada puede no ser representativa de la población, dado que se escogieron pacientes de los que se tenía acceso a las pruebas de imagen e información clínica desde el HUCA, pudiendo sobreestimar los pacientes con opciones terapéuticas quirúrgicas. Además la medición de los volúmenes tumorales se realizó de manera manual, aunque por un único observador, lo que disminuiría la variabilidad en las mediciones. No obstante las medidas son aproximadas y pueden estar artefactadas por lesiones adyacentes a la neoplasia como los derrames pleurales, atelectasias o neumonías post obstructivas. Se realizó un seguimiento corto, menor de 3 años en la mayoría de casos, debido a que el objetivo principal del trabajo no era la obtención exacta de la supervivencia, si no adquirir el mayor número de casos en los que los volúmenes tumorales fueran medibles. Los VTD aplicados así como el modelo de crecimiento escogidos, pueden no ajustarse a la realidad biológica de nuestros pacientes, pero nos ayudaron a establecer las bases para poder acercarnos al comportamiento del tumor.

7. CONCLUSIONES

1. Se ha observado un aumento en el porcentaje de mujeres diagnosticadas de CP, así como su diagnóstico a edades significativamente más tempranas que en los varones, hecho no señalado hasta ahora en estudios previos.
2. Sólo el 8,6% de los individuos eran no fumadores, lo que supuso un leve incremento global; sin embargo fue muy relevante la disminución de mujeres no fumadoras, grupo que pasó del 56%, estimado hace una década en Asturias, a un 27,3% actual. Asimismo, el porcentaje de mujeres con historia de hábito tabáquico fue muy superior (72,7%) al publicado en series previas regionales y nacionales (32 y 54 %, respectivamente).
3. En los varones con CP, el número de exfumadores sobrepasó al de fumadores activos, una tendencia que se mantiene desde hace pocos años, y la mayoría dejó de fumar en los últimos 15 años. La intensidad del tabaquismo parece que está también en regresión.
4. El 37% de la muestra tenía una profesión de riesgo; este alto porcentaje probablemente esté relacionado con que Asturias es una región con tradición laboral minero-siderúrgica. Particularmente, observamos una elevada proporción de pacientes con exposición a sílice, hecho que ocurrió en el 18% de los casos, todos ellos varones.
5. La gran mayoría de los pacientes tenía una alta comorbilidad global, con un índice de Charlson superior que el hallado en otras regiones españolas, y con puntuaciones significativamente mayores en los varones. Entre las comorbilidades asociadas destacaron la EPOC y el enfisema.
6. Un elevado porcentaje de sujetos presentaba disminución de la función pulmonar y obstrucción al flujo aéreo moderada-grave. Estos resultados apoyan el valor de añadir un descenso del FEV₁ como factor de riesgo independiente para el CP, como ha sido señalado por algunos autores.

7. A diferencia de lo publicado anteriormente, la forma de presentación más común del CP fue un hallazgo radiológico incidental, en casi una cuarta parte de los pacientes, probablemente porque la mayoría fue valorada en consultas especializadas neumológicas y porque cada vez es mayor la proporción de casos que se detectan de modo casual, al tratarse de pacientes con edad avanzada y frecuentes comorbilidades respiratorias, a los que se les realizan pruebas por diferentes motivos.
8. El adenocarcinoma fue el tipo histológico más frecuente en ambos sexos, desplazando ampliamente al epidermoide, a diferencia de los datos publicados en el último decenio referidos a nuestra región.
9. La supervivencia global a uno y dos años fue similar a la descrita en la literatura, el estadio y volumen tumoral al diagnóstico fueron los factores de mayor peso, aunque también tuvieron un valor significativo la edad y la estirpe histológica, con supervivencias mayores en los individuos menores de 72 años y en los tumores epidermoides (70 semanas) seguidos de los BA (63 semanas) y los adenocarcinomas (40 semanas), presentando supervivencias más cortas los tumores microcíticos (32 semanas) e indiferenciados (10 semanas). La supervivencia también fue mayor con cualquier terapia no paliativa, especialmente en aquellos en los que se aplicó un procedimiento quirúrgico, que en nuestro medio presentaron supervivencias superiores a las descritas en estudios multicéntricos nacionales recientes.
10. Los tumores grandes se presentaron con más frecuencia en pacientes fumadores activos, con síntomas de dolor torácico y disnea y en aquellos con estirpes histológicas de tipo sarcomatoide, BA, indiferenciado y microcítico, así mismo fueron los tumores que más a menudo recibieron tratamiento paliativo.

11. Se ha observado una mayor frecuencia de tumores con volúmenes pequeños en pacientes exfumadores, con enfisema, con antecedentes previos de neoplasia y en los que se realizó el diagnóstico por un hallazgo radiológico casual, así como en los que presentaban una localización predominantemente endobronquial. Las estirpes histológicas más frecuentes en los tumores pequeños fueron las de tipo carcinoide, carcinoma de células grandes y adenocarcinoma, y consecuentemente, en las que de forma mayoritaria se practicó tratamiento quirúrgico.
12. No se observaron diferencias en el volumen tumoral respecto al consumo de tabaco por lo que no parece confirmarse la reciente teoría propuesta por Chen et al., que apoya una relación directa entre el tamaño tumoral y la carga tabáquica. Nuestra propuesta, al respecto, es que son las comorbilidades asociadas al tabaquismo y el mayor seguimiento médico los factores que determinan el volumen tumoral, en este caso menor, al diagnóstico.
13. No se ha demostrado la existencia de una relación entre el volumen tumoral y los factores de riesgo epidemiológicos de CP cuantificados globalmente mediante el modelo PLCO_{M2012}.
14. A través del cálculo de riesgo epidemiológico, se observó que existía una población en la que se había infraestimado el riesgo de desarrollar CP: pacientes jóvenes, con elevada proporción de mujeres, fumadores de menos de 30 pq-año, con una función pulmonar normal y escasa comorbilidad asociada. El perfil de pacientes en el que existía una alta sospecha de CP fue: mayoritariamente varones, de edad más avanzada, con tabaquismo acumulado de 60 pq-año, antecedentes de neoplasia y con mayor comorbilidad asociada (EPOC, enfisema y FEV1 disminuido).
15. La recreación de la historia natural del CP mostró que las ventanas de oportunidad para realizar su prevención y disminuir la mortalidad estaban situadas principalmente desde la mayoría de edad hasta los 55 años como prevención primaria y entre los 55 y 62 como prevención secundaria.

8. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Hernández Hernández J, Martín López MR. Clasificación de los tumores broncopulmonares. En: Álvarez-Sala Walther JL, Casan Clarà P, Rodríguez de Castro F, Rodríguez Hermosa J L, Villena Garrido V (Eds). *Neumología Clínica*. Barcelona. Elsevier; 2010. 451-465.
2. Strauss GM, Ritesh Rathore. Cancer de pulmón. En: Crapo DJ, Karlinsky J, Glassroth J, King TE (Eds). *Baum's Neumología*. Madrid: Marbán; 2007. 809-882.
3. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365(5): 395-409.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase. International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. (Último acceso el: 15 de 5 del 2014).
5. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29.
6. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 49(6): 1374-403.
7. Instituto Nacional de Estadística. Estadística según la causa de la muerte registrada en el 2011. http://www.ine.es/buscar/searchResults.do?SearchType=DEF_SEARCH&tipoDocumento=1&searchString=cancer+de+pulmon. [Citado el: 8 de 5 de 2014.].
8. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Estimated cancer - standardised incidence and mortality rates in Spain. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx. [Último acceso el: 15 del 5 del 2014.]

9. Redondo M, Sanchez S, Quirós JR. Informes y datos de mortalidad en Asturias. Inforsan. Sección de Información Sanitaria. Servicio de Evaluación de la Salud y Programas Dirección General de Salud Pública Consejería de Sanidad. 20 Marzo 2014. https://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS_Salud%20Publica/AS_Salud%20Poblacional/IS_Registro%20de%20mortalidad/Mortalidad%202011/Ranking%20Mortalidad%202011.pdf [Ultimo acceso: 8 de 5 de 2014.]
10. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, Freedman ND, Prentice R, Lopez AD, et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl Med* 2013; 368: 351-364..
11. Escuín JS. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamientos actuales. *Arch Bronconeumol* 2009; 45(7): 341-348.
12. Sánchez de Cos Escuín J, Miravet Sorribes L, Abal Arca J, Núñez Ares A, Hernández Hernández J, Castañar Jover AM et al. Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de cáncer de pulmón en España (Estudio Epiclip CP-2003). *Arch Bronconeumol* 2006; 42(9): 446-452.
13. De la Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med* 2011; 32(4): 605-44.
14. Wynder EL, Graham EA Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchogenic carcinoma: a study of 684 proved cases. *JAMA* 1950;143:329-336.
15. R, Bradford Hill A. The mortality of doctors in relation to their smoking habits. *Doll. Br Med J* 1954;1:1451-1455.
16. Barbone F, Bovenzi M, Cavallieri F, Stanta G..Cigarette smoking and histologic type of lung cancer in men. *Chest* 1997;112:1474-1479.
17. Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath CW Jr. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(21):1580-1586.
18. Boyle P, and Levin B (eds). *World cancer report 2008*. France IARC Press, International Agency for Research on Cancer, 2008.

19. Sánchez de Cos Escuín J, Serra Mitjans M, Hernández Hernández J, Hernández Rodríguez H, Abal Arca J, Parente Lamelas I et al. The Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery Lung Cancer Cooperative Group-II registry. A descriptive study. *Arch Bronconeumol* 2013; 49(1):462-467.
20. Alberg A J, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003;123 1(Suppl):21S-49S.
21. Browson RC, Chang JC, Davis JR. Gender and histologic type variations in smoking-related risk of lung cancer. *Epidemiology* 1992; 3(1): 61-64.
22. Powell HA, Iyen-Omofoman B, Hubbard RB, Baldwin DR, Tata JL. The association between smoking quantity and lung cancer in men and women. *Chest* 2013;143(1):123-129.
23. Higashi E, Fukami T, Itoh M, Kyo S, Inoue E, Yokoi T, et al. Human CYP2A6 is induced by estrogen via estrogen receptor. *Drug Metab Dispos* 2007;35(10):1935-41.
24. Xu W, Zhou Y, Hang X, Shen D. Current evidence on the relationship between CYP1B1 polymorphisms and lung cancer risk: a meta-analysis. *Biol Rep* 2012; 39:2821-9.
25. Cote ML, Yoo W, Wenzlaff AS, Prysak GM, Santer SK, Claeys GB et al. Tobacco and estrogen metabolic polymorphisms and risk of non-small cell lung cancer in women. *Carcinogenesis* 2009; 30(4): 626-635.
26. Remon J, Molina-Montes E, Majem M, Lianes P, Isla D, Garrido P. Lung cancer in women: an overview with special focus on Spanish women. *Clin Transl Oncol* 2014;16(6):517-528.
27. Shriver SP, Bourdeau HA, Gubish CT, Tirpack DL, Davis AL, Luketich JD et al. Sex-specific expression of gastrin-releasing peptide receptor: relationship to smoking history and risk of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(1):24-33.
28. Salmerón D, Chirlaque MD, Isabel Izarzugaza M, Sánchez MJ, Marcos-Graera R, Ardanaz E et al. Lung cancer prognosis in Spain: The role of histology, age and sex. *Respiratory Medicine* 2012;106:1301-1308.
29. Haiman CA, Stram DO, Wilkens LR, Pike MC, Kolonel LN, Henderson BE et al. Ethnic and racial differences in the smoking-related risk of lung cancer. *N Engl J Med* 2006;354 (4):333-342.

30. Li X, Hemminki K. Familial multiple primary lung cancers: a population-based analysis from Sweden. *Lung Cancer* 2005. 47(3):301-307.
31. Jonsson S, Thorsteinsdottir U, Gudbjartsson DF, Jonsson HH, Kristjansson K, Arnason S, et al. *JAMA*. 2004 Dec 22;292(24):2977-83.
32. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. A systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer* 2005;93(7):825-833.
33. Bailey-Wilson JE1, Amos CI, Pinney SM, Petersen GM, de Andrade M, Wiest JS et al. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q 23-25. *Am J Hum Genet* 2004; 75(3): 460-74.
34. Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P, Rafnar T, Wiste A, Magnusson KP et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature* 2008; 452(7187):638-642.
35. Lambrechts D, Buysschaert I, Zanen P, Coolen J, Lays N, Cuppens H et al. The 15q24/25 susceptibility variant for lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease is associated with emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*.2010; 181(5): 486-93.
36. Khuri F, Van Zandwijk N. Molecular carcinogenesis and chemoprevention of lung cancer. En: Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, Minna JD, Sagliotti GV, Turrisi AT (eds). *Principles & Practice of Lung Cancer*. 4^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010: 275-283.
37. Ibrahim EM, Kazkaz GA, Abouelkhair KM, Al-Mansour MM, Al-Fayea TM, Al-Foheidi M et al. Increased risk of second lung cancer in Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis. *Lung* 2013;191(1):117-134.
38. Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, McMaster ML, Lynch CF, Storm H et al. Second Cancers Among 40576 Testicular Cancer Patients: Focus on Long-term Survivors. *J Natl Cancer I* 2005; 97(18):1354-65.
39. Lickint F. Tabak and Tabakrauch als aetiologischer Faktor des Carcinoms [Tobacco and tobacco smoke as etiological factors for cancer]. *Krebsforsch Z* 1929;30:349-365.
40. Warner KE, Mendez D. Tobacco control policy in developed countries: yesterday, today, and tomorrow. *Nicotine Tob Res* 2010;12(9):876-887.

41. Notas de Prensa. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Salud 2011-2012. Publicado el 14 de Marzo del 2013. <http://www.ine.es/prensa/np770.pdf>. Ultimo acceso: el 10 de Julio de 2014.
42. López AD, Collishaw NE, Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. *Tobacco Control* 1994;3(3):242-7.
43. Hoffmann D, Hoffmann I. The changing cigarette, 1950-1995. *J Toxicol Environ Health* 1997;50(4):307-364.
44. Smith CJ, Perfetti TA, Rumple MA, Rodgman A, Doolittle DJ. "IARC group 2A Carcinogens" reported in cigarette mainstream smoke. *Food Chem Toxicol* 2000;38 (4): 371-383.
45. Smith CJ, Perfetti TA, Mullens MA, Rodgman A, Doolittle DJ "IARC group 2B Carcinogens" reported in cigarette mainstream smoke. *Food Chem Toxicol* 2000; 38(9):825-848.
46. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. Hecht SS. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(14:) 1194-1210.
47. Rodenhuis S, Slebos RJ. Clinical significance of ras oncogene activation in human lung cancer. *Cancer Res* 1992;52 (Suppl 9):2665s-2669s.
48. Westra WH, Slebos RJ, Offerhaus GJ, Goodman SN, Evers SG, Kensler TW et al. K-ras oncogene activation in lung adenocarcinomas from former smokers. Evidence that K-ras mutations are an early and irreversible event in the development of adenocarcinoma of the lung. *Cancer* 1993; 72(2): 432-438.
49. Denissenko MF, Pao A, Tang M, Pfeifer GP. Preferential formation of benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in P53. *Science* 1996; 274(5286): 430-432.
50. Newcomb PA, Carbone PP. The health consequences of smoking. *Cancer. Med Clin North Am* 1992;76(2):305-31.
51. Tulunay OE, Hecht SS, Carmella SG, Zhang Y, Lemmonds C, Murphy S, et al. Urinary metabolites of a tobacco-specific lung carcinogen in nonsmoking hospitality workers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(5): 1283-1286.
52. Samet JM, Avila-Tang E, Boffetta P, Hannan LM, Olivo-Marston S, Thun MJ. Lung cancer in never smokers: clinical epidemiology and environmental risk factors. *Clin Cancer Res* 2009;15(18):5626-5645.

53. Martínez Gonzalez C. Neoplasia pulmonar asociada a la exposición laboral. *C. Arch Bronconeumol* 2003; 39(supl4):273-277.
54. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; Vol. 55(2): 74-108.
55. Parente Lamelas I, Abal Arca J, Blanco Cid N, Alves Pérez MT, Dacal Quintas R, Gómez Márquez H et al. Clinical characteristics and survival in never smokers with lung cancer. *Arch Bronconeumol* 2014; 50(2): 62-6.
56. Rudin CM, Avila-Tang E, Harris CC, Herman JG, Hirsch FR, Pao W, et al. Lung cancer in never smokers: Molecular profiles and therapeutic implications. *Clin Cancer Res* 2009;15(18): 5646-5661.
57. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66 (6):1191-1308.
58. Nelson DI, Concha-Barrientos M, Driscoll T, Steenland K, Fingerhut M, Punnett L et al. The global burden of selected occupational diseases and injury risk: methodology and summary. *Am J Ind Med* 2005;48(6):400-418.
59. Field RW, Withers BL. Occupational and Environmental Causes of Lung Cancer. *Clin Chest Med* 2012. Vol. 33(4).
60. Kauppinen T, Toikkanen J, Pedersen D, Young R, Ahrens W, Boffetta P et al. Occupational exposure to carcinogens in the European Union. *Occup Environ Med* 2000; 57(1):10-8.
61. International Agency for Research on Cancer. IARC. Lyon, 2006. Disponible en : URL: <http://www.iarc.fr/ENG/Databases/index.php>
62. Hernández JR. Cáncer de pulmón asociado a la exposición laboral. En: Martínez C (ed.) *Manual de Neumología Ocupacional*. Madrid: Ergon; 2007.275-289.
63. Ruano-Ravina A, Prini-Guadalupe L, Barros-Dios JM, Abal-Arca J, Leiro-Fernandez V, Gonzalez-Silva AI et al. Exposición a radón residencial y cáncer de pulmón en nunca fumadores. Resultados preliminares del estudio LCRINS. *Arch Bronconeumol* 2012; 48(11):405-409.
64. Badorrey MI, Monsó E, Teixido A, Pifarré R, Rosell A, Llatjós M. Frecuencia y riesgo de neoplasia broncopulmonar relacionada con asbesto. *Med Clin* 2001; 117: 1-6.

65. Steenlan Ka, Loomis D, Shy C, Simonsen N. Review of occupational lung carcinogens. *Am J Ind Med* 1996;29 (5): 474-490.
66. Egilman D, Reinert A. Lung cancer and asbestos exposure: asbestosis is not necessary. *Am J Ind Med* 1996; 30(4): 398-406.
67. Steenland K, Ward E. Silica: a lung carcinogen. *CA Cancer J Clin* 2014; 64(1): 63-9.
68. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol* 2013;14(9): 813-822.
69. Hosgood HD, Boffeta P, Greenland S, et al. In-Home Coal and Wood Use and Lung Cancer Risk: A Pooled Analysis. *Environ Health Perspect* 2010; 118(12):1743-1747.
70. Shekelle RB, Lepper M, Liu S, Maliza C, Raynor WJ Jr, Rossof AH et al. Dietary vitamin A and risk of cancer in the Western Electric study. *Lancet* 1981; 2(8257):1185-1190.
71. Mursu J, Nurmi T, Tuomainen TP, Salonen JT, Pukkala E, Voutilainen S. Intake of flavonoids and risk of cancer in Finnish men: The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Int J Cancer* 2008; 123(3): 660-663.
72. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes* 2008;Vol. 32(9): 1431-1437.
73. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Zwahlen M. Body mass-index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371 (9612): 569-578.
74. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373(9669): 1083-1096.
75. Leung CC, Lam TH, Yew WW, Chan WM, Law WS, Tam CM. Lower lung cancer mortality in obesity. *Int J Epidemiol* 2011;40(1): 174-182.
76. Yang R, Cheung MC, Pedroso FE, Byrne MM, Koniaris LG, Zimmers TA. Obesity and weight loss at presentation of lung cancer are associated with opposite effects on survival. *J Surg Res* 2011;170(1): e75-83.

77. Albano JD, Ward E, Jemal A, Anderson R, Cokkinides VE, Murray T et al. Cancer mortality in the United States by education level and race. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(18):1384-1394.
78. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med* 1986;105(4):503-507.
79. Fry JS, Hamling JS, Lee PN. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating FEV₁ decline to lung cancer risk. *BMC Cancer* 2012;12:498.
80. Calabrò E, Randi G, La Vecchia C, Sverzellati N, Marchianò A, Villani M et al. Lung function predicts lung cancer risk in smokers: a tool for targeting screening programmes. *Eur Respir J* 2010; 35(1):146-151.
81. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J* 2009; 34(2): 380-386.
82. Abal Arca J, Parente Lamelas I, Almazán Ortega R, Blanco Pérez J, Toubes Navarro ME, Marcos Velázquez P. Cáncer de pulmón y EPOC: una asociación frecuente. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(10):502-507.
83. Brody JS, Spira A. State of the art. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, and lung cancer. *Proc Am Thorac Soc*. 2006; 3(6):535-7.
84. Soriano JB, Almagro P, Sauleda Roig J. Causas de mortalidad en la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2009; 45 (Suppl 4): 8-13.
85. de Torres JP, Marín JM, Casanova C, Cote C, Carrizo S, Cordoba-Lanus E. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease- incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(8):913-919.
86. de Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, Alcaide AB, Campo A, Seijo LM et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. de Torres J, Bastarrika G, Wisnivesky JP, et al. *Chest* 2007;132(6): 1932-1938.

87. Turner MC, Chen Y, Krewski D, Calle EE, Thun MJ. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 , 176(3): 285-290.
88. Yang P, Sun Z, Krowka MJ, Aubry MC, Bamlet WR, Wampfler JA et al. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. *Arch Intern Med* 2008;168(10): 1097-1103.
89. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population -based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(1): 5-8.
90. Brouchet L, Valmary S, Dahan M, Didier A, Galateau-Salle F, Brousset P et al. Detection of oncogenic virus genomes and gene products in lung carcinoma. *Br J Cancer* 2005;92(4):743-746.
91. Engels EA, Shen M, Chapman RS, Pfeiffer RM, Yu YY, He X et al. Tuberculosis and subsequent risk of lung cancer in Xuanwei, China. *Int J Cancer* 2009;124(5):1183-1187.
92. Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous Lung Diseases and Lung Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2011;6(3): e17479.
93. García-Salmones M, Ramos Pinedo A, Higes Martínez EV. Clínica y síndromes paraneoplásicos. En: Jiménez Hiscock L, Río Ramírez MT (eds.) *Actualización en el carcinoma broncogénico*. Madrid. Ergon: 2012;63-70.
94. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6(2):244-285
95. Álvaro Álvarez D, Bilbao-Goyoaga Arenas T, Quílez Ruiz-Rico N. Epidemiología, etiopatogenia y biología del cáncer de pulmón. En: Jiménez Hiscock L, Río Ramírez MT (eds.) *Actualización en el carcinoma broncogénico*. Madrid. Ergon: 2012;11-24.

96. Ruig Cutillas J, Hernando Salvador R. Carcinoma broncogénico: factores pronósticos y evolución. En: Álvarez-Sala Walther JL, Casan Clarà P, Rodríguez de Castro F, Rodríguez Hermosa J L, Villena Garrido V (Eds). *Neumología Clínica*. Barcelona. Elsevier; 2010. 475-483.
97. Jiménez Hiscock L, Olaiz Navarro B, Bravo Bravo JL. Estadificación. Otros factores pronósticos. En: Jiménez Hiscock L, Río Ramírez MT (eds.) *Actualización en el carcinoma broncogénico*. Madrid. Ergon: 2012;99-124.
98. Sánchez de Cos J, Hernández JH, López MF, Sánchez SP, Gratacós AR, Porta RR; Sociedad Española Neumología y Cirugía Torácica. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol* 2011;47(9):454-465.
99. Kelley MJ, Mc Croy DC. Prevention of lung cancer: summary of published evidence. *Chest* 2003; 123(Suppl1):50S-59S.
100. Wiencke JK. DNA adduct burden and tobacco carcinogenesis. *Oncogene* 2002; 21(48); 7376-7391.
101. Peto R , Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000;321(7257): 323-329.
102. Jemal A, Chu KC, Tarone RE. Recent trends in lung cancer mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(4): 277-283.
103. Sánchez de Cos Escuín J, Disdier Vicente C, Corral Peñafiel J, Riesco Miranda JA, Sojo González MA et al. Supervivencia global a largo plazo en el cáncer de pulmón. Análisis de una serie de 610 pacientes no seleccionados. *Arch Bronconeumol* 2004; 40 (6):268-74.
104. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5 -a population based study. *The Lancet Oncology* 2014;15(1): 23-34.
105. Patz EF Jr, Goodman PC, Bepler G. Screening for lung cancer. *N Engl Med* 2000 ,343(22):1627-1633.

106. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e78S-92S.
107. Manser R, Lethaby A, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ et al. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6:CD001991.
108. Hocking WG¹, Hu P, Oken MM, Winslow SD, Kvale PA, Prorok PC et al. PLCO project team. Lung cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) cancer screening trial. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(10):722-731.
109. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA* 2011; 306(17): 1865-73.
110. Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA, van der Aalst CM, Weenink C, Lammers JW et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1342-1350.
111. International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med*. 2006 26; 355(17):1763-71.
112. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA* 2012; 307:2418-2429.
113. Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JH, Field JK, Jett JR, Keshavjee S, et al. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144(1):33-8.

114. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Lung Cancer: U. S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014 Mar 4;160(5):330-338.
115. Wood DE, Kazerooni E, Baum SL, Dransfield MT, Eapen GA, Ettinger DS. Lung cancer screening, version 1.2015: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13(1):23-34.
116. Kauczor HU, Bonomo L, Gaga M, Nackaerts K, Peled N, Prokop M et al. ESR/ERS white paper on lung cancer screening. *Eur Respir J.* 2015;46(1):28-39
117. Black WC, Keeler EB, Soneji SS. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med.* 2015;372(4):388
118. Tammemägi MC, Katki HA, Hocking WG, Church TR, Caporaso N, Kvale PA et al. Selection criteria for lung-cancer screening. *N Engl J Med* 2013; 368(8): 728-736.
119. Baldwin DR, Hansell DM, Duffy SW, Field JK. Lung cancer screening with low dose computed tomography. *BMJ.* 2014;348:g1970
120. Bach PB, Kattan MW, Thornquist MD, Kris MG, Tate RC, Barnett MJ et al. Variations in lung cancer risk among smokers. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(6):470-478.
121. Spitz MR, Hong WK, Amos CI, Wu X, Schabath MB, Dong Q et al. A risk model for prediction of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(9):715-26.
122. Cassidy A, Myles JP, van Tongeren M, Page RD, Liloglou T, Duffy SW et al. The LLP risk model: an individual risk prediction model for lung cancer. *Br J Cancer* 2008;98(2):270-276.
123. Tammemägi CM, Pinsky PF, Caporaso NE, Kvale PA, Hocking WG, Church TR et al. Lung cancer risk prediction: Prostate, Lung, Colorectal And Ovarian Cancer Screening Trial models and validation. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(13):1058-1068.
124. Kathuria H, Gesthalter Y, Spira A, Brody JS, Steiling K. Updates and controversies in the rapidly evolving field of lung cancer screening, early detection, and chemoprevention. *Cancers (Basel).* 2014;6(2):1157-79
125. Detterbeck FC, Gibson CJ. Turning gray: the natural history of lung cancer over time. *J Thorac Oncol* 2008;3(7):781-792.

126. Usuda K, Saito Y, Sagawa M, Sato M, Kanma K, Takahashi S et al. Tumor doubling time and prognostic assessment of patients with primary lung cancer. *Cancer*. 1994; 74(8):2239-2244.
127. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009 ;45(2):228-47.
128. Winer-Muram HT, Jennings SG, Tarver RD, Aisen AM, Tann M, Conces DJ et al. Volumetric growth rate of stage I lung cancer prior to treatment: serial CT scanning. *Radiology* 2002;223: 798-805.
129. Cervera Deval J. RECIST y el radiólogo. *Radiología* 2014;56(3):193-205
130. Mozley PD, Bendtsen C, Zhao B, Schwartz LH, Thorn M, Rong Y et al. Measurement of tumor volumes improves RECIST-based response assessments in advanced lung cancer. *Transl Oncol* 2012;5(1):19-25.
131. Revel MP, Lefort C, Bissery A, Bienvenu M, Aycard L, Chatellier G et al. Pulmonary nodules: preliminary experience with three-dimensional evaluation. *Radiology* 2004;231(2):459-66.
132. Collins VP, Loeffler RK, Tivey H. Observations on growth rates of human tumors. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1956;76:988-1000.
133. Nathan MH, Collins VP, Adams RA. Differentiation of benign and malignant pulmonary nodules by growth rate. *Radiology* 1962; 79: 221-231.
134. Schwartz M. A biomathematical approach to clinical tumor growth. *Cancer*. 1961;14:1272-94
135. Hasegawa M, Sone S, Takashima S, Li F, Yang ZG, Maruyama Y et al. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. *Br J Radiol* 2000;73(876):1252-1259.
136. Henschke CI, Yankelevitz DF, Yip R, Reeves AP, Farooqi A, Xu D et al. Lung cancers diagnosed at annual CT screening: volume doubling times. *Radiology* 2012 ;263(2):578-583.
137. Bach PB, Silvestri GA, Hanger M, Jett JR. Screening for lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl): 69S-77S.

138. Geddes DM. The natural history of lung cancer: a review based on rates of tumour growth. *Br J Dis Chest* 1979; 73 (1):1-17.
139. Sone S, Nakayama T, Honda T, Tsushima K, Li F, Haniuda M, Long-term follow-up study of a population-based 1996-1998 mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography. *Lung cancer* 2007; 58 (3): 329-341.
140. Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA, van der Aalst CM, Vliementhart R, Scholten ET et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1332-1341
141. Callister ME, Baldwin DR, Akram AR, Barnard S, Cane P, Draffan J et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax* 2015;70 Suppl 2:ii1-ii54.
142. Xu DM, Gietema H, de Koning H, Vernhout R, Nackaerts K, Prokop M et al. Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial. *Lung Cancer* 2006;54(2):177-184.
143. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-383.
144. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47(11):1245-1251.
145. Caicoya M, Mirón JA. Cáncer de pulmón y tabaco en Asturias. Un estudio de casos y controles. *Gac Sanit.*2003;17(3):226-30.
146. Chen X, Gorlov IP, Merriman KW, Weng SF, Foy M, Keener G et al. Association of smoking with tumor size at diagnosis in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2011; 74(3):378-83.
147. Alonso-Fernández MA, García-Clemente M, Escudero-Bueno C; Grupo ASTURPAR (Sociedad Asturiana de Patología del Aparato Respiratorio) del Cáncer del Pulmón (GACP). Características del carcinoma broncopulmonar en una región del norte de España. *Arch Bronconeumol* 2005; 41(9): 478-483.
148. Escuin JS. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales. *Arch Bronconeumol* 2009; 45(7):341-348.

149. Newcomb PA, Carbone PP. The health consequences of smoking. *Cancer. Med Clin North Am* 1992;76(2):305-31.
150. Abal Arca J, Parente Lamelas I, Almazán Ortega R, Blanco Pérez J, Toubes Navarro ME, Marcos Velázquez P. Cáncer de pulmón y EPOC: una asociación frecuente. *Arch Bronconeumol* 2009; 45(10):502-7.
151. Sanchez-Salcedo P, Berto J, de-Torres JP, Campo A, Alcaide AB, Bastarrika G. Cribado de cáncer de pulmón: catorce años de experiencia del Programa Internacional de Detección Precoz de Cáncer de Pulmón con TBDR de Pamplona (P-IELCAP). *Arch Bronconeumol* 2015;51(4):169-176.
152. González-Barcala FJ, Falagán JA, García-Prim JM, Valdés L, Carreira JM, Puga A et al. Cáncer de pulmón en el área sanitaria de Pontevedra: incidencia, presentación clínica y supervivencia. *An Sist Sanit Navar* 2013 6;36(2):217-27.
153. Santos Ventura I, González Ruiz JM, Torracchi AM, Arcos Cabrera DA, López Zubizarreta M, Fernández Nuñez C et al. Incidencia de EPOC y enfisema en una consulta de diagnóstico rápido de cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol* 2014;50 (Suppl):147.
154. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med.* 1986; 105(4):503-7.
155. Villamil Cajoto I, García Prim JM, González Barcala FJ, Pose Reino A, Paredes Vila S, Calvo Alvarez U et al. Motivo de consulta en el diagnóstico de cáncer de pulmón. Revisión de 481 casos. *Rev Clin Esp* 2009;209(2):67-72.
156. Francisci S, Minicozzi P, Pierannunzio D, Ardanaz E, Eberle A, Grimsrud TK et al. Survival patterns in lung and pleural cancer in Europe 1999-2007: Results from the EURO CARE-5 study. *Eur J Cáncer* 2015; 51(15):2242-2253.
157. De Cos JS, Miravet L, Abal J, Núñez A, Muñoz FJ, García L et al. Lung cancer survival in Spain: a prospective, multiregional study. *Lung Cancer* 2008;59(2):246-54.
158. Bastarrika G, Pueyo J, Bergaz F, Cano D, Vivas I, Zulueta J. La radiología y la detección precoz del cáncer de pulmón: evolución histórica. *Radiología* 2003;45(1):1-5.

159. Lam DC, Girard L, Ramirez R, Chau WS, Suen WS, Sheridan S et al. Expression of nicotinic acetylcholine receptor subunit genes in non-small cell lung cancer reveals differences between smokers and nonsmokers. *Cancer Res* 2007;67(10):4638-47.
160. Gruber MP, Coldren CD, Woolum MD, Cosgrove GP, Zeng C, Barón AE et al. Human lung project: evaluating variance of gene expression in the human lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006;35(1):65-71.
161. Paraschiv B, Diaconu CC, Toma CL, Bogdan MA. Paraneoplastic syndromes: the way to an early diagnosis of lung cancer. *Pneumologia* 2015; 64(2):14-9.
162. Thun MJ, Hannan LM, Adams-Campbell LL, Boffetta P, Buring JE, Feskanich D et al. Lung cancer occurrence in never-smokers: an analysis of 13 cohorts and 22 cancer registry studies. *PLoS Med* 2008; 5(9):e185.
163. McCarthy WJ, Meza R, Jeon J, Moolgavkar SH. Lung cancer in never smokers: epidemiology and risk prediction models. *Risk Anal* 2012;32(Suppl 1):S69-84.
164. Fintelmann FJ, Bernheim A, Digumarthy SR, Lennes IT, Kalra MK, Gilman MD et al. The 10 Pillars of Lung Cancer Screening: Rationale and Logistics of a Lung Cancer Screening Program. *Radiographics* 2015;35(7):1893-1908.